

Mijnheer de Rector Magnificus, dames en heren,

Zoals U kunt lezen in de uitnodiging heeft mijn leeropdracht de titel “Integratieve Neurobiologie van de Energiebalans” gekregen. Moeilijke taal zult U zeggen, dus dat behoeft enige uitleg. Welnu, met energiebalans bedoel ik dat iedere levende cel brandstof verbruikt die continu moet worden aangevuld om goed te kunnen blijven functioneren. Dit is bij eencelligen het geval, maar ook bij de cellen van complexe organismen zoals U en ik. U kunt zich wellicht voorstellen dat er een voortdurende spanning heerst tussen het verbruik van brandstoffen door cellen, en het aanbod daarvan. Deze spanning vormt de rode draad in mijn betoog van vandaag.

Hogere dieren, waaronder de mens, hebben complexe interacties tussen allerlei organen en weefsels die de aanvoer van brandstoffen - zoals glucose - afstemmen op het verbruik daarvan. Deze omvatten onder meer het maag-darmkanaal, hart-en bloedvaten voor transport van brandstoffen, opslagweefsels voor brandstoffen, zoals de lever en vetweefsel, organen die de distributie van deze brandstoffen reguleren, zoals de pancreas of alvleesklier, en de hersenen die deze processen integreren. De komende jaren zal ik - binnen het Centrum voor Gedrag en Neurowetenschappen, en deel uitmakend van de disciplinegroep Neuroendocrinologie – me richten op het begrijpen van de samenhang van deze organen en weefsels om de energiebalans te handhaven. In mijn visie is dat één van de belangrijkste opdrachten waar de Integratieve Neurobiologie van de Energiebalans zich voor gesteld ziet.

Vanuit een fundamenteel wetenschappelijk oogpunt is hier uiteraard niets mis mee. Het is echter prachtig als we met deze kennis ook iets kunnen betekenen voor de wereld om ons heen. Het dichtst bij huis - althans wat mij betreft - is een storing in de energievoorziening binnen het lichaam waar heel veel mensen in onze welvarende maatschappij aan lijden, namelijk Diabetes Mellitus, oftewel suikerziekte. De meest rigoreuze vorm van Diabetes Mellitus is de situatie waarin de pancreas geheel of gedeeltelijk stopt met het produceren van insuline. Dit wordt ook wel type-I Diabetes genoemd, en kan bijvoorbeeld ontstaan doordat het lichaam een afweerreactie ontwikkelt tegen de insuline-producerende cellen, zodat deze worden afgebroken. Omdat zonder insuline de opname van glucose in weefsel zeer moeizaam verloopt, zal glucose in patiënten met onbehandelde Diabetes zich ophopen in de bloedbaan en weefselschade aanrichten. De

bloed glucose spiegel kan zo hoog oplopen dat het boven de filtercapaciteit van de nieren uit komt, en via de urine het lichaam gaat verlaten. De letterlijke vertaling van Diabetes Mellitus is dan ook “zoete doorloop“, en herinnert aan de tijd dat artsen geen andere middelen tot hun beschikking hadden dan het proeven van urine om Diabetes bij patienten te kunnen vaststellen. Bij Diabetes Mellitus is er - tegenover een veel te hoge spiegel van glucose in het bloed – juist sprake van te weinig glucose in de cellen waardoor de energie productie in de cellen moeizaam verloopt. Immers, biochemisch gezien kunnen de meeste cellen in ons lichaam ook andere brandstoffen zoals vetzuren verstoppen, maar gebruiken hierbij altijd glucose als aanjager. Hersencellen zijn hierop een uitzondering aangezien die *alleen* maar glucose kunnen verbruiken, maar de opname daarvan is weer minder afhankelijk van insuline. Hoe het ook zij, voordat insuline op grote schaal in productie werd genomen, was Diabetes een ziekte waaraan men een grote kans had om op jonge leeftijd te overlijden. We kunnen gerust stellen dat de ontdekking van insuline door Banting en Best in 1922 een belangrijke mijlpaal is geweest in de geschiedenis van de biomedische wetenschappen.

Een andere, meer sluipende vorm van Diabetes kan ontstaan wanneer de cellen waaruit organen en weefsels zijn opgebouwd gaandeweg ongevoelig worden voor insuline. Deze vorm wordt ook wel aangeduid met type II Diabetes. In dit geval moet de productie van insuline steeds verder worden opgevoerd om nog glucose de weefsels in te krijgen. Uiteindelijk kan de oververhitte insuline productie de cellen in de pancreas schade berokkenen, en kunnen daardoor eveneens te gronde gaan. In het afgelopen decennium is het aantal mensen in Europa sterk toegenomen waarbij type-I of type-II Diabetes is vastgesteld. In Nederland heeft momenteel bijna 1 op de 20 mensen een vorm van Diabetes. Vooral type-II Diabetes – wat in de volksmond ook wel ouderdomsdiabetes wordt genoemd - komt nu ook al voor bij jonge volwassenen of zelfs kinderen. Volgens de Wereld Gezondheid Organisatie is de toename van het aantal type-II Diabetes patiënten een gevolg van het steeds vaker, en op steeds jongere leeftijd voorkomen van een cluster van veranderingen in het lichaam die gemakshalve het “metabool syndroom” wordt genoemd. Dit cluster is op zichzelf geen syndroom, maar het zijn min of meer elkaar versterkende factoren die een grote voorspellende waarde hebben op de ontwikkeling van type-II Diabetes. Deze risico factoren zijn onder meer:

- een toename van de hoeveelheid vetweefsel in de buikholte, het zogenaamde viscerale vet,

- een sterk verhoogde concentratie in het bloed van uiteenlopende vetmoleculen (waaronder het LDL cholesterol, triglyceriden, en vetzuren), met name na een maaltijd,
- een te hoge glucose spiegel na een maaltijd,
- een te hoge insuline spiegel in het bloed, zelfs tijdens een periode van vasten.
- een bloedbeeld duidend op een chronische ontsteking,
- een te hoge bloeddruk,
- een verhoging van de concentratie van hormonen in het bloed die we ook vaak zien bij psychologische “stress”, en als laatste,
- ophoping van vetten in organen buiten het vetweefsel.

Deze risicofactoren zijn niet alleen een voorbode voor het ontwikkelen van type-II Diabetes, maar ook voor de ontwikkeling van hart- en vaat ziekten. Niet voor niets zijn het Diabetes Fonds Nederland en de Hart Stichting een gezamenlijke actie gestart om aandacht te vragen voor het Diabetische Hart. Bij atherosclerose (of aderverkalking) hopen vetten zich op in de wand van arteriën waarbij de stroming van het bloed in het geding komt. Deze innesteling van vetten gaat gepaard met ontstekingsreacties, hetgeen één van deze risicofactoren duidelijk verklaart. Indien dit probleem zich voordoet in de coronairvaten van het hart, kan dit de bloedtoevoer naar de hartspier blokkeren, waardoor deze minder goed functioneert, of zelfs schade hiervan ondervindt en af kan sterven. Vetten kunnen zich zowieso in de hartspier of andere spieren in het lichaam opstapelen die het probleem alleen maar erger maken. Het moge duidelijk zijn dat vet een cruciale rol speelt in de ontwikkeling van het metabool syndroom. Vooral de afgelopen twee decennia hebben wetenschappers vanuit verschillende onderzoeksdisciplines een enorme vooruitgang geboekt in het ontrafelen van de mechanismen waarmee vet hiertoe in staat is. In de komende minuten zal ik deze met U bespreken. Daarbij kunnen grofweg twee benaderingswijzen worden onderkend, namelijk: vet als brandstof, en vet als orgaan.

Ik zal beginnen met het bespreken van vet als brandstof.

Over het algemeen hebben mensen in onze maatschappij een opname van vetten via het dieet dat grofweg varieert tussen de 20 en 60 %. Het vetgehalte in het dieet wordt voornamelijk bepaald door de hoeveelheid vetzuren, die in een grote verscheidenheid kunnen voorkomen. Ketenlengte van vetzuren, en aantal dubbele bindingen hebben verschillende effecten in het lichaam. Vette vis, zoals bijvoorbeeld makreel, zalm en haring, heeft

een hoge concentratie aan meervoudig-onverzadigde langketen vetzuren, de zogenaamde omega 3 vetzuren. Hiervan wordt alom aangenomen dat ze erg gezond zijn, en daarom stopt de voedingsmiddelenindustrie ze tegenwoordig ook in dieetboter. Hoewel meervoudig-onverzadigde vetzuren kunnen worden opgeslagen in vetweefsel, worden ze bij voorkeur verbruikt in de energievoorziening. Daarnaast blijken ze allerlei signaalfuncties te hebben, die er toe aanzetten dat de vetverbranding wordt gestimuleerd, en de vetopbouw juist wordt afgeremd. Verzadigde vetzuren, die bijvoorbeeld veel voorkomen in roomboter, kunnen worden omgezet in mono-onverzadigde vetzuren, en zijn eveneens geschikt voor energievoorziening. Maar de mono-onverzadigde vetzuren zijn vooral *heel* geschikt om te worden samengepakt en opgeslagen in vetcellen. Sterker nog, ze bevorderen zelfs dit effect. Op een later tijdstip kunnen ze weer worden vrijgemaakt uit de vetcellen, bijvoorbeeld wanneer men een tijd niets eet. Dit laatste kan behoorlijk lang worden volgehouden aangezien de meesten onder ons hiervan een ruime voorraad in het lichaam hebben.

Hoe kan het nu dat vetzuren, en dan vooral de mono-onverzadigde vetzuren, zich op plaatsen ophopen waar ze eigenlijk niet thuishoren. Immers, dat blijkt toch wel een heel belangrijke schakel te zijn in de ontwikkeling van het metabool syndroom. Traditioneel werd gedacht dat dit proces het gevolg is van het simpelweg te vol raken van de vetcellen aanwezig in bepaalde vetweefsel compartimenten in het lichaam. Hiervoor is nog steeds veel te zeggen. Met name de vetcellen in het vetweefsel compartiment in de buikholtte – het viscerale vet - kent een hoge opname capaciteit voor vetzuren, maar is tegelijkertijd ook weer niet erg goed in het vasthouden van diezelfde vetzuren. Dit in tegenstelling tot het type vetweefsel dat onderhuids te vinden is - vooral op billen en dijen -, waar heel moeilijk van af te komen is, maar waarvan sinds kort gedacht wordt dat het juist een bescherming kan bieden tegen de ontwikkelen van het metabool syndroom. Maar daarover later meer.

Wanneer we de weg vervolgen van vetzuren die vanuit het viscerale vetweefsel compartiment worden vrijgemaakt, komen we automatisch uit in de lever. De lever kan worden beschouwd als een biochemische superfabriek, die vetzuren tot andere kleinere brandstoffen kan omvormen of er juist grotere vetbolletjes van maakt die gemakkelijk getransporteerd kunnen worden in het bloed naar andere organen. Om dit, en nog heel veel meer te kunnen doen verbruikt de lever heel veel vetzuren voor zijn eigen energiebehoefte. Dit is enerzijds noodzakelijk, maar anderzijds maakt dit de

lever ook kwetsbaar. Immers, wanneer de toevoer van vetzuren te groot is, kunnen ze gaan ophopen in de lever, en daar insuline resistentie veroorzaken, of zelfs grote schade aanrichten aan levercellen. Dat deze negatieve effecten van vetzuren heel snel kunnen plaatsvinden bleek enige jaren geleden uit proefdier onderzoek binnen onze groep door Bert Benthem. Ratten, die een continu infuus kregen toegediend van een mono-onverzadigd vetzuur in het bloedvat dat naar de lever stroomt, bleken al na één dag tekenen van insuline resistentie te vertonen. Opzienbarend was dat deze dieren ook een sterke stijging van “stress” hormonen in het bloed hadden, gecombineerd met een behoorlijke verhoging van de bloeddruk. Van “stress” hormonen - zoals bijvoorbeeld corticosteroiden – is bekend dat ze *ook* insuline resistentie kunnen veroorzaken, en *ook* nog eens het vetweefsel compartiment in de buikholte vergroten. Hierdoor ontstaat een situatie waarin deze processen in een cirkeltje gaan rondlopen, en elkaar steeds verder versterken. Uiteindelijk kunnen verhoogde circulerende vetzuur gehalten aanleiding geven tot vetophoping in spierweefsel en *daar* insuline resistentie veroorzaken. Vooral wanneer er sprake is van geringe fysieke inspanning - waarbij weinig vetzuren worden verbruikt – kan dit effect optreden. Hierbij als laatste nog opgeteld dat ophoping van vetten in de pancreas een schadelijk effect heeft op de insuline-producerende cellen, dan is het niet zo verwonderlijk dat deze condities snel over kunnen gaan in type-II Diabetes Mellitus.

De andere kant van dit verhaal waarbij vet als weefselorgaan wordt beschouwd begon in de jaren '50 van de vorige eeuw, toen Kennedy zijn zogenaamde `lipostaat` theorie postuleerde. Hij bedacht dat - naast de functie van opslag voor vetzuren - het vetweefsel ook een signaalstof zou kunnen produceren – de lipostaat - die de hoeveelheid lichaamsvet doorseint naar de hersenen, en dat de hersenen dit signaal vergelijken met een soort ijkpunt - of “setpoint” - zoals Kennedy het noemde. Dit zou verklaren waarom mensen met overgewicht zo veel wilskracht nodig hebben om af te vallen, net als mensen die veel te dun zijn, en juist aan willen komen. Kennelijk worden er processen in werking gesteld die een drastische verandering in de hoeveelheid lichaamsvet tegengaan.

Een belangrijke bevestiging van deze gedachte kwam pas veel later - in 1994 – door het werk van Friedman verbonden aan het Rockefeller Instituut in New York. In een belangwekkend artikel van zijn groep werd beschreven dat in vetcellen van mens en dier een gen tot expressie wordt gebracht, dat aanzet tot de productie van een hormoon. Dit hormoon -

leptine gedoopt vanwege het griekse woord “leptos” wat “dun” betekent - wordt uitgescheiden vanuit vetcellen in de bloedbaan, en circuleert in concentraties in het bloed die sterk gerelateerd zijn aan de hoeveelheid lichaamsvet. Niet veel later bleek dat leptine via transporteiwitten in de bloed-hersen barrière door kan dringen in de hersenen van ratten, muizen, maar ook van primaten, waartoe de mens behoort. In de hersenen kan leptine binden aan specifieke bindingseiwitten – ook wel receptoren genoemd - aanwezig op neuronen, en op deze manier kan leptine de activiteit van deze neuronen beïnvloeden. Hier ziet U een dwarsdoorsnede van de hersenen van een rat, waarop een kleuring is uitgevoerd voor het gen-transcript voor de receptor van leptine. Onder in de hersenen ziet U gebieden, waaronder de ventromediane hypothalamus en de arcuaat nucleus, waar een grote dichtheid is te zien van het gen-transcript voor de leptine receptor. Uit studies in ratten van Hetherington en Ranson in de '40-er jaren van de vorige eeuw was al gebleken dat uitschakeling van juist dit gebied - met behulp van een electrolytische lesie - de dieren een onverzadigbare eetlust en een enorme snelle opvetting bezorgde. Mogelijk kregen deze ratten geen “lipostaat” signaal meer binnen waardoor ze uit alle macht dit probeerden te compenseren. Later – na de ontdekking van leptine - bleek deze gedachte juist te zijn. Een aantal studies in ratten - waaronder onze eigen – lieten daarna volgens verwachting zien dat een klein beetje leptine toegediend in dit gebied de ratten juist minder eetlust bezorgde, en de dieren sterk in lichaamsgewicht liet verminderen. Ook bleek leptine in dit gebied actief de vetvoorraden in het lichaam van ratten te verminderen en insuline gevoeligheid te stimuleren. Met de groep van Prof Adan van het Rudolph Magnus Instituut in Utrecht hebben wij een intensieve samenwerking om de neurale processen te ontrafelen die betrokken zijn bij de werkingsmechanismen van leptine in de hersenen, maar deze vallen buiten het bestek van deze rede.

Overeenkomstig met de belangrijke functie die leptine vervult in de regulatie van energiebalans is de bevinding dat muizen extreem vetzuchtig en diabeet worden indien ze een mutatie hebben in het gen dat codeert voor het hormoon leptine, of in het gen dat codeert voor de receptor voor leptine. Immers in beide gevallen ontbreekt het leptine signaal. Dat dit hormoon ook werkzaam is bij de mens mag blijken uit dit meisje. Door een genetisch defect in de leptine productie woog ze als 5-jarige al ruim 64 kg, en vertoonde diverse kenmerken van het metabool syndroom. Na een 4-jaar durende leptine therapie normaliseerde dit beeld compleet, en woog ze zelfs stukken minder op 9-jarige leeftijd dan toen ze 5 was. Betekent dit nu dat

we iedereen die kenmerken van het metabool syndroom heeft maar leptine moeten geven? Helaas haalt dat niets uit. Het voorbeeld van dit meisje komt uiterst sporadisch voor, en zij heeft bij haar ziekte dan het geluk dat ze heel erg goed reageert op de leptine therapie. Een gangbare gedachte is dat de meeste mensen met kenmerken van het metabool syndroom juist ongevoelig zijn geworden voor leptine, en kunnen dus per definitie moeilijk worden behandeld met dit hormoon.

Na de vondst van leptine geproduceerd door vetcellen bleek het wetenschappelijke hek van de dam. Inmiddels wordt vetweefsel beschouwd als een enorm actief endocrien orgaan dat talloze belangrijke hormonen kan produceren. Afhankelijk van het type vetweefsel kan deze hormoonproductie variëren. Bijvoorbeeld het onderhuidse vetweefsel is vooral verantwoordelijk voor leptine productie. Omdat vrouwen relatief gezien meer onderhuids vet bezitten dan mannen, hebben vrouwen vaak hogere leptine spiegels in het bloed dan mannen. Dit is er waarschijnlijk ook de oorzaak van dat vrouwen vaak een betere bescherming hebben tegen ontwikkeling van het metabool syndroom dan mannen, omdat een sterk leptine signaal ontwikkeling van het metabool syndroom in de weg staat. Het vetweefsel in de buikholte – waar mannen vaak veel meer van hebben dan vrouwen - produceert veel minder leptine, en daar worden juist hormonen geproduceerd die insulineresistentie en vetverbranding remmen. Het hormoon resistine is daar een goed voorbeeld van. Het is heel waarschijnlijk dat profielen van verschillende hormonen uit het vetweefsel bijdragen aan het al of niet ophopen van vetzuren in organen en weefsels, en dus in grote mate bepalen of iemand het 'metabool syndroom' zal ontwikkelen of juist niet.

Het mag best worden gezegd dat er op deze twee fronten: *vet als brandstof* en *vet als orgaan* een enorme vooruitgang is geboekt. Onderzoek in ratten en muizen is daarbij onontbeerlijk geweest, en onze groep heeft daar ook een aandeel in gehad. Bevindingen in dierexperimentele studie zijn vaak heel goed projecteerbaar op de mens, aangezien de fysiologie en stofwisseling en de genetische onderliggende processen bij ratten en muizen niet heel erg veel verschillen van die in mensen. De grote vraag is echter of dit onderzoek ons ook dichterbij de werkelijke oorzaken van het metabool syndroom heeft gebracht. Op het eerste gezicht lijkt een oplossing voor het probleem klip en klaar. Minder vet eten, en meer lichamelijke inspanning zou de klus toch simpelweg moeten klaren. In de praktijk is dit kennelijk niet het geval. De toename van het aantal jongeren met kenmerken van het

metabool syndroom is alarmerend te noemen, en deze toename houdt hoogstwaarschijnlijk verband met de stijging van het aantal jonge volwassenen met type-II Diabetes. Het mag duidelijk zijn dat hier op de korte termijn een omslag moet plaatsvinden, anders kan het probleem van het metabool syndroom op de lange termijn ernstige consequenties hebben op de kwaliteit van leven van velen onder ons.

Kennelijk missen we hier een belangrijke factor. Om hier iets zinns over te kunnen zeggen vraag ik U mee terug te gaan in de geschiedenis van onze pre-historische voorouders. De prehistorische mens en de mensachtigen zijn honderdduizenden generaties lang blootgesteld aan hele andere omstandigheden dan diegene die vandaag de dag gelden. Uit archeobiologische studies kan worden vastgesteld dat de primitieve mens een hard bestaan heeft gehad, waarin veel lichamelijke inspanning moest worden verricht. Daarnaast kwamen er waarschijnlijk relatief vaak periodes voor van voedingstekorten, bijvoorbeeld doordat de winter langer dan normaal was. Het is dus aannemelijk dat een aantal eigenschappen van cruciaal belang is geweest om te kunnen overleven in een wereld zoals ik net beschreef. Namelijk het kunnen opsporen van voeding en vooral goed te onthouden hoe men daar aan kwam, het snel kunnen opeten en te verteren in het maagdarmkanaal, en - in tijden waarin er meer was dan direct noodzakelijk – zoveel mogelijk oplaan in vetreserves binnen het lichaam. En vervolgens hier dan weer zo zuinig mogelijk mee omspringen, omdat vaak niet voorspeld kon worden wanneer het volgende hapje langs zou komen. Het is goed voor te stellen dat het bij elkaar schrapen van voldoende voeding onder die omstandigheden een bevredigende bezigheid is geweest wanneer dit succesvol verliep, maar enorm stressvol en frustrerend wanneer dit niet het geval was.

Stresshormonen, zoals corticosteroiden uit de bijnieren, die onder dat soort condities werden vrijgemaakt waren belangrijk om de resterende energiereserves in het lichaam verder uit te persen. Ze konden echter ook belangrijk bij directe alarmerende situaties. Bijvoorbeeld, bij dreiging van soortgenoten, of nog erger, ten prooi te vallen aan andere sterkere dieren – was het zaak om zich razendsnel uit de voeten te kunnen maken. Of, wanneer het te laat was, zich hier op leven en dood tegen te verzetten. De psychologische stress die hiermee gepaard ging - of aan vooraf ging – zorgde voor het vrijmaken van stress hormonen die opgeslagen brandstoffen beschikbaar maakten om energie te leveren voor de noodzakelijke spierarbeid en hersenactiviteit. Voldoende energievoorraden in het lichaam

waren dus ook in dit verband essentieel om te kunnen overleven. Corticosteroiden hebben echter nog een ander belangrijk effect. Ze kunnen namelijk via de bloedbaan worden getransporteerd naar de hersenen, waar ze de gevoeligheid voor leptine in de hersenen gedurende langere tijd kunnen onderdrukken. Na het wegvallen van direct gevaar ontstaat hierdoor een situatie waarin eetlust extra wordt gestimuleerd, en vetvoorraden in het lichaam snel worden aangevuld, indien er voedingsmiddelen beschikbaar zijn.

Onze voorouders die bovenstaande processen het meest optimaal konden uitvoeren hadden waarschijnlijk een hogere overlevingskans dan minder toegeruste individuen. Zoals Charles Darwin in zijn “Origin of Species” beschreef, zullen alleen de best aangepaste individuen uiteindelijk overleven (“survival of the fittest”), en zich dus kunnen voortplanten. Aangezien lichamelijke en psychische eigenschappen ontleend worden aan de genetische code, bleven op deze manier alleen de meest succesvolle genetische varianten over. Maar, bieden suksessen behaald in het verleden wel altijd garanties voor de toekomst?.

Op een evolutionaire meetlat bezien is het leven van de mens - althans in de geïndustrialiseerde samenleving - enorm snel veranderd. Hoewel mensen al meerdere eeuwen bezig zijn grip te krijgen op de productie van voeding - via landbouw en veeteelt -, is de echte mechanisatiegolf pas enkele decennia aan de gang. Hierbij doen vooral machines het werk, en de mate van lichamelijke inspanning die mensen moeten leveren wordt steeds verder teruggedrongen. Dit betekent niet dat de psychologische druk waaronder mensen staan ook is teruggedrongen. Sterker nog, we leven momenteel in een “rat-race” maatschappij, waar psychologisch gezien soms het uiterste van mensen wordt gevraagd. Hoewel ik het volgende moeilijk kan onderbouwen heb ik het gevoel dat psychologische druk niet meer zo eenvoudig uit de weg kan worden gegaan, en fysieke reacties als vechten en vluchten zijn vaak niet de oplossing van ons stress-probleem. Hierdoor blijven circulerende stress hormonen waaronder corticosteroiden vaak langer hoog, maar met de daarbij vrijgemaakte brandstoffen zal weinig kunnen worden gedaan. Het effect van corticosteroiden om de gevoelig van leptine in de hersenen te onderdrukken zal sterker zijn, naarmate de niveaus van deze corticosteroiden langer hoog blijven. Hierdoor wordt de eetlust gestimuleerd, de vetverbranding geremd, en de vrijgemaakte brandstoffen hopen zich op in weefsels waar ze insuline gevoeligheid remmen. Daarnaast biedt – biologisch gezien - een luie stoel misschien wel meer soelaas om

ontspanning te vinden dan nogmaals het hele neuroendocrine apparaat te activeren dat nodig is om lichamelijke inspanning te kunnen bedrijven. Wat de gevolgen hiervan zijn is U reeds bekend.....

Uit proefdieronderzoek is vele malen gebleken dat ratten en muizen met een genetische aanleg voor vetzucht ook vaak een reactief systeem hebben om stresshormonen vrij te maken. Dit zou bij mensen met aanleg voor overgewicht en ontwikkeling van het metabool syndroom ook zo kunnen zijn. Het is echter frappant dat de factor “psychologische stress” zelf heel weinig is onderzocht in de ontwikkeling van het metabool syndroom in relevante proefdier modellen. Daarom hebben mijn collega Bauke Buwalda van de disciplinegroep Gedragsfysiologie en ik enige tijd geleden besloten deze interacties te onderzoeken, en wel in ratten die geen overdreven genetische aanleg hebben voor het ontwikkelen van het metabool syndroom. Binnen de discipline groep Gedragsfysiologie is in het verleden een psychosociaal stress model ontwikkeld waarbij een mannelijke rat in een voor hem vreemde kooi wordt geplaatst. Deze kooi is niet leeg, maar heeft een bewoner in de vorm van een veel sterkere wilde rat. Deze rat moet over het algemeen niets hebben van vreemde indringers in zijn territorium. Er volgt een gevecht die altijd door de veel sterkere residerende rat wordt gewonnen. Bloed vloeit er bijna nooit, aangezien de indringer rat na kort verloop van tijd zich gewonnen geeft, en de dominante rat hierdoor vrijwel onmiddellijk stopt met vechten. De stress bij de indringer rat is er echter niet minder om. Als de volgende dagen dit psychosociale verlies nog één of tweemaal wordt herhaald kan dit langdurige consequenties voor de indringer rat hebben. Uit ons onderzoek is recentelijk gebleken dat deze consequenties afhangen van het type dieet dat de dieren consumeren. In het geval van een vet-arm en vezelrijk dieet, wordt de indringer rat na psychosociale stress minder actief, heeft minder eetlust, en heeft een aantal andere fysieke kenmerken, zoals een lichte koorts, en reageert veel sterker op stress prikkels. Daarnaast wordt hij gevoeliger voor leptine in de hersenen, wat in eerste instantie niet geheel klopt met mijn verwachting. Maar op een dieet met een hoge concentratie aan verzadigde vetzuren valt de rat na de psychosociale stress niet af, heeft na 3 weken een behoorlijke insuline resistentie ontwikkeld, *en* reageert totaal niet meer op leptine in de hersenen. Deze effecten zijn niet te zien in hoog-vet etende dieren die geen psychosociale stress ondergaan. Uit deze experimenten concluderen wij dat negatieve emoties zoals die worden opgewekt door psychosociale stress én een dieet met een hoge concentratie aan verzadigde vetten elkaar versterken in de ontwikkeling van het metabool syndroom in - laten we zeggen –

genetisch normale ratten. Dit is slechts één kant van het verhaal want uit onze experimenten kwam ook naar voren dat hoog-vet etende ratten duidelijk minder last hebben van hun psychosociale stress ervaringen dan ratten die het gezonde vet-arme en vezelrijke dieet eten. Alsof psychosociale gestresste ratten meer “troost” ondervinden in het eten van vetrijk voedsel dan het eten van het vezelrijke vetarme dieet.

Als laatste zou ik iets willen vertellen over hoe deze ketens van processen leidend tot het metabool syndroom mogelijk kunnen worden doorbroken. Vermijding van te veel stress, gezond eten, en voldoende lichamelijk inspanning lijken me daarbij essentiële voorwaarden, maar in onze huidige maatschappij zijn deze voorwaarden niet altijd voor iedereen even gemakkelijk te realiseren. Wat echter de laatste tijd steeds meer in de belangstelling komt te staan is dat in de vroege ontwikkelingsfase van het ongeboren kind enorm veel invloed kan worden uitgeoefend door de voedingstoestand en psychologische staat van de moeder. Zo heeft een tekort aan voeding tijdens de zwangerschap - bijvoorbeeld omdat de placenta niet goed functioneert of omdat de moeder ondervoed is - tot gevolg dat baby's een te laag geboortegewicht hebben, maar daarna een periode van versnelde groei doormaken en zelfs ver kunnen doorschieten. Kinderen die vlak na de hongerwinter in het laatste jaar van de tweede wereldoorlog ter wereld kwamen hebben dit aan de lijve ondervonden. Misschien werd een biologisch mechanisme in werking gesteld om deze kinderen voor te bereiden op een leven waarin zeer zuinig met energievoorraden in het lichaam moest worden omgesprongen. Dat dit na de tweede wereldoorlog niet het geval was, dat is uiteraard bekend, en gebleken is dat juist deze groep in het volwassen stadium een sterk verhoogd risico had om type-II Diabetes en hart-en vaatziekten te ontwikkelen.

Moeders die tijdens de zwangerschap meerdere kenmerken hebben van het metabool syndroom of type-II Diabetes lopen een verhoogd risico om kinderen te baren die bij *aanvang* al dikker zijn dan kinderen van gezonde moeders. Hierdoor hebben deze kinderen *ook* een grotere kans om later in het leven het metabool syndroom of erger te ontwikkelen. Hier kan natuurlijk best een genetische aanleg aan ten grondslag liggen. Uit onderzoek van mijn promovendi Angelique Heinsbroek en Isabella Jonas komt echter naar voren dat dit niet noodzakelijkerwijs zo hoeft te zijn. Het bleek namelijk dat genetisch normale zwangere ratten met een experimenteel-veroorzaakt metabool syndroom nakomelingen kregen die vetzuchtiger waren dan de nakomelingen van genetisch identieke

rattemoeders die geen metabool syndroom tijdens de zwangerschap hadden. Een belangrijke rol kan hier zijn weggelegd voor de “gezonde” en “ongezonde” vetzuren waar ik eerder over sprak. Wederom uit bevolkingsonderzoek is gebleken dat zwangere vrouwen lijdend aan het metabool syndroom of erger vaak afwijkende vetzuur profielen in het bloed hebben. In samenwerking met Professor Nyakas uit Budapest wordt dit verband momenteel bevestigd in proefdierstudies. Een verhoging van mono-onverzadigde vetzuren in het dieet van zwangere ratten heeft als gevolg dat de nakomeling insuline-resistenter zijn en veel meer visceraal vet hebben dan nakomelingen van zwangere ratten op een gebalanceerd dieet. Een dieet met een visolie toevoeging tijdens de zwangerschap blijken de nakomelingen juist een bescherming tegen het metabool syndroom te geven. Dit - door het Diabetes Fonds Nederland-gesubsidieerde werk - is momenteel nog in volle gang. Hoewel er nog ontzettend veel is te doen, durf ik te stellen dat er enorme winst te behalen is in het “bijsturen” van de genetische aanleg in het ongebooren kind. Hierdoor zou op latere leeftijd de wisselwerking tussen ongezonde voeding en psychologische stress minder snel kunnen ontsporen richting het metabool syndroom of erger.

De komende jaren verwacht ik veel van de interacties met het laboratorium kindergeneeskunde en de Beatrix Kinderkliniek van het Universitair Medisch Centrum in Groningen. De intensieve samenwerking met Prof Kuipers en Prof Sauer biedt nu al een belangrijk platform waar dierexperimenteel onderzoek en onderzoek bij de mens samenkomen. Het recent gestarte “Groningen Expert Centrum voor Kinderen met Obesitas” is hier een goed voorbeeld van. Hierbinnen wordt aan de ene kant door een team van arts-onderzoekers bestudeerd hoe het is gesteld met de gezondheid van kinderen in verschillende leeftijdsgroepen in de provincies Groningen en Drenthe, en hoe te dikke kinderen het best kunnen worden bijgestuurd. Aan de andere kant is er het promotie onderzoek van bijvoorbeeld Aniek Koolman, die in samenwerking met onze groep studies verricht in muizen naar de mechanismen waarmee vetzuren tijdens de zwangerschap de eerder genoemde lange termijn effecten kunnen hebben. De mogelijkheden die wij als onderzoekers momenteel tot onze beschikking hebben stemmen mij hoopvol om de komende jaren manieren te vinden om de opmars van Diabetes Mellitus en hart-en vaatziekten in onze welvaartmaatschappij uiteindelijk terug te kunnen dringen.

Ik hoop dat ik U een duidelijk beeld heb kunnen schetsen van mijn leeropdracht Integratieve Neurobiologie van de Energie Balans, en vooral

ook wat we er van kunnen verwachten. Mijn andere taak is het opleiden van studenten in de Biologie en Levenswetenschappen. Dit is eveneens een belangrijke taak omdat een gedegen opleiding goede studenten aflevert. Hieraan ontleen wij als discipline eenheid uiteindelijk ook ons bestaansrecht. Hoewel dit af en toe tot spagaat-achtige situaties kan leiden, denk ik dat goed onderwijs niet zonder gedegen onderzoek kan – uitzonderingen daargelaten. Ik ben ervan overtuigd dat het omgekeerde ook waar is. **Ik heb gezegd!.**