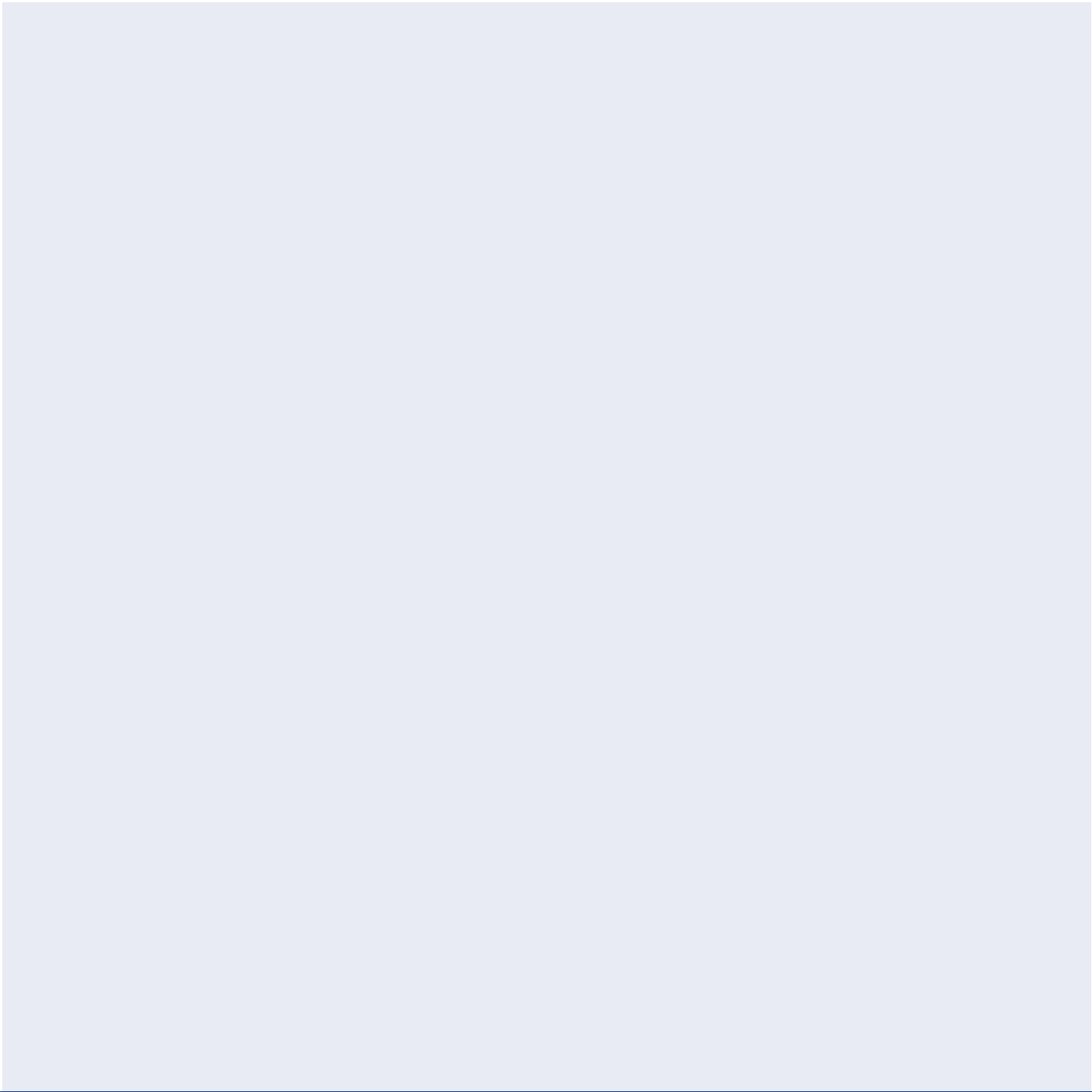


Prof.dr. H. Pijl

In het land van bitterbal en boterkoek.



Universiteit Leiden



In het land van bitterbal en boterkoek.

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. H. Pijl

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de
diabetologie, in het bijzonder
de neuro-endocriene regulatie van diabetes en overgewicht
aan de Universiteit Leiden
op dinsdag 15 april 2008.



Universiteit Leiden

Mijnheer de rector magnificus, waarde toehoorders,

Anderhalf jaar geleden, bezocht een bezorgde patiënt onze opleidingskliniek. Het was een man van 48 jaar, die 25 kilogram was aangekomen sinds hij enkele jaren terug gestopt was met sporten. Hij had dorst en plaste meer dan anders. Zijn huisarts stelde vast, dat de concentraties van suiker, cholesterol en andere vetten in zijn bloed veel te hoog waren. Nader onderzoek bij ons in de kliniek wees uit, dat patiënt suikerziekte had, dat zijn bloeddruk was verhoogd, dat de lever ontstoken was en het hart niet goed meer werkte, omdat beide organen vervet waren. Patiënt had door al deze afwijkingen een 10 maal verhoogde kans op een hartinfarct.

Hij is niet de enige. Ons lichaamsgewicht is de laatste 50 jaar sterk toegenomen. De body mass index is een maat voor gewicht naar lengte, die gebruikt wordt om het risico op ziekte in te schatten. U kunt uw eigen index uitrekenen door uw gewicht in kilogrammen te delen door uw lengte in meters in het kwadraat. Tussen de 20 en 25 kg/m² is gezond. Op dit moment, heeft de helft van de volwassen bevolking in Nederland een hogere body mass index. Dan neemt het risico op ziekte exponentieel toe. Overgewicht verhoogt de kans op diabetes, hart- en vaatziekte, en verschillende vormen van kanker. Ons land telt ruim 600.000 diabetes patiënten, van wie 90% type 2 diabetes heeft, het type dat sterk met overgewicht samenhangt^a. Wanneer ik in het kader van dit verhaal over diabetes spreek, bedoel ik dit type, vroeger ook wel ouderdomsdiabetes genoemd. Die term is nu achterhaald, omdat tegenwoordig zelfs kinderen type 2 diabetes krijgen. Diabetes leidt vaak tot ernstige complicaties en verlies van kwaliteit van leven. Het baart dus veel zorg dat het aantal patiënten explosief toeneemt. De Wereld Gezondheids Organisatie schat dat nu 1,6 miljard mensen in de wereld

te zwaar zijn, en dat dit aantal in 10 jaar zal stijgen naar 2,3 miljard. 180 miljoen mensen hebben diabetes, en dat aantal stijgt naar 350 miljoen in 2030^b. Op dit moment al, sterven wereldwijd meer mensen aan de gevolgen van overvoeding dan aan ondervoeding^c. Hoe is het zo ver gekomen? Hoe zijn we met z'n allen beland in een wereld, waarin meer dan de helft van de mensen zo zwaar is, dat dat slecht is voor de gezondheid? In de komende 40 minuten, zal ik proberen op die vraag een antwoord te geven. Ik denk dat wij niet gemaakt zijn voor de wereld die we zelf hebben gecreëerd. Die constatering heeft belangrijke gevolgen voor de maatregelen die nodig zijn om het probleem aan te pakken. Om mijn stelling te onderbouwen, neem ik u 7 miljoen jaar mee terug in de geschiedenis.

In die tijd leefden onze voorouders in Afrika. In kleine groepen van 10-20 mensen, waarschijnlijk allemaal familie, verzamelden ze fruit en planten². De voeding was rijk aan koolhydraten, vezels en vitamines, en bevatte relatief weinig eiwit en vet. Het kostte veel energie om voldoende voedsel bijeen te krijgen. Bewaren van voedsel was niet aan de orde: we moesten elke dag opnieuw zoeken. Na verloop van tijd was het territorium leeg. Dan moesten we verkassen. De seizoenen hadden grote invloed op de beschikbaarheid van voedsel.

Ongeveer 3 miljoen jaar terug, veranderde het klimaat op aarde drastisch: het werd warmer en droger. Bossen maakten plaats voor grasland. Het verzamelen van planten werd moeilijker. Onze voorouders zwermden uit, op zoek naar ander voedsel. Er zijn veel archeologische en antropologische aanwijzingen, dat zij die zich vestigden in waterrijke gebieden het beste af waren^{3,4}. Daar was gemakkelijk verteerbaar en calorierijk voedsel in overvloed. Vanaf dat moment, bestond de helft van het dieet van homo erectus uit vissen, schelpdieren en kleine amfibieën. Daarmee veranderde de samenstelling van onze

voeding duidelijk: aten we voorheen overwegend koolhydraten, nu deden eiwit en vetzuren hun intrede. Ons nieuwe dieet was bovendien erg energierijk. Deze verandering van spijs is van cruciaal belang geweest voor onze verdere geschiedenis, omdat zij de ontwikkeling van ons brein mogelijk maakte. De hersenen bestaan voor 60% uit vet. Voeding die rijk is aan essentiële vetzuren is dus voorwaarde voor ontwikkeling en onderhoud van het brein. Bovendien verbruiken de hersenen maar liefst 20% van al onze energie. Energierijke voeding is een voorwaarde om aan die enorme behoefte te voldoen. Vanaf het moment dat ons dieet veranderde, verdriedubbelde de inhoud van onze hersenen in korte tijd⁵. Met die bagage, konden wij ons ontwikkelen tot sociale wezens, die gereedschappen gingen gebruiken om roofdieren te weren en voedsel te verzamelen. Daarmee werd overleving waarschijnlijker en breidde de populatie zich uit. Wij hebben miljoenen jaren gefloreerd als jager-verzamelaars. Ons dieet was erg gevarieerd, bevatte veel eiwit, onverzadigd vet en vitamines, en moest met grote fysieke inspanning dagelijks verzameld worden. Recent onderzoek wijst uit, dat overgewicht, diabetes en hart- en vaatziekte, vrijwel niet voorkomen onder jager-verzamelaars, die tot voor kort nog op alle continenten leefden⁶.

Vanaf ongeveer 1 miljoen jaar geleden trok homo erectus vanuit Afrika de wereld over. Zuidoost Azië werd het eerst bevolkt, 500.000 jaar later volgde Europa. Weer 450.000 jaar later trokken mensen naar Australië, het Noorden van China, en via de Beringstraat vervolgens naar Noord- en Zuid Amerika⁷. 10.000 jaar geleden voltrekt zich dan een tweede revolutie, die van doorslaggevend belang is geweest voor de toestand van onze wereld. In de vruchtbare driehoek, het gebied van de Eufraat en de Tigris in de regio Irak, Syrië en Turkije, werden voor het eerst planten en dieren gedomesticeerd: de geboorte van de landbouw. In de loop

van enkele duizenden jaren daarna, zijn er vergelijkbare ontwikkelingen op 8 andere plaatsen in de wereld. De landbouw bracht enorme biologische, economische en culturele voordelen. In de eerste plaats bood zij relatief veel zekerheid over de beschikbaarheid van voedsel. Ten tweede konden mensen zich op één plaats vestigen. Dat maakte de verzorging en bescherming van kinderen en vrouwen, de fysiek meest kwetsbaren, een stuk gemakkelijker. Ten derde werd technische en sociale specialisatie mogelijk: enkele boeren konden grote groepen mensen van voedsel voorzien, zodat anderen zich konden richten op innovatie, bescherming van de groep en conflictbeheersing. De landbouw maakte op deze manier mogelijk, dat mensen in steeds grotere groepen gingen samenleven, en uiteindelijk tot politieke organisatie kwamen. Groepen werden stammen, en stammen werden staten. Het aantal mensen op aarde groeide van ongeveer 5 miljoen in 8000 v.Chr. naar 1 miljard in het jaar 1800 A.D.⁷. Echter, de komst van de landbouw veranderde de samenstelling ons dieet opnieuw. Vier graansoorten, maïs, rijst, tarwe en haver vormen sindsdien de basis van onze voeding: ze leveren nu samen de helft van de wereldvoedselenergie⁸. Granen werden tot aan de landbouwrevolutie vrijwel niet door mensen geconsumeerd. Tegelijkertijd zijn wij minder groente en fruit gaan eten. De vleesconsumptie nam af. Gedomesticeerde dieren zijn bovendien vetter dan wilde, en hun vet bevat voornamelijk verzadigde vetzuren, waarvan we nu denken dat ze ongezond voor ons zijn. Ons dieet werd dus minder gevarieerd, met minder eiwit, mineralen en vitamines, en meer verzadigd vet. De primitieve landbouw verzekerde allerminst continue beschikbaarheid van voedsel voor iedereen. Vooral kinderen overleden nog vaak van de honger. Er zijn dan ook veel antropologische aanwijzingen, dat de komst van de landbouw niet goed was voor onze gezondheid: lichaamslengte

en levensduur namen af, botontkalking, rachitis en andere ziekten als gevolg van vitaminegebrek namen toe⁸. Overgewicht kwam sporadisch voor, vooral bij mensen uit de hoogste sociale klassen, die vaak relatief vrijelijk over voedsel konden beschikken.

Ongeveer 200 jaar geleden voltrok zich een derde revolutie, die de wereld heeft gemaakt tot wat die nu is. De Industriële Revolutie verbreidde zich in de 19^e eeuw vanuit het Verenigd Koninkrijk over Europa en het Noorden van de Verenigde Staten. Het effect op onze samenleving was enorm. De wereldbevolking verzeenvooudigde^d, en het wereldwijde bruto nationaal product per capita vertienvooudigde^e. Wat bepaalde het succes van de Industriële Revolutie? Ten eerste bracht zij gemotoriseerde arbeid. Voor de landbouw betekende dat, dat de productie verveelvoudigd kon worden. Bovendien werden technieken ontwikkeld om gewassen tegen ongedierte te beschermen en voedsel veilig te bewaren. Door deze ontwikkelingen kwam voedsel, voor het eerst in de geschiedenis, continu ter beschikking van iedereen. Dit is vermoedelijk de belangrijkste reden, dat de kans dat kinderen voor hun vijfde levensjaar overlijden, duizend maal kleiner werd. De gemiddelde levensverwachting verdubbelde, van minder dan 45 jaar in 1850 tot ongeveer 80 nu⁹. De enorme bevolkingsgroei, en de steeds afnemende noodzaak om mensen in te zetten voor landarbeid, maakte ruimte voor spectaculaire ontwikkeling van technische know how. Belangrijke deelgebieden van kennisontwikkeling zijn hygiëne en medische wetenschap, die samen zorgden voor sterke afname van de sterfte door infecties.

De Industriële Revolutie heeft echter ook problemen gebracht. Gemotoriseerd vervoer minimaliseert de noodzaak voor mensen om te bewegen. Kort geleden nog, in evolutionaire termen, was elke dag noeste arbeid nodig om voldoende

voedsel te verzamelen. De huidige wereldburger kan één keer per week met de auto naar de supermarkt, om 2 maal te veel voeding in te slaan. De landbouw richt zich nu vooral op maximalisatie van productie. Met de teelt van sterke gewassen is echter de voedingswaarde achteruit gegaan, in termen van vitaminen en vetzuren¹⁰. Kennisontwikkeling op het gebied van voeding bracht de voedingsindustrie, die producten ging maken die nooit in de geschiedenis door mensen zijn gegeten. Geraffineerde suikers en zogenaamde transvetzuren zijn bekende voorbeelden. De jaarlijkse consumptie van suiker per hoofd van de bevolking is in Engeland sinds 1815 vertienvooudigd tot meer dan 70 kg⁸. In de Verenigde Staten steeg de jaarlijkse productie van blikjes frisdrank van minder dan 100 per capita in 1947 tot meer dan 600 nu. Nota bene: het gaat hier uitsluitend over blikjes, zoals u weet worden er ook flessen verkocht. Wist u dat er in ons land per jaar 350 miljoen kroketten en 600 miljoen frikadellen over de toonbank gaan¹¹? De voedingsindustrie spendeert alleen al in de Verenigde Staten 30 miljard dollar per jaar aan reclame. Daarmee marginaliseert het alle andere takken van industrie¹². 17.000 nieuwe voedingsproducten worden elk jaar op de Amerikaanse markt geïntroduceerd¹⁰. 70% van de voeding in de Verenigde Staten bestaat uit granen, zuivelproducten en geraffineerde suikers en vetten, voedingsmiddelen die we nooit eerder hebben geconsumeerd¹³. Het moet ons aan het denken zetten, dat de inhoud van ons brein, voor het eerst in onze geschiedenis, lijkt af te nemen⁵.

Opslag van vet was altijd essentieel voor overleving, want weefsels hebben voortdurend brandstof nodig. Voedselschaarste leidt daarom onvermijdelijk tot de dood, wanneer er geen reserve aan boord is. In de tegenwoordige tijd is er nooit meer voedselschaarste, althans niet in landen met een hoge graad van “ontwikkeling”. Bovendien hoeven

we ons nergens meer fysiek voor in te spannen. We kunnen intuïtief wel begrijpen, dat dit overgewicht in de hand werkt. Een blik op de kaart van de Wereld Gezondheids Organisatie, bevestigt dat het probleem uitsluitend bestaat in gebieden met een hoge ontwikkelingsgraad^f. Het is dus duidelijk, dat onze “westerse” omgeving een grote rol speelt in het ontstaan van overgewicht. Er zijn echter nog twee belangrijke vragen die beantwoord moeten worden, voordat we toekomen aan potentiële oplossingen. In de eerste plaats: waarom is eigenlijk niet iedereen veel te zwaar vandaag de dag? Ten tweede: waarom hangt overgewicht zo sterk samen met diabetes en andere chronische ziekten?

In de jaren ‘60 van de vorige eeuw signaleerde James Neel, een Amerikaanse geneticus, dat overgewicht vaak in families voorkomt. Hij postuleerde, dat genen een belangrijke rol moeten spelen in de ontwikkeling van deze aandoening⁴. Inmiddels weten wij dat hij gelijk had: lichaamsgewicht is voor 60-70% (nota bene!) genetisch bepaald⁵. Dat betekent dat genen dicteren of iemand wel of niet dik wordt in onze “westerse” omgeving. Dat is op het eerste gezicht merkwaardig, omdat overgewicht de fitheid en vruchtbaarheid van mensen vermindert. Waarom heeft de evolutie de genen die tot overgewicht leiden dan niet “weg geselecteerd”? Sterker nog: ontzettend veel mensen dragen die genen kennelijk bij zich, het lijkt dus alsof de evolutie tot positieve selectie heeft geleid. Hoe kan dat? Neel redeneerde dat de genen die nu tot overgewicht leiden vroeger een voordeel moeten hebben gehad. Hij stelde, dat ons genoom zich in de loop van miljoenen jaren heeft ingesteld op wisselende beschikbaarheid van voedsel. Genen die leiden tot efficiënte opslag van energie in tijden van overvloed, brachten voordeel in tijden van schaarste. Welke genen zijn dat dan?

Mensen hebben op hun 70^{ste} al gauw 15.000 kg voedsel

achter de kiezen. In dat licht is ons lichaamsgewicht eigenlijk opmerkelijk stabiel. In de jaren vijftig van de vorige eeuw, postuleerde de fysioloog Richard Keeseey, dat de vetmassa binnen bepaalde grenzen wordt gereguleerd, net als vele andere lichaamsfuncties. Waarom is dat nuttig? Het mag duidelijk zijn waarom het belangrijk is dat onze vetmassa niet onder een zekere grens daalt. Verlies van vetmassa dreigde vroeger voortdurend. De evolutie bewapende ons daarom met een onwaarschijnlijk krachtig en complex biologisch systeem om ons daartegen te beschermen. Omgekeerd is te veel vet slecht, omdat het de mobiliteit beperkt. Het wordt dan moeilijk om aan roofdieren te ontkomen, en voedsel te verzamelen. Echter, wij ontwikkelden sociale en technische hulpmiddelen voor deze primaire levensbehoeften. Bescherming tegen toename van de vetvoorraad was vanaf dat moment veel minder nodig. Het systeem dat onze vetmassa controleert paste zich aan. Ruimere vetopslag werd mogelijk, wat overleving in tijden van schaarste bevorderde. Dus, de evolutie gaf ons oorspronkelijk uiterst krachtige genen die de vetvoorraad binnen zekere grenzen reguleren. De bovengrens wordt echter sinds enkele miljoenen jaren veel minder goed bewaakt dan de ondergrens. Dat is geen probleem, zo lang er geen westerse leefomgeving is. Inzicht in het complexe netwerk dat onze vetmassa controleert, is essentieel voor een goed begrip van de biologische oorzaken van overgewicht en diabetes. Daarom heeft het mijn speciale aandacht. Nu wordt het lastig. Gaat u er dus nog maar eens goed voor zitten op uw heerlijke houten bankje. Vetmassa is de resultante van het verschil tussen energie-inname en verbruik. Waaraan verbruiken we onze energie? Natuurlijk aan beweging, maar ook aan allerlei processen die continu gaande zijn in ons lichaam: hartslag, ademhaling, chemische reacties en warmteproductie. De evolutie heeft ons energieverbruik standaard zuinig afgesteld, en we kregen een sterke drang om

te eten¹⁸. Als we dan wat eten, neemt de eetlust af. Tegelijkertijd gaan we meer warmte produceren, om extra energie te verbruiken, met de bedoeling de bovengrens van onze vetmassa niet te overschrijden. Na langduriger overvoeding gaan we zelfs meer bewegen, met hetzelfde doel¹⁹. Dat komt allemaal door een netwerk van signalen, die na het eten worden gemaakt door vetcellen, darmen, alvleesklier en zenuwstelsel²⁰. Die signalen informeren de hersenen dat er voedsel aan boord is. Het brein integreert alles, remt vervolgens de eetlust en stimuleert de warmteproductie. Wanneer de signalen enige tijd na de maaltijd afnemen, krijgt onze behoefte aan eten weer de overhand, en schakelt het energieverbruik terug naar de zuinige stand. Er zijn heel veel stoffen bij dit proces betrokken. Het systeem is uiterst complex, en we begrijpen steeds beter waarom: complexe biologische netwerken kunnen heel goed adapteren²¹. Dat is essentieel voor overleving in sterk wisselende omstandigheden. Een netwerk van interacties tussen verschillende weefsels en de hersenen controleert dus onze energiebalans. Daarmee reguleert het onze vetvoorraad binnen bepaalde grenzen. Zoals gezegd, is het de laatste paar miljoen jaar minder nodig de bovengrens te bewaken. Sterker nog, méér vet heeft overlevingsvoordeel in tijden van schaarste. De evolutie paste daarom de verdediging van de bovengrens aan: zij selecteerde genen die maken dat voedselinname minder effect heeft op eetlust en warmteproductie. Hoe werkt dat? Overvoeding maakt de hersenen van sommige muizen minder gevoelig voor de signalen die aangeven dat er voedsel aan boord is. Daardoor eten ze meer, verbranden ze minder en worden ze dik²². Muizen eten van nature voornamelijk koolhydraten, net zoals wij oorspronkelijk deden. Onnatuurlijke voeding, verzadigd vet, maakt hun hersenen extra ongevoelig. Al sinds een paar jaar werd vermoed, dat de hersenen van mensen met overgewicht ook minder gevoelig

zijn voor de signalen die na een maaltijd worden gemaakt²³. Jeroen van der Grond van de afdeling radiologie uit ons ziekenhuis, ontwikkelde een strategie om de hersenactiviteit van mensen na inname van voeding te meten²⁴. Van zijn werk wisten we, dat de hersenen van gezonde mensen heel snel reageren op suikerinname. Kort geleden lieten wij samen zien, dat de hersenen van mensen met overgewicht en diabetes dat in het geheel niet doen²⁵. Na een korte periode van strenge caloriebeperking, reageert het brein van deze patiënten weer volstrekt normaal. Wij denken nu, dat overvoeding het brein van sommige mensen ongevoelig maakt voor de signalen die aangeven dat er gegeten is. De hersenen passen dan eetlust en warmteproductie niet aan. Dat kan uiteraard sterk bijdragen aan, of zelfs de belangrijkste oorzaak zijn van, het overgewicht van deze patiënten. Zoals we zo dadelijk zullen zien, kan zelfs hun diabetes hierdoor verklaard worden. Genen bepalen waarschijnlijk bij wie overvoeding dat effect wel heeft, en bij wie niet. De komende jaren staan we voor grote uitdagingen. Er zijn er minstens drie. Ten eerste zullen we moeten uitzoeken hoe het netwerk door de evolutie is aangepast. We bespraken eerder, dat het gaat om uiterst complexe interacties tussen verschillende weefsels en het brein. Identificatie van aangrijpingspunten voor medicamenteuze interventie is essentieel. Ten tweede moeten we kijken of er specifieke componenten in onze voeding zijn die het brein extra ongevoelig maken. Bij muizen en ratten lijkt dat het geval voor verzadigde vetten. Wellicht hebben geraffineerde suikers of verzadigde vetten bij sommigen van ons hetzelfde effect. Zoals gezegd, eten we de laatste jaren anders dan ooit te voren. Er zijn aanwijzingen, dat het systeem niet goed is ingesteld op consumptie van “nieuwe” voeding, zoals geraffineerde fructose en verzadigd vet. Deze voedingsmiddelen worden simpelweg niet als zodanig herkend, waarschijnlijk omdat we ze tot voor

kort nooit aten. Ten derde zullen we moeten bepalen welke genen, in interactie met voeding, tot ongevoeligheid van de hersenen leiden. De beantwoording van vragen als deze is van essentieel belang voor het ontwerp van effectieve behandeling van overgewicht en diabetes. De leerstoel waar ik vanaf vandaag voor sta, past volledig in dit kader en is uniek in Nederland.

Waarom gaat overgewicht zo vaak gepaard met diabetes? Om die vraag te beantwoorden, maak ik een kort uitstapje naar wat diabetes is, en ik heb het nog steeds over type 2. Mensen met diabetes zijn ongevoelig voor de effecten van het hormoon insuline. Overgewicht gaat heel vaak samen met ongevoeligheid voor insuline, of insuline resistentie. Waarom is dat? Het antwoord op deze vraag is de Heilige Graal van het diabetesonderzoek, waar al jaren naar wordt gezocht door wetenschappers uit de hele wereld. Mijn naam zou dus Jozef van Arimathea zijn als ik het u zou kunnen vertellen. Ik wil echter wel proberen het in evolutionaire kaders te plaatsen. De voedselinname en de vetvoorraad van zoogdieren in het wild, variëren zonder uitzondering met de seizoenen: in de zomer wordt veel gegeten, en wordt de vetvoorraad opgebouwd, ter voorbereiding op de voedselschaarste in de winter. Zoals we al zagen, maakt ruime voedselinname het brein ongevoelig voor de signalen die aangeven dat er gegeten is. Ons eigen werk van de afgelopen jaren heeft laten zien, dat die signalen, naast hun effect op eetlust en warmteproductie, de werking van insuline versterken^{26, 27}. Wanneer het brein ongevoelig wordt voor die signalen, kan insuline dus haar werk niet goed doen²⁸. Daarnaast produceert het in de zomer opgebouwde vetweefsel allerlei stoffen die het lichaam minder gevoelig maken voor insuline²⁹. Zo leiden ruime voedselinname en vetstapeling tot insuline resistentie. Insuline stimuleert de opname van suiker vanuit het bloed in de weefsels. Wanneer insuline haar

werk niet doet, wordt glucose niet opgenomen in die weefsels. Het blijft dan in het bloed, beschikbaar voor gebruik door de hersenen. Dat is belangrijk in tijden van voedselschaarste, omdat de hersenen alleen glucose kunnen verbranden. Alle glucose kan dus in de winter door de hersenen worden gebruikt, omdat overvoeding en vetweefsel er voor zorgen dat andere weefsels geen glucose meer opnemen. In de loop van de winter aten we minder en nam de vetvoorraad af, simpelweg omdat er weinig voedsel was. Daarmee nam de gevoeligheid voor insuline weer toe. Overvoeding en vetstapeling gaan dus denk ik samen met insuline resistentie, omdat de combinatie de optimale voorbereiding op de winter vormde. Er zijn mensen die geloven dat insuline resistentie niets anders is dan een ziekelijk neveneffect van overvoeding. Ik denk dat zij, in de voetsporen van Parsifal, een verkeerde weg kiezen op zoek naar de Graal. Het belangrijkste argument dat ik daarvoor heb, is het feit dat niet iedereen met overgewicht insuline resistent wordt of diabetes krijgt. We weten heel goed, dat genen bepalen of dat wel of niet gebeurt³⁰. De evolutie heeft geen genen voortgebracht die predisponeren voor een ziekelijk proces. Ook aan ongevoeligheid voor insuline moeten daarom ooit voordelen verbonden zijn geweest.

We hebben nu gezien hoe de hersenen zich ontwikkelden tot de kapitein op het schip van ons leven. Hun snelle groei maakte twee belangrijke revoluties mogelijk, die ons hebben gebracht waar we nu zijn: in het land van bitterbal en boterkoek. Het brein controleert de energiebalans en regelt de vetmassa tussen zekere grenzen. Dit systeem staat onder sterke genetische controle. De laatste paar miljoen jaar verruimde de evolutie de bovengrens voor de vetmassa. Zij selecteerde genen die de hersenen ongevoelig maken voor signalen dat er voedsel aan boord is. Daardoor worden eetlust en warmteproductie niet aangepast, en kan er veel energie worden

opgeslagen. Bovendien wordt het lichaam insuline resistent, om de hersenen van glucose te voorzien. Die condities verhogen de kans op overleving in tijden van voedselschaarste. Tegenwoordig hebben mensen met deze genen een probleem: permanente overvloed leidt juist bij hen tot ongebreidelde vetstapeling, insuline resistentie en diabetes. Het is belangrijk dat we ons realiseren dat onze huidige samenleving is geboren uit de primaire biologische behoefte onze energievoorraden veilig te stellen. De ironie wil, dat we met behulp van de ongekende cognitieve eigenschappen van ons brein tot de ultieme vervulling van die behoefte zijn gekomen, maar dat velen van ons daarop genetisch totaal niet zijn voorbereid. Hoe nu verder?

10 Eerst terug naar onze patiënt. Ik vertelde u dat hij 25 kg was aangekomen, dat zijn lever en hart vervet waren en dat hij hoge bloeddruk en diabetes had: het prototype van de genetisch onvoorbereide mens, overvallen door de vooruitgang. Hij besloot zijn calorie-inname streng te beperken en te gaan sporten. Nu, anderhalf jaar later, is hij 23 kilogram afgevallen, zijn lever en hart vrijwel vetvrij, is zijn bloeddruk genormaliseerd en zijn diabetes volledig verdwenen. En daar is geen medicament aan te pas gekomen. Dames en heren, fysieke activiteit en beperking van calorie-inname brengen ons terug naar onze evolutionaire wortels. De combinatie is de effectiefste, veiligste en goedkoopste manier om de huidige epidemie van overgewicht en diabetes aan te pakken. Het is echter voor het overgrote deel van de mensheid onmogelijk om zich te conformeren aan deze leefstijl in de huidige habitat. Dat mag ons absoluut niet verbazen, in het licht van de uiterst krachtige biologische drive die de evolutie ons heeft meegegeven om voedsel te verzamelen en zuinig met energie om te gaan. Het is mijns inziens een illusie dat onze cognitie het hier kan winnen van onze genen. Dat is ongeveer

hetzelfde als mensen vertellen dat seks slecht is voor de gezondheid, en verwachten dat ze er dan mee ophouden. Een wijdverbreid en hardnekkig misverstand zegt, dat gebrek aan wilskracht ten grondslag ligt aan overgewicht. Met wilskracht overwin je echter geen biologisch systeem, dat in miljoenen jaren is geperfectioneerd. Ergo, wij kunnen 2 dingen doen om het hoofd te bieden aan de epidemie. Ten eerste kunnen we proberen de omgeving zo te veranderen, dat iedereen gedwongen wordt verstandig te eten en meer te bewegen. Ten tweede kunnen we trachten te interveniëren in het biologische systeem dat onze vetmassa controleert.

Wat is nodig aan verandering in onze omgeving en hoe zouden we dat kunnen realiseren? Overgewicht ontstaat doorgaans na langdurige, maar relatief geringe verstoring van de energiebalans. Slechts relatief kleine veranderingen lijken dan ook nodig³¹, om ten minste de groei uit het probleem te halen. Het gemiddelde gewicht van de Amerikaanse bevolking tussen 20 en 40 jaar steeg in de jaren '90 met 1 kg per jaar. Om dat te voorkómen, is een beperking van 100 kcal per dag nodig, equivalent aan 3 hapjes van een Big Mac of een half blikje frisdrank. Het alternatief is anderhalve kilometer wandelen. Voorlichting over voeding en fysieke activiteit alléén, sorteert echt onvoldoende effect, om redenen die al besproken zijn. Ik ben ervan overtuigd, dat mensen moeten worden gedwongen gezonde keuzes te maken. Ik denk ook dat dat kan, zonder dat we ongelukkig worden of honger moeten lijden. Er zijn sprekende voorbeelden. Een patiënt van mijn polikliniek kampte al jaren met overgewicht en diabetes. Enkele maanden terug kwam hij op controle en was 9 kilogram afgevallen in een half jaar. Hij vertelde dat de directie van de school waar hij werkt had besloten “ongezonde” voedingsmiddelen uit de kantine te weren. Patiënt gebruikt dagelijks de lunch in die kantine, en verloor 9 kg door simpelweg te eten

wat de pot schaft. Hij verzekerde mij dat hij geen andere inspanningen had geleverd. Ander voorbeeld. In Colorado maken Amerikanen gemiddeld 6558 stappen per dag. 16% van de mensen heeft daar een body mass index boven de 30 kg/m². In Tennessee worden 2000 stappen minder gemaakt, en ligt het percentage mensen met overgewicht 10% hoger³². Deze getallen suggereren, dat de leefomgeving in Colorado noopt tot meer inspanning, en dat dat samengaat met minder overgewicht. Heel interessant werk van de groep van Willem van Mechelen, verbonden aan de Vrije Universiteit, suggereert hetzelfde. 7,8% van de bevolking in de Amsterdamse stadswijk Boerhaave is veel te zwaar, in de buitenwijk de Punt is dat percentage 21, bijna 3x zo hoog⁸. In de Punt is veel meer ruimte om auto's te parkeren, en zijn mensen ook geneigd die auto te gebruiken, omdat voorzieningen niet in de buurt zijn. Het is in mijn ogen van groot belang, dat de relatie tussen stadsstructuur en gewicht grondig wordt onderzocht. De broodnodige maatregelen zijn per definitie impopulair. We hebben onze omgeving niet voor niets gemaakt tot wat die nu is: gericht op maximalisatie van vetopslag. We kunnen denken aan drastische beperking van het aantal liften en roltrappen, ook als gebouwen 20 verdiepingen hoog zijn. Wellicht moet het vervoer per auto in de stad alleen bij uitzondering mogelijk gemaakt worden. Er zal heel kritisch moeten worden gekeken naar de producten van de voedingsindustrie. Ik realiseer mij goed dat dit soort interventies enorme impact op onze samenleving zouden hebben. Willen we echter onze apert ongezonde leefstijl verbeteren, dan kan dat niet anders dan met drastische maatregelen, die in eerste instantie erg ongemakkelijk zijn. Architecten, stadsplanologen, sociologen, voedingskundigen, vertegenwoordigers van de industrie en politici, moeten samen komen tot een grootschalig plan van aanpak. Ik ben dan ook erg gelukkig met de formatie van

gremia als het Convenant Overgewicht, waarin professionals van verschillende discipline spreken over preventie van overgewicht en diabetes. Hun daadkracht zal bepalend zijn voor de toekomst van onze gezondheid.

Wat kunnen we doen aan behandeling? En welke rol kunnen academisch medische centra spelen? De patiënt waar ik mijn verhaal mee begon, illustreert hoe effectief beperking van voedselinname en stimulatie van fysieke inspanning zijn. Dat blijkt echter voor het overgrote deel van de patiënten onmogelijk in de huidige maatschappelijke context, om redenen die uitgebreid ter sprake zijn geweest. We gebruiken dus medicamenten. Die hebben echter vaak zelfs niet bij benadering het effect dat nodig is. Hoe komt dat? Zoals besproken, worden voedselinname, energieverbruik en insulinerwerking op elkaar afgestemd door een complex netwerk van stoffen. Overgewicht en diabetes ontwikkelen zich in onze moderne omgeving wanneer het netwerk daarvoor de ruimte biedt. Tegelijkertijd “beschermt” het netwerk ons uiterst effectief tegen gewichtsverlies en verbetering van insulinegevoeligheid. Daarbij zijn heel veel stoffen betrokken. We moeten overgewicht en diabetes daarom gaan beschouwen als systeemziekten. Het is veel te simpel om te denken dat beïnvloeding van slechts één element van het netwerk een belangrijk effect zal hebben. De complexiteit van het systeem maakt, dat het zich dan heel eenvoudig aanpast. Toch is dat precies wat bijna alle medicamenten doen. We zullen moeten zoeken naar manieren om het netwerk als geheel te manipuleren. Het zal u misschien verbazen dat een chirurgische ingreep op dit moment veruit de meest effectieve therapie is voor type 2 diabetes³³. Verkleining van de maag met omlegging van het eerste deel van de dunne darm geneest binnen 4 weken 70 tot 80% van de patiënten. De ingreep heeft enorme effecten op vele signalen die na een maaltijd door

de darm naar de hersenen worden gestuurd. Als zodanig, kan deze operatie dus model staan voor de ontwikkeling van nieuwe medicamenten. Hier ligt een veelbelovend wetenschappelijk terrein braak, dat geëxploreerd zou moeten worden door Academia en industrie samen. Het zal niet meevallen om medicijnen te ontwikkelen die voldoende effectief zijn en nog veilig ook. We hebben te maken met één van de krachtigste biologische systemen die we bij ons dragen. Recent geïntroduceerde geneesmiddelen, die de effecten van darmhormonen nabootsen, beloven echter veel en suggereren dat het wél kán.

Laat deze rede desalniettemin een pleidooi zijn voor intellectuele en financiële investering in preventie. Het is lastig verteerbaar, dat we enerzijds miljarden spenderen aan de introductie van tienduizenden nieuwe voedingsmiddelen, en anderzijds miljarden uitgeven aan geneesmiddelen die de gevolgen van het gebruik ervan bestrijden. Wij hollen met de geneeskunde achter de feiten aan. Ik ben er vast van overtuigd, dat wij ons bij het ontwerp van effectieve preventie- en behandelstrategieën moeten laten leiden door kennis van onze evolutie. Theodosius Dobzhansky, een van de grondleggers van de neo-Darwinistische evolutietheorie, stelde terecht dat “nothing in biology makes sense, except in the light of evolution”. De evolutie heeft ons gemaakt tot wat we zijn. Het zou van onnozele arrogantie getuigen als we de weerslag van miljoenen jaren van ontwikkeling naast ons neer zouden leggen. Laat de evolutie ons dus leiden op weg naar een gezonde toekomst.

Mijnheer de rector magnificus, dames en heren,
Aan het einde van mijn rede gekomen zou ik de gelegenheid te baat willen nemen om een aantal mensen te bedanken. Mensen zonder wie ik hier niet zou hebben gestaan.

Ik ben trots dat ik ben benoemd aan de oudste en beste Universiteit van Nederland, met een rijke geschiedenis in de geneeskunde. Ik ben trots dat ik mag werken in het Leids Universitair Medisch Centrum, waar wetenschap, patiëntenzorg en onderwijs maximaal worden gefaciliteerd. Ik wil het College van Bestuur van de Universiteit, en de Raad van Bestuur van het LUMC dan ook zeer hartelijk danken voor het in mij gestelde vertrouwen.

Hooggeleerde Meinders, beste Edo, ik weet nog dat je al in Arnhem tegen mij zei: “ik heb grootse plannen met je”. Welnu, hier sta ik dan. Jouw invloed op mijn professionele ontwikkeling is van onschatbare betekenis geweest. Ik dank je van harte voor alle mogelijkheden en inspiratie die je me in de loop der jaren hebt geboden.

Hoog- en zeer geleerde andere opleiders uit het voormalige Gemeente Ziekenhuis in Arnhem, de kliniek waar ik ben begonnen. Karl Brandt, Jan Werre, Rob van Leusen, Gerard van Berge Henegouwen en nog een korte periode Louis Verschoor. Ik ben erg blij dat jullie hier allemaal kunnen zijn. Jullie kliniek was heel bijzonder. Wetenschap stond hoog in het vaandel. Zonder jullie steun en stimulatie was ik nooit aan mijn proefschrift begonnen. Dank voor de fantastische tijd waarin ik met jullie mocht werken.

Hooggeleerde Romijn, beste Hans, het werk dat we de laatste jaren samen hebben gedaan vormt de grondslag van mijn benoeming. Je inspireert, en stuwt me met je enthousiasme naar ongekende hoogte. Je bescheiden manier van leiding geven, is essentieel voor de ontplooiing van anderen. Ik zie erg uit naar de komende jaren van samenwerking. Zeer veel dank.

Hooggeleerde Havekes, beste Louis, jij introduceerde me in de wereld van het dierexperiment. Ik ken geen basiswetenschapper die meer het contact met de kliniek entameert. We hebben heel veel geleerd de afgelopen jaren. Dank voor al je hulp en inspiratie.

Hoog- en zeer geleerde collegae van de afdeling Endocrinologie & Stofwisselingsziekte. Alberto Pereira, Jan Smit, Noortje van der Kleij, Neveen Hamdy, Herman Lemkes, Socrates Papapoulos, Clemens Löwik, Patrick Rensen, Peter Voshol, Chris van der Bent. Het is zoals Socrates het onlangs zo mooi verwoordde: succes in het werk is niet alleen persoonlijk. Zonder loyale collegae kom je nergens. Jullie zijn fantastisch en ik hoop nog jaren met jullie te mogen werken.

Diabeteszorg is een teamsport geworden. Ik prijs mij gelukkig dat ik met geweldige mensen in het team zit. De groep is inmiddels te groot om iedereen persoonlijk te bedanken voor de enorme inzet en saamhorigheid, die ons opstuwt naar de academische diabetespolikliniek van de toekomst. Mijn speciale waardering gaat uit naar Nathalie Masurel, voor de voortreffelijke manier waarop zij het team aanstuurt.

Alle promovendi die ik in de loop van de jaren heb mogen begeleiden: Arnout Toornvliet, Janneke Langendonk, Eveline van Dam, Madelon Buijs, Simon Kok, Petra Kok, Annemieke Heijboer, Anita van den Hoek, Solrun Vidarsdottir, Marieke Snel, Edwin Parlevliet, Judith de Leeuw, Claire Donjacour, Ahmad Azziz: dank voor al jullie werk en de inspirerende gesprekken over wetenschap.

Mijn ouders dan, wat ben ik ontzettend blij dat jullie vandaag allebei hier kunnen zijn. Het nest bepaalt de rest van ons leven. Jullie waren er altijd, zijn er nog steeds altijd, en jullie hebben mij maximaal gestimuleerd in mijn pogingen van mijn beperkte intellect het beste te maken. Jullie betekenis voor mijn leven kan niet worden overschat. Ik ben jullie eeuwig dankbaar

voor alles wat jullie voor me hebben gedaan.

Tot slot, Esther, mijn lieve vrouw. Je bent in heel veel opzichten mijn grote voorbeeld. Ik bewonder de manier waarop je in het leven staat en met je ziekte omgaat. Je bent mijn geheugen, de spil in mijn sociale leven, mijn persoonlijke styliste en mijn beste maatje in goede en slechte tijden. Je bent de vlam van mijn leven. Zonder jou had ik hier zeker niet gestaan. Ik heb gezegd.

Noten

- a www.rivm.nl, maart 2008
- b www.who.int, maart 2008
- c <http://faostat.fao.org>, maart 2008
- d <http://www.un.org/esa/population/publications/sixbillion/sixbilpart1.pdf>
- e http://www.ggd.net/maddison/Historical_Statistics/horizontal-file_03-2007.xls
- f www.who.int, maart 2008
- g <http://www.degezondewijk.nl/>

Referenties

1. Gardner G, Halweil B. Underfed and overfed: the global epidemic of malnutrition. Worldwatch paper no 150. 2000. Washington, DC, Worldwatch Institute.
2. Suwa G, Wood BA, White TD. Further analysis of mandibular molar crown and cusp areas in Pliocene and early Pleistocene hominids. *Am. J. Phys. Anthropol.* 93:407-26, 1994.
3. Broadhurst CL, Cunnane SC, Crawford MA. Rift Valley lake fish and shellfish provided brain-specific nutrition for early Homo. *Br. J. Nutr.* 79:3-21, 1998.
4. Gibbons A. American Association of Physical Anthropologists meeting. Humans' head start: new views of brain evolution. *Science* 296:835-7, 2002.
5. Cunnane SC, Crawford MA. Survival of the fattest: fat babies were the key to evolution of the large human brain. *Comp Biochem. Physiol A Mol. Integr. Physiol.* 136:17-26, 2003.
6. Diamond J. The double puzzle of diabetes. *Nature* 423:599-602, 2003.
7. Diamond J. 1999. *Guns, Germs and Steel*. New York: WW Norton & Company.
8. O'Keefe JH, Jr, Cordain L. Cardiovascular disease resulting from a diet and lifestyle at odds with our Paleolithic genome: how to become a 21st-century hunter-gatherer. *Mayo Clin. Proc.* 79:101-8, 2004.
9. Gage TB. Are modern environments really bad for us?: revisiting the demographic and epidemiologic transitions. *Am. J. Phys. Anthropol. Suppl.* 41:96-117, 2005.
10. Pollan M. 2008. *In Defence of Food*. London: Penguin Books.
11. Dagevos H., Munnichs G. 2007. De omvang van overgewicht: een omgevingsperspectief. In *De obesogene samenleving*, ed. Dagevos H, Munnichs G, Amsterdam: Amsterdam University Press.
12. Chopra M, Darnton-Hill I. Tobacco and obesity epidemics: not so different after all? *BMJ* 328:1558-60, 2004.
13. Cordain L, Miller JB, Eaton SB, Mann N, Holt SH, Speth JD. Plant-animal subsistence ratios and macronutrient energy estimations in worldwide hunter-gatherer diets. *Am. J. Clin. Nutr.* 71:682-92, 2000.
14. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am. J. Hum. Genet.* 14:353-62, 1962.

15. Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav. Genet.* 27:325-51, 1997.
16. Keesey RE. The body-weight set point. What can you tell your patients? *Postgrad. Med.* 83:114-2, 127, 1988.
17. Speakman JR. A nonadaptive scenario explaining the genetic predisposition to obesity: the “predation release” hypothesis. *Cell Metab.* 6:5-12, 2007.
18. Schwartz MW, Woods SC, Seeley RJ, Barsh GS, Baskin DG, Leibel RL. Is the energy homeostasis system inherently biased toward weight gain? *Diabetes* 52:232-8, 2003.
19. Levine JA, Eberhardt NL, Jensen MD. Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science* 283:212-4, 1999.
20. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 443:289-95, 2006.
21. Weiss JN, Yang L, Qu Z. Systems biology approaches to metabolic and cardiovascular disorders: network perspectives of cardiovascular metabolism. *J. Lipid Res.* 47:2355-66, 2006.
22. Kalra SP. Central leptin insufficiency syndrome: an interactive etiology for obesity, metabolic and neural diseases and for designing new therapeutic interventions. *Peptides* 29:127-38, 2008.
23. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 351:737-42, 1998.
24. Smeets PA, de GC, Stafleu A, van Osch MJ, van der GJ. Functional MRI of human hypothalamic responses following glucose ingestion. *Neuroimage.* 24:363-8, 2005.
25. Vidarsdottir S, Smeets PA, Eichelsheim DL, van Osch MJ, Viergever MA, Romijn JA, van der GJ, Pijl H. Glucose ingestion fails to inhibit hypothalamic neuronal activity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 56:2547-50, 2007.
26. van den Hoek AM, Heijboer AC, Voshol PJ, Havekes LM, Romijn JA, Corssmit EP, Pijl H. Chronic PYY3-36 treatment promotes fat oxidation and ameliorates insulin resistance in C57BL6 mice. *Am. J. Physiol Endocrinol. Metab.* 292:E238-E245, 2007.
27. van den Hoek AM, Heijboer AC, Corssmit EP, Voshol PJ, Romijn JA, Havekes LM, Pijl H. PYY3-36 Reinforces Insulin Action on Glucose Disposal in Mice Fed a High-Fat Diet. *Diabetes* 53:1949-52, 2004.
28. van den Hoek AM, Voshol PJ, Karnekamp BN, Buijs RM, Romijn JA, Havekes LM, Pijl H. Intracerebroventricular neuropeptide Y infusion precludes inhibition of glucose and VLDL production by insulin. *Diabetes* 53:2529-34, 2004.
29. Chernof A. Visceral adipocytes and the metabolic syndrome. *Nutr. Rev.* 65:S24-S29, 2007.
30. Lyssenko V, Almgren P, Anevski D, Orho-Melander M, Sjogren M, Saloranta C, Tuomi T, Groop L. Genetic prediction of future type 2 diabetes. *PLoS. Med.* 2:e345, 2005.
31. Hill JO, Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science* 280:1371-4, 1998.
32. Hill JO. Understanding and addressing the epidemic of obesity: an energy balance perspective. *Endocr. Rev.* 27:750-61, 2006.
33. Scherthaner G, Morton JM. Bariatric surgery in patients with morbid obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 31 Suppl 2:S297-S302, 2008.

In deze reeks verschijnen teksten van oraties en afscheidscolleges.

Meer informatie over Leidse hoogleraren:
 Leidsewetenschappers.Leidenuniv.nl

PROF.DR. H. PIJL



- 1984 Artsexamen. Erasmus Universiteit Rotterdam.
- 1990 Internist. Academisch Ziekenhuis Leiden.
Opleider: prof dr AE Meinders
- 1993-2003 Staf lid Afdeling Algemene Interne Geneeskunde,
Academisch Ziekenhuis Leiden
- 1994 Promotie. Universiteit Leiden. Promotor: prof dr
AE Meinders
- 1996-1997 Postdoctoral research fellow. University of Texas at
San Antonio, prof dr RA DeFronzo
- 2003- Staf lid afdeling Endocrinologie &
Stofwisselingsziekte, Leids Universitair Medisch
Centrum; hoofd polikliniek voor diabetes
- 2004 Endocrinoloog. Leids Universitair Medisch
Centrum. Opleider: prof dr JA Romijn
- 2007 Hoogleraar Diabetologie

De hersenen coördineren voedselinname en energiehuishouding. Overvoeding en gebrek aan beweging leiden tot ongevoeligheid voor verschillende signaalstoffen die bij de coördinatie zijn betrokken. Vroeger was dat nuttig in tijden van honger. Tegenwoordig leidt het tot ziekte. Een beter begrip van de complexe biologische systemen die de energiestofwisseling reguleren is van groot belang voor de preventie en behandeling van overgewicht, diabetes, hart- en vaatziekte en kanker. In dit kader is het verbluffend gunstige effect van calorie beperking op de ontwikkeling van chronische ziekten en levensduur buitengewoon fascinerend. Het brein heeft sterke sensoren voor verschillende nutriënten, die een belangrijke rol spelen in de effecten van calorie beperking op gezondheid. De komende jaren zal ik proberen op te helderen op welke manier die sensoren, en de biologische systemen die ze aansturen, de gezondheid verbeteren.



Universiteit Leiden