

# .....Lichaam in Balans.....

PROF. DR. IR. JAAP KEIJER

Inaugurele rede bij de aanvaarding van het ambt van  
gewoon hoogleraar Fysiologie van Mens en Dier  
aan Wageningen Universiteit op 18 juni 2009



WAGENINGEN UNIVERSITEIT

WAGENINGEN UR

# Lichaam in balans

PROF. DR. IR. JAAP KEIJER

Inaugurele rede bij de aanvaarding van het ambt van gewoon hoogleraar Fysiologie van Mens en Dier aan Wageningen Universiteit.



WAGENINGEN UNIVERSITEIT

WAGENINGEN **UR**

ISBN 987-90-8585-280-3

• • •

2

*Prof.dr.ir. Jaap Keijer* Lichaam in balans

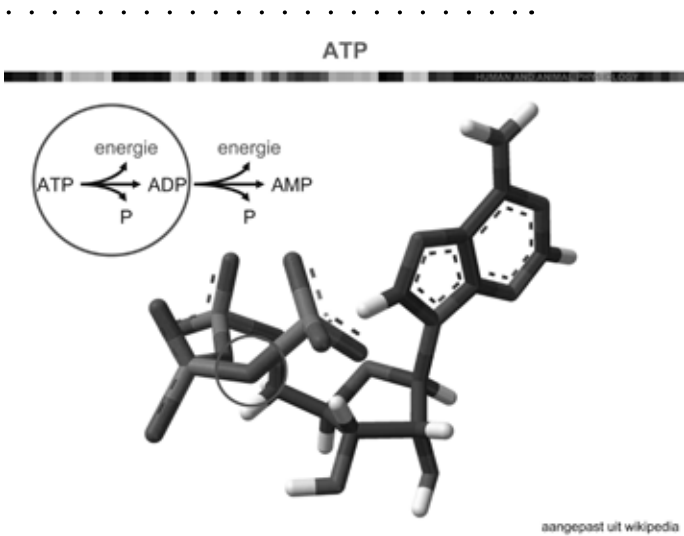
# Lichaam in balans

*Welkom*

Goedemiddag. Mijnheer de Rector, bedankt voor uw mooie introductie. Ik heet U allen van harte welkom. Ik ben blij om hier zoveel mensen te zien, om naar mijn rede te luisteren.

## ATP

Dit is ATP (Figuur 1), het belangrijkste molecuul in een levend lichaam. ATP heet voluit adenosine-3-fosfaat en bestaat uit adenine, een suiker en 3 fosfaatgroepen. De verbindingen tussen de fosfaatgroepen zijn zeer energierijk. Hiermee kan energie in ATP worden opgeslagen. Bij het verbreken van de fosfaatbindingen, waarbij ATP wordt omgezet in ADP en vervolgens AMP, komt energie vrij. Dit is de energie die het lichaam gebruikt om te functioneren

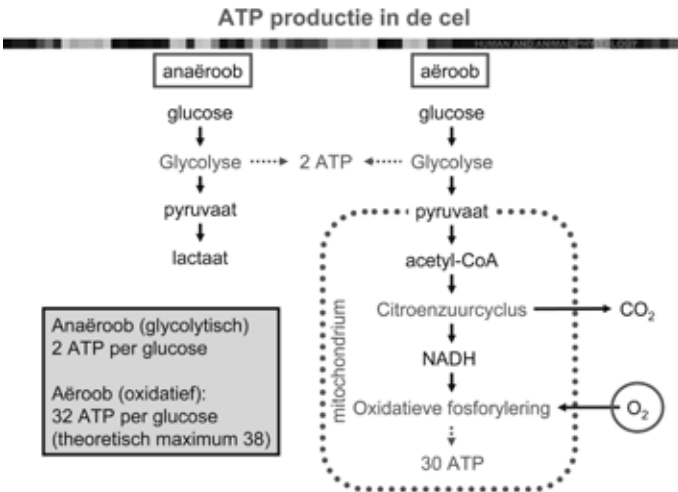


*Figuur 1*

Voor bijna alle processen in het lichaam is energie nodig. Om voedsel te verteren en voedingsstoffen op te nemen, om deze voedingsstoffen te transporteren en te gebruiken, om afvalstoffen te transporteren en af te voeren, om dingen waar te nemen en signalen door te geven en te verwerken, om cellen en weefsels te onderhouden en te vernieuwen, om te denken en te onthouden, om adem te halen, bloed rond te pompen en te bewegen. Kortom, ATP is onmisbaar.

### ATP productie

Hoe wordt ATP gemaakt? Dit kan op twee manieren (Figuur 2). Met de eerste manier wordt het suiker glucose in een reeks van biochemische reacties omgezet in pyruvaat en vervolgens in melkzuur (lactaat). Dit proces heet glycolyse. In de glycolyse worden twee moleculen ATP uit één molecuul glucose gevormd. Voor deze reactie is geen zuurstof nodig. We noemen dit anaëroob, wat letterlijk ‘zonder lucht’ betekent. De tweede manier voor een cel om ATP te maken is met oxidatieve fosforylering. In plaats van omzetting in lactaat, gaat pyruvaat de mitochondriën binnen. Mitochondriën zijn kleine organellen die zich in de cel bevinden. Ze zijn



Figuur 2

gespecialiseerd in ATP productie. Pyruvaat wordt daar eerst omgezet in acetyl-CoA, waarna het in de citroenzuurcyclus verder wordt omgezet in  $\text{CO}_2$ . Hierbij wordt NADH gevormd. NADH levert elektronen aan de ademhalingsketen en onder gebruik van zuurstof wordt ATP gemaakt. Dit heet oxidatieve fosforylering. Dit proces is aeroob, zuurstof gebruikend. De oxidatieve ATP productie is veel efficiënter dan de anaerobe, glycolytische ATP productie; er worden 32 ATP moleculen per molecuul glucose gevormd. De glycolyse is weliswaar minder efficiënt, maar heeft wel een grote capaciteit. Deze capaciteit wordt bijvoorbeeld aangesproken op de 100 meter sprint.

Ik zal u een idee geven van het belang van deze reacties. Per dag maakt u in rust, zoals u hier nu zit ongeveer 44 kilo ATP. Voor mij, zoals ik hier sta, is dat waarschijnlijk flink wat meer, en met het uitvoeren van fysieke arbeid kan de ATP productie oplopen tot wel 85 kilo per dag. ATP productie is dus een zeer belangrijk proces, dat goed geregeld moet zijn.

Voor ATP productie kunnen meerdere bronnen worden gebruikt. ATP kan uit glucose, maar ook uit andere suikers worden gemaakt, uit aminozuren (de bouwstenen van eiwitten), uit vetzuren en ketonlichamen (afbraakproducten van vetten) en uit alcoholen.

### **Mitochondriën**

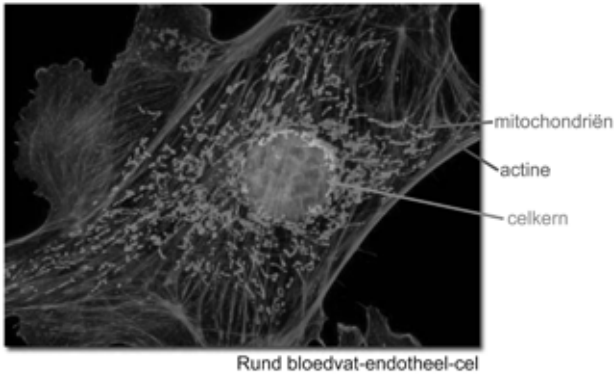
Hoe ziet zo'n mitochondrium, waar de oxidatieve fosforylering plaatsvindt, er nu uit? Een mitochondrium wordt vaak voorgesteld als een boonvormig organel, een cel in een cel. In de mitochondriële binnenmembraan bevindt zich de ademhalingsketen die voor de ATP productie zorgt. In werkelijkheid zijn mitochondriën geen boonvormige organellen, maar kun je beter spreken over een mitochondriëel netwerk (figuur 3). Hier ziet u het eiwitskelet, dat de contouren van de cel laat zien, de ronde kern in het midden en het netwerk van mitochondriën. Dit netwerk is heel beweeglijk. Het is vooral daar aanwezig waar energie nodig is in de cel.

Wat doen mitochondriën? In de eerste plaats zorgen ze, zoals gezegd, voor de energievoorziening van de cel en daarmee voor het functioneren van het lichaam. Ze doen dit op een interactieve manier, ze reageren bijvoorbeeld op beschikbare zuurstof en sturen processen aan om hier adequaat op te reageren. Nog een

. . .

.....

### Mitochondriëel netwerk



Uit: Nikon U

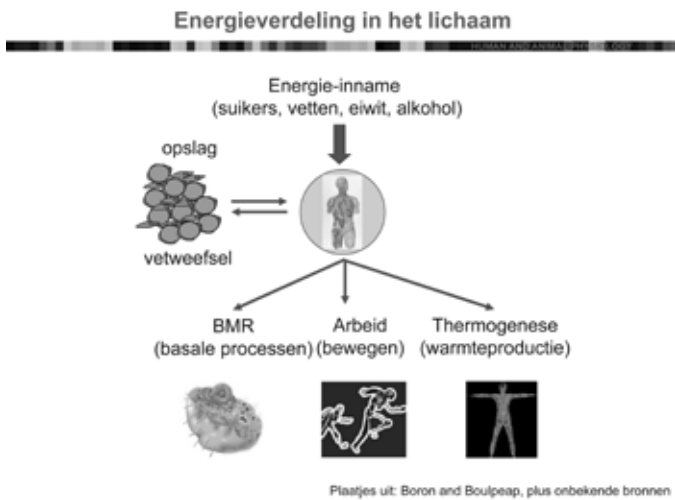
.....

*Figuur 3*

voorbeeld. Mitochondriën coördineren ook de calciumhuishouding in de cel. Ze koppelen de metabole status van de cel met calcium transport en beïnvloeden zo de intracellulaire calcium signalering. Fysiologisch is dit een belangrijk proces. Op deze manier wordt bijvoorbeeld celdood gestuurd. Mitochondriën stemmen ook het gebruik van verschillende energiebronnen op elkaar af en ze zijn belangrijk voor de aanmaak van veel stoffen die een cel nodig heeft. Niet goed werkende mitochondriën spelen dan ook een belangrijke rol bij veel ziekten, zoals suikerziekte, hart- en vaatziekten, spierziekten, zenuwziekten en kanker. Reactieve zuurstofmoleculen, gemaakt door mitochondriën, kunnen deze ook beschadigen, hetgeen een mogelijke oorzaak is van veroudering.

Zoals ik net verteld heb, integreren mitochondriën signalen en coördineren ze energiegebruik op celniveau. Niet alleen binnen de cel, maar ook op andere niveaus is er afstemming van energieverbruik. Zo is ook het gebruik van energiebronnen

door verschillende organen nauwkeurig op elkaar afgestemd: in balans. Als voorbeeld de situatie van het lichaam tussen twee maaltijden in. De lever en het vetweefsel zullen vooral vetzuren gebruiken voor ATP productie. Hiermee sparen ze glucose voor de hersenen. De lever zal zelf extra glucose maken om de bloedsuikerspiegel op peil te houden. Ook de spieren zullen zoveel mogelijk vetzuren gebruiken, maar ontkomen vaak niet aan het gebruik van opgeslagen suikers.



*Figuur 4*

### Vetweefsel

Nu maken we de stap van moleculen, mitochondriën en organen naar het hele lichaam (Figuur 4). Wat gebeurt er met de energie die we met de voeding innemen? Deze wordt grofweg gebruikt voor drie dingen: voor basale processen, voor arbeid en voor warmteproductie. Een teveel wordt opgeslagen in vetweefsel, waaruit het vrijgemaakt wordt als het ergens in het lichaam nodig is.



Vetweefsel is zeer goed toegerust voor energieopslag. De energie wordt in vetweefsel opgeslagen als tri-acylglyceriden, vet. Om vet op te slaan kunnen vetcellen zowel vermeerderen als groter worden. Vetweefsel is een beschermend weefsel, het voorkomt vetvergiftiging van andere organen. Vetweefsel is geen passieve vetopslagplaats, maar een actief weefsel dat communiceert met de rest van het lichaam over de energiestatus, om zo het lichaam in balans te houden [1]. Het signaleert naar de andere metabole organen, maar ook naar de longen en reproductieorganen, om energieverbruik op de korte en de lange termijn af te stemmen en het signaleert naar de hersenen, om gedrag te beïnvloeden.

Vetweefsel is een essentieel weefsel. Dit hebben Gravilova en collega's in een elegant fysiologisch experiment laten zien [2]. Zij hebben een vetloze muis genomen. Deze is ziek. De muis heeft insuline resistentie, leversteatose, een buitensporige honger en kan zich nauwelijks voortplanten. Deze onderzoekers hebben vetweefsel uit een gewone muis in de vetloze muis getransplanteerd. De muis werd weer gezond. De muis werd insulinegevoelig, de leversteatose verdween, de voedselinname werd normaal en de voortplanting was weer op orde. Dit experiment liet zien dat vetweefsel essentieel is voor de gezondheid.

### **Overgewicht**

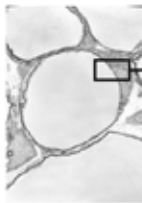
Vetweefsel moet niet alleen aanwezig zijn, ook de hoeveelheid is van belang. Te weinig vetweefsel geeft metabole problemen, een verhoogd risico op het ontwikkelen van metabole ziektes zoals insulineresistentie, suikerziekte en hart- en vaatziekten. Hetzelfde zien we bij een overmaat aan vetweefsel [3]. De hoeveelheid vetweefsel bepaalt voor een belangrijk deel het gewicht van iemand bij een bepaalde lengte. We drukken dit uit als BMI, het gewicht gedeeld door de lengte maal de lengte. Mensen met overgewicht, met een BMI boven de 25, hebben een verhoogd risico op metabole ziekten. Dit risico neemt toe met meer overgewicht.

Overgewicht is een relevant volksgezondheidsprobleem. Op dit moment heeft namelijk ongeveer 50 % van de mannen en 40% van de vrouwen in Nederland overgewicht, terwijl bij 10 % (9.8 %) van de mannen en zelfs 12 % (12.7 %) van de vrouwen sprake is van ernstig overgewicht, obesitas [4]. Percentages die alleen maar toenemen, wereldwijd, in westerse landen, maar ook in derde wereldlanden.

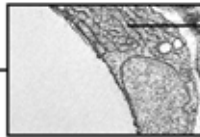
. . .

.....

### Wat gaat er mis bij overgewicht?



geladen vetcel



mitochondriën

Vetweefsel is beschermend.

Bij (ernstig) overgewicht, een situatie van een chronisch positieve energiebalans, laat vetweefsel het afweten.

Spelen mitochondriën hierin een rol?

Foto: S. Cinti

.....

*Figuur 5*

Wat gaat er nu eigenlijk mis bij 'dikkerds'. Waarom laat vetweefsel het afweten bij een chronisch positieve energiebalans, bij mensen met ernstig overgewicht? Zoals we kunnen zien op de foto bevatten vetcellen mitochondriën (Figuur 5). Spelen deze een rol? Er zijn een aantal waarnemingen die hier een licht op werpen. Er is aangetoond bij mensen en bij proefdieren dat bij insulineresistentie en bij overgewicht zuurstoftekort kan ontstaan in vetweefsel. Zuurstoftekort, hypoxia, is duidelijk te zien bij overgewicht, terwijl het afwezig is in de gezonde controle [5]. Zoals u zich herinnert is zuurstof nodig voor oxidatieve ATP productie in de mitochondriën. We verwachten dan ook een verschuiving van de oxidatieve naar de glycolytische ATP productie. Inderdaad zien we ook meer lactaat [5], een teken dat er daadwerkelijk een verschuiving is van de oxidatieve naar de glycolytische ATP productie. Ook zijn er minder mitochondriën en ademhalingsketens bij obesitas en bij individuen met insulineresistentie [6].

#### **Vetweefsel dysfunctie en nutritionele preventie**

Wat betekent dit nu? Een chronisch positieve energiebalans geeft meer en grotere vetcellen, er is weinig vraag en veel aanbod van energie. Het weefsel raakt

Vetweefsel dysfunctie



Figuur 6a

uit balans (Figuur 6a). Metabole veranderingen leiden uiteindelijk tot vetceldood. Bij het opruimen van de dode vetcellen ontstaan ontstekingen die leiden tot een verdere gezondheidsverslechtering. Is hier iets aan te doen?

Een aantal jaren geleden hebben we samen met Tsjechische collega's onderzocht of we dit tegen konden gaan met visvetzuren. We hebben muizen genomen die makkelijk overgewicht krijgen en insulineresistentie ontwikkelen, C57BL/6J muizen. Deze hebben we een dieet gegeven met meervoudig onverzadigde vetzuren. De ene groep kreeg uitsluitend plantaardige vetzuren. In de andere groep werd bijna de helft van de plantaardige vetzuren vervangen door DHA en EPA, langketenige meervoudig onverzadigde omega-3 vetzuren uit vis. We zagen dat de muizen op het visoliedieet afvielen [7]. Vooral van één van de vetdepots, het epididymale vet, was minder in gewicht. Dit vetdepot hebben we onderzocht met transcriptoom analyse. Dit is een techniek om tegelijkertijd de activiteit van alle genen in het weefsel te meten. We zagen een toename van de activiteit van genen



*Figuur 6b*

die betrokken zijn bij de nieuwvorming van mitochondriën en van vetverbrandingsgenen. Ook zagen we een toename van de oxidatieve fosforyleringseiwitten. Dus niet alleen de genen waren actiever, maar er werden ook daadwerkelijk meer eiwitcomplexen gemaakt die de oxidatieve fosforylering uitvoeren. Als laatste check hebben we de vetzuurverbrandingsactiviteit in het vetweefsel getest. We zagen inderdaad dat deze significant was toegenomen [7]. Onze conclusie uit deze experimenten was dat achteruitgang van vetweefsel in principe met specifieke voedselcomponenten kan worden voorkomen (Figuur 6b). De visvetzuren stimuleren de nieuwvorming van mitochondriën en onze Tsjechische collega's hebben inmiddels vastgesteld dat dit gepaard gaat met een verbeterde metabole gezondheid [8]. In dit voorbeeld hebben we gezien dat visvetzuren de balans in het lichaam kunnen herstellen. Het effect op lichaamsniveau wordt veroorzaakt door een samenspel van verschillende organen. Wij hebben bijvoorbeeld recent vastgesteld dat ook de dunne darm een verhoogde vetzuurverbranding laat zien en zo een belangrijke bijdrage levert [9]. Ook andere bioactieve stoffen\* (zie pag. 24), zoals

polyfenolen en carotenoiden, kunnen de energiebalans beïnvloeden. Wij willen weten in welke mate en hoe ze dit doen.

Een van de polyfenolen waar we onderzoek aan doen is quercetine. Dit doen we in nauwe samenwerking met Dr. Peter Hollman van RIKILT en ook met Prof. Ivonne Rietjens van de leerstoelgroep Toxicologie. Quercetine is het polyfenol dat we het meest binnen krijgen met de voeding. Het zit bijvoorbeeld in uien, appels, thee en wijn. Wie producten met veel quercetine eet, loopt minder risico op het krijgen van hart- en vaatziekten en (mogelijk) longkanker [10]. In een rattenstudie hebben we gevonden dat quercetine bij langdurige inname vooral in de longen terecht komt [11]. Transcriptoom analyse, uitgevoerd op de longen, gaf een verhoging van de vetverbranding te zien [12]. De genexpressieveranderingen gingen gepaard met een verbetering van bloedwaarden, met name een verlaging van vrije vetzuren, triglyceriden en ketonlichamen [12].

In een nieuwe, nog lopende studie met de metabool gevoelige C57BL/6J muizen proberen we dit te onderbouwen. Deze studie is krachtiger, we gebruiken meer dieren per groep die we een nauwkeurig samengesteld dieet gegeven hebben. Als voorbeeld laat dit zien waarom een dergelijke krachtige studie, een studie met een grote power, nodig is in fysiologisch onderzoek. De effecten die we onderzoeken zijn namelijk, anders dan bij ziekte, in het algemeen klein. Beperking van de voedselinname heeft een groot effect op het vetweefsel; 12501 genen hebben een veranderde activiteit. De verschillen tussen isocalorische inname van een dieet met veel en met weinig vet zijn al veel kleiner; 2876 genen hebben een veranderde activiteit. Als we echter kijken naar af- of aanwezigheid van verschillende bioactieve stoffen, polyfenolen in dit geval, zien we nog kleinere effecten; er zijn minder dan 515 genen met een veranderde activiteit. Dergelijke kleine effecten willen we begrijpen omdat we weten dat ze een relevante bijdrage kunnen leveren aan de gezondheid. Door langdurige blootstelling via de voeding kunnen kleine effecten toch grote gevolgen hebben.

Als een van de eerste resultaten laat analyse van de long een verhoging van de mitochondriële dichtheid zien [13]. In analogie met wat er in het vetweefsel en de

. . .

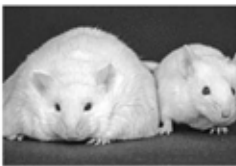
darm gebeurt met visvezuren, zou dit, in overeenstemming met onze voorgaande resultaten, kunnen duiden op een verhoogde metabole capaciteit. We zijn nu natuurlijk benieuwd wat er verder gebeurt. Wat zijn precieze effecten in de long en in andere weefsels en kunnen deze een verklaring zijn voor de associatie van een hogere quercetine inname met een verlaging van het risico op het krijgen van hart- en vaatziekten?

### Lichaam uit balans

In het voorgaande heb ik de uitgangspunten van ons onderzoek geschetst. Verstoring van de energiebalans, op cel, weefsel of lichaams-niveau kan leiden tot verminderde weerstand en uiteindelijk tot gezondheidsproblemen. Overgewicht geeft bijvoorbeeld metabole problemen, maar ook reproductie en ademhalingsproblemen. Wij willen weten hoe dit komt en wat de samenhang is tussen het een en het ander (Figuur 7). Ook willen we graag weten hoe de balans hersteld kan worden. Hiervoor richten wij ons specifiek op effecten van bioactieve stoffen uit dierlijke en plantaardige producten, waarmee we ons onderzoek in een Wageningse context plaatsen. De tweede manier waarop we dit doen, is door naast de aandacht voor de mens, specifieke aandacht te besteden aan landbouwhuisdieren.

.....

### Lichaam uit balans



Gevolgen:  
Metabole problemen  
- Insuline resistentie  
- Hart en vaatziekten  
Reproductie problemen  
Ademhalingsproblemen

- Wat gebeurt er precies?
  - Hoe kunnen we de balans herstellen?
- .....

*Figuur 7*

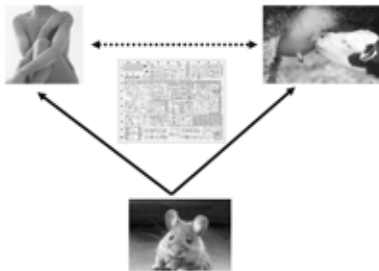
## Onderzoek voor mens en dier

Zoals gezegd, ons onderzoek doen we voor de mens, maar evenzeer voor landbouwhuisdieren (Figuur 8). Een deel van onze studies doen we direct bij deze doelorganismen, vaak in samenwerking met anderen. Voor het meeste eigen onderzoek maken we echter gebruik van knaagdieren. We hebben hiervoor gekozen omdat hier zeer goede onderzoeksgereedschappen voor bestaan. Er zijn antilichamen om endocriene factoren te meten, de genen van muis en rat zijn zeer goed in kaart gebracht en er zijn veel gerichte genetische modellen beschikbaar. Zo gebruiken we in ons carotenoïden en vitamine A-onderzoek een muis die niet in staat is om uit beta-caroteen, pro-vitamine A te knippen. Gebruikmakend van deze muis zijn we in staat om onderscheid te maken tussen effecten van beta-caroteen en vitamine A. Wij combineren het gebruik van knaagdieren met geavanceerde analysetechnieken, waarmee we functionele metingen uitvoeren en gerichte metingen op RNA, eiwit en metabolietniveau. Het geeft ons de mogelijkheid om sterk gecontroleerde, zeer krachtige, mechanistische studies uit te voeren, waarbij alle organen in samenhang onderzocht kunnen worden. Verdiepende mechanistische studies doen we waar mogelijk met celsystemen, om proefdiergebruik te minimaliseren.

.....

### Onderzoek voor mens en dier

---



.....

*Figuur 8*

.....

Over proefdiergebruik wil ik nog iets kwijt. De meeste vragen waarop wij een antwoord willen krijgen zijn gericht op gezondheid en worden bepaald door de energiebalans in het hele lichaam. Dergelijke vragen kunnen alleen door onderzoek in het hele organisme beantwoord worden. Wij gaan hierbij zeer zorgvuldig te werk en proberen proefdiergebruik waar mogelijk te voorkomen en, wanneer het toch nodig is, dierenleed te minimaliseren en de hoeveelheid informatie die we verzamelen per dier te maximaliseren, onder andere door inzet van geavanceerde meetinstrumenten. Al onze protocollen worden getoetst door een onafhankelijke dierethische commissie en staan onder toezicht van een onafhankelijke dierenarts. Wij gaan respectvol te werk en zijn ons bewust dat er bezwaren kunnen zijn. Graag gaan wij hierover de dialoog aan, mits dit op een open democratische manier gebeurt.

### **Energiebalans en melkklierfunctie**

Nu van de aanpak naar de vragen. Een van de vragen waar we in geïnteresseerd zijn is de relatie tussen de energiebalans en melkklierfunctie. In de huidige melkveehouderij wordt het melken enige tijd voor het kalven gestopt. Dit geeft een positieve energiebalans en leidt later tot een hogere melkproductie. Er wordt gedacht dat dit komt door vernieuwing van melkkliercellen. Een belangrijk probleem voor koe en boer is de negatieve energiebalans die kan ontstaan als de melkproductie bij onze hoogproductieve koeien goed op gang komt. Deze negatieve energiebalans gaat namelijk gepaard met gezondheidsproblemen, waaronder uierinfecties [14]. Wij willen beter leren begrijpen hoe de energiebalans de uiergezondheid en melkproductie beïnvloedt. Welke mechanismen spelen een rol?

Wij denken dat een hoofdrol is weggelegd voor signalering van de energiestatus door vetcellen. Dit is extra intrigerend omdat melkklieren vetweefsel bevatten en er aanwijzingen zijn dat melkproducerende cellen uit vetweefselvoorlopercellen ontstaan [15]. We willen dan ook graag meer weten over het belang van vetweefsel en vetcellen in deze processen. Wij zullen proberen om naast het verkrijgen van fysiologisch inzicht, sleutelprocessen te identificeren die gebruikt kunnen worden als merker om effecten van een andere manier van dierhouderij of van andere diervoeding te analyseren, bijvoorbeeld in studies zoals deze uitgevoerd worden



door collega leerstoelgroepen. Dit alles voor een betere diergezondheid en een duurzame melkveehouderij. We denken dat deze kennis uiteindelijk ook kan bijdragen aan advies bij borstvoeding. Niet alleen in Nederland, maar vooral in ontwikkelingslanden, waar in veel gevallen sprake is van een negatieve energiebalans tijdens de borstvoeding.

### **Energiebalans en reproductie**

Een ander toepassingsgebied dat we willen ontwikkelen is het effect van de energiebalans op de voorplanting. Verschillende studies laten zien dat overgewicht geassocieerd is met een vervroegde puberteit en een verminderde vruchtbaarheid. Onvruchtbaarheid bij vrouwen neemt toe met een toenemende BMI [16]. Ook bij mannen is dit het geval [17]. Vruchtbaarheidsproblemen komen ook vaak voor bij landbouwhuisdieren, onder andere bij koeien en varkens. Ook deze lijken aan de energiestatus gerelateerd te zijn, met een belangrijke rol voor de hoeveelheid vetweefsel. Wij zijn met name daarin geïnteresseerd.

Vetweefsel maakt veel eiwithormonen. Twee zijn van speciaal belang. Dit zijn leptine en adiponectine. In het lichaam is vetweefsel de belangrijkste producent van leptine, en de enige producent van adiponectine. De hoeveelheden van deze hormonen worden dan ook voor een belangrijk deel bepaald door de aanwezige hoeveelheid vet in het lichaam. Deze hormonen hebben een belangrijk effect op de reproductie, maar het is nog grotendeels onbegrepen hoe dit verloopt. Voortbouwend op de in de groep aanwezige reproductiekennis willen we hier een antwoord op krijgen.

### **Energiebalans en (respiratoire en microvasculaire) longfunctie**

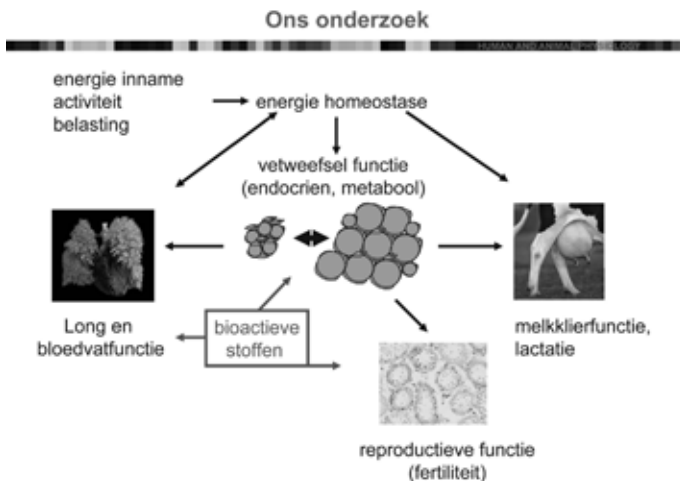
De longen. Naast vetweefsel zijn deze al een onderwerp van studie. Een goede longfunctie is namelijk van essentieel belang voor het energiemetabolisme. Zoals gezegd, voor oxidatieve fosforylering, het efficiënt maken van ATP, is zuurstof nodig. Dit komt het lichaam binnen met de lucht, via de longen. Nagenoeg alle zuurstof die door het lichaam wordt gebruikt is voor het maken van ATP. Dit gaat altijd door. Als we niet ademen kan er onvoldoende ATP worden gemaakt, waardoor we dood gaan. De glycolyse kan de energieproductie namelijk niet voor het hele lichaam opvangen. Longfunctie heeft dus een direct effect op het energiemetabolisme, maar er is meer.

• • •

Het omgekeerde is namelijk ook waar, de energiestatus beïnvloedt de longfunctie. Obesitas is bijvoorbeeld sterk geassocieerd met ademhalingsproblemen [18]. De oorzaak hiervan is slechts beperkt begrepen. Het kan liggen in belasting van de long, in metabole regulatie in de long, maar ook aan het functioneren van bloedvaten in de long. Longfunctie en vaatfunctie zijn namelijk sterk gecorreleerd. Niet verbazend als je een long goed bekijkt. Het bestaat voor de helft uit bloedvaten. Tenslotte zijn er aanwijzingen voor endocriene samenspraak tussen long en vetweefsel. In ons onderzoek willen wij meer te weten te komen over de mechanistische relatie tussen energiestatus en longfunctie en de manier waarop deze door bioactieve stoffen, met name carotenoiden en polyfenolen, beïnvloed kan worden.

### Ons onderzoek

De insteek van ons onderzoek is relatief eenvoudig. Uitgangspunt is het vergelijken, in de tijd, van twee toestanden met een verschillende energiestatus (Figuur 9). Verschillen in energiestatus brengen we aan door een verschil in energie inname, in activiteit of in belasting, afhankelijk van de specifieke vraagstelling.



*Figuur 9*

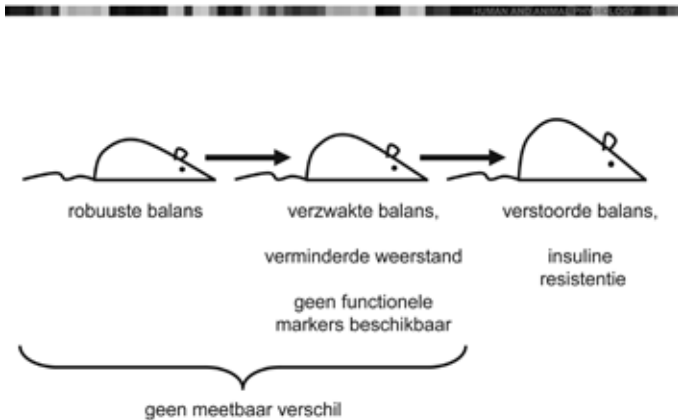
Tevens onderzoeken we de modulerende effecten van bioactieve stoffen\*\* (zie pag. 24), zoals gezegd met name polyfenolen en carotenoïden. Maar we zijn ook geïnteresseerd in het belang van energiemetabolisme gerelateerde vitaminen en van jodium. Door een geïntegreerde aanpak willen we inzicht krijgen in de mechanistische relatie tussen de energiebalans en het functioneren van vetweefsel, melkklieren, longen en reproductieve organen. We doen niet alles in één keer, dat is veel te veel. We stellen een specifieke vraag en voeren gericht onderzoek uit om die te beantwoorden. Ik schets u nu de aanpak van zo'n vraag.

### Homeostase, weerstand en stresstesten

Het lichaam heeft een complex stelsel van regelmechanismen om adequaat op zijn omgeving te reageren en processen binnen een bepaalde bandbreedte te laten verlopen. Dit is homeostase, een kernbegrip in de fysiologie. Ontsporing van homeostase noemen wij ziekte. Voordat de balans van een organisme verstoord is en er sprake is van ziekte, kan de balans al verzwakt zijn. De homeostatische mechanismen reageren wel, maar doen dit minder goed dan gewenst. We spreken van verminderde weerstand. Op dit moment zijn er geen goede merkers beschikbaar

.....

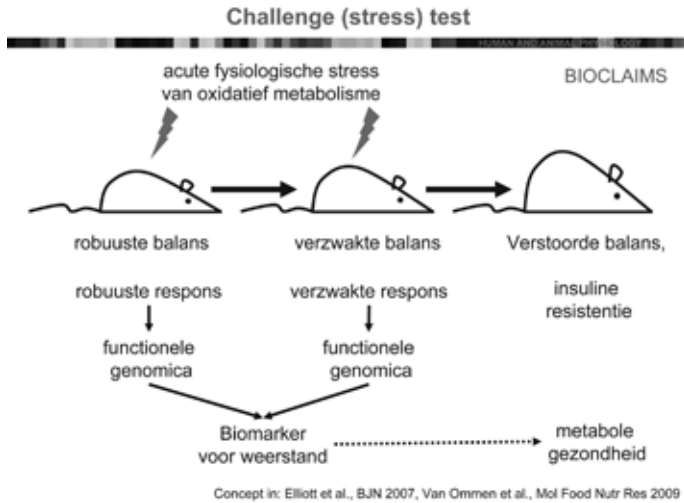
#### Homeostase



.....

*Figuur 10a*

baar om verminderde weerstand te meten. We kunnen dus ook niet vaststellen of specifieke voedingsstoffen de weerstand kunnen verbeteren en bijvoorbeeld gezonder oud worden kunnen bevorderen (Figuur 10a). Door het organisme aan stress bloot te stellen, de regelmechanismen uit te dagen, denken we een manier gevonden te hebben om de verzwakte balans, verminderde weerstand, zichtbaar te maken en merkers te identificeren om deze te meten (Figuur 10b; [19,20]). Deze merkers kunnen dan gebruikt worden om bijvoorbeeld bioactieve stoffen functioneel te testen en zo claims wetenschappelijk te onderbouwen of te verwerpen. Dit idee is zeer recent gehonoreerd door de EU en in het pan-europese Bioclaims consortium is het onze rol om stresstesten op het oxidatief metabolisme uit te voeren.



*Figuur 10b*

### Lichaam in balans

Ik heb u in het voorgaande duidelijk proberen te maken dat energiehomeostase van vitaal belang is voor het functioneren van mens en dier (Figuur 11). Onbalans heeft een negatief effect op de gezondheid en het welbevinden. Specifieke stoffen in

.....

## Lichaam in balans

HUMAN AND ANIMAL PHYSIOLOGY

### Energie homeostase



#### Mens

- Betere weerstand
- Gewichtsbeheersing
- Tegengaan van de negatieve gezondheidseffecten van overgewicht.

Gezondheid

#### Dier

- Betere weerstand
- Tegengaan van negatieve, gezondheidseffecten bij productiedieren.

Duurzaamheid

.....

*Figuur 11*

de voeding en veranderingen in de manier van leven hebben de potentie de balans te herstellen en het lichaam weer in balans te brengen. Vanuit die optiek voeren wij ons onderzoek uit, om kennis te genereren. Met deze kennis willen we bijdragen aan weerstandverhoging en gezonder oud worden, aan gewichtsbeheersing en het tegengaan van de negatieve gevolgen van overgewicht en obesitas. Bij landbouwhuisdieren werken we aan het verbeteren van weerstand en gezondheid, voor een duurzamere landbouw.

### Samenwerken

Moderne wetenschap doe je niet alleen. Om een probleem op te lossen is een aanpak op verschillende niveaus noodzakelijk. Het is essentieel om samen te werken, nationaal en internationaal, op basis van inhoud. Wij willen samenwerken vanuit onze mechanistisch fysiologische expertise. Wij zien veel mogelijkheden binnen dierwetenschappen, waar ons mechanistisch onderzoek sterk complementair is aan aanwezige kennis van landbouwhuisdieren en dierhouderij en die van de

...

andere basisdisciplines. In Wageningen willen niet alleen samenwerken binnen dierwetenschappen, maar ook onze samenwerking met RIKILT, Toxicologie en Plant Research International op het gebied van bioactieve stoffen versterken. Dit geldt ook voor onze samenwerking met Humane voeding, met name op het gebied van nutrigenomics. Natuurlijk zullen we onze samenwerking met collega's in Maastricht, bij TI-Food and Nutrition en bij TNO niet verwaarlozen, integendeel. Internationaal is er uitgebreide samenwerking, waarbij ik met name onze vrienden bij de Tsjechische Academie van Wetenschappen, Het Duitse Instituut voor Humane Voeding en de Universiteit van de Balearen wil noemen, evenals alle partners in onze internationale netwerkprojecten: Mitofood, gericht op bioactieve stoffen, mitochondriën en gezondheid, en NuGO, de 'Nutrigenomics Organization'. Om samenwerking vorm te geven is financiële ondersteuning essentieel.

### **Onderwijs**

Fysiologie is een basisdiscipline in het onderwijs in de levenswetenschappen. Het heeft terecht een centrale plek in het onderwijs aan Wageningen Universiteit, maar het geringe aandeel van de mechanistische fysiologie in met name de latere fases van het cursorisch onderwijs baart mij inhoudelijk zorgen. Als leerstoelgroep vinden we het erg belangrijk om goed onderwijs te geven. Hierin brengen wij de studenten kennis bij over het functioneren van het organisme door inzicht en begrip te verschaffen van de onderliggende processen. Begrijpen hoe iets werkt is essentieel voor een juiste toepassing en om bij te kunnen dragen aan nieuwe wegen naar gezondheid en een duurzame samenleving. We willen de studenten niet alleen een goede basis geven en de nieuwste kennis bijbrengen, maar wij willen hen ook kunde en een academische denkwijze bijbrengen. Dit vergt een intensieve aanpak, die we voorstaan in Wageningen, maar die helaas steeds meer onder druk komt te staan. Natuurlijk hopen we ook voldoende mensen te enthousiasmeren voor onderzoek, om nieuwe kennis te kunnen blijven genereren. Fundamentele kennisontwikkeling is essentieel voor een goede toekomst van ons allen, maar deze noodzaak wordt helaas door de politiek veronachtzaamd.

### **Samenleving en wereld in balans**

Wij zijn met zijn allen zeer welvend. Hierbij zijn we onszelf in menig opzicht voorbij gelopen. Een belangrijke uitdaging waar wij als individu en samenleving

. . .

voor staan, is onze welvaart een duurzaam karakter te geven en met respect met onze omgeving en medemens om te gaan. In mijn optiek moet en kan Wageningen Universiteit hier een belangrijke bijdrage leveren. Ook door opleiding en scholing. Ik ben ervan overtuigd dat naast het waarborgen van gezondheid en individuele vrijheid, het zorgen voor onderwijs en kennisontwikkeling van eminent belang is in de strijd tegen geweld en ongelijkheid in de wereld. Het is dan ook belangrijk om ons onderwijs open te stellen voor mensen van buiten. Ook is het van groot belang dat er middelen zijn voor stages aan onze Universiteit om samenwerking op te starten en uit te bouwen, en kennisontwikkeling vorm te geven.

### **Bedankt!**

Tenslotte wil ik iedereen bedanken die heeft bijgedragen aan het feit dit ik hier nu sta. Ik wil beginnen met Wageningen Universiteit, waar ik ben opgeleid en definitief gevallen ben voor het onderzoek. In Amsterdam gaf Prof. Dirk Roos mij het voorbeeld de mens op de eerste plaats te zetten. Van Prof. Piet Borst omarm ik het pleidooi voor de meewerkende voorman. Prof. Hans Pannekoek, jij liet zien dat goed onderzoek en innovatieve technieken elkaar versterken. Mijn leidinggevenden op het RIKILT wil ik bedanken voor de ruimte die ik heb gekregen om mij verder te ontwikkelen. Henk, bedankt dat ik tegen je aan mocht praten en Peter voor je analytisch denken en kunnen. Natuurlijk bedank ik ook alle andere mensen met wie ik samen heb gewerkt. Vooral alle leden van de Food Bioactives Group en iedereen in de vele projecten in Nederland en erbuiten. Zonder jullie geen resultaten. Alle promovendi en de mensen die met mij mee gegaan zijn wil ik bovendien bedanken voor hun vertrouwen in mij. De mensen die al bij de leerstoelgroep werkten wil ik bedanken voor de open wijze waarop zij mij tegemoet getreden zijn. Wij gaan er iets moois van maken. Ik wil alle subsidiegevers, hun logo's zijn al voorbij gekomen, zeer nadrukkelijk bedanken voor de financiële ondersteuning van mijn onderzoek. Zonder projectsubsidie geen onderzoek. Tenslotte wil ik de rector en de benoemingscommissie bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen.

Dit alles was niet mogelijk geweest zonder de niet aflatende steun van mijn beide ouders. Maria en Henk, bedankt en ik ben erg blij dat jullie dit moment mee kunnen maken. Amabile altijd ver weg en dichtbij. Jammer dat je er niet kon zijn,

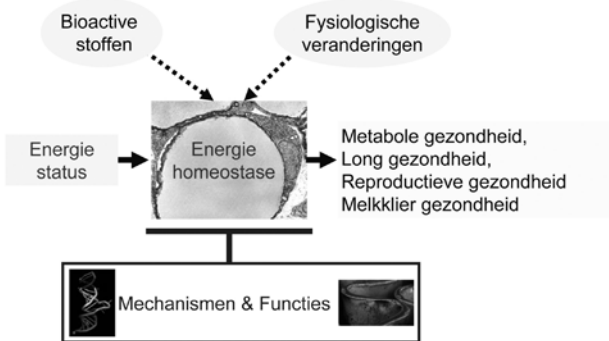
. . .

maar gelukkig is er WUR-TV. Gerrie en Rien, bedankt voor alle operationele support in de loop der jaren. Julik, Mila, en Jarno, jullie heel erg bedankt voor jullie enthousiasme en liefde en alle geduld met een vader die te vaak met zijn werk bezig is, maar gelukkig wel tijd maakt om een hok voor Witje te timmeren. Last but not least. Marjan, heel erg bedankt dat je samen met mij deze weg hebt willen gaan.

*Ik heb gezegd*

Ik heb gezegd.

HUMAN AND ANIMAL PHYSIOLOGY





### \* Bioactieve stoffen

Stoffen in de voeding kunnen verschillende functies in ons lichaam hebben. Ze kunnen dienen als bouwstoffen. Dit zijn de nutriënten (suikers, vetten en eiwitten) en enkele mineralen (bijvoorbeeld calcium). Een tweede groep zijn stoffen die essentieel zijn om bepaalde functies uit te voeren. Dit zijn vitamines en mineralen (samen: micronutriënten). En dan zijn er stoffen die de manier waarop bepaalde processen verlopen kunnen beïnvloeden. Dit zijn de bioactieve stoffen, een zeer brede groep van stoffen, variërend van specifieke vetzuren, tot vitamines en mineralen (ze zijn bijvoorbeeld essentieel voor bepaalde functies, maar moduleren op andere functies, ook afhankelijk van de hoeveelheid waarin ze aanwezig zijn) tot andere groepen van stoffen die aanwezig zijn in dierlijke en plantaardige producten en die niet tot de nutriënten of micronutriënten behoren.

### \*\* Stofgroepen waaraan wij werken

#### *Polyfenolen*

Polyfenolen zijn complexe fenolen. Er zijn meer dan 8000 verschillende polyfenolen. Ze komen algemeen voor in groente en fruit, maar bijvoorbeeld ook in granen en chocolade. Bekende polyfenolen zijn quercetine, resveratrol, EGCG en procyanidines. Polyfenolen zijn anti-oxidanten, maar hebben ook specifieke effecten. Wij willen begrijpen hoe polyfenolen het energiemetabolisme beïnvloeden en hoe ze kunnen beschermen tegen overgewicht, suikerziekte en hart- en vaatziekten.

#### *Carotenoïden*

Carotenoïden zijn tetraterpenoïden. Bekende carotenoïden zijn lycopene, dat de rode kleur aan tomaten geeft, en beta-caroteen, dat de oranje kleur geeft aan peentjes, maar ook algemeen in donkergroene en gekleurde groentes en fruit aanwezig is. Beta-caroteen en andere carotenoïden zijn niet alleen kleurstoffen, maar hebben ook anti-oxidant activiteit en zijn de belangrijkste bron van vitamine A in ons dieet. Als zodanig wordt met name beta-caroteen vaak aan voedingsmiddelen toegevoegd. Beta-caroteen, en andere carotenoïden kunnen in het lichaam worden omgezet worden in allerlei fysiologisch actieve metabolieten. Wij willen begrijpen hoe beta-caroteen en zijn metabolieten vetweefsel en longfunctie beïnvloeden en op welke manier zij een bijdrage kunnen leveren aan gezondheidsbescherming.

• • •

*Vitaminen en jodium.*

Verskillende B-vitaminen zijn een cofactor in het oxidatief metabolisme (vitamine B1 (thiamine), citroenzuurencyclus; vitamine B2 (riboflavine), FAD; vitamine B3 (nicotine zuur/niacine), NAD(P); vitamine B5 (panthotheenzuur), CoA; vitamine H (biotine), citroenzuurencyclus). Iodium beïnvloed het basaalmetabolisme. Wij willen begrijpen in welke mate en hoe deze stoffen kunnen bijdragen aan optimalisatie van het energiemetabolisme.

*Van enkele van de gebruikte figuren waren de bronnen helaas niet meer te achterhalen. Ik verontschuldig mij hierbij aan de makers voor het gebruik van deze figuren zonder hun expliciete toestemming.*

## Referenties

- 1 Wang P, Mariman E, Renes J, Keijer J. (2008). The secretory function of adipocytes in the physiology of white adipose tissue. *J Cell Physiol* 216:3-13.
- 2 Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Graham D, Kim JK, Shulman GI, Castle AL, Vinson C, Eckhaus M, Reitman ML. (2000). Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipoatrophic mice. *J Clin Invest* 105: 271-278
- 3 Waki H, Tontonoz P. (2007). Endocrine functions of adipose tissue. *Annu Rev Pathol* 2:31-56.
- 4 Centraal Bureau voor Statistiek. (2008). *Gezondheid en zorg in cijfers 2008*. ISBN 978-90-357-1243-0, p113.
- 5 Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, Furukawa S, Tochino Y, Komuro R, Matsuda M, Shimomura I. (2007). Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes* 56:901-911
- 6 Heilbronn LK, Gan SK, Turner N, Campbell LV, Chisholm DJ. (2007). Markers of mitochondrial biogenesis and metabolism are lower in overweight and obese insulin-resistant subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1467-1473.
- 7 Flachs P, Horakova O, Brauner P, Rossmeisl M, Pecina P, Franssen-van Hal N, Ruzickova J, Sponarova J, Drahotka Z, Vlcek C, Keijer J, Houstek J, Kopecky J. (2005). Polyunsaturated fatty acids of marine origin upregulate mitochondrial biogenesis and induce beta-oxidation in white fat. *Diabetologia* 48:2365-2375.
- 8 Kuda O, Jelenik T, Jilkova Z, Flachs P, Rossmeisl M, Hensler M, Kazdova L, Ogston N, Baranowski M, Gorski J, Janovska P, Kus V, Polak J, Mohamed-Ali V, Burcelin R, Cinti S, Bryhn M, Kopecky J. (2009). n-3 fatty acids and rosiglitazone improve insulin sensitivity through additive stimulatory effects on muscle glycogen synthesis in mice fed a high-fat diet. *Diabetologia* 52:941-951.
- 9 Van Schothorst EM, Flachs P, Franssen-van Hal NL, Kuda O, Bunschoten A, Molthoff J, Vink C, Hooiveld GJ, Kopecky J, Keijer J. (2009). Induction of lipid oxidation by polyunsaturated fatty acids of marine origin in small intestine of mice fed a high-fat diet. *BMC Genomics* 10:110.
- 10 Arts IC, Hollman PC. (2005). Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 81:317S-325S.
- 11 De Boer VC, Dihal AA, van der Woude H, Arts IC, Wolffram S, Alink GM,

• • •

- Rietjens IM, Keijer J, Hollman PC. (2005). Tissue distribution of quercetin in rats and pigs. *J Nutr* 135:1718-1725.
- 12 De Boer VC, van Schothorst EM, Dihal AA, van der Woude H, Arts IC, Rietjens IM, Hollman PC, Keijer J. (2006). Chronic quercetin exposure affects fatty acid catabolism in rat lung. *Cell Mol Life Sci* 63:2847-2858.
  - 13 Van Schothorst EM, Bunschoten A, Keijer J. (2009). Unpublished results.
  - 14 Pyörälä S. (2008). Mastitis in post-partum dairy cows. *Reprod Domest Anim* 43 Suppl 2:252-259.
  - 15 Morroni M, Giordano A, Zingaretti MC, Boiani R, De Matteis R, Kahn BB, Nisoli E, Tonello C, Pisoschi C, Luchetti MM, Marelli M, Cinti S. (2004). Reversible transdifferentiation of secretory epithelial cells into adipocytes in the mammary gland. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101:16801-16806.
  - 16 Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M, Hertzmark E, Hunter DJ, Colditz GA, Willett WC, Wand H, Manson JE. (2002). Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. *Epidemiol* 13:184-190.
  - 17 Sallmén M, Sandler DP, Hoppin JA, Blair A, Baird DD. (2006). Reduced fertility among overweight and obese men. *Epidemiol* 17:520-523
  - 18 McClean KM, Kee F, Young IS, Elborn JS. (2008). Obesity and the lung: 1. *Epidemiology. Thorax.* 2008 63:649-654.
  - 19 Elliott R, Pico C, Dommels Y, Wybranska I, Hesketh J, Keijer J. (2007). Nutrigenomic approaches for benefit-risk analysis of foods and food components: defining markers of health. *Br J Nutr* 98:1095-1100.
  - 20 Van Ommen B, Keijer J, Heil SG, Kaput J. (2009). Challenging homeostasis to define biomarkers for nutrition related health. *Mol Nutr Food Res*, In press.





Energie is nodig voor alles wat een lichaam doet. Voor een goede gezondheid en optimaal functioneren is het belangrijk dat de aanwezigheid van energie en de behoefte aan energie nauwkeurig op elkaar afgestemd zijn. Dit is energiehomeostase. Wij willen de onderliggende mechanismen ophelderen, en begrijpen hoe zij veranderen bij energetische onbalans van ons lichaam of dat van landbouwhuisdieren. Ons doel is om de energiebalans, en daarmee functioneren en gezondheid, te herstellen, met specifieke voeding of ander gedrag.