

In het land van bitterbal en boterkoek

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. 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. Op dit moment al, sterven wereldwijd meer mensen aan de gevolgen van *overvoeding* dan aan *ondervoeding*. 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 planten. 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 zwermde 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. *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 tijd. 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 vitaminen, 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 leefden.

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 Amerika. 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 conflict beheersing. 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.

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 wereldvoedsel energie. 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 vitaminen, en meer verzadigd vet. De primitieve landbouw verzekerde allerm minst 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 vitamine gebrek namen toe. 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 verzevenvoudigde, en het wereldwijde bruto nationaal product per capita vertienvoudigde. 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,

continue 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 nu. 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 2x 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 vetzuren. 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 vertienvoudigd tot meer dan 70 kg. 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 gaan? De voedingsindustrie spendeert alleen al in de Verenigde Staten 30 miljard dollar per jaar aan reclame. Daarmee marginaliseert het alle andere takken van industrie. 17.000 nieuwe voedingsproducten worden elk jaar op de Amerikaanse markt geïntroduceerd. 70% van de voeding in de Verenigde Staten bestaat uit granen, zuivelproducten en geraffineerde suikers en vetten, voedingsmiddelen die we nooit eerder hebben geconsumeerd. Het moet ons aan het denken zetten, dat de inhoud van ons brein, voor het *eerst* in onze geschiedenis, lijkt *af* te nemen.

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. Het is dus duidelijk, dat onze “westerse” omgeving een grote rol speelt in het ontstaan van overgewicht. Er zijn echter nog 2 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 aandoening. Inmiddels weten wij dat hij gelijk had: lichaamsgewicht is voor 60-70% (nota bene!) genetisch bepaald. 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 Keesey, 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 daar tegen 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 continue gaande zijn in ons lichaam: hartslag, ademhaling, chemische reacties en warmte productie. De evolutie heeft ons energieverbruik standaard zuinig afgesteld, en we kregen een sterke drang om te eten. *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 doel. Dat komt allemaal door een netwerk van signalen, die na het eten worden gemaakt door vetcellen, darmen, alvleesklier en zenuwstelsel. 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 adapteren. 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 dik. 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 gemaakt. Jeroen van der Grond van de afdeling radiologie uit ons ziekenhuis, ontwikkelde een strategie om de hersenactiviteit van mensen na inname van voeding te meten. Van zijn werk wisten we, dat de hersenen van gezonde mensen heel snel reageren op suiker inname. Kort geleden lieten wij samen zien, dat de hersenen

van mensen met overgewicht en diabetes dat in het geheel *niet* doen. Na een korte periode van strenge calorie beperking, 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 3. 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 tevoren. 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. Wanneer het brein *ongevoelig* wordt voor die signalen, kan insuline dus haar werk niet goed doen. Daarnaast produceert het in de zomer opgebouwde vetweefsel allerlei stoffen die het lichaam minder gevoelig maken voor insuline. 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 gebeurt. 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 2 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?

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 nodig, 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 happen 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 er van 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% hoger. 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 hoog. 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 graemia als het Covenant 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 insuline werking 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 insuline gevoeligheid. 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 diabetes. 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 er van 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 van 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 de 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.