

# Overvloed

Citation for published version (APA):

Brouwers, M. (2022). *Overvloed*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/spe.20220218mb>

## Document status and date:

Published: 18/02/2022

## DOI:

[10.26481/spe.20220218mb](https://doi.org/10.26481/spe.20220218mb)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.



Oratie

**Dr. Martijn C.G.J. Brouwers**

18 februari 2022

Faculty of Health, Medicine and Life Sciences

## Overvloed



## **Colofon**

Design & print: Canon The Creative Hub

Foto omslag: Tilleke Laban / Jagers-verzamelaars

ISBN: 978-90-5681-493-9

NUR: 878

*Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd bestand of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.*

# Overvloed

Maastricht, 18 februari 2022

**dr. Martijn C.G.J. Brouwers**

Geachte pro-rector, zeer gewaardeerde toehoorders,

***Ik heb een mooi vak.***

Voordat ik u ga uitleggen waarom, moet ik u eerst iets meer vertellen over wat het vakgebied endocrinologie en stofwisselingsziekten precies inhoudt. Allereerst, endocrinologie - ofwel hormoonleer - is het vakgebied dat gaat over hormonen. Hormonen zijn boodschapperstoffen in het lichaam. Ze worden meestal gemaakt in een klier en via de bloedbaan vervoerd naar een orgaan om er een boodschap af te geven. Een voorbeeld: na een maaltijd maakt de alvleesklier het hormoon insuline. Insuline komt in de bloedbaan terecht en begeeft zich naar verschillende organen, waaronder de spieren. Het stimuleert de spieren om suikers, afkomstig uit de maaltijd, op te nemen en op te slaan. Het kan er gebruikt worden als brandstof om te bewegen. Op deze manier zorgt insuline ervoor dat suikers uit een maaltijd door het lichaam verwerkt worden.

Hormonen hebben vaak invloed op scheikundige processen in het lichaam, zoals insuline ervoor zorgt dat suikers verwerkt worden. Deze scheikundige processen worden ook wel stofwisseling of metabolisme genoemd. Het kan voorkomen dat vanaf de geboorte één bepaalde stap in een scheikundig proces verstoord is. Door zo'n verstoring kunnen bepaalde stoffen zich ophopen in het lichaam, waardoor je ziek kunt worden. Er is dan sprake van een stofwisselingsziekte. Nog een voorbeeld: phenylalanine is een aminozuur, een bestanddeel van een eiwit. Phenylalanine wordt in het lichaam in een aantal stappen afgebroken. In de eerste stap wordt phenylalanine omgezet in een andere stof, tyrosine. Bij patiënten met phenylketonurie is deze omzetting van phenylalanine naar tyrosine verstoord, waardoor phenylalanine ophoopt. Een teveel aan phenylalanine is schadelijk voor de hersenen. Indien onbehandeld ontstaat er een ernstige verstandelijke beperking. Tegenwoordig kan deze ernstige hersenbeschadiging gelukkig voorkomen worden dankzij tijdige diagnose door middel van de hielprik en een speciaal dieet.

## Endocrinologie in het licht van de evolutie

Zoals gezegd heb ik een mooi vak. Het leuke aan de endocrinologie is dat je er de evolutie heel mooi in terug kunt zien. Theodosius Dobzhansky heeft dat in 1973 heel mooi verwoord: ‘niets in de biologie heeft betekenis behalve in het licht van de evolutie’ (1). In 1835 bedacht Charles Darwin zijn evolutietheorie toen hij tijdens zijn bootreis op de Beagle een bezoek bracht aan de Galapagos-eilanden in Equador. Hij bedacht onder andere dat de mens afstamt van de aap en dat het menselijk lichaam zich geleidelijk aan heeft aangepast aan zijn omgeving, de natuur. Het is belangrijk dat we ons dit laatste beseffen wanneer we de werking van het menselijk lichaam en het ontstaan van ziekten proberen te begrijpen. Anders gezegd (door Jonathan Wells): alles in de biologie heeft én een mechanistische verklaring die de vraag ‘hoe werkt dit?’ beantwoordt én een evolutionaire verklaring die de vraag ‘waarom is dit er?’ beantwoordt (2). Dat klinkt nogal cryptisch. Een voorbeeld: het hormoon prolactine zorgt ervoor dat de melkproductie op gang komt, zodat een baby gevoed kan worden. Tegelijkertijd remt prolactine de aansturing van de eierstokken. Dit remt de menstruele cyclus waardoor een zwangerschap onmogelijk wordt en een menstruatie uitblijft. Dit is een mechanistische uitleg; het legt uit *hoe* prolactine werkt. De evolutie leert ons *waarom* prolactine beide processen beïnvloedt: het is voor een pasgeboren baby namelijk niet gunstig wanneer zijn of haar moeder opnieuw zwanger wordt. Die baby heeft de beste overlevingskansen wanneer alle moedermelk, energie en aandacht uitgaan naar hem/haar in plaats van een nieuwe zwangerschap. Dat verklaart *waarom* prolactine de borstvoeding stimuleert én tegelijkertijd de eierstokken remt. Een zwangerschap wordt onmogelijk gemaakt, waardoor de pasgeboren baby een grotere kans heeft om te overleven.

## Wetenschappelijk onderzoek naar type 2 diabetes en fructosestofwisselingsziekten

Aan de onderafdeling Endocrinologie en Stofwisselingsziekten van het Maastricht UMC+ doen we veel wetenschappelijk onderzoek naar de gevolgen van type 2 diabetes, ook wel ouderdomssuikerziekte, één van de meest voorkomende hormoon- en stofwisselingsziekten in de Westerse maatschappij. Inmiddels hebben ruim 1.1 miljoen mensen in Nederland type 2 diabetes. Dit wordt verklaard doordat tegenwoordig veel mensen te zwaar zijn, niet alleen volwassenen, maar ook kinderen. Er zijn nu zelfs ook kinderen die type 2 diabetes hebben. De term 'ouderdomssuikerziekte' lijkt daarmee niet meer op zijn plaats.

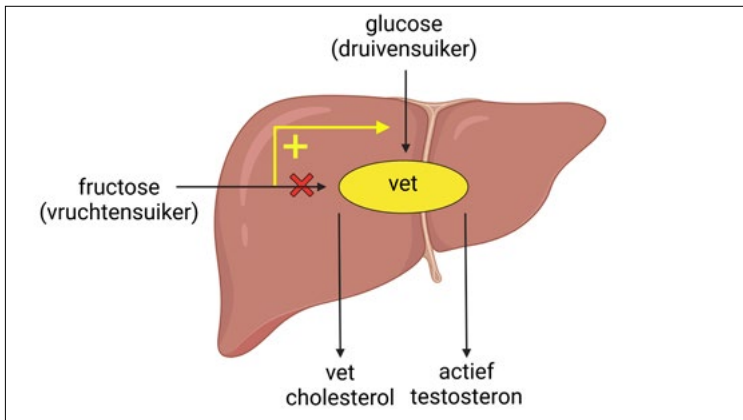
We hebben geleerd dat stapeling van vet in de lever een belangrijke rol speelt in het ontstaan van type 2 diabetes (3). Wij denken dat vetstapeling in de lever ook een belangrijke rol speelt in het ontstaan van andere gezondheidsproblemen, zoals ik dadelijk uiteen zal zetten.

Vetstapeling in de lever kan op verschillende manieren ontstaan. Eén van die manieren is de omzetting van suikers naar vet in de lever (*Figuur 1*). Er zijn verschillende soorten suikers, zoals druivensuiker (glucose) en vruchtensuiker (fructose). Glucose en fructose zijn samen aanwezig in tafelsuiker. U weet wel: de suiker die u in uw koffie of thee doet. Daarnaast komen zowel glucose als fructose veel voor in groentes, fruit en bewerkte voeding. Beide suikers kunnen omgezet worden in vet. Eerder onderzoek heeft laten zien dat fructose de opname van glucose in de lever beïnvloedt: er is maar een snufje fructose nodig om de glucoseopname in de lever te stimuleren (4) (*Figuur 1*).

Er zijn patiënten die een aangeboren stofwisselingsziekte hebben, waardoor fructose niet goed verwerkt kan worden in onder andere de lever (*Figuur 1*). Als zij fructose-bevattende voedingsmiddelen eten, dan worden ze heel erg ziek. Dat komt doordat een giftige tussenstof zich ophoopt, waardoor verschillende organen niet meer goed kunnen functioneren. Deze patiënten moeten daarom voor de rest van hun leven een fructose-beperkt dieet volgen. Dat betekent niet alleen geen snoep en koekjes, maar ook geen fruit en bepaalde groenten. Dat heeft nogal een impact op hun dagelijks leven. Uit eten met leeftijdgenoten is bijvoorbeeld erg lastig, al dan niet onmogelijk. Op het eerste gezicht zou je verwachten dat deze patiënten minder vetstapeling in de lever

hebben. Immers, ze volgen een fructose-beperkt dieet. Bovendien kunnen ze fructose niet omzetten in vet. Wij hebben echter laten zien dat het tegendeel het geval blijkt te zijn: ook deze patiënten hebben meer stapeling van vet in hun lever (5). Waarschijnlijk wordt dit verklaard doordat het beetje fructose dat toch in hun voeding aanwezig is zich als giftige tussenstof ophoopt in de lever. Dat bevordert de opname van glucose, die weer wordt omgezet in vet (6) (Figuur 1).

Vetstapeling in de lever heeft meerdere gevolgen. Ten eerste zet het de lever aan tot de aanmaak van vet- en cholesteroldeeltjes. Deze deeltjes komen vervolgens in de bloedbaan terecht (7) (Figuur 1). Op die manier kunnen ze naar andere organen vervoerd worden, die het onder andere gebruiken als brandstof. Ten tweede leidt stapeling van vet in de lever ertoe dat er via een stofje - sex hormone binding globulin - ook meer actief testosteron in de bloedbaan terecht komt (Figuur 1) (8, 9). Testosteron is het mannelijke hormoon. Testosteron komt overigens ook voor bij vrouwen, maar dan in kleinere hoeveelheden.



**Figuur 1**

Fructose en glucose kunnen in de lever omgezet worden in vet. Daarnaast stimuleert fructose de opname van glucose in de lever. Vetstapeling in de lever leidt tot verhoogde spiegels van vet, cholesterol en actief testosteron in het bloed.

Er zijn patiënten die door een aangeboren stofwisselingsziekte fructose niet goed kunnen afbreken in de lever (aangegeven door het rode kruis). Deze mensen hebben desondanks toch veel vet in hun lever, waarschijnlijk doordat giftige tussenstoffen ophopen die de opname van glucose stimuleren.



## Een snuffje fructose in het licht van de evolutie

Naar aanleiding van mijn inleiding zou u zich kunnen afvragen *waarom* een snuffje fructose de opname van glucose in de lever stimuleert en *waarom* de productie van vet/cholesteroldeeltjes en de aanwezigheid van meer actief testosteron gestimuleerd worden? Zou de evolutie ons ook hier kunnen helpen? Om dit te kunnen begrijpen moeten we misschien terug naar een tijd waarin we nog maar snuffjes fructose nuttigden. Maar hoe komen we er nu achter hoeveel fructose er in het verleden genuttigd werd?

Welnu, aan de hand van het gebit kunnen we dat achterhalen. Zoals de paleoantropoloog Peter Ungar heel mooi heeft gezegd: ‘ons gebit is onze brug naar het verleden’ (10). Simpele suikers, zoals glucose en fructose, veroorzaken namelijk gaatjes. Die patiënten die door hun fructosestofwisselingsziekte geen fructose mogen eten hebben bijvoorbeeld geen gaatjes (11). En gaatjes kunnen nog duizenden jaren na het overlijden teruggevonden worden. Door het bestuderen van schedels uit de oudheid kunnen we dus achterhalen hoeveel fructose vroeger genuttigd werd.



**Figuur 2**  
Mummie van Padiamenet  
© The Trustees of  
the British Museum

Laten we eens terug in de tijd gaan naar de tijd van de Egyptenaren. Dit is de mummie van Padiamenet, die rond 700 voor Christus heeft geleefd (Figuur 2). Hij was toen hoofdportier van de Tempel van Ra, gelegen in het Karnak tempelcomplex te Luxor, Egypte. Sinds 1839 is deze mummie in het bezit van het British Museum te Londen. Ongeveer 10 jaar geleden is deze mummie door een CT-scan geschoven, waardoor het mogelijk is allerlei details waar te nemen zonder de mummie te hoeven ontleden. Op een schedelopname van Padiamenet zijn holtes te zien in zijn gebit (12). Deze holtes zijn het gevolg van pusophopingen, die weer het gevolg kunnen zijn van gaatjes. Waarschijnlijk heeft Padiamenet dus genoeg simpele suikers, zoals fructose, tot zijn beschikking gehad. We moeten dus verder terug in de tijd.

Laten we verder terug gaan naar de Steentijd, zo'n 10.000 jaar geleden. Mensen leefden toen in kleine groepen, als jagers-verzamelaars. De mannen gingen op jacht en de vrouwen gingen op zoek naar eetbare planten en fruit (*Figuur 3*). De schedels die zijn gevonden uit dat tijdperk lieten veel minder gaatjes zien dan in de tijden daarna (13). Fruit was in die tijd niet voortdurend aanwezig, maar was seizoensgebonden, vooral in de zomer en het najaar. Dat was waarschijnlijk ook het moment dat er eten in overvloed aanwezig was. Zou fructose daarom een teken of een signaal van overvloed kunnen zijn? Dat klinkt niet onlogisch: het zou kunnen verklaren waarom een snuffje fructose ervoor zorgt dat glucose wordt opgenomen in de lever en er wordt opgeslagen als vet, als buffer voor de naderende winter. Dat zou ook verklaren waarom er meer vet de lever uitgaat, zodat het ook in andere organen opgeslagen kan worden als energievoorraad voor de lange winter die er aan komt.



**Figuur 3**

*De tijd van de jagers-verzamelaars; Aquarel. Tilleke Laban 2019*

Hoe verklaren we nu de toename van het actieve testosteron? Welnu, een belangrijke functie van testosteron is het verhogen van het libido, de zin in seks, zowel in mannen als vrouwen (14, 15). Het klinkt ook niet onlogisch dat bij overvloed de zin in seks gestimuleerd wordt. Immers, het is dan een gunstig moment om nakomelingen te verwekken.

Fructose dus als signaal van overvloed, waardoor extra energiebuffers worden opgeslagen en de zin in seks (en daarmee de voortplanting) wordt gestimuleerd.

De tijden zijn inmiddels veranderd. Na de jagers-verzamelaars zijn de boeren gekomen, die voor een ingrijpende verandering hebben gezorgd. De landbouw heeft ertoe geleid dat fructose niet meer seizoensgebonden aanwezig is. Het kan het gehele jaar worden genuttigd. Dat heeft niet alleen geleid tot gaatjes, zoals bij Padiamenet, maar ook tot andere gezondheidsproblemen. Bij een opname van de liesregio van Padiamenet is verkalking van de liesslagader, ook wel slagaderverkalking, te zien (12).

Laten we nog verder vooruit gaan in de tijd, naar het hier en nu (*Figuur 4*). Er is een continue aanbod van simpele suikers, waaronder fructose, in groente, fruit en vooral in bewerkte voeding, zoals koekjes, snoepjes en frisdranken. Het lichaam staat voortdurend in de 'overvloed-stand' met alle nadelige gezondheidsgevolgen van dien.



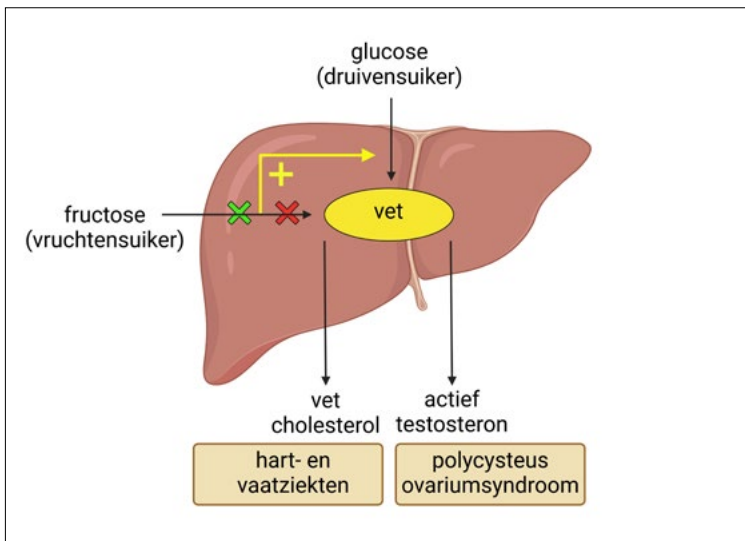
**Figuur 4**

*Het hier en nu in tijden van overvloed; Aquarel. Tilleke Laban 2019*

Het leidt tot vervetting van de lever. Inmiddels heeft 30% van de Nederlanders een significante hoeveelheid vet in hun lever (16). In sommige gevallen kan dat leiden tot leverontsteking en leverschade. Dat

is weer een risicofactor voor leverfalen en leverkanker. Langzaam maar zeker is deze vorm van vetstapeling in de lever de belangrijkste oorzaak van leverfalen en daarmee de belangrijkste reden van levertransplantaties in de Westerse maatschappij.

Vetstapeling in de lever leidt tot een continu verhoogd cholesterol- en vetgehalte in het bloed dat in de bloedvaten kan ophopen. Het gevolg is slagaderverkalking, zoals we zojuist gezien hebben bij Padiamenet. Slagaderverkalking leidt tot hart- en vaatziekten, zoals een hart- of herseninfarct (*Figuur 5*). Dankzij genetische variatie, de drijvende kracht achter de evolutie (alleen dat wist Charles Darwin toen nog niet), hebben we aannemelijk gemaakt dat vetstapeling in de lever, en nog specifieker de omzetting van suikers naar vet, een oorzakelijke rol speelt in het ontstaan van hart- en vaatziekten (17, 18).



**Figuur 5**

Een overvloed aan fructose draagt bij aan het ontstaan van leververvetting en daarmee aan hart- en vaatziekten en polycysteus ovariumsyndroom.

Het is te verwachten dat een medicijn dat de opname van fructose in de lever blokkeert (groen kruis) positieve gezondheidseffecten zal hebben. Dit medicijn is mogelijk tevens gunstig voor mensen met een erfelijke fructosestofwisselingsziekte (rood kruis).

Een voortdurend verhoogd actief testosteron gehalte draagt bij aan het ontstaan van polycysteus ovariumsyndroom in vrouwen (19) (*Figuur 5*). Dit is momenteel de meest voorkomende hormoonaandoening bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Vrouwen met polycysteus ovariumsyndroom hebben last van overbeharig, onregelmatige menstruaties en een verminderde vruchtbaarheid.

Dit zijn voorbeelden van wat wij 'evolutionaire mismatch' noemen: het menselijk lichaam is niet gewend aan deze overvloed, waardoor welvaartsziekten zoals hart- en vaatziekten en polycysteus ovariumsyndroom ontstaan.

## Oplossingen

U zult misschien wel denken: dat is allemaal heel aardig professor Brouwers, maar wat moeten we hiermee? Moeten we allemaal stoppen met het eten van groente en fruit? Moeten we allemaal aan een zogenaamd paleo-dieet? Ook dat hebben we onderzocht. We hebben mensen met vetstapeling in de lever gedurende 6 weken een fructose-beperkt dieet laten volgen. Dus gedurende 6 weken geen koekjes, snoepjes, fruit en bepaalde groentes (zoals wortels en paprika). Ik heb het zelf 4 dagen gevolgd en ik moet u zeggen dat het nogal een somber, eenzijdig dieet was. Na 4 dagen was ik de rijstwafels (die ik wel mocht eten) wel beu. De uitkomsten van dat onderzoek? Mensen hadden inderdaad minder vet in hun lever na zo'n dieet (20).

Ondanks deze resultaten denk ik dat zo'n extreem fructose-beperkt dieet niet de oplossing is voor de problemen die ik zojuist heb geschetst. Het is immers een eenzijdig dieet dat op de lange termijn weer andere gezondheidsproblemen kan veroorzaken, zoals een tekort van vitamine C. Zoals ik al eerder heb aangegeven worden veel van deze gezondheidsproblemen gedreven door overgewicht en zwaarlijvigheid. Ook dat is een gevolg van overvloed (aan calorieën in het algemeen). De oplossing daarvan is minder eenvoudig dan het lijkt. Simpelweg minder eten is voor veel mensen moeilijk vol te houden. De meeste onderzoeken laten zien dat een calorie-beperkt dieet in het eerste jaar leidt tot gewichtsverlies, maar de meeste mensen komen de jaren erna toch weer aan in gewicht (21). Waarom? Waarschijnlijk heeft ook dit een evolutionaire verklaring: 10.000 jaar geleden was er eerder vaker een tekort dan een overvloed aan eten. Het lichaam is daarom vooral ingesteld om tekorten te voorkomen. Afvallen betekent een dreigend tekort. Het lichaam heeft allerlei mechanismen 'bedacht' om gewichtsverlies tegen te gaan. Een afname van de hoeveelheid vet in het vetweefsel zorgt er bijvoorbeeld voor dat het vetweefsel minder van het hormoon leptine gaat aanmaken. Leptine remt normaal de eetlust. Een afname van leptine door minder vet in het vetweefsel leidt dus tot het tegenovergestelde: meer eetlust. Dit soort mechanismen maken het moeilijk om het dieet vol te houden (maar niet onmogelijk).

Wat is dan wel de oplossing voor overgewicht en zwaarlijvigheid? Meer aandacht voor leefstijl en preventie in het medisch curriculum? Misschien. Meer investeren in leefstijlcoaches? Misschien. Misschien

wordt het eens echt tijd om de oplossing van zwaarlijvigheid te verplaatsen van die individuele patiënt in de spreekkamer naar het maatschappelijke domein. Misschien moeten we de toegang tot calorieën moeilijker maken, precies zoals 10.000 jaar geleden het geval was. Een moderne variant hiervan zou kunnen zijn dat we ongezond eten onaantrekkelijker maken door het invoeren van een zogenoemde suiker en/of vettaks. De invoering van belasting op ongezond eten heeft in andere landen al geleid tot een veranderd koopgedrag en daarmee tot een gezondere bevolking. Bovendien kunnen de opbrengsten van deze belasting geïnvesteerd worden in het goedkoper maken van gezonde voeding, zoals groente en fruit. Een ander bijeffect zou kunnen zijn dat de voedingsmiddelenindustrie zich door deze heffing gedwongen voelt om gezondere producten te maken (22). Ik ben dan ook verheugd dat de suikertaks is opgenomen in het coalitieakkoord van de nieuwe regering (23). Het is overigens belangrijk te benoemen dat een suikertaks maar één van de noodzakelijke stappen is om Nederland gezonder te maken.

En als dat dan voor bepaalde personen toch allemaal niet lukt, dan moet er een behandeling zijn. Op basis van mijn verhaal lijkt het gunstig om met een nieuw medicijn de opname van fructose in de lever te remmen, waardoor fructose niet omgezet kan worden in vet én fructose de opname van glucose in de lever niet kan stimuleren (*Figuur 5*). Het is te verwachten dat daarmee serieuze gezondheidsproblemen voorkomen kunnen worden. Dat zal de toekomst ons moeten leren.

Het interessante van dit medicijn is dat het waarschijnlijk ook gunstig is voor patiënten die door hun fructosestofwisselingsziekte geen fructose kunnen eten. Dat medicijn voorkomt namelijk ook de ophoping van giftige tussenstoffen (*Figuur 5*), waardoor deze mensen weer normaal (of normaler) kunnen eten en daarmee een normaler leven kunnen leiden. Er is meer onderzoek nodig of zo'n medicijn daadwerkelijk effectief zal zijn.

Dit is een mooi voorbeeld van hoe er een wisselwerking kan zijn tussen wetenschappelijk onderzoek naar zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekten, zoals een fructosestofwisselingsziekte en veelvoorkomende aandoeningen, zoals type 2 diabetes. Door de fructosestofwisselingsziekte kunnen we meer leren over het ontstaan van type 2 diabetes. En zo kan een mogelijk nieuwe behandeling voor type 2 diabetes misschien weer gunstig zijn voor patiënten met een fructosestofwisselingsziekte.

## Organisatie van zorg voor patiënten met type 2 diabetes

In het tweede deel van mijn openbare les wil ik graag stil staan bij de organisatie van zorg voor patiënten met type 2 diabetes en erfelijke stofwisselingsziekten.

Zoals ik al eerder heb gezegd hebben zo'n 1.1 miljoen mensen in Nederland type 2 diabetes. Vaak kan type 2 diabetes behandeld worden met een dieet of tabletten, soms zijn insuline-injecties nodig. Type 2 diabetes kan leiden tot complicaties, zoals zenuw schade, nierfalen, en hart- en vaatziekten. Bovendien hebben mensen met type 2 diabetes vaak nog andere ziekten, zoals de zojuist genoemde leverziekte en polycysteus ovariumsyndroom, maar ook depressie, COPD, slaapapneu, jicht en artrose. Het is soms dus best een uitdaging om een patiënt met type 2 diabetes te begeleiden. Vanwege de grote aantallen is het niet mogelijk om alle patiënten met type 2 diabetes in het ziekenhuis te behandelen. Dat is vaak ook helemaal niet nodig. In het verleden werden alle patiënten met type 2 diabetes die behandeld werden met insuline in het ziekenhuis gecontroleerd. In Nederland, en in de regio Maastricht in het bijzonder, hebben we de zorg in de afgelopen jaren zo georganiseerd dat het grootste deel van de patiënten in de huisartsenpraktijk behandeld wordt. Ook een groot deel van de patiënten die insulinetherapie krijgt. Behandeling in de eerste lijn, bij de huisarts, is goedkoper en vaak ook prettiger voor de patiënt. Er wordt maar een klein deel (nog steeds wel zo'n 140.000 mensen in Nederland) in de tweede en derde lijn, poliklinisch in het ziekenhuis, behandeld.

In deze regio ondersteunen onze diabetesverpleegkundigen de huisartsen en praktijkondersteuners, zodat een patiënt langer in de huisartsenpraktijk behandeld kan worden, ook als de insulinetherapie ingewikkelder begint te worden. We proberen vanuit het ziekenhuis laagdrempelig bereikbaar te zijn voor overleg, onder andere door middel van E-consulten, wederom om verwijzingen naar het ziekenhuis te voorkomen. We werken samen met de huisartsen aan gezamenlijke richtlijnen om de zorg voor een patiënt met type 2 diabetes zo goed mogelijk te stroomlijnen en af te stemmen tussen de huisartsenpraktijk en het ziekenhuis.



Er zijn momenteel echter twee ontwikkelingen gaande, waardoor dit systeem steeds meer onder druk zal komen te staan. Ten eerste is het te verwachten dat de zorg voor patiënten met type 2 diabetes ingewikkelder gaat worden. We krijgen steeds meer verschillende medicijnen tot onze beschikking waarmee we gericht kunnen behandelen en specifieke complicaties kunnen voorkomen. Bovendien worden er allerlei technologieën ontwikkeld, zoals een automatische bloedsuikermeter die elke 5 minuten de bloedsuiker meet en daarmee de vingerprik overbodig maakt. Deze ontwikkelingen zijn goed voor de patiënt, ze maken namelijk zorg op maat mogelijk. Iedere patiënt krijgt precies wat hij of zij nodig heeft. De keerzijde is dat zorg op maat ingewikkelder is voor de hulpverlener. Het is minder makkelijk samen te vatten in een richtlijn of protocol, waardoor de kans bestaat dat er meer patiënten verwezen zullen worden naar een specialist in het ziekenhuis.

Een tweede ontwikkeling is de dubbele vergrijzing: er komen meer ouderen die langer zullen leven. Deze verandering in de samenstelling van onze bevolking zal leiden tot schaarste, niet alleen op het gebied van geld om de toename in de zorgvraag te kunnen financieren, maar ook op het gebied van personeel die de zorg zal moeten gaan leveren. We merken nu al dat het steeds moeilijker wordt om medisch geschoold personeel te vinden.

Oplossingen behalve meer geld? Misschien wordt het tijd voor een nieuwe verschuiving van de zorg voor patiënten met type 2 diabetes, zoals eerder is gebeurd van de tweede lijn naar de eerste lijn, van het ziekenhuis naar de huisarts. Wat moet er dan nu gebeuren: van de eerste lijn naar de nulde lijn, van de huisarts naar.....thuis? Ja, inderdaad: naar thuis. Dezelfde technologische ontwikkelingen maken het mogelijk om in de thuissituatie controles te verrichten, zoals die nu plaatsvinden bij de huisarts of in het ziekenhuis. Denk bijvoorbeeld aan het gewicht, bloeddruk en bloedsuiker. Deze meetgegevens zouden digitaal naar de hulpverlener verstuurd kunnen worden, zodat die op afstand behandeladviezen geeft. Deze vorm van zorg is het meest geschikt voor patiënten die een ongecompliceerde vorm van type 2 diabetes hebben. Uit ons eerder onderzoek weten we hoe we deze patiënten kunnen identificeren (24). Een groot voordeel voor de patiënt is dat hij of zij niet meer gebonden is aan een afspraak op het spreekuur. En op dat spreekuur blijft nu tijd over voor patiënten met een juist meer gecompliceerde vorm van type 2 diabetes.

Dit is hoe ik denk dat we in de zorg moeten innoveren. Het is namelijk niet meer mogelijk om in alles eindeloos te investeren, die tijd van overvloed is - helaas - voorbij. We doen op de ene plaats iets minder - zonder dat per se een kwaliteitsverlies oplevert - om op de andere plek te kunnen investeren. Precies volgens de triple aim van Berwick.

Volgens Berwick hebben we namelijk drie doelen/verantwoordelijkheden in de zorg: het verbeteren van de gezondheid van de bevolking, het verhogen van kwaliteit van zorg voor de individuele patiënt en het verlagen van de kosten per hoofd van de bevolking (25). Later is er door anderen nog een vierde doel aan toegevoegd: het verbeteren van het welbevinden van de hulpverlener (26). Immers, als de hulpverlener een burn-out heeft door goed bedoelde verbeterplannen, dan komen de andere pijlers in gevaar. Ik denk dat we een periode tegemoet gaan waarin we heel kritisch moeten kijken naar elke innovatie in de zorg, variërend van een nieuw medicament, tot het maken van informatiefilmpjes voor de patiënt, tot kwaliteitsregistraties en tot zelfs kwaliteitsvisitaties. Doorstaan zij de test van de quadruple aim? Zijn deze aims in balans? Dat vergt eerlijkheid en daadkracht.

*Ik zal mijn best doen.*

## Organisatie van zorg voor patiënten met erfelijk stofwisselingsziekten

Een belangrijk verschil tussen type 2 diabetes en erfelijke stofwisselingsziekten is het voorkomen: 1.1 miljoen versus 7.000 mensen in Nederland. Nou, zou je kunnen zeggen, met zo weinig patiënten moet het toch niet zo heel moeilijk zijn om de zorg te organiseren. Niets is echter minder waar. De uitdagingen liggen echter op een ander vlak. Patiënten met een erfelijke stofwisselingsziekte worden in Nederland behandeld in de academische centra, dus niet bij de huisarts of in een regionaal ziekenhuis. Op dit moment zijn er in heel Nederland 12 internisten betrokken bij de begeleiding van volwassen patiënten met een erfelijke stofwisselingsziekte. We hebben ons verenigd in een groep met een originele naam: internisten voor volwassenen met een erfelijke stofwisselingsziekte, INVEST.

Veel van de uitdagingen in de zorg voor erfelijke stofwisselingsziekten komen voort uit het feit dat deze aandoeningen zeldzaam zijn, waardoor niet elke arts er alles van af weet. Hoe zorg je er dan toch voor dat deze patiënten goed behandeld worden, mochten ze acuut ziek worden en in het ziekenhuis bij hun in de buurt worden opgenomen? Hoe herken je als arts een volwassen patiënt met een erfelijke stofwisselingsziekte?

Het eerste probleem hebben we opgelost door middel van een website waarop beschreven staat hoe een acuut zieke patiënt met een erfelijke stofwisselingsziekte behandeld moet worden (27). Deze website is voor alle artsen toegankelijk en moet ervoor zorgen dat een patiënt de juiste behandeling krijgt, ongeacht het ziekenhuis, het tijdstip van de dag, en het ervaringsniveau van de arts.

De oplossing van de tweede uitdaging - hoe herken je als arts een volwassen patiënt met een erfelijke stofwisselingsziekte - is nog wat ingewikkelder. Allereerst moet er een misvatting de wereld uit. Er zijn mensen, waaronder artsen, die denken dat de diagnose erfelijke stofwisselingsziekte altijd op kinderleeftijd wordt gesteld. Het is immers toch erfelijk? Dan word je er toch mee geboren? Ja, dat is waar, maar dat betekent niet dat de eerste symptomen of tekenen van de ziekte zich altijd op kinderleeftijd manifesteren. Soms duurt het namelijk tientallen jaren voordat de giftige stoffen die zich in het lichaam ophopen tot ziekte leiden. Soms komt een erfelijke stofwisselingsziekte pas tot uiting

wanneer het lichaam wordt blootgesteld aan een extreme situatie, zoals een militaire mars, een bevalling of een grote operatie. Allemaal situaties die niet op kinderleeftijd voorkomen (of zouden moeten voorkomen). Het tweede probleem is dat het diagnostische proces zoals aan artsen geleerd wordt niet optimaal geschikt is voor het opsporen van zeldzame ziekten, zoals erfelijke stofwisselingsziekten. Artsen zijn opgeleid om op basis van het verhaal van de patiënt en de bevindingen van het lichamenlijk onderzoek tot de meest waarschijnlijke diagnose te komen. Deze waarschijnlijke diagnose wordt meestal bevestigd door aanvullend onderzoek, zoals bloedonderzoek of een röntgenfoto. Het probleem van een erfelijke stofwisselingsziekte is dat het per definitie niet waarschijnlijk is, het is namelijk zeldzaam! Het is dus niet het eerste waar een arts aan denkt wanneer een patiënt met bepaalde klachten op het spreekuur komt. En dat is op zich niet verkeerd: het is niet nodig dat een arts bij elke keelpijn aan een zeldzame ziekte denkt. Een virusinfectie is veel waarschijnlijker, zeker in deze tijden. Wanneer een arts bij elke keelpijn op zoek zou gaan naar hele zeldzame oorzaken, dan zou de zorg onbetaalbaar worden. Bovendien zouden sommige aanvullende onderzoeken ook heel belastend kunnen zijn voor de patiënt. Een mooi voorbeeld van een quadriple aim van Berwick, die uit balans is.

Maar wanneer moet een arts dan wel denken aan een zeldzame ziekte? Het begint bij een niet-pluis gevoel: wanneer de combinatie van klachten en bevindingen niet typisch is voor een veelvoorkomende aandoening. Dat vergt ervaring en een kritische houding. En als er sprake is van een niet-pluis gevoel dan is het raadzaam terug de boeken in te gaan, op zoek naar oorzaken - veelvoorkomende én zeldzame - van de klacht van de patiënt. Dit is het moment dat er een volgend gevaar op de loer ligt. De arts loopt het risico te vervallen in het aangeleerde denkpatroon van waarschijnlijkheden. Als er in het rijtje van mogelijke oorzaken een zeldzame ziekte staat, dan wordt die nog wel eens weggestreept, omdat die aandoening zo weinig voorkomt. Dat is natuurlijk onterecht. Op het moment dat er geconcludeerd wordt dat er sprake is van niet-pluis, dan is het gerechtvaardigd om ook op zoek te gaan naar zeldzame oorzaken. Sterker nog, het verplicht je om ook op zoek te gaan naar zeldzame oorzaken. Doe je dat niet, dan loop je het risico dat er vertraging ontstaat in het stellen van de diagnose. Soms leidt dat tot onherstelbare schade (28).

Ik denk dat het belangrijk is dat dit diagnostisch proces - en misschien nog belangrijker de bewustwording van dit proces en de mogelijke valkuilen -

meer aandacht moet krijgen in de opleiding tot arts, de vervolgopleiding tot huisarts en medisch specialist, en de nascholingen van huisartsen en medisch specialisten. Dit onderwijs lijkt me waardevoller dan onderwijs over de meer dan 1500 individuele erfelijke stofwisselingsziekten die inmiddels bekend zijn. Dat onthoudt niemand. Ik ook niet (28).

Recentelijk is de United for Metabolic Disease opgericht, een initiatief van kinderartsen, internisten, klinisch chemici en de patiëntenvereniging, dat zichzelf een aantal ambitieuze doelen heeft gesteld. Eén daarvan is een zo vroeg mogelijke diagnose van een erfelijke stofwisselingsziekte. Onderwijs speelt daarin een belangrijke rol.

En mocht een huisarts of medisch specialist een niet-pluis gevoel hebben en na het duiken in de boeken het vermoeden hebben op een erfelijke stofwisselingsziekte, dan is het handig dat er hulplijnen zijn. Op dezelfde website waar beschreven staat hoe de acute opvang van een patiënt met een erfelijke stofwisselingsziekte moet gebeuren staan ook de contactgegevens van de 12 internisten die in Nederland betrokken zijn bij de behandeling van deze volwassen patiënten. We denken graag met u mee.

## Om mee naar huis te nemen

Wat wil ik dat u mee naar huis neemt?

Ik heb u verteld over twee heel uiteenlopende aandoeningen binnen mijn vakgebied: type 2 diabetes en erfelijke stofwisselingsziekten. Het enorme verschil in het voorkomen van deze ziektebeelden brengt verschillende uitdagingen met zich mee.

Allereerst, er is reorganisatie van zorg nodig om de zorg voor de grote aantallen patiënten met type 2 diabetes en hun gerelateerde aandoeningen toekomstbestendig te krijgen. De quadruple aim van Berwick is hierbij van belang.

Ten tweede, we moeten in de medische opleidingen en nascholingen meer aandacht besteden aan het diagnostische proces dat leidt tot de diagnose van een zeldzame ziekte, zoals een erfelijke stofwisselingsziekte. Daarvoor is het belangrijk dat misvattingen als 'erfelijke stofwisselingsziekten komen alleen maar op kinderleeftijd voor' de wereld uitgaan (ik blijf het herhalen). Bovendien vergt het een kritische arts, die op het moment van 'niet-pluis' de tijd neemt (en krijgt) om op zoek te gaan naar een andere, zeldzame oorzaak van de klachten van de patiënt. Dat kan onherstelbare schade voorkomen.

Op het gebied van wetenschappelijk onderzoek kunnen deze uiteenlopende aandoeningen juist van elkaar profiteren: sommige erfelijke stofwisselingsziekten kunnen toegepast worden als een model om het ontstaan en de gevolgen van type 2 diabetes beter te begrijpen. En tegelijkertijd kan bepaalde kennis die is opgedaan in het diabetesveld - omdat daar nu eenmaal meer onderzoeksgelden en mankracht aanwezig zijn - toegepast worden op sommige erfelijke stofwisselingsziekten.

Tenslotte: de endocrinologie en stofwisselingsziekten is een prachtig vakgebied, dat zich uitermate goed leent voor de 'waarom'-vraag. Het stellen van de 'waarom'-vraag helpt ons te begrijpen waarom ons lichaam in elkaar zit zoals het is en waarom bepaalde ziekten in tijden van overvloed ontstaan. Bovendien is het niet alleen zinvol, maar ook leuk om deze vraag af en toe te stellen.

## Dankwoord

Na deze serieuze woorden wordt het tijd voor een woord van dank. Misschien is dat nog wel het moeilijkste deel van mijn oratie: je wilt niemand overslaan, maar het moet ook niet te lang duren. Dus: ik wil u allen bedanken, omdat u op een of andere manier hebt bijgedragen aan mijn benoeming en deze prachtige dag.

Toch wil ik dit moment gebruiken om een aantal personen in het bijzonder te noemen. Allereerst wil ik het College van Bestuur van de Universiteit Maastricht, de Raad van Bestuur van het Maastricht UMC+, en CARIM School for Cardiovascular Diseases bedanken voor hun vertrouwen in mij. U zit nog wel wat jaartjes aan mij vast, ik zal mijn best doen!

Mijn collega onderzoekers. De laagdrempeligheid en het enthousiasme waarmee nieuwe samenwerkingen worden aangegaan blijven mij verbazen. Er zijn geen contracten nodig, nee, de fascinatie voor nieuwe kennis is al genoeg om met elkaar in zee te gaan. Dat is echt heel bijzonder. Ik dank mijn collega's internationaal - in Boston, Oxford, Cambridge en Leuven -, nationaal, en aan deze universiteit - professor Dirk Ruwaard, dr Vera Schrauwen, professor Patrick Schrauwen en professor Casper Schalkwijk - voor deze bijzondere synergie. Mijn promovendi, Dorijn, Nynke, Yuri, Judith, Aimée, Pomme, Zhewen, Lise, Anna en Evi; veel dank voor jullie inspanningen en toewijding.

Patiëntenzorg doe je niet alleen, dat doe je in teams. Het team erfelijk metabole ziekten (professor Estela Rubio, Liesbeth van der Ploeg, Bianca Panis, Irene Keulaerts, Daphna Habets en Laura Steinbusch), het diabetesteam onder leiding van Sabine Paulussen, en onze klinische partners van de heelkunde, neurochirurgie, nucleaire geneeskunde, gynaecologie en het laboratorium klinische chemie.

Twee personen in het bijzonder: professor Coen Stehouwer en professor Nicolaas Schaper. Beste Coen, hoewel we elkaar al lang kennen, word ik nog altijd bescheiden in jouw nabijheid. Jouw encyclopedische kennis over het vakgebied interne geneeskunde en jouw methodologische inzichten zorgen ervoor dat ik altijd blijf leren. Ik wil je danken voor je steun aan deze benoeming en het vertrouwen in mij als hoofd van de onderafdeling Endocrinologie en Stofwisselingsziekten.

Beste Nicolaas, jij hebt voor mij het pad geëffend door de hechte banden die je in al die jaren hebt opgebouwd met de huisartsen in de regio en de endocrinologen in het endocrien netwerk van Oost-Brabant en Midden/Zuid-Limburg. Het is aan mij om die waardevolle samenwerkingen voort te zetten en verder uit te bouwen. Heel veel dank voor je luisterend oor en adviezen.

De staf endocrinologie en stofwisselingsziekten (Bas, Bastiaan, Hanny, Marleen, Ron, Sabine, Anouk en Stijn), velen van jullie hebben mij opgeleid. We zijn een club van mensen die elkaar respecteren, iets voor elkaar over hebben en heel complementair aan elkaar zijn. Dat maakt ons sterk.

Peter en Bernadet: je hebt je schoonouders niet voor het kiezen. Dat klopt. Ik heb dus veel geluk gehad!

Pap en mam, dank voor jullie onvoorwaardelijke steun, nu al ruim 40 jaar.

Lieve Linda, in de ruim tien jaar dat we nu samen zijn hebben we eerst wat van de wereld gezien - het Karnak tempelcomplex te Luxor, Egypte; het British Museum te Londen; en op onze eigen Beagle (met kakkerlakken) op de Galapagos eilanden in Equador - voordat we onze twee prachtige boeven kregen. Ik hoop dat er nog tientallen jaren bij gaan komen. We hebben het samen gedaan, deze dag is net zoveel voor jou.

Zoals gezegd, ik heb een mooi vak.

Ik heb gezegd.



## Referenties

1. Dobzhansky T. Nothing in biology makes sense except in the light of evolution. *Am Biol Teach.* 1973;35(3):125-9.
2. Wells JCK, Nesse RM, Sear R, Johnstone RA, Stearns SC. Evolutionary public health: introducing the concept. *Lancet.* 2017;390(10093):500-9.
3. Brouwers M, de Graaf J, Simons N, Meex S, Ten Doeschate S, van Heertum S, et al. Incidence of type 2 diabetes in familial combined hyperlipidemia. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1).
4. Agius L, Peak M. Intracellular binding of glucokinase in hepatocytes and translocation by glucose, fructose and insulin. *Biochem J.* 1993;296 ( Pt 3):785-96.
5. Simons N, Debray FG, Schaper NC, Kooi ME, Feskens EJM, Hollak CEM, et al. Patients With Aldolase B Deficiency Are Characterized by Increased Intrahepatic Triglyceride Content. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(11):5056-64.
6. Buziau AM, Schalkwijk CG, Stehouwer CDA, Tolan DR, Brouwers M. Recent advances in the pathogenesis of hereditary fructose intolerance: implications for its treatment and the understanding of fructose-induced non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77(9):1709-19.
7. Adiels M, Taskinen MR, Packard C, Caslake MJ, Soro-Paavonen A, Westerbacka J, et al. Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man. *Diabetologia.* 2006:1-11.
8. Simons P, Valkenburg O, Telgenkamp I, van der Waaij KM, de Groot DM, Veeraiah P, et al. Serum sex hormone-binding globulin levels are reduced and inversely associated with intrahepatic lipid content and saturated fatty acid fraction in adult patients with glycogen storage disease type 1a. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(6):1227-34.
9. Simons P, Valkenburg O, Telgenkamp I, van der Waaij KM, de Groot DM, Veeraiah P, et al. Relationship between de novo lipogenesis and serum sex hormone binding globulin in humans. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;95(1):101-6.

10. Ungar PS. *Evolution's bite*. Princeton, New Jersey: Princeton University Press; 2017.
11. Newbrun E, Hoover C, Mettraux G, Graf H. Comparison of dietary habits and dental health of subjects with hereditary fructose intolerance and control subjects. *J Am Dent Assoc*. 1980;101(4):619-26.
12. Taylor JH, Antoine D. *Ancient lives, new discoveries*. London: The British Museum Press; 2014.
13. Aufderheide AC, Rodriguez-Martin C, Langsjoen O. *The Cambridge Encyclopedia of human paleopathology*. Cambridge: Cambridge University Press; 1998.
14. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med*. 1999;341(14):1013-20.
15. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, Casson PR, Buster JE, Redmond GP, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med*. 2000;343(10):682-8.
16. Brouwers M, Simons N, Kooi ME, de Ritter R, van Dongen M, Eussen S, et al. Intrahepatic lipid content is independently associated with soluble E-selectin levels: The Maastricht study. *Dig Liver Dis*. 2022;54(8):1038-43.
17. Brouwers M, Simons N, Stehouwer CDA, Isaacs A. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: assessing the evidence for causality. *Diabetologia*. 2020;63(2):253-60.
18. Ren Z, Simons P, Wesselius A, Stehouwer CDA, Brouwers M. Relationship between NAFLD and coronary artery disease: A Mendelian randomization study. *Hepatology*. 2022.
19. Simons P, Valkenburg O, Stehouwer CDA, Brouwers M. Sex hormone-binding globulin: biomarker and hepatokine? *Trends Endocrinol Metab*. 2021;32(8):544-53.
20. N, Veeraiyah P, Simons P, Schaper NC, Kooi ME, Schrauwen-Hinderling VB, et al. Effects of fructose restriction on liver steatosis (FRUITLESS); a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2021;113(2):391-400.

21. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(2):145-54.
22. Brouwers MCGJ. Minder suikers in de voeding moet, ze bedreigen de volksgezondheid. NRC. 2021.
23. Omzien naar elkaar, vooruitkijken naar de toekomst - Coalitieakkoord 2021 - 2025 VVD, D66, CDA en ChristenUnie. 2021.
24. Hertroijs DFL, Elissen AMJ, Brouwers M, Schaper NC, Kohler S, Popa MC, et al. A risk score including body mass index, glycated haemoglobin and triglycerides predicts future glycaemic control in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(3):681-8.
25. Berwick DM, Nolan TW, Whittington J. The triple aim: care, health, and cost. *Health Aff (Millwood)*. 2008;27(3):759-69.
26. Bodenheimer T, Sinsky C. From triple to quadruple aim: care of the patient requires care of the provider. *Ann Fam Med*. 2014;12(6):573-6.
27. Invest: Internisten Volwassenen Erfelijke Stofwisselingsziekten [Available from: <https://investof.nl/home/>].
28. Brouwers MCGJ. When to Consider an Inborn Error of Metabolism in Adults? *J Endocrinol Metab*. 2021;11(3-4):65-8.

