

# Obesitas

Citation for published version (APA):

van Baak, M. (2007). *Obesitas: een korte geschiedenis maar een grote toekomst*. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/spe.20071130mb>

**Document status and date:**

Published: 30/11/2007

**DOI:**

[10.26481/spe.20071130mb](https://doi.org/10.26481/spe.20071130mb)

**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.

## **Obesitas: het evenwicht verstoord**

## **Colofon**

*Ontwerp en print: Océ Business Services, Maastricht*

*ISBN: 978-90-5681-276-8*

*NUR: 870*

*Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt worden, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteur of uitgever.*

# **Obesitas: het evenwicht verstoord**

## **Oratie**

Uitgesproken ter gelegenheid van de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar “Fysiologie van obesitas” aan de Faculty of Health, Medicine and Life Sciences van de Universiteit Maastricht

op 30 november 2007

door

**Prof. Dr. Marleen van Baak**



*Mijnheer de rector, dames en heren*

In de titel van mijn oratie staat het woord evenwicht centraal. In mijn wetenschappelijke loopbaan ben ik steeds op zoek geweest naar evenwicht. Mijn belangstelling is breed, ik vind veel dingen interessant en het is soms moeilijk al die interesses met elkaar in evenwicht te brengen. Als student biologie aan de Universiteit van Amsterdam raakte ik gefascineerd door de biochemie en moleculaire biologie (wat resulteerde in een eerste publicatie als co-auteur over de inbouw van een bepaald molecuul, het dCTP, in de mitochondriële fractie van rattenlevers<sup>1</sup>), maar ik bestudeerde met evenveel enthousiasme het gedrag van vossen op de Veluwe, waarvoor ik nachtenlang in mijn eentje met een auto het Dealerwoud doorkruiste om 'mijn' vossenfamilie, die van radiozendertjes was voorzien, te volgen en hun verspreidingsgedrag vast te leggen. Mijn eerste baan na mijn afstuderen was een opdracht van het toenmalige Rijksinstituut voor Natuurbeheer in Arnhem om de vossenstand in Oost-Groningen te onderzoeken om het risico van het uitbreken van hondsdolheid in dat gebied te kunnen inschatten. Een fascinerende wereld, van jagers, stropers, boeren en politiebrigadiers, die ik op de instituutsbrommer doorkruiste. Toch bleef ook de moleculaire wereld trekken.

Het wetenschapsgebied waar ik uiteindelijk in terecht ben gekomen, de fysiologie, zorgde voor een redelijk evenwicht tussen die twee uitersten. De fysiologie bestudeert het functioneren van levende wezens, waarbij ook de interacties met de buitenwereld onderwerp van studie zijn. Het grote geheel dus. Daarnaast raakt de fysiologie via de celfysiologie ook de meer moleculaire levensprocessen, het minstens zo fascinerende detail.

**De homeostatische balans**

Evenwicht is een belangrijk concept in de fysiologie. De grondlegger van dat concept was Claude Bernard, een negentiende eeuwse Franse arts, die schreef: "La fixité du milieu intérieur est la condition d'une vie libre et indépendante"<sup>2</sup> oftewel "Constantheid van het inwendig milieu

- 
- 1 Ter Schegget J, van den Bosch H, van Baak MA, Hostetler KY, Borst P. The synthesis and utilization of dCDP-diglyceride by a mitochondrial fraction of rat liver. *Biophys Biochim Acta* 1971;239:234-242.
  - 2 C. Bernard: *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux*. Albert Dastre, ed. 2 volumes, Paris, Baillière et fils, 1878-1879.

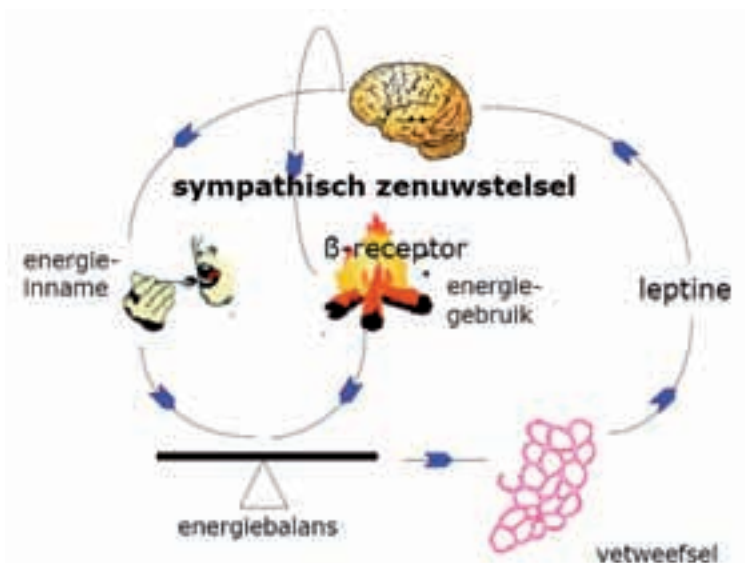
is een voorwaarde voor een vrij en onafhankelijk leven". Het inwendig milieu, dat is de omgeving waarin cellen in ons lichaam functioneren, moet dus in evenwicht gehouden worden. In de fysiologie wordt voor evenwicht de term homeostase gebruikt. Deze term werd in de eerste helft van de twintigste eeuw door de Amerikaanse fysioloog Walter Cannon geïntroduceerd. Homeostase is het handhaven van een chemische en fysische evenwichtstoestand van het inwendige milieu ondanks versturende factoren. Het vermogen om te reageren op prikkels van buiten is een essentieel kenmerk van levende organismen en van fundamenteel belang voor de homeostase. In de meeste gevallen zijn we in staat ons inwendige milieu adequaat te beschermen tegen versturende prikkels van buitenaf en passen we ons probleemloos aan aan veranderende omstandigheden. Soms is de reactie echter onvoldoende of zijn de processen die geactiveerd worden om de homeostase te beschermen op termijn zelf schadelijk en kan zich een pathologische situatie ontwikkelen.

Omdat homeostase een levensvoorwaarde is, kent ons lichaam talloze regelsystemen die ervoor zorgen dat de homeostase van het inwendige milieu gehandhaafd blijft. Het zijn negatieve terugkoppelingssystemen, waarbij een verandering in een variabele van het inwendig milieu wordt waargenomen door een sensor of receptor, een signaal wordt doorgegeven aan een controlecentrum, waarna een reactie volgt die de verandering corrigeert. Een voorbeeld van een dergelijk homeostatisch regelsysteem dat we allemaal kennen is de regulering van onze lichaamstemperatuur. Die moet op de graad nauwkeurig geregeld worden en kleine afwijkingen naar boven of naar beneden kunnen al dodelijk zijn. Als het erg warm is en onze lichaamstemperatuur dreigt te stijgen, dan gaan we onder meer zweet produceren dat door verdamping warmte aan ons lichaam onttrekt. Wordt het te koud, dan trekken de bloedvaten in onze huid samen zodat we minder warmte verliezen. Soms is de kou zo extreem dat deze aanpassing voor problemen zorgt en tenen of vingers bevroren raken. De aanpassing leidt dan tot schade.

## **De energiebalans**

Wat hebben evenwicht, homeostase dus, en homeostatische regelmechanismen nu met obesitas te maken? Het bewaken van een voldoende grote vetmassa is van evolutionair belang. Immers, de vetmassa zorgt er voor dat we tussen de maaltijden en in tijden van

schaarste kunnen overleven. Een voldoende grote vetmassa is bovendien een voorwaarde om ons te kunnen voortplanten. Vrouwen met een te lage vetmassa, zoals bij anorexia nervosa en bij sommige duuratleten het geval is, worden onvruchtbaar. Maar de vetmassa moet ook niet te groot worden, want dan zijn we minder goed in staat te ontkomen aan onze predatoren. We hebben dan ook homeostatische mechanismen die onze lichaamsvetmassa op peil houden. Hoe denkt men dat het regelsysteem er uit ziet? Dit wordt geïllustreerd in onderstaande figuur. Het is gebaseerd op dierexperimenteel onderzoek en het model moet nog nader getoetst worden bij de mens.



gebaseerd op Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous control of food intake. *Nature* 2000;404:661-671.

In het regelsysteem speelt het hormoon leptine, nu 13 jaar geleden ontdekt, een belangrijke rol. Leptine wordt door de vetcellen geproduceerd en afgegeven aan het bloed. Hoe groter de vetcel en hoe meer vetcellen, hoe meer leptine wordt afgegeven. Leptine wordt via de bloedbaan onder meer naar de hersenen getransporteerd. Het is een katabool hormoon, hetgeen wil zeggen dat het processen die energie gebruiken stimuleert en voedselinname remt. Als de energiebalans negatief is, dus de energie-inname is lager dan het energiegebruik, dan daalt de vetvoorraad en



wordt er minder leptine geproduceerd. De energievragende processen in het lichaam zullen daardoor onderdrukt worden en de honger zal gestimuleerd worden. Als er voedsel beschikbaar is zal deze combinatie, onder normale omstandigheden, weer tot een stijging van de vetmassa leiden. Het evenwicht wordt hersteld. Het voorbeeld van anorexia nervosa laat echter zien dat er onder bepaalde omstandigheden sterkere prikkels zijn die dit regelsysteem kunnen ontregelen.

Functioneert dit homeostatische systeem ook voor het voorkomen van overgewicht? Veel mensen houden gedurende het overgrote deel van hun volwassen leven hun gewicht en vetmassa redelijk constant. Uit schattingen over de nauwkeurigheid waarmee dit regelsysteem daarvoor moet werken blijkt, dat een langdurige disbalans tussen energie-inname en energiegebruik van enkele tienden van procenten bij iedereen tot overgewicht en vervolgens obesitas zal leiden.

### **De energiebalans bij obesitas**

Waar mijn onderzoek zich de afgelopen jaren op heeft gericht is te proberen te verklaren welke fysiologische factoren er aan bijdragen dat sommige mensen overgewicht ontwikkelen en anderen niet, ook al zijn ze blootgesteld aan dezelfde omgeving.

De maatschappelijke relevantie van het probleem obesitas hoef ik u denk ik niet meer uit de doeken te doen. We kunnen er vrijwel dagelijks in de media over lezen, horen of zien. Obesitas is met name vanaf de jaren negentig in Nederland in snel tempo aan het toenemen. Wanneer die trend niet gekeerd wordt, zullen ook de met obesitas gerelateerde ziekten, zoals type 2 diabetes, hoge bloeddruk en hart- en vaatziekten, gaan toenemen. Op grond hiervan noemt de Wereldgezondheidsorganisatie obesitas een van de grootste bedreigers van de wereldvolksgezondheid in de eenentwintigste eeuw. Typerend in dit kader is het feit dat type 2 diabetes, dat we zo'n 25 jaar geleden nog omschreven als ouderdomsdiabetes, nu ook al bij te dikke kinderen wordt gevonden.

Het onderzoek naar de fysiologische processen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van overgewicht en obesitas heeft er mede aan bijgedragen dat de houding in de wetenschappelijke wereld ten aanzien van obesitas is veranderd. Het heeft geleid tot de acceptatie van obesitas als een biomedisch probleem en niet alleen als het gevolg van 'zondig' gedrag, zoals op het schilderij "De zeven hoofdzonden" van Jeroen Bosch bij "onmatigheid" en "luiheid" zo treffend wordt uitgebeeld. Het zou mooi zijn als dat begrip ook in de maatschappij breder zou doordringen.

Zoals gezegd, heb ik me de afgelopen jaren vooral bezig gehouden met de vraag waarin het fysiologische regulatiesysteem van de energiebalans bij mensen met obesitas verschilt van dat bij mensen met een normaal lichaamsgewicht. Ik heb me daarbij met name gericht op de fysiologie van het sympathisch zenuwstelsel, dat de hersenen met de verschillende organen in het lichaam verbindt en dat het energiegebruik reguleert. Ik zal in vogelvlucht een aantal resultaten uit die onderzoekslijn langslopen, die ik nu zo'n 15 jaar geleden bij de vakgroep Humane Biologie heb opgestart.

Het sympathisch zenuwstelsel maakt deel uit van het autonome of onwillekeurige zenuwstelsel en heeft vertakkingen naar vrijwel alle organen van het lichaam. Het kan gezien worden als een activerend systeem en stimulering leidt tot een toename van de verbranding van voedingsstoffen en een stijging van het energiegebruik. Tegelijkertijd neemt de hoeveelheid bloed die door het hart wordt rondgepompt toe om de voedingsstoffen voor die verbranding vanuit hun opslagplaatsen naar de weefsels te transporteren en afvalproducten van de verbranding af te voeren. Wanneer een sympathische zenuw geactiveerd wordt door een actiepotentiaal, wordt noradrenaline vrijgemaakt uit het zenuwuiteinde. De binding van noradrenaline aan zijn receptor zorgt voor de omzetting van de zenuwimpuls in een reactie in de cel. Receptoren zijn eiwitstructuren die zich in de membraan van cellen bevinden. Het sympathische zenuwstelsel maakt gebruik van twee typen receptoren, de alfa- en de beta-receptoren, die verschillen in structuur en de processen die ze aansturen. Ellen Blaak, die als eerste ooit werd aangesteld binnen deze onderzoekslijn, heeft laten zien dat de verhoging van het energiegebruik door het sympathisch zenuwstelsel doorgegeven wordt via de beta-receptoren van het systeem, en dat de alfa-receptoren daarin geen prominente rol spelen. Beta-receptoren bevinden zich bijvoorbeeld in de membraan van vetcellen. Na activering van de beta-receptoren door noradrenaline, dat vrijkomt na een actiepotentiaal, wordt de afbraak van vetten gestimuleerd, waardoor er vrije vetzuren afgegeven worden aan het bloed. Die vetzuren kunnen in andere weefsels verbrand worden. Er zijn drie typen beta-receptoren, beta<sub>1</sub>, 2 en 3. Het onderzoek van Ellen Blaak heeft laten zien dat zowel stimulering van de beta<sub>1</sub>- als van de beta<sub>2</sub>-receptoren leidt tot vetafbraak en de verhoging van het energiegebruik. Een rol voor beta<sub>3</sub>-receptoren, waarvan het bestaan pas eind jaren tachtig duidelijk werd, hebben we op dat moment niet kunnen aantonen.

De vraag die zich meteen opdringt is of activering van het sympathisch zenuwstelsel en met name van de beta-receptoren dan niet een uitermate

geschikt aangrijpingspunt is voor de ontwikkeling van geneesmiddelen voor de behandeling van obesitas. Het probleem is dat het sympathisch zenuwstelsel, naast het verhogen van de vet- en glycogeenafbraak, ook nog heel andere processen in het lichaam reguleert. Iedere activering van dit systeem zal dus naast stimulering van het energiegebruik ook een groot aantal andere gevolgen hebben, die vaak ongewenst zijn, zoals bijvoorbeeld verhoging van de hartslag en de bloeddruk. Sympathicusstimulatie in zijn algemeenheid is dus geen optie, maar meer gerichte interventies in het systeem zijn misschien wel mogelijk. De aandacht heeft zich daarbij vooral gericht op de beta<sub>3</sub>-receptoren, die bij knaagdieren een heel belangrijke rol spelen bij de warmteproductie en dus bij het verhogen van het energiegebruik, maar waarvan de rol bij mensen nog veel minder duidelijk is.

Een aantal farmaceutische bedrijven heeft de afgelopen jaren beta<sub>3</sub>-receptor agonisten (een agonist is een stimulerende stof) geprobeerd te ontwikkelen, maar tot nu toe met weinig succes. Wij hebben zelf onderzoek gedaan met een aantal van die agonisten. De beste, want meest selectieve, daarvan bleek een acute stijging van de vetafbraak en van het energiegebruik te veroorzaken. Maar deze ging gepaard met een sterke stijging van de hartslag en de bloeddruk. Bovendien bleek het effect na behandeling van een aantal weken met de agonist niet meer aantoonbaar. Dit zou kunnen wijzen op het ongevoeliger worden van de vetafbraak en het energiegebruik voor sympathicusstimulering. Een dergelijke desensitisering is op zich een bekend verschijnsel in de fysiologie en je zou desensitisering kunnen beschouwen als een beschermingsmechanisme van het lichaam tegen langdurige overstimulering. Maar er zijn ook andere verklaringen mogelijk voor de afwezigheid van een lange termijn effect van deze beta<sub>3</sub>-agonist. Dus de vraag of de beta<sub>3</sub>-receptor een potentieel doel is voor obesitasbehandeling is wat mij betreft nog niet afdoende beantwoord. Het wachten is op het beschikbaar komen van nieuwe beta<sub>3</sub>-receptor agonisten voor verder humaan onderzoek.

Terug naar het regelsysteem voor de vetmassa. Op grond van dierstudies werd lange tijd aangenomen dat obesitas samengaat met een verlaagde sympathicusactiviteit, de zogenaamde MONA LISA hypothese van George Bray, een van de nestors van het hedendaagse obesitasonderzoek<sup>3</sup>. MONA LISA staat voor Most Obesities kNown Are Low In Sympathetic Activity. Recente studies met geavanceerde

---

3 Bray GA. Obesity a disorder of nutrient partitioning: the MONA LISA hypothesis. *J Nutr* 1991;121:1146-1162.

tracertechnieken waarmee de noradrenaline-afgifte over verschillende organen kan worden gemeten, hebben daarentegen laten zien dat mensen met obesitas juist gekarakteriseerd worden door een verhoogde sympathische activering, althans naar sommige organen. Dat beeld past bij de grote vetmassa en de hoge leptineconcentraties in het bloed die we bij obese mensen zien. Op grond daarvan zou je kunnen verwachten dat het energiegebruik bij mensen met obesitas meer gestimuleerd wordt dan bij mensen met normaal gewicht om de vetmassa weer te verlagen. Waarom blijven die mensen dan toch dik? Een van de belangrijkste bevindingen uit ons onderzoek van de afgelopen jaren is dat mensen met obesitas minder gevoelig zijn voor de effecten van sympathicusactivering. Wij vonden dat zowel het vrijmaken van vetzuren als de verbranding daarvan in onder meer de spier lager is in obese mensen dan in mensen met normaal gewicht, wanneer de sympathische activiteit in dezelfde mate gestimuleerd wordt. Sandra Schifflers liet in haar door NWO gefinancierde onderzoek zien dat die verminderde gevoeligheid met name de beta2-receptor betreft. Dat betekent dat een deel van het terugkoppelingsmechanisme voor de regulering van de energiebalans bij obese mensen niet goed werkt. Met andere woorden, de balans is verstoord en zal pas bij een hogere vetmassa weer in evenwicht komen.

Draagt deze verminderde gevoeligheid bij aan het ontstaan van overgewicht of ontwikkelt die zich pas als het gewicht toeneemt? De vraag is relevant, want mensen die aanleg hebben om minder gevoelig te worden ten gevolge van langdurige overstimulering van hun sympathicus zouden overstimulering zoveel mogelijk moeten vermijden, terwijl mensen die een aangeboren verminderde gevoeligheid hebben daarentegen hun sympathicus zoveel mogelijk zouden moeten activeren om de verminderde gevoeligheid te compenseren.

Ons onderzoek heeft laten zien dat gewichtsverlies door een energiebeperkt dieet geen verbetering in de beta-receptorgevoeligheid geeft, eerder een verslechtering. De interpretatie daarvan zou kunnen zijn dat een verlaagde gevoeligheid al bestaat vóór overgewicht zich ontwikkelt. Een andere interpretatie is echter ook mogelijk. Tijdens gewichtsverlies is de sympathische activiteit naar bijvoorbeeld het vetweefsel sterk verhoogd om voldoende vetten vrij te maken voor verbranding bij gebrek aan andere brandstoffen zoals glucose uit de voeding. Deze stimulering zou tot een verdere afname van de gevoeligheid kunnen leiden door het eerder genoemde proces van desensitisering. Het zou interessant zijn de beta-receptorgevoeligheid

nog eens na een langere periode van gestabiliseerd gewichtsverlies te onderzoeken om te zien of er uiteindelijk herstel optreedt.

Joost Oomen heeft in het kader van het NWO programma “Voeding en chronische ziekten” gekeken naar de functionele gevolgen van genetische variaties in het gen dat codeert voor de beta2-receptor. Uit dierstudies is bekend dat een van die varianten (of polymorfismes), Arg16Arg, leidt tot een receptor die minder gevoelig is voor desensitisering. Bij mensen bleek dit Arg16Arg receptorpolymorfisme, dat het meest bestand zou moeten zijn tegen desensitisering, juist geassocieerd te zijn met de laagste gevoeligheid voor beta2-receptorstimulering. Joost Oomen vond ook dat de mensen met dit type receptor met een sterkere sympathicusactivering reageren op bijvoorbeeld een maaltijd, zodat beide effecten elkaar mogelijk compenseren.

Het antwoord op de vraag of obesitas het gevolg is van een verminderde gevoeligheid of er juist de oorzaak van is, of dat beide kunnen voorkomen, moet ik u dus op dit moment schuldig blijven.

Behalve dat obese mensen minder gevoelig zijn voor de effecten van beta-receptor stimulatie, zijn ze ook minder gevoelig voor de verzadigende effecten van leptine. Hun sympathische activiteit is echter verhoogd. Dit zou kunnen betekenen dat de hersenen ongevoelig worden voor bepaalde effecten van leptine, maar niet voor alle. Hiervoor zijn in dierexperimenteel onderzoek aanwijzingen gevonden, maar deze zijn niet bevestigd bij de mens. Een andere mogelijkheid is dat de verhoogde sympathicusactiviteit het gevolg is van andere invloeden, die niet rechtstreeks deel uitmaken van dit regelsysteem. Ik kom daar straks op terug.

Naast het vrijmaken van opgeslagen energievoorraden en verhoging van het energiegebruik, heeft een verhoogde sympathische activiteit ook allerlei andere, nadelige, effecten. Zo kan een hoge sympathicusactiviteit leiden tot een verhoging van de bloeddruk en insulineresistentie, aandoeningen waarmee obesitas vaak gepaard gaat. Het aio-project van Gijs Goossens heeft laten zien dat er bovendien sympathicusgeïnduceerde afgifte van angiotensinogeen uit vetweefsel plaatsvindt bij obese mensen. Bij mensen met een normale vetmassa was een dergelijke afgifte niet aantoonbaar. Angiotensinogeen is een eiwit waaruit de vaatvernauwende stof angiotensine II wordt gevormd en uitscheiding van angiotensinogeen door vetweefsel kan dus bijdragen aan vaatvernauwing en bloeddrukverhoging. Angiotensine II lijkt, naast zijn bloeddrukverhogende effect, ook betrokken te zijn bij het ontstaan van insulineresistentie, hoewel het precieze mechanisme daarvan nog onduidelijk is. Onderzoek waar Gijs Goossens samen met Chantalle

Moors, in samenwerking met de VU, op dit moment mee bezig is zal daar hopelijk in de toekomst meer duidelijkheid over geven.

## **Voeding en energiebalans**

Waar komt de verhoogde sympathicusactiviteit bij mensen met obesitas vandaan? Een van de mogelijke oorzaken is gerelateerd aan voedselinname. Eten, en zeker overeten, leidt tot sympathicus-stimulering. Mijn hypothese is dat een langdurig positieve energiebalans, de oorzaak van obesitas, gepaard zal gaan met een hoge sympathicusactiviteit. Dit leidt tot een verminderde receptor-gevoeligheid, die vervolgens weer gecompenseerd wordt door een nog hogere sympathische activiteit. Zo komen we in een vicieuze cirkel terecht. Een interessante vraag is of we door het manipuleren van de samenstelling van onze voeding de mate van sympathicusactivering kunnen beïnvloeden. Dit is een nog relatief onontgonnen gebied, waarop mijn onderzoek zich de komende tijd onder meer zal richten. In het kader van een project binnen het TIFN (Top Institute Food and Nutrition), een samenwerkingsverband tussen kennisinstellingen en de voedingsindustrie, gaan we onderzoek doen naar de invloed van voedingseiwitten op de bloeddruk. De beïnvloeding van de sympathicusactiviteit zal daarbinnen onderwerp van onderzoek zijn. Ook binnen het door de Europese Unie gefinancierde onderzoeksproject Diogenes, dat vanuit de Universiteit Maastricht door professor Wim Saris wordt gecoördineerd, onderzoeken we de rol van eiwitten en daarnaast de glykemische index op het voorkomen van gewichtsstijging en op insulinegevoeligheid en bloeddruk. De glykemische index is een maat voor de bloedsuikerspiegelstijging na het eten van een bepaalde hoeveelheid koolhydraten en die kan, afhankelijk van de koolhydraatbron, verschillen. Mijn hypothese is dat eiwitinname het sympathisch zenuwstelsel minder stimuleert dan koolhydraatinname, en vooral minder dan inname van koolhydraten met een hoge glykemische index. Dit zou tot minder bloeddrukverhoging en insulineresistentie kunnen leiden en ook tot minder desensitisering van de beta-receptoren. Daardoor blijft het homeostatische regelsysteem van de vetmassa beter in stand en kan gewichtsstijging gemakkelijker worden voorkomen. Deze hypothese staat lijnrecht tegenover het idee dat men voor de behandeling van obesitas juist een verhoging van de sympathicusstimulering zou willen bereiken om het energiegebruik te verhogen. De uitdaging voor de komende jaren zal zijn om deze hypothese verder te onderzoeken.

## **Bewegen en energiebalans**

Een andere manier om iets aan een verminderde gevoeligheid van beta-receptoren te doen is regelmatige lichaamsbeweging. Samen met de onderzoeksgroep van Doug Seals in Boulder, Colorado, hebben we laten zien dat getrainde mensen met een grotere stijging van hun energiegebruik reageren op beta-receptorstimulering dan ongetrainde mensen. Dorien van Aggel heeft weliswaar in haar door de Nederlandse Hartstichting gefinancierde aio-onderzoek niet overtuigend kunnen aantonen dat training de gevoeligheid van de beta-receptoren bij obese mensen verhoogt, maar wel dat de gevoeligheid niet vermindert en ook dat de afname van de gevoeligheid door gewichtsverlies voorkómen kan worden door training. Dorien liet ook zien dat obese mensen, die door middel van een energiebeperkt dieet gewicht hebben verloren en langdurig een trainingsprogramma volgen, beter in staat zijn hun gewichtsverlies te handhaven dan obesen die dezelfde hoeveelheid gewicht hebben verloren, maar hun bewegingspatroon niet veranderen.

Een belangrijke bevinding is dus dat inspanning, die weliswaar gepaard gaat met sterke sympathicusactivering, niet leidt tot desensitisering van de beta-receptoren en dus geen verstoring van het regelsysteem van de vetmassa zal induceren. Waarschijnlijk is daarvoor een meer continue verhoging van de sympathicusactiviteit verantwoordelijk.

Het verhogen van de dagelijkse hoeveelheid inspanning is en blijft dus een uitermate belangrijk onderdeel van elke strategie om het obesitasprobleem aan te pakken. Niet alleen omdat regelmatige inspanning kan helpen bij een betere gewichtscontrole, maar ook vanwege de positieve effecten op met obesitas-geassocieerde gezondheidsrisico's, zoals voor type 2 diabetes en hart- en vaatziekten, en de algehele fitheid, zelfs onafhankelijk van effecten op gewicht.

## **De balans tussen preventie en behandeling**

Het vermogen van het homeostatische regelsysteem van de vetmassa om veranderingen in energiebalans te compenseren is beperkt en het systeem lijkt gemakkelijk ontregeld te raken door een langerdurende positieve energiebalans. Het voorkómen van die ontregeling zal dé uitdaging voor de komende jaren zijn. Ook bij obese mensen die succesvol zijn afgevallen is het voorkómen van nieuwe gewichtsstijging immers het aller grootste probleem.

In het kader van het NHS-NRG programma “Preventie van gewichtsstijging” van de Nederlandse Hartstichting, waarin naast de UM de Vrije Universiteit, Wageningen Universiteit en de Erasmus Universiteit participeerden, heeft Lydia Kwak laten zien dat preventie van gewichtsstijging bij jong-volwassenen haalbaar is. Zij onderzocht de effecten van een interventie op de werkplek, gericht op aanpassing van de voeding wat betreft vetgehalte, vezels en portiegrootte, en verhoging van de lichamelijke activiteit op en rond het werk. Deze interventie was niet alleen gericht op de individuele werknemer, maar ook op de bedrijfsomgeving, zodat werknemers ook via veranderingen op hun werk (zoals aangepast aanbod in de kantine, posters om trapgebruik te stimuleren, organisatie van lunchwandelgroepen) gestimuleerd werden hun gedrag te veranderen. De interventie zorgde voor een bescheiden, maar significant verschil in verandering van de vetmassa, gebaseerd op huidplooiemetingen en middelomtrek, tussen werknemers van de interventie- en de controlebedrijven. Het onderzoek maakte verder duidelijk dat er nog veel te verbeteren valt met betrekking tot de bereidheid van bedrijven om dit soort programma’s te implementeren en daadwerkelijk in te bedden in het bedrijf, en van werknemers om er aan deel te nemen.

Een geïntegreerde aanpak zoals in het NHS-NRG In Balans project is een voorbeeld van de richting waarin obesitaspreventie zich mijns inziens moet ontwikkelen. Zowel het individu als de verschillende maatschappelijke partijen zullen hun steentje moeten bijdragen, want het is niet realistisch om alleen van individuen te verlangen voortdurend het juiste obesitasvermijdende gedrag te vertonen in een omgeving die juist het tegenovergestelde stimuleert. Temeer daar duidelijk is dat obesitas een chronische aandoening is die een heel leven lang een beroep zal blijven doen op het maken van dergelijke keuzes. Het scheppen van een minder obesogene omgeving moet dan ook een van de speerpunten van het obesitaspreventiebeleid zijn.

Er zijn de laatste jaren een groot aantal samenwerkingsinitiatieven gestart om de obesitasepidemie een halt toe te roepen, zoals in Nederland het Convenant Overgewicht en op Europees niveau het Platform on Diet, Physical Activity and Health, waarbij ik vanuit de Europese Associatie voor de Studie van Obesitas betrokken ben geweest. Daarin maken overheden, bedrijven en niet-gouvernementele organisaties afspraken over de aanpak van het obesitasprobleem. Er wordt gesproken over zaken als labeling van voedingsmiddelen om consumenten beter te informeren over de energie-inhoud en



samenstelling van voedingsmiddelen, over verkleinen van porties, over het beperken van reclame voor voedingsmiddelen en over het creëren van meer mogelijkheden voor lichaamsbeweging. Het zijn initiatieven die elk afzonderlijk misschien weinig zoden aan de dijk zetten, maar die in combinatie en op grote schaal ingevoerd een stap in de richting van een minder obesogene omgeving zijn. Samen met op het individu gerichte voorlichting kunnen ze bijdragen aan het tot staan brengen en hopelijk zelfs aan het terugdringen van de obesitasprevalentie.

Mijns inziens moet vooral de zogenaamde “stealth health” oftewel “tersluikse gezondheid” benadering meer aandacht krijgen. Die benadering stelt de minste eisen aan bewuste keuzes van consumenten. Dit sluit aan bij de Fluoride Hypothese zoals geformuleerd door de eerder genoemde George Bray<sup>4</sup>. Hij stelt dat we moeten zoeken naar strategieën die obesitas voorkómen zonder dat mensen daar persoonlijk moeite voor hoeven te doen. Als voorbeeld voor een dergelijke aanpak noemt hij het fluorideren van drinkwater voor het voorkomen van tandcariës. Ik wil zeker niet pleiten voor het toevoegen van ‘slankmakers’, als die er al zouden zijn, aan ons drinkwater, maar het reformuleren van bestaande voedingsmiddelen, dat wil zeggen het ‘ongemerkt’ aanpassen van de samenstelling zodat ze minder aanleiding geven tot gewichtsstijging, zou wel onderdeel van een dergelijke strategie kunnen zijn, evenals de inrichting van een omgeving die meer lichaamsbeweging nodig maakt.

### **De balans tussen onderzoek en onderwijs**

Tot slot wil ik kort aandacht besteden aan het evenwicht tussen onderwijs en onderzoek. Ik heb de combinatie van onderwijs en onderzoek binnen de universiteit altijd als een van de aantrekkelijke aspecten van het werken aan een universiteit ervaren. Het is jammer dat het evenwicht voortdurend onder druk staat. De onderzoekswereld is tegenwoordig zeer competitief en veeleisend en het is moeilijk om kwalitatief hoogstaand onderwijs en onderzoek te combineren. De studie Gezondheidswetenschappen, waar ik het meest direct bij betrokken ben, bestaat nu ruim 25 jaar, is steeds succesvol geweest en heeft grote aantallen studenten aangetrokken, opgeleid en in de arbeidsmarkt gezet. De Gezondheidswetenschapper heeft zich in die jaren van een volledig onbekend verschijnsel ontwikkeld tot een niet meer weg te denken kracht op allerlei aan gezondheid gerelateerde terreinen. Het

---

4 Bray GA. The epidemic of obesity and changes in food intake. *Physiol Behav* 2004;82:115-121.

is zaak dit ook voor de toekomst veilig te stellen en de kwaliteit van de opleiding Gezondheidswetenschappen en ook de nieuwere opleidingen van de faculteit, Moleculaire Levenswetenschappen en European Public Health, te waarborgen. Daarom zullen de onderwijsprogramma's zich moeten blijven vernieuwen en aanpassen aan veranderingen op het terrein van gezondheid en gezondheidszorg. Zowel in het onderzoek als in het onderwijs moeten we innovatie nastreven. Het is daarvoor nodig dat de balans tussen onderwijs en onderzoek met zorg bewaakt wordt.

## **Dankwoord**

Ik wil mijn dankwoord eigenlijk aan het begin beginnen, namelijk bij mijn ouders, broers en zussen. In het gezin waar je in opgroeit wordt immers de basis gelegd voor je verdere ontwikkeling. Ik denk dat het met dat gezin wel goed zat en dat geldt ook voor de grote familie die daar inmiddels uit is ontstaan. Ik ben jullie daar zeer dankbaar voor, het is een prettig gevoel altijd die basis te hebben waar je op terug kan vallen. Mijn ouders leven helaas niet meer, maar wat zouden ze trots geweest zijn deze dag.

Dan wil ik mijn studiegenoten van het eerste uur, en deels zelfs klasgenoten van de middelbare en zelfs lagere school, noemen: Ernst Jansz, Jan Kloos en Hans Stam: we deelden de fascinatie voor de biologie en vele kaartuurtjes in de snackbar in de Roeterstraat in Amsterdam onder het genot van een hamburger (dat kon toen nog gewoon zonder er bij na te denken!). Jan, die helaas enkele jaren geleden is overleden, en Ernst kozen uiteindelijk voor de muziek, Hans en ik voor de wetenschap. Hans, het was een verrassing jou onlangs, nu als directeur van de Nederlandse Hartstichting, weer tegen te komen op een dag van de Weight Watchers. Ik heb ons viermanschap destijds als bijzonder stimulerend ervaren en het heeft ongetwijfeld bijgedragen aan het feit dat ik zoveel plezier in mijn studie biologie heb gehad.

Tijdens mijn promotietijd in Nijmegen heb ik veel geleerd van professor Rob Binkhorst. De vakgroep Fysiologie van de Radboud Universiteit was voor mij een uiterst degelijke leerschool wat betreft het doen van onderzoek bij mensen, want dat was ik als bioloog niet gewend, het belang van nauwkeurig meten en daaraan gekoppeld het begrijpen van wat je precies meet. Rob, heel veel dank daarvoor, ik heb er later veel aan gehad.

In Maastricht, bij de capaciteitsgroep Farmacologie heb ik, mede dankzij professoren Heinz Rahn en Harry Struijker Boudier, de complexiteit

van fysiologische systemen pas goed leren doorgronden. Dat heeft mij gesterkt in de overtuiging dat dit inderdaad de richting was die ik in wilde. Veel dank daarvoor.

Mijn collega's van Humane Biologie, van elders binnen de universiteit Maastricht en ook daarbuiten, in binnen- en buitenland, waarmee ik de afgelopen jaren meer of minder nauw heb samengewerkt, zijn ieder op hun eigen manier zeer belangrijk geweest voor mijn wetenschappelijke ontwikkeling en hebben bijgedragen aan het feit dat ik hier nu sta. Het aantal voormalige en huidige collega's is inmiddels zo groot dat het niet mogelijk is iedereen persoonlijk te noemen en te bedanken, ik hoop dat jullie dat begrijpen. Uit die grote groep wil ik desondanks twee mensen persoonlijk noemen, omdat ze een speciale plaats innemen.

In de eerste plaats is dat professor Wim Saris, die ik al uit Nijmegen kende en die me naar Humane Biologie haalde. Wim, nadat je de eerste schrik te boven was dat ik op dat moment net zwanger was, heb je me alle vrijheid gegeven om mijn eigen onderzoekslijn uit te bouwen en je hebt die waar mogelijk ook steeds ondersteund. Je (vrijwel) altijd positieve houding waardeer ik enorm.

In de tweede plaats professor Ellen Blaak, die een paar weken geleden zelf hier stond voor haar oratie. Ellen, we zijn ongeveer tegelijk begonnen bij Humane Biologie en we hebben de toen nieuwe onderzoekslijn, waar jouw aio-project het eerste onderdeel van was, verder uitgebouwd, elk met onze eigen accenten. Ik ben ervan overtuigd dat we daar beiden van geprofiteerd hebben. Hopelijk zal de samenwerking ook de komende jaren tot onderlinge versterking blijven leiden. Het enige nadeel is misschien dat de verwarring over of het nou Blaak is of Baak, of dat dat een en dezelfde persoon is, zal blijven bestaan.

Lieve Bart, Gerben, Laurens en Yara: jullie waren en zijn heel belangrijk voor het broodnodige evenwicht tussen werk en thuis. Op momenten dat dat evenwicht verstoord dreigde te raken, werd ik door jullie wel weer bij de les gehaald. Vooral Yara kan dat als geen ander door bijvoorbeeld te zeggen: "ik zie wel dat je niet luistert, maar ik vertel het je toch". Voor mij een duidelijk signaal om het werk even te vergeten en echt te luisteren. Door jullie positieve opstelling hebben jullie het mij gemakkelijk gemaakt gezin en werk te combineren en ik ben jullie daarvoor onuitsprekelijk dankbaar. En ook al was het soms wel eens erg druk, ik had het allemaal niet willen missen en ik hoop jullie ook niet.

Tot slot wil ik de Universiteit Maastricht, de Faculty of Health, Medicine and Life Sciences en de stichting Wetenschapsbeoefening UM bedanken voor het feit dat zij deze bijzondere leerstoel in het leven

hebben willen roepen. Een leerstoel op het gebied van obesitas is in de huidige tijd zeker op zijn plaats is en ik hoop er de komende jaren een goede invulling aan te kunnen geven, zowel in het onderzoek als in het onderwijs van de faculteit.

Ik heb gezegd.

