

[Home \(/\)](#) / [Over het LUMC \(/over-het-lumc/\)](#) / [Hoogleraren \(/over-het-lumc/hoo/\)](#)
/ [Oraties en redes \(/over-het-lumc/hoo/oraties-redes/\)](#)
/ [2013 \(/over-het-lumc/hoo/oraties-redes/2013/\)](#)
/ [Prof.dr.P.C.N Rensen \(/over-het-lumc/hoo/oraties-redes/2013/13050102431746/\)](#)

Prof.dr. P.C.N Rensen

3 mei 2013

Vet kleurrijk

Rede uitgesproken door Prof.dr. P.C.N. Rensen op 3 mei 2013 bij de aanvaarding van het ambt als hoogleraar bij de faculteit der Geneeskunde met als leeropdracht Metabole Aspecten van Vasculaire ziekten.

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

‘Als een vogel zal ik vliegen, op de adem van de wind’. De eerste zin van een lied uit de musical Aida. Hoewel gezongen door een Nubische slavin, gevangen in het vijandige Egypte, is de sprong naar een gepassioneerde onderzoeker snel te maken. Ik zie mijzelf soms als een vogel die zijn vleugels uitslaat om onbekend wetenschappelijk terrein te verkennen. Die zich niet laat inperken door de grenzen van zijn huidige kennis. Een vogel die zijn passie volgt. Een passievogel.

Vandaag wil ik u meenemen tijdens een vlucht langs de stofwisseling. Wat dat precies inhoudt, wat er aan te onderzoeken valt, en hoe we vergaarde kennis weer kunnen gebruiken, dat hoop ik u in mijn rede duidelijk te maken.

Miljoenen jaren heeft de mens moeite moeten doen om voedsel te vergaren. In tijden van overvloed werden vetreserves aangelegd, puur om te overleven. Sinds de opkomst van de landbouw, veeteelt en industrialisatie is dit radicaal omgeslagen. Voor velen bestaat geen schaarste meer. Daarnaast is de aard van het voedsel sterk veranderd, worden ongezonde producten alom tegen spotprijzen aangeboden, en is junk food de norm geworden in veel westerse maatschappijen.

Begin van dit jaar stond ik tijdens een Amerikaans Diabetescongres in een supermarkt. Een absurd grote donut gevuld met room en overladen met suiker en chocola kostte 40 dollarcent. Een enkele appel 2 dollar.

Probleemstelling

Een direct gevolg van overconsumptie van vet- en suikerrijk voedsel is overgewicht. Deze wordt uitgedrukt door de BMI, berekend als het quotiënt van het gewicht in kilogrammen en het kwadraat van de lengte in meters. Bij volwassenen van 20 jaar of ouder duidt een BMI van groter dan 25 op overgewicht, en een BMI van groter dan 30 op ernstig overgewicht, ook wel *obesitas* genoemd. Op basis van deze criteria is duidelijk geworden dat in Nederland overgewicht gestaag toeneemt. Uit het rapport 'Gezondheid en zorg in cijfers 2012' van het Centraal Bureau voor de Statistiek blijkt dat in 2011 bijna 37% van de Nederlandse volwassenen matig overgewicht had en daarnaast ruim 11% met obesitas kampte. En het kan erger. Volgens dezelfde richtlijnen had in 2010 maar liefst driekwart van de inwoners van de Verenigde Staten overgewicht, en was meer dan 35% obees.

Overgewicht en obesitas leiden onder meer tot type 2 diabetes en hart- en vaatziekten. Momenteel telt Nederland 740.000 mensen met vastgestelde diabetes. Volgens de nieuwste ramingen van de 'Diabetes Rekenkamer' zullen er dat in 2025 maar liefst 1,4 miljoen zijn, een verdubbeling! Van dat aantal heeft 73% ook nog minstens één aan diabetes gerelateerde aandoening, zoals hart- en vaatziekten en nierfalen. Geraamd wordt dat de aan diabetes gerelateerde zorgkosten zullen stijgen van 2,5 miljard naar 4,3 miljard euro per jaar.

Stofwisseling

De titel van mijn leerstoel luidt 'metabole aspecten van vasculaire ziekten'. In andere woorden, mijn onderzoek richt zich op de rol van de vet- en suikerstofwisseling in het ontstaan, de preventie en de behandeling van hart- en vaatziekten. Voor een goed begrip van de mogelijkheden die de stofwisseling ons biedt als aangrijpingspunt bij de preventie en behandeling van hart- en vaatziekten, zal ik eerst een vereenvoudigde schets presenteren van de diverse stappen in de stofwisseling van vetten en suikers.

Vetten, de zogenaamde *triglyceriden*, en suikers, waarvan *glucose* de meest bekende is, hebben we nodig als bron van energie. De hersenen gebruiken alleen suiker als brandstof, maar andere organen die veel energie nodig hebben, zoals spieren en het hart, gebruiken ook triglyceriden. Tijdens de stapsgewijze afbraak van deze brandstoffen ontstaat *ATP*, een energierijke verbinding die nodig is voor bijvoorbeeld contractie in spieren en het hart. Omdat deze organen vetten en suikers niet in voldoende mate zelf aanmaken, is het noodzakelijk dat deze via het bloed worden aangeleverd vanuit andere organen. Daarnaast hebben organen een andere vetachtige stof nodig, het zogenaamde *cholesterol*, als bouwsteen van celmembranen en voor de aanmaak van galzouten, vitamine D en steroïdhormonen.

Suikers en vetten worden door de darm opgenomen vanuit het voedsel. Omdat suiker goed wateroplosbaar is, kan het gemakkelijk door het bloed worden vervoerd naar de organen die het nodig hebben. De cellen in deze organen hebben specifieke receptoren die de suiker kunnen herkennen en vervolgens kunnen opnemen. Echter, net zoals olie slecht mengt met water, kunnen vetten niet zomaar onverpakt voorkomen in het bloed. Sinds 1929 is duidelijk geworden dat triglyceriden en cholesterol in het bloed circuleren als onderdeel van microscopisch kleine vetbolletjes. Een dergelijk vetbolletje is omgeven met wateroplosbare zeepachtige moleculen en eiwitten. En daarom wordt het een *lipoproteïne* genoemd. 'Lipo' staat voor lipide, ofwel vet, en 'proteïne' voor eiwit.

De darm verpakt de vetten in lipoproteïnen die *chylomicronen* worden genoemd. Via de lymfe bereiken zij het bloed, alwaar zij hun triglyceriden afgeven aan spieren, hart en vetweefsel. Deze organen brengen het enzym LPL tot expressie dat in staat is de vetten in de deeltjes te knippen tot vrije vetzuren. Deze vetzuren worden vervolgens via receptoren door hart- en spiercellen opgenomen om als brandstof te dienen en door vetweefsel om te worden opgeslagen.

Het eiwit apoE op de deeltjes fungeert als postzegel voor het transport van de leeggetankte deeltjes naar de lever, die hen vervolgens via specifieke receptoren opneemt. Tussen de maaltijden door, bijvoorbeeld tijdens het slapen, voorziet de lever op zijn beurt in de energiebehoefte van het lichaam, door suiker en het lipoproteïne VLDL te produceren. VLDL wordt ook door LPL leeggetankt waarbij het cholesterolrijke LDL ontstaat.

Ontregeling van de stofwisseling: diabetes en atherosclerose

Hoewel suiker, triglyceriden en cholesterol dus een essentiële rol vervullen, kan de stofwisseling flink ontregeld raken. Bij structurele overconsumptie wordt meer suiker en vet aangeboden dan noodzakelijk is voor het leveren van energie, en het overschot zal zich dan in toenemende mate opslaan in vetweefsel. De vetcellen worden groter en vermeerderen zich. Tevens ontstaat een verhoogde stroom van vetten naar de lever die hierdoor vervet en meer VLDL zal uitscheiden waardoor uiteindelijk het LDL-cholesterolniveau wordt verhoogd.

Overtuigend onderzoek in de afgelopen decennia heeft aangetoond dat het LDL-cholesterol een zeer belangrijke risicofactor is voor het ontstaan van hart- en vaatziekten. LDL kan namelijk de bloedvatwand binnendringen, wat leidt tot een proces waardoor ontstekingscellen worden aangetrokken. Aanvankelijk trachten zij het LDL op te ruimen maar uiteindelijk staan ze letterlijk bol van het cholesterol. Hierdoor ontstaan zogenaamde '*atherosclerotische plaques*' die bloedvaten kunnen doen dichtslippen. Op zich kunnen dergelijke plaques weinig kwaad en u kunt er zeker van zijn dat vrijwel iedereen plaques bij zich draagt. Er ontstaat pas een probleem als de plaque openscheurt waarbij de inhoud van de plaque wordt geëxposeerd aan het bloed. Hierbij kunnen bloedstolsels ontstaan waardoor het vat verstopt kan raken en de zuurstofvoorziening aan het achterliggende weefsel wordt geblokkeerd. Als dit plaatsvindt in een kransslagader, dan leidt dit tot een hartinfarct. En blokkeert een dergelijk stolsel de zuurstofvoorziening in de hersenen, dan leidt

dit tot een beroerte. Verlaging van het LDL-cholesterolniveau is nog steeds één van de belangrijkste strategieën om hart- en vaatziekten tegen te gaan. Dit gebeurt vooral met statines, geneesmiddelen die de aanmaak van cholesterol in de lever remmen, en daarmee ook het LDL-cholesterolniveau.

De tegenhanger van LDL is het HDL, een lipoproteïne dat een beschermende rol wordt toegedacht in het proces van atherosclerose. HDL zou cholesterol vanuit ontstekingscellen in de vaatwand kunnen terugtransporteren naar de lever om van daaruit via de gal te worden uitgescheiden in de ontlasting. Onder meer vanwege deze eigenschap wordt HDL ook beschouwd als een aangrijpingspunt om het risico op hart- en vaatziekten verder te verlagen.

Naast atherosclerose kan een verstoorde vetstofwisseling ook leiden tot type 2 diabetes, en omgekeerd leidt diabetes tot een verdere verstoring van de vetstofwisseling. Onbedoelde ophoping van vet in de alvleesklier kan leiden tot minder productie van insuline en ophoping van vet in organen zoals spier, vetweefsel en lever kan ervoor zorgen dat insuline in die organen minder goed werkt. In dat geval spreken we van insulineresistentie, een voorbode voor type 2 diabetes. Omdat insuline ook betrokken is bij de opslag van suiker en triglyceriden, leidt insulineresistentie op zijn beurt tot verhoging van het suiker- en vetniveau in het bloed. En dat kan weer hart- en vaatziekten veroorzaken.

Fascinatie voor lipoproteïnen

Mijn fascinatie voor lipoproteïnen ontstond rond 1990. Professor Theo van Berkel legde tijdens een college het vettransport uit aan de hand van dit piepschuim model van LDL. Speciaal vervaardigd voor de spelshow 'Hartengala' van Joop van den Ende. Hierin werd Madonna vertolkt door Monique van de Ven, en werd door de Hartstichting een oproep tot doneren gedaan. Later heb ik me afgevraagd welk aspect mijn fascinatie het meest heeft aangewakkerd: deze bol, Theo, of Joop van den Ende.

Tijdens mijn promotieonderzoek heb ik lipoproteïnen in de reageerbuis nagemaakt door de diverse componenten bijeen te brengen en te onderwerpen aan ultrasone trillingen. Hierdoor ontstonden microscopisch kleine vetbolletjes, die zich precies gedroegen als lipoproteïnen. We waren in staat om geneesmiddelen te verpakken in de kern van deze vetbolletjes om de deeltjes als Trojaanse minipaardjes specifiek te laten opnemen door lever- en kankercellen waarna de geneesmiddelen vrij konden komen. Inmiddels wordt het principe van *geneesmiddelsturing* nu onderzocht in de mens. Gegeven de interactie van het HDL met ontstekingscellen in de vaatwand, proberen onderzoekers in o.a. het AMC ontstekingsremmende middelen selectief naar deze cellen te sturen om atherosclerose tegen te gaan.

Met deze synthetisch verkregen deeltjes hadden we ook uniek gereedschap in handen om de stofwisseling van lipoproteïnen verder in kaart te brengen. Door ze te merken met radioactief cholesterol en triglyceride kon de bijdrage van de diverse organen bij de opname van deze vetten nauwkeurig worden bepaald. Nadat ik in 2001 de overstap had gemaakt naar de onderzoeksgroep van professor Louis Havekes, hebben we dat principe toegepast om de invloed van een scala aan factoren op het vettransport in het bloed te bestuderen. Door gebruik te maken van genetisch

gemodificeerde muizen, die bepaalde eiwitten missen of juist tot overexpressie brengen, en gemodificeerde verkoudheidsvirussen die de lever konden aanzetten tot de productie van specifieke eiwitten, konden we de rol van diverse modulators van de vetstofwisseling beschrijven. Vanaf dat moment is mijn wetenschappelijke relatie ontstaan met Ko Willems van Dijk, recent ook tot hoogleraar benoemd. Binnen dit onderzoek werd nauw samengewerkt met onder anderen de professoren Bert Groen en Sander Kersten.

Onderzoek naar atherosclerose

Hoewel het onderzoek in muizen tot veel kennis heeft geleid over de vetstofwisseling, ontwikkelen muizen van nature geen atherosclerose. Dat heeft twee voornamelijk oorzaken. Muizen hebben een hogere vetstofwisseling dan mensen waardoor nauwelijks LDL om te kunnen ophopen in de vaatwand. Daarnaast mist de muis het eiwit *CETP*, dat in het bloed cholesterol overdraagt van HDL naar LDL. De combinatie van de snelle stofwisseling en het ontbreken van CETP zorgen er dus voor dat de muis een laag cholesterolniveau heeft, en vooral het goede HDL-cholesterol betreft.

APOE*3-Leiden.CETP muis

Door de introductie van genetische manipulatie is het in de jaren negentig mogelijk geworden om het cholesterolniveau in muizen te doen stijgen. Bijvoorbeeld door muizen deficiënt te maken voor de eiwitten die betrokken zijn bij de opname van cholesterol door de lever. Ook in Leiden hebben we een dergelijk muismodel ontwikkeld. In een familie met verhoogde triglyceriden en cholesterolwaarden werd een verandering vastgesteld in apoE, het eiwit dat voor een groot deel verantwoordelijk is voor de opname van cholesterol door de lever. Omdat deze mutatie in Leiden werd ontdekt werd het '*APOE*3-Leiden*' genoemd. Expressie van een genconstruct, dat codeerde voor deze eiwitmutant, bleek in muizen inderdaad de vetstofwisseling te vertragen. Deze muis is ontwikkeld in nauwe samenwerking tussen de afdeling Humane Genetica van het LUMC en TNO Leiden, waarbij de professoren Louis Havekes, Rune Frants en Marten Hofker een leidende rol hebben gespeeld.

Gesteund door een subsidie van de Nederlandse Hartstichting, en in nauwe samenwerking met Hans Princen van TNO Leiden, hebben we de muis aan het begin van het huidige millennium verder verbeterd. Door het inbrengen van het menselijke gen voor CETP ontstond de *APOE*3-Leiden.CETP* muis. Een muis die de twee voornamelijk verschillen in de vetstofwisseling tussen mens en muis wist te overbruggen. Wanneer deze muis wordt gevoed met een cholesterolbevattend westers dieet dan ontwikkelt zich een verhoogd cholesterolniveau, en ook atherosclerose. Daarnaast reageert deze muis op vetverlagende en HDL-verhogende therapieën. Een uniek model dus om het mechanisme op te helderen waardoor bestaande en experimentele geneesmiddelen de vetstofwisseling beïnvloeden. Maar ook om het effect van die middelen op atherosclerose te onderzoeken.

Zo heeft onderzoek van de promovendi Caroline van der Hoogt, Willeke de Haan, Yanan Wang en Sam van der Tuin aangetoond dat de HDL-verhogende werking van lipidenverlagers een direct gevolg is van een verminderd aantal CETP-producerende ontstekingscellen in de lever. Maar ook dat HDL verhoging op zich, vrijwel geen anti-atherogeen effect heeft. Daarnaast heeft onderzoek van

Jimmy Berbée en de promovendi Jitske de Vries en Janna van Diepen uitgewezen dat ontsteking een direct effect heeft op de vetstofwisseling en daarmee op atherosclerose. De APOE*3-Leiden.CETP muis heeft haar academische waarde inmiddels ruimschoots bewezen. En contractonderzoek bij voornamelijk TNO heeft ook haar commerciële waarde aangetoond.

GENIUS

Het consortium GENIUS - acroniem voor: *Generating the best evidence-based pharmaceutical targets for atherosclerosis* - staat op het punt van start te gaan. Dit consortium bestaat uit een unieke combinatie van basale en klinische onderzoekers uit Amsterdam, Groningen, Utrecht en Leiden. Door de patiënt met hart- en vaatziekten centraal te stellen streeft GENIUS na nieuwe en betere doelwitten te identificeren om de vetstofwisseling te verbeteren, ontsteking te moduleren en atherosclerose tegen te gaan. De kracht van een dergelijk consortium ligt in de bundeling van diverse expertises van de verschillende centra: *genetica, metabolomics, proteomics* en systeembioologie. De targets die in patiënten worden geïdentificeerd zullen we met mechanistische studies in de APOE*3-Leiden.CETP muis valideren. Hopelijk zal dit leiden tot vernieuwende behandelstrategieën om atherosclerose verder te bestrijden. Ik zie ernaar uit de invulling van 'werkpakket 4' samen met Miranda van Eck vorm te geven.

Bruin vet

Omwille van de focus en tijd wil ik u nu graag in vogelvlucht meenemen langs een deelaspect mijn huidige onderzoek.

Enkele jaren geleden heeft ons wetenschappelijk denken over de stofwisseling letterlijk een nieuwe kleur gekregen. En wel door de herontdekking van het zogenaamde *bruin vet*. Het bestaan van bruin vet was niet nieuw. Bekend was dat het warmte produceert, en deze eigenschap wordt gebruikt door zoogdieren die uit hun winterslaap ontwaken. Ook in baby's was de aanwezigheid van bruin vet al bekend: zij kunnen zich niet warm houden door rillen en klappertanden omdat hun spieren nog niet voldoende ontwikkeld zijn. Een kussen van bruin vet dat zich tussen hun schouderblaadjes bevindt produceert daarom warmte die zich via de grote vaten door het hele lichaam kan verspreiden. Het bruin vet werkt als het ware als een soort kachel waarvan de thermostaat staat afgesteld op de gevoelstemperatuur.

Herontdekking van bruin vet

Algemeen werd aangenomen dat bruin vet bij het ouder worden verdwijnt. Volwassenen zouden het niet meer nodig hebben. Echter, recent werd dit dogma bestreden, en wel vanuit een verrassende oncologische hoek. Omdat kankercellen vanwege hun snelle groei veel suiker nodig hebben, kunnen tumoren zichtbaar worden gemaakt door het injecteren van een radioactief gemerkt suiker-analoog. De ophoping van dit gemerkte suiker in tumorcellen wordt vervolgens zichtbaar gemaakt met een PET scan. Geregeld werden er ook donkere plekken zichtbaar rond de sleutelbeenderen en langs de aorta, en voornamelijk in mensen die gescand werden in de winter. Biopten toonden aan dat het hier geen kankercellen betrof maar bruin vetcellen. In 2009 werd het bestaan van bruin vet in

volwassen mensen onomstotelijk aangetoond door drie publicaties in de *New England Journal of Medicine*. In 2012 ontstond een donkerbruin vermoeden dat dit vet niet bruin, maar 'beige' zou zijn, een minder actieve vorm van bruin vet. Echter, een recente publicatie in *Nature Medicine* gaf aan dat bruin vet wel degelijk in mensen voorkomt.

Functie van bruin vet

Gezien zijn functie als kachel van het lichaam, moet bruin vet actief worden als we het koud krijgen. Bij een koudesensatie waarschuwen huidzintuigen het brein dat vervolgens zenuwsignalen richting bruin vetcellen stuurt. Deze cellen bevatten kleine vetdruppels die snel vetzuren kunnen afgeven en een grote hoeveelheid energiefabriekjes, zogenaamde mitochondriën die het vet zijn typische bruine kleur geven. Hierdoor zijn ze in staat in rap tempo vetzuren te verbranden, en ook suiker. De aanwezigheid van het ontkoppelingseiwit *UCP-1*, uniek voor bruin vet, zorgt ervoor dat hierbij geen ATP ontstaat, maar warmte.

Bruin vet: een nieuw therapeutisch aangrijpingspunt

In 2011 heeft de onderzoeksgroep van professor Jörg Heeren uit Hamburg, de consequentie van bruin vet voor de vetstofwisseling prachtig aangetoond. Door muizen met sterk verhoogde triglyceriden enkele uren in de kou te zetten daalden deze waarden aanzienlijk, door snelle opname van die triglyceriden door bruin vet. Daarnaast heeft Wouter van Marken Lichtenbelt zeer recent laten zien dat de hoeveelheid actief bruin vet binnen 10 dagen kan worden geïnduceerd door studenten gedurende enkele uren per dag bij 15°C te huisvesten. Inmiddels is het duidelijk dat bruin vet in staat is om maar liefst 20% van het totale energieverbruik voor zijn rekening te nemen.

De ontdekking dat bruin vet in volwassenen aanwezig is, induceerbaar is, en in staat is veel energie te verbranden, heeft tot grote opwinding geleid in de wetenschap. Het blijkt bijvoorbeeld dat slanke mensen meer bruin vet hebben dan dikke mensen. Sterker nog, in mensen met morbide obesitas kan helemaal geen bruin vet worden aangetoond. Daarnaast blijkt chirurgische verwijdering van bruin vet muizen veel dikker te maken. De gedachte hierbij is dat activatie van bruin vet leidt tot verbranding van vet dat normaal ophoopt in het dikmakende witte vet. Mede door deze bevindingen wordt bruin vet nu wereldwijd gezien als aangrijpingspunt voor het bestrijden van overgewicht. En daarmee dus ook voor het bestrijden van diabetes en hart- en vaatziekten.

Hindoestanen

In 2009 mocht ik een beurs ontvangen als gevestigd onderzoeker van de Hartstichting, om de rol van de hersenen in de stofwisseling en atherosclerose te onderzoeken. Dit onderzoek wordt met name uitgevoerd door de postdocs Illiana Meurs en Edwin Parlevliet, en de promovendi Janine Geerling en Sander Kooijman. Onderzoek naar bruin vet, en de centrale aansturing ervan, is vervolgens geïnitieerd door de aanstelling van promovenda Mariëtte Boon, gefinancierd binnen het excellente traject door een beurs van de Raad van Bestuur.

Wij raakten geïnspireerd door Hindoestanen die afstammen van het Zuid Aziatisch continent. En wel omdat diabetes bij hen maar liefst 6 tot 8 maal vaker voorkomt dan bij Nederlanders, en zich op jongere leeftijd ontwikkelt. Daarnaast presenteren zij zich veel sneller met hart- en vaatziekten. De oorzaken hiervan zijn nog grotendeels niet opgehelderd. In samenwerking met professor Barend Middelkoop en Jouke Tamsma hebben we navelstrengbloed verzameld van Hindoestaanse en Nederlandse baby's. Hiermee lieten we zien dat Hindoestanen geboren worden met verhoogde suiker en vetwaarden. Daarnaast heeft recent onderzoek van Ingrid Jazet en haar promovenda Leontine Bakker een 20% lagere basale stofwisseling aangetoond in ogenschijnlijk gezonde Hindoestaanse jongemannen.

Omdat Hindoestaanse baby's een grotere huidplooi tussen de schouderbladen hebben, wat wijst op de aanwezigheid van meer bruin vet, is onze hypothese dat het bruin vet bij Hindoestanen niet goed werkt, en daardoor compensatoir groter wordt. Hierdoor zouden zij minder suiker en triglyceriden kunnen verbranden waardoor hun waarden in het bloed stijgen. Deze hypothese testen we momenteel met financiering van het Diabetesfonds in het Rijnland ziekenhuis, middels een zeer prettige samenwerking met de doctoren Lenka Pereira en Frits Smit. Ontrafelen van de oorzaak van de verlaagde stofwisseling in Hindoestanen, waarschijnlijk een genetische, is een uitdaging voor de komende jaren. Dit zal leiden tot meer inzicht in mogelijkheden voor betere preventie en behandeling van diabetes en hart- en vaatziekten.

Fysiologie van bruin vet

Een ander belangrijk onderzoeksdoel voor de nabije toekomst is om de fysiologie van bruin vet beter te begrijpen. Als we beter begrijpen hoe het werkt, dan zal het ook mogelijk zijn om het als aangrijpingspunt te gebruiken voor het ontwerpen van nieuwe therapeutische strategieën. Momenteel doen we veel kennis op door de mechanismen te onderzoeken die ten grondslag liggen aan de vetverlagende werking van bestaande geneesmiddelen door gebruik te maken van de APOE*3-Leiden.CETP muis. Metformine, dat als eerste optie wordt gebruikt bij de behandeling van type 2 diabetes, verlaagt niet alleen het suiker- maar ook het vetniveau, en leidt daarnaast tot een geringe gewichtsafname. Wij hopen binnenkort in het tijdschrift *Diabetes* te publiceren dat dit het gevolg is van toename van de bruin vetactiviteit. Ook rimonabant blijkt bruin vet sterk te activeren. Dit slankmakende wondermiddel werd enkele jaren geleden gelanceerd. Maar het werd weer snel van de markt gehaald vanwege psychiatrische bijwerkingen in de hersenen. In samenwerking met professor Wouter Jukema van de afdeling Cardiologie, hebben wij aangetoond dat de receptor waarop rimonabant aangrijpt op bruin vet aanwezig is. Tevens bleek dat een remmer van deze receptor die de hersenen niet kan bereiken, ook zeer effectief is in het activeren van bruin vet en het induceren van gewichtsafname. Dit inzicht kan leiden tot het vinden van nieuwe veilige stoffen die selectief ingrijpen op bruin vet.

Kweken van bruin vet

Wij zullen ook op zoek gaan naar methoden om bruin vet te vermeerderen. Bruine vetcellen en skeletspiercellen hebben gemeenschappelijke voorlopercellen, en er zijn eiwitten ontdekt, waaronder BMP7, die deze voorlopercellen specifiek richting bruin vet kunnen laten differentiëren.

We hebben aangetoond dat behandeling van muizen met BMP7 leidde tot een toename van de bruin vetmassa, en beschermd tegen obesitas op een vetrijk dieet. Op vergelijkbare wijze zullen we de mogelijkheid onderzoeken om bruin vet in de reageerbuis te kweken, om vervolgens te transplanteren. Een andere mogelijkheid is om voorlopercellen in het klassieke witte vet om te vormen tot bruin vetcellen. BMP7 bleek hier ook toe in staat!

Immunometabolisme

De stofwisseling is sterk verweven met de immunologie, en beide worden sinds enige jaren samengebracht onder de term *immunometabolisme*. Zo is bijvoorbeeld gebleken dat infectie met bepaalde parasieten de vet- en suikerstofwisseling positief beïnvloeden. Maar ook dat tuberculose samengaat met een verhoogde incidentie van type 2 diabetes. Geïnfected door het enthousiasme van professor Maria Yazdanbakhsh van de afdeling Parasitologie, en Tom Ottenhoff van de afdeling Infectieziekten, hebben we recent gebieds- en divisieoverschrijdend onderzoek geïnitieerd.

Tevens heb ik samen met Esther Lutgens en Menno de Winther van het AMC een subsidie mogen ontvangen van het 'Rembrandt Institute for Cardiovascular Science'. Dit is een virtueel instituut waarin de krachten worden gebundeld rond cardiovasculair onderzoek binnen het AMC, VUmc, Sanquin en het LUMC. Deze subsidie stelt de promovenda Andrea van Dam in staat om de rol van het immuunsysteem in de stofwisseling te onderzoeken, voornamelijk gericht op de functie van bruin vet.

Biologische klok

Ook is bekend dat verstoring van het dag-nacht ritme, het zogenaamd *circadiane ritme*, geassocieerd is met obesitas en de ontwikkeling van diabetes. Dit betreft bijvoorbeeld mensen die in ploegendiensten werken. Het circadiane ritme wordt bepaald door de biologische klok in de hypothalamus van de hersenen wordt dagelijks gesynchroniseerd door licht. Deze klok synchroniseert op zijn beurt perifere *clock genes* in verschillende organen. Meer dan 15% van de genen in weefsels zoals bruin vet, staan op deze wijze onder controle van het circadiane ritme.

Een studie uitgevoerd samen met professor Joke Meijer van de afdeling Moleculaire Celbiologie liet zien dat muizen sneller dik worden door ze bloot te stellen aan continu licht, dan aan een vetrijk dieet! Dit kan een direct gevolg zijn van een verstoring van de functie van bruin vetcellen: de daglengte bepaalt namelijk de expressie van het ontkoppelingseiwit UCP-1 en daarmee de capaciteit van bruin vet om nutriënten te verbranden. Recent heeft Nienke Biermasz een VENI beurs mogen ontvangen om de rol van de biologische klok in de vetstofwisseling verder te ontrafelen.

Dit translationele onderzoek zal mede worden uitgevoerd door de promovenda Rosa van den Berg, in nauwe samenwerking met de onderzoeksgroep van Joke Meijer.

NEO Studie

Het inzicht dat wij de komende jaren zullen verwerven vanuit dierexperimenteel onderzoek zal leiden tot concepten die we kunnen valideren in NEO, de *Nederlandse Epidemiologie van Obesitas Studie*. Deze prospectieve cohortstudie is in 2008 gestart door gezamenlijke inspanning van negen verschillende afdelingen binnen het LUMC en wordt aangevoerd door professor Martin den Heijer. De NEO studie beoogt meer inzicht te krijgen in hoe overgewicht ontstaat en vervolgens leidt tot ziekte. Aan deze studie doen ruim 6600 mensen mee, tussen de 45 en 65 jaar, van wie een groot deel overgewicht of obesitas heeft. De deelnemers zijn uitgebreid in kaart gebracht voor wat betreft hun bloedwaarden en fysiologie. Lianne Blauw, een recent aangetrokken geneeskundestudente binnen het excellente traject, zal de komende jaren in deze studie onderzoek doen naar de relatie tussen energieverbruik, stofwisseling en atherosclerose. Hierbij zal nauw worden samengewerkt met vele NEO strijders, en vooral met Olaf Dekkers.

Overwegingen

Tot slot nog enkele overwegingen. Een gemiddelde mens verorbert gedurende zijn leven een slordige 60 miljard calorieën. Dit is in theorie voldoende om 20.000 kilo vet aan te maken. Inmiddels zal het u duidelijk zijn dat dit niet gebeurt, omdat calorieën verbrand worden voor het in stand houden van de basale stofwisseling, voor het uitvoeren van activiteiten en voor de productie van warmte. Als de verbranding van calorieën gelijk is aan de inname ervan, blijven we perfect op gewicht.

In een recent overzichtsartikel 'De mythen, aannames en feiten over obesitas' in de *New England Journal of Medicine* wordt prachtig verwoord dat 'proberen te diëten' vaak niet helpt om gewicht te verliezen. Structureel verminderde inname van calorieën echter wel! Afvallen kan dus ook bereikt worden door meer calorieën te verbranden. Geschat wordt dat bruin vet tot 500 kilocalorieën per dag verbrandt. Het is mijn overtuiging dat wetenschappelijk onderzoek er toe kan leiden het bruin vet nog effectiever te maken.

Een kritische kanttekening is op zijn plaats: bruin vet is geen wondervet. Zelfs bij maximale activatie dienen we ons te beseffen dat ons gewicht, en de daarmee gepaarde ontwikkeling van diabetes en hart- en vaatziekten, bepaald wordt door de balans tussen energie-inname en energieverbruik. Gematigde inname van suikers en vetten, en toename van energieverbruik door beweging, zullen altijd blijven bijdragen aan een verantwoorde energiebalans. Wees daarbij niet bang om het koud te hebben, en heb je het koud, beweeg je dan warm!

Onderzoeksfinanciering

De financiering van onderzoek bevindt zich momenteel in zeer turbulent weer. De afgelopen jaren werd een deel van de aardgasbaten via het Fonds Economische Structuurversterking geïnvesteerd in de Nederlandse kenniseconomie. Dit betekende een flinke financiële injectie voor het wetenschappelijk onderzoek. Deze bijdragen zijn echter stopgezet waarvan de gevolgen in de nabije toekomst zichtbaar zullen worden. Daarnaast investeren collectebusfondsen zoals de Hartstichting en Diabetesfonds steeds minder in kleinschalige projecten maar wordt onderzoeksgeld verdeeld aan grote consortia. Daar zijn enige kanttekeningen bij te plaatsen. Het gevaar bestaat dat onderzoekers

kunstmatige samenwerkingen aan zullen gaan om een graantje mee te pikken. *'Take the money and run away'*. Tevens zal het moeilijker worden voor talentvolle jonge onderzoekers om zichtbaar te worden of te blijven, omdat deze consortia veelal worden gevormd door onderzoekers die hun sporen al verdiend hebben. Ik spreek mijn hoop uit dat consortia, zoals GENIUS, synergie zullen opleveren en dat het mogelijk zal blijven talentvolle jonge onderzoekers te behouden voor een academische carrière.

Onderwijs

Naast mijn eerste passie, wetenschappelijk onderzoek, wil ik mij de komende jaren ook graag blijven inzetten voor het verder ontwikkelen en verbeteren van het onderwijs rondom stofwisseling en atherosclerose. Het blok 'Metabolisme 1 en 2' binnen het curriculum van Biomedische Wetenschappen wordt jaarlijks herzien en heeft sinds dit jaar meer kleur gekregen door toevoeging van onderwijs rond bruin vet. In het curriculum van Geneeskunde komt het metabole onderwijs nu ook sterker naar voren binnen het nieuwe thema 'Sturing en Stofwisseling'.

Het is mijn streven onderwijs zo laagdrempelig als mogelijk te geven. Een juiste verplaatsing naar het niveau van de student leidt tot optimale communicatie over en weer. Ik zal mij op korte termijn professionaliseren als docent, en ik zie uit naar leren. Onderwijs geven vind ik leerzaam en inspirerend, en ik hoop dat dit andersom ook zo ervaren wordt. In de afgelopen jaren heb ik een verschil bemerkt in motivatie, tussen studenten Biomedische Wetenschappen en Geneeskunde. Met de invoering van een nieuwe selectieprocedure voor Geneeskunde studenten, recent geaccordeerd door het College van Bestuur, zal hopelijk een nieuwe dynamiek ontstaan met wederzijdse verantwoordelijkheid voor studie, succes en inhoud.

Dankwoord

Aan het eind van mijn rede gekomen wil ik graag een aantal mensen bedanken die hebben bijgedragen aan mijn carrière en mijn benoeming. Ik dank het College van Bestuur van de Leidse Universiteit en de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, evenals de leden van mijn benoemingscommissie, voor het in mij gestelde vertrouwen.

Mijn wetenschappelijke carrière begon bij professor Theo van Berkel. Jij hebt mij de fascinatie voor het lipoproteïnenonderzoek bijgebracht in de destijds 'jonge en dynamische' afdeling Biofarmacie van het LACDR. Daarnaast heb je me laten zien dat wetenschap en een zonnig privéleven uitstekend te combineren zijn, en dat successen gevierd moeten worden.

Aangetrokken door een vaste baan heb ik vervolgens de overstap gemaakt naar de groep van professor Louis Havekes, aanvankelijk bij TNO. Louis, van jou heb ik geleerd dat je als postdoc zo snel mogelijk de labtafel dient in te ruilen voor het toetsenbord. En dat je het kleurenspectrum aan jong talent dat zich aanbiedt op persoonlijke manier moet ontwikkelen. Ook heb je mij geleerd in alle openheid samenwerkingen aan te gaan, en dat het ontbijt in Frankrijk slechts een opstapje is richting wijn. Jij hebt je tijdig gerealiseerd dat jouw onderzoek bij TNO in een spagaat dreigde te

raken tussen strategisch en contractonderzoek. En dat verhuizing van de groep naar het LUMC op termijn betere mogelijkheden gaf voor academisch onderzoek. Ik ben je zeer dankbaar voor je coaching door de jaren heen en voor je inspanningen rond mijn benoeming.

Hans Princen, dank voor de zeer plezierige samenwerking sinds de geboorte van de APOE*3-Leiden.CETP muis. Ik hoop nog lang met jou te kunnen samenwerken.

Professor Hans Romijn, ik ben je zeer erkentelijk voor de manier waarop je onze groep destijds hebt opgenomen binnen de afdeling Endocrinologie. Jij hebt mij geleerd translationeel te denken én te handelen. Ik waardeer het zeer dat je nog steeds investeert in, en meedenkt met, het Leidse onderzoek naar de rol van het brein in de stofwisseling. '*Frapper toujours*' is jouw motto, en nu ook het mijne.

Professor Jan Smit, dank voor de wijze waarop je de afdeling Endocrinologie na het vertrek van Hans hebt geleid. Ik bewonder je integriteit en je gevoel voor inleving. Jij hebt laten zien dat een wetenschapper toch vooral ook mens kan zijn. Ik ben je zeer erkentelijk voor de wijze waarop je mij voor het LUMC hebt weten te behouden. Dat je vervolgens zelf de stap naar Nijmegen hebt gezet is je hierbij vergeven!

Professor Ton Rabelink, ik heb grote waardering voor de manier waarop je momenteel leiding geeft aan de afdeling Endocrinologie, alsook voor jouw steun aan het metabole onderzoek binnen het LUMC.

Het is bijzonder om te zien hoe professor Pieter Reitsma het cardiovasculair onderzoek in het LUMC heeft weten te bundelen binnen het *Eindhoven Laboratorium voor Experimentele Vasculaire Geneeskunde*. Inmiddels bedrijf ik raakvlakoverschrijdend onderzoek met diverse onderzoekers onder wie de professoren Wouter Jukema en Anton Jan van Zonneveld. Laat dat het begin vormen van vergaande integratie.

Professor Ko Willems van Dijk, al sinds 2001 mijn partner. Wetenschappelijk dan, en ingegeven door complementaire onderzoekslijnen en persoonlijkheden. Ik vind het nog altijd prachtig hoe wij elkaar de waarheid kunnen zeggen zonder elkaars waarde aan te tasten. Als mijn wetenschappelijk enthousiasme weer eens een buitensporig turbulente vlucht maakt, weet jij mijn benen weer op feitelijke grond te zetten. Ik hoop dat wij elkaar nog lang op de wetenschappelijke huid zullen zitten!

Ik ben zeer blij dat Onno Meijer ervoor heeft gekozen zijn wetenschappelijke carrière voort te zetten in onze groep. We zijn beiden gefascineerd door de overlap van onze onderzoeksgebieden, en we hebben gezamenlijk al mooi laten zien hoe stressfactoren een enorme impact kunnen hebben op de stofwisseling!

Verder ben ik alle klinische stafleden van de afdeling Endocrinologie zeer erkentelijk voor de goede sfeer en samenwerking. Zonder jullie geen translationeel onderzoek! In het bijzonder noem ik de professoren Hanno Pijl en Alberto Pereira, en de doctoren Ingrid Jazet, Nienke Biermasz en Olaf

Dekkers. Marianne Sjardin en Marjolein Iken dank ik voor de altijd uitstekende secretariële ondersteuning, zeker ook in de aanloop naar deze dag.

Ik zou hier niet staan zonder de ex-leden en huidige leden van mijn onderzoeksgroep. Beste Jimmy, Marit, Caroline, Willeke, Jitske, Silvia, Claudia, Janna, Hanna, Janine, Nancy, Illiana, Edwin, Mariëtte, Sander, Sam en sinds kort ook Rosa, Andrea en Lianne. Ontzettend veel dank voor jullie tomeloze inzet, voor de goede samenwerking en het meedenken onderling. En niet in de laatste plaats voor de geweldige sfeer binnen onze groep. Ik realiseer mij terdege dat ik een kritische begeleider ben, en dat ik veel van jullie vraag. Weet dat ik elk van jullie zeer waardeer, en dat mijn enige doel is om in elk van jullie het beste naar boven te halen. Zonder jullie zou ik geen hoogvlieger zijn, en was mijn wetenschappelijk leven grijs!

Datzelfde geldt voor de vele stagestudenten die ons lab hebben versterkt. Dank voor jullie frisse blik en inzet. Voor jullie ben ik 'jij', want hiërarchie is de doodsteek voor wetenschappelijke vooruitgang.

Wetenschappelijke resultaten zouden er niet zijn zonder continuïteit van de infrastructuur op het ENDO laboratorium. Chris van der Bent, mijn rechterhand, veel dank voor je inspanningen om als hoofdanalist het laboratorium draaiende te houden. Onze aanpakken verschillen misschien, maar die van jou blijkt te werken! Trea, Lianne, Janny, Hetty en Isabel wil ik speciaal bedanken voor het vertrouwen dat zij mij destijds hebben gegeven als nieuw labhoofd, en voor de excellente logistieke en analytische ondersteuning van ons metabole onderzoek.

Daarnaast heb ik de afgelopen jaren zeer prettig samengewerkt met diverse personen uit andere onderzoeksgroepen. Hoewel ik onmogelijk iedereen apart kan bedanken wil ik de professoren Hildo Lamb, Albert de Roos, Uwe Tietge, Dries Kalsbeek en Marten Hofker, maar ook Bruno Guigas, Rinke Stienstra en Ronit Shiri-Sverdlov bij naam noemen.

Tot slot, mijn vrienden en familie. Voor velen zal mijn werk op de eerste plaats lijken te komen maar ik prijs mij gelukkig met zoveel liefdevolle personen om me heen. Leden van Otis, bij jullie voel ik mij als een vogel zo vrij en kan ik regelmatig het toneel op als keizer, kandelaar, pornomonster of tovenaer. Vrienden van SportCity, bij weinigen vinden mijn verhalen over bruin vet zo gretig aftrek als bij jullie en desondanks nemen we na afloop van de groepslessen structureel meer calorieën tot ons dan we daarvoor verbrand hebben! Datzelfde kan gezegd worden voor de skiënde volleyballers, ik kijk alweer uit naar de rosé op het strand tussen enkele balletjes door. Eef en Mirjam, dank voor jullie bijdrage aan deze dag, en voor de vriendschap door de jaren heen! Ellen, Melanie en Storm, geweldig dat jullie in mijn leven zijn gekomen.

Lieve pa, ma en Richard, veel dank voor jullie niet aflatende steun en interesse. Ooit wilde ik acteur worden. En dat probeer ik nog steeds te zijn, maar alleen in de vrije uren. Enkele maanden geleden werd ik geschminkt voor een bijrol in een nieuwe tv serie. De dame naast mij vroeg of ik dit werk wel vaker deed. Zonder haar aan te kijken stelde ik haar vervolgens dezelfde vraag. Ze bleek Monique van de Ven.

Helemaal tenslotte, lieve Sander, dank voor je liefde en onvoorwaardelijke steun. Beide geven me vleugels! Ondanks jouw voorkeur voor zwart-wit zou mijn leven zonder jou een stuk minder kleur hebben. Niets is leuker dan met jou de wereld te verkennen en te genieten van een witte vino vergezeld van gefrituurd bruin vet.

Als een vogel zal ik blijven vliegen, op de adem van de wind.

Als een passievogel, in een vet kleurrijk leven.

Ik heb gezegd.

[Patiëntenzorg \(/patientenzorg/\)](#)

[Research \(/research/\)](#)

[Onderwijs en opleidingen \(/onderwijs/\)](#)

[Over het LUMC \(/over-het-lumc/\)](#)

[Contact \(/over-het-lumc/contact/\)](#)

[Route \(/over-het-lumc/contact/routebeschrijving/\)](#)

[Parkeren \(/over-het-lumc/contact/parkeren/\)](#)

[Geef uw mening over deze website \(https://forms.lumc.nl/lumc2/feedbacksite\)](https://forms.lumc.nl/lumc2/feedbacksite)

LUMC App

Vind uw weg in het LUMC. Voor zowel [Android](#)

(<https://play.google.com/store/apps/details?id=nl.lumc.LumcApp>) als [IOS](#)

(<https://itunes.apple.com/us/app/lumc-app/id961618131?l=nl&ls=1&mt=8>).



Studenten App

Campus- en studenteninformatie. Voor zowel [Android](#)

(https://play.google.com/store/apps/details?id=com.blackboard.android.central.leiden_nl),

als [IOS](#) (<https://itunes.apple.com/nl/app/leiden-univ/id586264196?mt=8>).

