Downloaded from UvA-DARE, the institutional repository of the University of Amsterdam (UvA)
http://hdl.handle.net/11245/2.33893

File ID uvapub:33893
Filename orSauerwein_1_.pdf
Version unknown

SOURCE (OR PART OF THE FOLLOWING SOURCE):
Type inaugural lecture
Title Het land van Hunza
Author(s) H.P. Sauerwein
Faculty UvA: Universiteitsbibliotheek
Year 1999

FULL BIBLIOGRAPHIC DETAILS:
http://hdl.handle.net/11245/1.424749

Copyright

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content licence (like Creative Commons).

UvA-DARE is a service provided by the library of the University of Amsterdam (http://dare.uva.nl)
(pagedate: 2014-11-27)

Het land van Hunza

Vossiuspers AUP
Deze uitgave is tot stand gekomen onder auspiciën van de Universiteit van Amsterdam.
Omslag: Colorscan, Voorhout
Opmaak: JAPES, Amsterdam
Foto omslag: Carmen Freudenthal, Amsterdam

ISBN 90 5629 116 5

Vossiuspers AUP, Amsterdam, 1999
Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j° het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

Het land van Hunza

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt
van hoogleraar in de Energiestofwisseling
aan de Universiteit van Amsterdam
op vrijdag 15 oktober 1999

door

H.P. Sauerwein

Vossiuspers AUP

Mijnheer de Rector Magnificus,
Mijnheer de Decaan van de Faculteit der Geneeskunde,
Hoogleraren van de Universiteit van Amsterdam en van de zusterfaculteiten,
Dames en heren,

Krakend reed de bus langzaam omhoog op de steile, spaarzaam geplaveide weg richting de oude hoofdstad Karakorum. Het zicht was door zware regenval beperkt tot enkele meters. De energiemeter van de bus gaf een ernstig gebrek aan suiker, aan brandstof, aan. De motor walmde doordat het vet, de olie, op de hete delen lekte. Binnen in de bus heerste een sfeer van gelaten opgewektheid onder de zestig aanwezigen, waaronder een aantal 50-plussers. Deze wetenschappers, verbonden aan de Universiteit van Amsterdam, hadden allen één doel voor ogen en waren daarom in diepe verbondenheid aan deze gevaarlijke tocht begonnen. Het einde van de dag naderde en de groepsleider wilde nog enkele details doornemen, samenhangend met de komende nacht. Plotseling klonken er echter geweerschoten en kwam de bus acuut tot stilstand. Aan weerszijden van de bus verschenen woeste mannen met baarden en geweren. Een lichte siddering ging door de bus. Zou zo kort voor het betreden van het veronderstelde Nirwana de dood toch nog intreden? Allen keken naar hun leider, hopend dat hij met goed gekozen woorden deze woestelingen tot rust zou kunnen brengen. De hoofdman der woestelingen sloeg intussen met zijn geweerkolf een ruit in, opende de deur en trad binnen. Met een doordringende blik wendde hij zich tot de andere leider en snauwde: 'Wat doet u hier?' De intellectuele leider wilde beginnen aan een genuanceerd betoog opgebouwd uit een voorgeschiedenis, aanleiding tot de komst, nadere gegevens, enzovoort. Bij de tweede zin werd hij echter al afgebroken met de opmerking: 'Eerst de hoofdreden'. Onze intellectuele leider slikte even en zei toen: 'Wij zijn op weg naar Hunza, het koninkrijk hoog in de bergen waar iedereen abrikozen eet en water drinkt vermengd met goud.' De woeste leider keek nu nog woester en snauwde: 'Ik be-

grijp dat u naar dat koninkrijk hoog in de bergen wil, maar ik kan u niet zomaar doorlaten. Iedereen is op zoek naar ons Shangri-La maar bescherming van het mooiste wat er is, is dringend gewenst. Alleen wanneer u de juiste toelichting geeft kan ik u laten gaan.' Onze leider sprak hierop met bezieling de volgende tekst uit: 'Wetenschap is de basis van ons leven. Het verwerven van pathofysiologisch inzicht is voor ons datgene waarom het gaat. Iedere verwerving van nieuw inzicht doet ons trillen van vreugde. Deze trillingen nemen zeer in intensiteit toe als het ook nog onszelf betreft. Met het gaan naar Hunza bestaat de kans dat wij ons eigen Shangri-La kunnen creëren dat de hoogste trillingen ons deelachtig kunnen worden in een prachtige mengeling van wetenschap en onszelf. Wij zijn allen boven de dertig en hebben net geleerd dat voor ons westerlingen het Methusalembegrip, het symbool voor het eeuwige leven, onzin is. Ik zal u uitleggen op welke gronden deze conclusie is gebaseerd en waarom wij hierdoor geschokt zijn. Als gezonde mensen in hongerstaking gaan, overlijden ze na 70 dagen – of ze nu in een Engelse of in een Turkse gevangenis zitten.[1] Ze hebben dan 40% van hun orgaanmassa verloren. Onderzoek bij 188 gezonde Engelse vrijwilligers, variërend in de leeftijd van 20 tot 89 jaar, laat zien dat de orgaanmassa bij mannen en vrouwen vanaf het dertigste jaar langs een vrijwel rechte lijn afneemt.[2] Combinatie en extrapolatie van beide gegevens suggereren dat in het westen de dood onafwendbaar in het 115e jaar zal intreden. Dit wetenschappelijk gegeven was een grote schok voor ons, omdat wij de weinig doordachte fantasie hadden, dat voor ons wetenschappers het leven in feite oneindig is, oneindig in de combinatie van geestelijke geheel- en lichamelijke bijna-onstervelijkheid. Nu hebben wij in een niet-Angelsaksisch – en daarmee bijna verdacht – tijdschrift een artikel gelezen waarin staat dat er een koninkrijk hoog in de bergen is, waar het leven pas bij honderd begint. De naam van dat koninkrijk is Hunza. Volgens dat artikel was de verklaring voor de oneindige levensverwachting in Hunza dat alle inwoners hun hele leven abrikozen aten en water dronken vermengd met goud. Deze combinatie zou hen immuun maken voor vele onderdelen van het westerse leven, dat, zoals u weet, gekenmerkt wordt door orgaan-afbrekende eigenschappen. Grote vreugde vervulde ons hart; immers op deze wijze zouden wij dubbel onsterfelijk zijn: geestelijk en lichamelijk. Deze vreugde werd echter onmiddellijk gevolgd door verscheurende twijfel over de wetenschappelijke waarde van deze publicatie. Dit was de reden voor deze tocht.' De woeste leider was geraakt door deze woorden en stelde onmiddellijk een voertuig ter beschikking. Hierop trokken de wetenschappers Hunza binnen en vervoegden zich bij het

paleis van de koning. De koning was een wijs man en uiterst geïnteresseerd in wetenschap. Dit was niet onverwacht, omdat daar hoog in diezelfde bergen al vele prachtige ideeën waren ontwikkeld. Hadden niet de inwoners van het buurland 1000 jaar voor Darwin de gedachte ontwikkeld dat de mens via evolutie uit minder ontwikkelde organismen was voortgekomen? De wetenschappers kregen een research-hutje en gingen aan de slag. Hun doel was het ontrafelen van het geheim van Hunza, het ontrafelen van de geheimen van aanmaak en afbraak in het menselijk lichaam, het ontrafelen van de geheimen van suiker en vet, het ontrafelen van de geheimen van eiwit, kortom, het ontrafelen van de geheimen van metabolisme, het ontrafelen van de geheimen van energie.

Wat maakt metabolisme zo fascinerend dat iedereen altijd bezig is met energie, dat in de populaire pers iedere dag wel een artikel over energie, dan wel gebrek aan energie verschijnt? Wat maakt metabolisme zo fascinerend, dat er een strategische leerstoel 'Energiestofwisseling' in het AMC is gecreëerd? Wat is metabolisme eigenlijk, zoals bedoeld in deze leerstoel? In het navolgende zal ik u duidelijk proberen te maken dat inzicht in metabolisme niet alleen iets is voor freaks, maar ook van cruciaal belang is voor de medicus practicus; dat metabolisme iets is dat je doet tintelen, omdat metabolisme ultieme dynamiek is, omdat metabolisme ingenieus is.

Metabolisme kan gedefinieerd worden als 'het intens geïntegreerde netwerk van chemische reacties, dat ervoor zorgt dat de cel energie uit zijn omgeving kan extraheren en de bouwstenen van zijn macromoleculen kan synthetiseren'.[3] Als ik daaraan toevoeg, dat in een eenvoudig organisme als de E. Coli bacterie al 1000 van dergelijke reacties kunnen plaatsvinden en ik kijk naar mijn toehoorders, dan zie ik een homogeen glazige blik: de blik van 'moeilijk en interessant, maar niets voor mij'. Ik praat dan ook nooit op deze wijze over metabolisme omdat het te vaag, te algemeen is, omdat op deze wijze identificatie niet mogelijk is. Bovenstaande definitie van metabolisme omvat in feite ieder aspect van het leven, maar totaal overzicht is niemand gegeven. Een beperking in het begrip metabolisme is daarom noodzakelijk. Als groot liefhebber van echt lekker eten, als voormalig hoogleraar Klinische voeding, als internist-endocrinoloog ben ik vooral geïnteresseerd in het metabolisme van de hoofdbestanddelen van ons voedsel en van ons lichaam: koolhydraat, vet en eiwit. De kwantitatief belangrijkste patiëntengroep van de internist-endocrinoloog is de patiënt met diabetes mellitus, belangrijk vanwege de hoge incidentie van deze ziekte, belangrijk vanwege de hoge incidentie aan complicaties die deze ziekte kenmerkt. Zoals collega Romijn vorige week uiteen heeft gezet in

zijn rede, uitgesproken bij de aanvaarding van zijn ambt als hoogleraar Endocrinologie aan de Universiteit van Leiden, is diabetes mellitus hard op weg volksziekte nummer één te worden. Deze ziekte wordt met name gekenmerkt door stoornissen in de koolhydraat- en vetstofwisseling. Er is dus bij mij een professionele en een orale belangstelling voor suiker en vet.

Laten wij ons op suiker richten. Voor de medicus vallen dan al snel woorden als glycolyse, glucose-6-fosfatase, Krebscyclus, enzovoort. Bij het uitspreken van dergelijke woorden wordt de homogeen glazige blik van de clinicus vergezeld van uitingen in lichaamstaal, wijzend op de niet uitgesproken gedachte: 'O God, hoe kom ik hier af? Dit is niet alleen moeilijk, maar ook nog saai.' Hoe kan nu zo'n gedachte ontstaan, terwijl deze materie zo extreem fascinerend is? Gebrek aan aanschouwelijkheid en identificatie zijn mogelijke sleutelwoorden. De opname van glucose in de cel, gevolgd door de verwerking via afbraak van glucose, glycolyse genaamd, gevolgd door oxidatie of slechts omzetting tot het niveau van lactaat dan wel omzetting naar glycogeen, kan gezien worden als een reeks woorden die nauwelijks uitspreekbaar zijn, maar ook als een uiterst dynamisch proces. Voor de meeste clinici geldt het eerste. Zij zijn in een te vroeg stadium van de studie in contact getreden met de biochemie, het specialisme waarin deze processen worden bestudeerd; een stadium waarin het moeilijk is gegevens in perspectief te plaatsen, een fase, waarin in deze tijd weliswaar geprobeerd wordt de interactie met de kliniek te vergroten, maar waarin het kader te mager is om een dergelijke integratie van biochemie en kliniek ook te voelen. Denken kan in woorden, beelden en onbenoembare structuren. Denken in woorden heeft statische aspecten, denken in beelden flitst. Het kenmerk der biochemie in het vroege stadium van de studie wordt ervaren als een reeks structuren met pijlen verbonden, als letters zonder dynamiek. Betreedt men daarna de kliniek, dan is de plasma glucoseconcentratie een getal dat maar drie mogelijkheden kent: normaal, te hoog of te laag. Bij een afwijkend getal moet praktisch worden opgetreden: te laag betekent suikerinfusie, te hoog betekent insuline. Via kansberekening kan daarna een diagnose worden vermoed. Het is de correctie van getallen zonder dynamiek.

Een dergelijke benadering, hoe juist ook vanuit het oogpunt van uiterst praktische patiëntenzorg, leidt na herhaalde toepassing tot gewenning. In zo'n benadering is geen ruimte voor verwondering. Uit onderzoek gedaan vanuit het AMC blijkt bij specialisten een hoog percentage burn-out voor te komen, toegeschreven aan worstelingen met ziekenhuisdirecties en overheid, en gebrek aan schouder-

klopjes. Ik vrees dat dit gegevenheden zijn waar vanwege de Nederlandse landsaard niets aan te doen is. Een tegengif moet gevonden worden. Verwondering, kinderlijke verwondering kan een goed antidotum zijn. De achtergrond van deze overgang in mijn verhaal zal u later duidelijk worden. Als u kleine kinderen observeert bij hun spel dan ziet u dat zij daarin geheel kunnen verdwijnen, dat zij een geheel eigen wereld kunnen scheppen voor hun ogen, een levende wereld, een dynamische wereld. Zulke kinderen kennen geen burn-out. Als ik zelf praat over suiker, dan zit ik acuut op een glucose-molecuul en snel door de bloedbaan. Daarna moet er iets gebeuren, want ik moet de cel in. Op dat ogenblik verschijnt er voor mijn ogen, een structuur, een eiwit 'glucose transporter' genaamd. Via deze structuur kan ik de cel binnendringen. Op datzelfde ogenblik realiseer ik mij dat deze transporter naar de oppervlakte van de cel gestuurd was via een indrukwekkende cascade van visueel aantrekkelijke regelstappen. Geholpen en begeleid door deze transporter kan ik als glucose-molecuul in de cel geïnternaliseerd worden, maar het is nog niet afgelopen. Via kruispunten en T-splitsingen kom ik in het mitochondrion, de energiecentrale van de cel, om te worden verbrand. Via andere afslagen op dezelfde kruispunten eindig ik in glycogeen, de opslagvorm voor glucose, dit alles onder voortdurend toezicht van 'regelneefjes'. Deze regelneefjes zorgen ervoor dat iedere beweging de ene kant op, een contrabeweging de andere kant op induceert. Op deze wijze loopt het nooit uit de hand, maar komt het lichaam altijd waar het wezen moet. Tijdens diezelfde duizelingwekkende tocht maak ik een snelle sprong naar de patiënt. Met deze dynamiek in het achterhoofd is goed in te zien waar het misgaat in de patiënt als de suikerconcentratie in het bloed te hoog dreigt te worden, als diabetes mellitus dreigt te ontstaan; hoe dingen via de standaardbenadering te corrigeren zijn, maar ook hoe de verwondering kan blijven bestaan. Met deze dynamiek in het achterhoofd is de eerste stap gezet om via adaptaties in deze duizelingwekkende tocht dicht bij de pathofysiologie, de zorg voor die speciale patiënt die voor je zit, de patiënt met suikerziekte, te verbeteren. Op deze wijze blijft patiëntenzorg spannend.

Ik heb u hiermee een voorbeeld gegeven waarin een stoornis in het metabolisme een betrekkelijk circumscript omschreven ziekte kan zijn. Er zijn vele voorbeelden daarvan te geven en ik kom daar later nog op terug. Metabolisme, zoals bedoeld in mijn leeropdracht, heeft echter ook heel algemene aspecten. Vrijwel iedere ziekte van enige ernst heeft naast specifieke kenmerken, die het directe gevolg zijn van de aantasting van het betreffende orgaan, ook algemene kenmerken. Het doel van

deze kenmerken is de mobilisatie van substraat om het lichaam in staat te stellen die processen te activeren, die ervoor zorgen dat het lichaam de betreffende ziekte kan overwinnen. Het nadeel van deze reactie is ongecontroleerde lichaamsafbraak. Ik heb u eerder laten zien dat wij overlijden als wij 115 jaar oud zijn en circa 40% van onze eiwitmassa verloren is gegaan. Ik heb u niet gemeld dat hetzelfde ook gebeurt als u ziek bent, maar dan wel eerder omdat ziekte leidt tot versnelde lichaamsafbraak. Zo zijn twee jaar geleden artikelen in de *Lancet* verschenen, die hebben laten zien dat de mortaliteit bij patiënten met een chronische hartaandoening, die ongewenst gewicht verloren 50% was binnen 1½ jaar, tegen 7% bij de patiënten bij wie dit niet gebeurde. De ernst van de hartaandoening verschilde niet tussen beide groepen.[4] De clinicus practicus realiseert zich dit lang niet altijd en meent dan dat de patiënt aan de betreffende hartaandoening in engere zin is overleden. Hij overweegt niet dat de reactie van het lichaam, buiten het hart om, de eigenlijke oorzaak van overlijden was.

Metabolisme is zeer gebonden aan specifieke ziekten, denk aan suikerziekte, maar metabolisme behelst ook universele principes, die bij vrijwel iedere ziekte aan de orde komen. Metabolisme is zeer orgaangebonden en zeer orgaanoverschrijdend. **Decaan:** ik zie het als één van mijn belangrijkste taken als hoogleraar Energiestofwisseling te trachten de studenten op deze manier in beelden te leren denken; te leren denken in een directe interactie tussen fysiologie en pathofysiologie, in een directe relatie tot de patiënt. Metabolisme is dan spannend en vol glamour, ook voor studenten.

Maar er is meer waarin metabolisme, zoals bedoeld in mijn leeropdracht, grensoverschrijdend is. Een voorbeeld hiervan is de overschrijding van de grenzen tussen Kindergeneeskunde en Interne Geneeskunde. Als gekeken wordt naar de overeenkomsten en verschillen tussen Kindergeneeskunde en Interne Geneeskunde, dan kan een indeling gemaakt worden naar aard en voorkomen van ziekten in beide specialismen. Hierbij komen een drietal mogelijkheden naar voren:

Sommige ziekten komen voor zowel op de kinderleeftijd als op de volwassen leeftijd en hebben grote overeenkomsten in hun presentatievorm. In dat geval kunnen kinderartsen en internisten elkaars patiënten goed behandelen. Eigenlijk hoeft alleen rekening gehouden te worden met aspecten, die uitsluitend bepaald worden door de leeftijd van de patiënt, zoals andere gesprekstechniek, geneesmiddeldosering en dergelijke.

Andere ziekten komen alleen voor op de kinderleeftijd ofwel omdat volwassenen niet gevoelig zijn voor de betreffende aandoening ofwel omdat het kind met die aandoening altijd overlijdt voordat de volwassen leeftijd bereikt wordt. De internist hoeft van deze ziekten geen kennis te hebben.

In toenemende mate ontstaat er een derde mogelijkheid, die een extensie van de zojuist besproken tweede mogelijkheid is. Deze ontstaat door de grote veranderingen in therapeutische mogelijkheden binnen de Kindergeneeskunde. Een van de gebieden waar zich dit voordoet is metabolisme. Een kenmerk van de Kindergeneeskunde, waarin dit specialisme principieel verschilt van de Interne Geneeskunde, is de hoge incidentie aan aangeboren afwijkingen. Aangeboren metabole afwijkingen zijn een belangrijk onderdeel daarvan. Deze afwijkingen kunnen ertoe leiden dat stofwisselingsproducten niet ontstaan dan wel zich ophopen. In beide gevallen bestaat de mogelijkheid dat dit leidt tot een zodanige beschadiging van organen dat na kortere of langere tijd de dood intreedt.

Aanvankelijk bestond bij veel van dit soort aandoeningen geen goed pathofysiologisch inzicht of waren de therapeutische mogelijkheden te beperkt om een aanzienlijke levensverlenging van het kind te kunnen bewerkstelligen. De laatste decade heeft het metabole onderzoek binnen de kindergeneeskunde een zodanig grote vlucht genomen dat zeer veel kinderen met dit soort aandoeningen de volwassen leeftijd gaan bereiken. In het verleden betrof dit een enkele patiënt, die dan tot op hoge leeftijd bij de kinderarts onder controle bleef. Controle bij de internist zou voor zo'n patiënt alleen maar ongelukkig uitpakken. Immers, de internist kon misschien de naam van zo'n metabole aandoening nog wel foutloos schrijven, maar hij zou vanwege zijn onbekendheid met de variaties in de klinische presentatie van zo'n ziektebeeld nooit een echt goede dokter kunnen zijn; vooral ook omdat het altijd gaat om zeldzame aandoeningen met een daaruit voortvloeiende beperking in de mogelijkheid tot eigen klinische waarneming. Concentratie van dergelijke patiënten bij een internist met belangstelling voor deze aandoeningen is daarom een groot goed. Ik ben verheugd dat mij de gelegenheid geboden wordt de medische zorg te gaan verlenen aan deze patiënten zodra zij de volwassen leeftijd bereikt hebben. Ik voel mij zeer gelukkig dat ik dit kan doen in nauwe interactie met de voortreffelijke afdeling voor Metabole Ziekten van het Emmakinderziekenhuis bij het AMC. Dit is een van de stappen op weg naar het nieuwe klinisch specialisme 'Kindernist'. De ontwikkeling daarvan in de klinische richting is een onderdeel van mijn leeropdracht.

Er is nog meer waarin metabolisme zoals omschreven in mijn leerstoel grensoverschrijdend en spannend is. Het heeft wederom te maken met stappen in de richting van kindernist, maar nu in de wetenschappelijke richting. Mijn eerste contact met de kindergeneeskunde vond plaats in Kilifi, Kenia. De Universiteit van Oxford heeft daar een klein kinderziekenhuis, zelfs met een intensive care. In dat ziekenhuis vindt veel onderzoek plaats naar allerlei aspecten van malaria. Een van de problemen bij malaria zijn ernstige hypoglycemieën (te laag bloedsuikergehalte). Onderzoek naar de pathofysiologie van stoornissen in de suikerstofwisseling is een zeer belangrijke onderzoekslijn van mijn groep. Nachtenlang naast deze zieke kindjes met malaria zittend, kijkend naar hun gedrag, naar de interactie met hun moeder en het verplegend personeel, naar hun moed en wijsheid was een ervaring die diepe indruk achterliet. Uit gesprekken met kinderartsen en neonatologen bleek dat er op de kinderleeftijd veel stoornissen zijn in de suikerstofwisseling en de daarmee samenhangende vetstofwisseling. Bovendien bleek er grote behoefte te bestaan om middels onderzoek meer inzicht te krijgen in de pathofysiologie van deze aandoeningen om zo deze kindertjes ook beter te kunnen behandelen. Mijn groep heeft de mogelijkheid om dergelijk onderzoek te doen en dat was de start van samenwerking tussen internisten in Nederland en Engelse kinderartsen in Kenia.

Het is echter verder gegaan waardoor ik ernaar streef om kindernist te worden, een internist met grote belangstelling voor kinderen en kinderziekten. Ik ben een clinicus in hart en nieren en om goed onderzoek te doen is het voor mij noodzakelijk tenminste een goed begrip te hebben van de klinisch relevante problemen, maar meer nog van de variatie in klinische presentatie van deze beelden; alleen dan kan de werkelijk relevante klinische vraagstelling worden geformuleerd. Ik ben daarom visite gaan meelopen op de kinderafdeling, eerst in Kenia, later in het Emmakinderziekenhuis bij het AMC. Dit heeft mijn hart gestolen. Kindergeneeskunde en Interne Geneeskunde blijken veel overlap te hebben, maar ook veel verschillen los van leeftijd en ontwikkelingsniveau van de patiënten In het laatste KNAW-rapport werd het vermogen concepten te vertalen in klinische studies als de kracht van het researchprogramma van mijn groep gezien. Levend binnen twee specialismen kunnen fantastische concepten ontwikkeld worden.

Een voorbeeld: visite lopend op de afdeling neonatologie werd ik ineens gewaar dat normaalwaarden kunnen verschillen van specialisme tot specialisme en dat de grenzen van normaalwaarden bepaald worden door wat men gewend is binnen het betreffende specialisme. Dit lijkt een open deur: ‘wat veel voorkomt is per definitie

normaal'. Deze benadering is rustgevend maar ook eigenaardig. Laat ik u een voorbeeld geven wederom vanuit de suikerstofwisseling. Bij presentatie van klinische patiënten op de afdeling neonatologie werd regelmatig een glucoseconcentratie genoemd van iets onder de 3 mmol per liter zonder dat één der aanwezigen daarbij een spier vertrok. Blijkbaar vonden zij dit allemaal een normaal getal. Ik werd helemaal onrustig. In de Interne Geneeskunde wordt een zo lage suikerconcentratie gezien als een urgentie tot acuut medisch handelen, omdat dit bij volwassenen kan leiden tot hersenschade. Bij navraag bleek dat de grens voor de diagnose hypoglycemie (te lage bloedsuiker) bij de Kindergeneeskunde belangrijk lager lag dan bij de Interne Geneeskunde. Bij de kinderarts ontstaat pas onrust als de suikerconcentratie onder de 2,5 mmol per liter daalt. De volwassene is dan vaak al verward, onrustig, aggressief en transpireert als een otter. Bij het kind ziet men niets. Onderzoek heeft laten zien dat het vinden van bloedsuikerwaarden tussen de 2,5 en 3 mmol per liter bij kinderen niet onmiddellijk gepaard gaat met merkbare hersenschade. De reactie van de kinderarts was dus begrijpelijk; dergelijke lage bloedsuikerwaarden komen vaak voor en leiden niet tot merkbare schade. De conclusie moet dan zijn dat dergelijke suikerwaarden normaal zijn bij kinderen.

Maar hoe normaal is normaal dan? Als ik in mijn omgeving het jonge gezin bestudeer dan vallen bij de beginnende ouders de acuut optredende afname in dynamiek op, de holle ogen en het verdwijnen van de gezonde blos. Als ik niet beter wist zou ik denken dat ik de hoofdpersoon uit *De Toverberg* van Thomas Mann voor mij had, iemand met een enigszins gemitigeerd verlopende vorm van tuberculose. De juiste diagnose is echter: slaaponderbreking door de noodzaak tot nachtvoeding. Een jong kind kan niet lang genoeg vasten om de nacht zonder problemen te kunnen overbruggen. Hypoglycemie is één van de oorzaken. Dat komt universeel voor en is dus normaal. Men kan zich ook afvragen of normaal echt normaal is. Als ik hierop wijs dan krijgen de betrokken specialisten iets warms in hun ogen, refererend aan de kwetsbaarheid van kinderen, aan de nog onvolledige ontwikkeling. De tekst is dan: 'Het is toch logisch, de enzymen zijn nog niet rijp en daardoor is de suikerproductie onvoldoende te sturen door het lichaam'. Dat klinkt ook logisch, maar doet geen eer aan de prachtige wijze waarop metabolisme ontworpen is. Als men zich alleen al die unieke cascade van regelneefjes voor de geest haalt met de inductie van beweging en contrabeweging, dan kan het niet zo zijn dat een kind, het symbool van ultieme schoonheid, op de wereld gezet wordt terwijl de enzymen, de basisstructuren van metabolisme, nog niet klaar, nog niet rijp zijn. Zo'n gedachte

doet afbreuk aan de schoonheid van metabolisme. Ik ben een romanticus en houd daarom niet van afbreuk aan schoonheid. Een anders afgesteld regelmechanisme, een niet-optimaal afgestelde dynamiek, is iets dat mij veel meer aanspreekt dan onrijpheid, een gedachteloze gebeurtenis. Bij metabolisme, zoals omschreven in mijn leeropdracht, kunnen gedachteloze gebeurtenissen gedifferentieerd worden van niet optimaal afgestemde dynamiek. Metabolisme heeft namelijk een uiterst krachtig gereedschap om in vivo bij de mens waarnemingen te doen, om biochemie in vivo te bedrijven. Dat gereedschap heet 'stabiele isotopen'. Ik zal u nu niet vermoeien met de technische achtergrond hierbij. Het is voor dit ogenblik voldoende als u zich realiseert dat met stabiele isotopen als het ware een vlaggetje gehangen kan worden aan het te bestuderen molecuul en de flux gevolgd kan worden. Op deze wijze kan dynamiek gebracht worden in een statische concentratie.

Terug naar mijn afkeer van kort-door-de-bocht-teksten als 'onrijpe enzymen'. Laat ik u meenemen naar de afdeling zuigelingen. Er is daar een pasgeboren baby opgenomen met een vrijwel permanent te laag suikergehalte in het bloed. De oorzaak van het lage suikergehalte was onduidelijk. Een te laag suikergehalte kan slechts door twee mogelijkheden veroorzaakt worden: er wordt te weinig suiker gemaakt in verhouding tot wat de weefsels opnemen, of er wordt teveel opgenomen in verhouding tot wat gemaakt wordt. De fabricagekant van suiker is makkelijker te bestuderen dan de opnamekant en de clinicus concentreert zich hierop. Eén onderzoeksmethode is het inspuiten van een stof die de suikerproductie krachtig aanzet en daarmee tijdelijk de suikerconcentratie in het bloed verhoogt. Treedt er geen verhoging op dan is de fabriek niet goed. Klinkt logisch toch? Het spannende van metabolisme is dat wat logisch klinkt niet altijd waar is. De voortreffelijke afdeling Metabole Ziekten van het Emmakinderziekenhuis bij het AMC vroeg mij in consult toen zij niet konden verklaren waarom bij dat patiëntje de fabriek niet goed zou zijn, hoewel de genoemde test gestoord was. Onderzoek met stabiele isotopen liet zien dat het probleem lag bij ongebreidelde opname van suiker in de weefsels. Via dynamisch onderzoek was de aandacht van suikerproductie, waar clinici altijd en vrijwel alleen aan denken, verlegd naar de opname van suiker als oorzaak van hypoglycemie bij kinderen.

Met deze waarneming werd een nieuwe poot toegevoegd aan de researchlijn van mijn groep. Bij ons onderzoek bij volwassenen naar de regulatie van de plasmaglucoseconcentratie tijdens vasten, stond het 'badkuipprincipe' al langer centraal. Waarom badkuip? Het is simpel: er is een kraan, de productie van suiker, er is

een badkuip, de plasmapool van suiker, en er is een afvoer, de opname van suiker in de weefsels. Bij volwassenen vindt een mooie integratie van veranderingen in aanvoer en afvoer plaats tijdens kortdurend vasten. Slaat men ontbijt en lunch over, dan is de suikerproductie al 20% lager dan bij het opstaan uit bed. De suikerconcentratie is echter niet veranderd. Dit betekent dat bij dalende productie de afvoer in die mate dichtgegooid wordt dat de suikerconcentratie constant blijft en de hersenfunctie beschermd wordt. Bij kinderen wordt de periferi niet dicht gegooid, maar moeten wasbleke ouders hersenschade voorkomen. Dit bleek niet zoveel te maken te hebben met onrijpe productie-enzymen. Onderzoek bij prematuren binnen mijn groep laat namelijk zien dat de capaciteit om suiker te maken ook bij de hele kleintjes, minder dan een kilo wegend, behoorlijk goed intact is. Het mechanisme om de opname van suiker in de weefsels in evenwicht te brengen met dalende productie is bij kinderen onvoldoende ontwikkeld. Nu terug naar de suikerziekte bij volwassenen. Bij deze patiëntengroep is het omgekeerde aan de hand; het vermogen om suiker op te nemen is belemmerd. Dit heet insulineresistentie. De oorzaak hiervan is onduidelijk ondanks zeer veel onderzoek. Nu komt weer het prachtige kindernistische aspect van deze leerstoel naar voren. Door middel van een binnen één groep gecentreerd onderzoek kan nu bij kinderen gekeken worden wat zij missen in hun regelsystemen en bij die diabetische volwassenen wat zij teveel hebben. Door deze integratie van research bij volwassenen en kinderen worden nieuwe concepten ontwikkeld waardoor op een andere manier naar problemen gekeken kan worden dan wanneer men zich beperkt tot de verworvenheden binnen één specialisme. De instelling van deze leerstoel maakt dat gemakkelijker.

Er is nog meer waarin metabolisme, zoals omschreven in deze leerstoel, grensoverschrijdend en verbindend kan zijn. Het klinisch onderzoek in de geneeskunde heeft verschillende fasen doorgemaakt. Het begon met de aloude klinische waarneming, overgaand in de bestudering van enerzijds pathofysiologie en anderzijds klinische epidemiologie. De pathofysiologie heeft een aantal niveaus van bestudering, van totaal lichaamsniveau naar weefsel-interactie, via cel-interactie en intracellulaire interactie naar gen (inter-) actie. Met de opkomst van de moleculaire biologie heeft dat laatste een grote vlucht genomen. Het is nu heel gebruikelijk om in weefsels van patiënten te kijken of de concentratie van een gen of de concentratie van het product van het gen, een eiwit, veranderd is. Uit deze verandering worden dan conclusies getrokken. Geleidelijk wordt echter ook duidelijk dat deze conclusies wat kort door de bocht kunnen zijn, dat één genotypische afwijking niet automa-

tisch leidt tot een homogeen fenotypisch beeld, kortom, dat concentratiemetingen, ook op genniveau, onvoldoende zijn voor een juist inzicht in de pathofysiologie. Productiemeting is ook hier essentieel. Productiemeting alleen echter, bijvoorbeeld via stabiele isotopen, is echter ook onvoldoende. Integratie van moleculaire biologie en meting van productie middels stabiele isotopen bij de mens is dan ook de volgende stap voor het onderzoek binnen mijn metabole groep. Het eerder genoemde onderzoek naar de verschillen tussen kinderen en volwassenen in de regulatie van de plasmaglucoseconcentratie is hiervan een voorbeeld.

Maar er is meer waarom de leeropdracht zoals omschreven voor deze leerstoel Energiestofwisseling zo spannend is, waarom het zo uniek is om kindernist te zijn, specialist op het grensvlak van twee specialismen. Ik wees u al eerder op het grote belang van de moleculaire biologie. Een verworvenheid hiervan is de mogelijkheid om bij muizen genen uit te schakelen of tot verhoogde expressie te brengen. Het is een vergelijkbare, maar ook weer heel andere methode dan bovengenoemde om met grotere zekerheid iets te weten te komen over de functie van een gen en zijn product. Bij de mens is deze techniek van genmanipulatie ter verkrijging van pathofysiologisch inzicht ethisch niet toepasbaar. Simpele extrapolatie van de gegevens verkregen bij muizen naar de mens is echter niet geoorloofd, omdat allerlei metabole processen bij knaagdieren anders verlopen dan bij de mens. Ik meldde u al eerder, dat een van de karakteristieke verschillen tussen Kindergeneeskunde en Interne Geneeskunde de hoge incidentie is van belangrijke metabole stoornissen. Onderzoek met stabiele isotopen maakt het mogelijk de fenotypische expressie van een genotypisch defect veel beter te karakteriseren. Integratie van dergelijke gegevens, verkregen bij kinderen met defecten, kinderen zonder deze defecten en volwassenen creëert de mogelijkheid veel subtielere concepten te ontwikkelen. De onderdelen van dat concept waarvoor genmanipulatie nodig is, kunnen dan in die knock-out muizen getest worden; de onderdelen van het concept die intracellulair zijn en niet toetsbaar in de intacte mens kunnen middels de biochemie in knaagdieren getoetst worden. Op deze wijze ontstaat een cascade van het zieke kind, via het gezonde kind en de volwassene met al dan niet vergelijkbare aandoeningen naar de muis en via deze stappen weer terug naar het zieke kind. Op deze wijze ontstaat intensieve interactie tussen de metabole groep, biochemici, moleculair biologen en specialisten in genmanipulatie in muizen, waarbij steeds vanuit de kliniek naar een probleem gekeken wordt. Intensieve samenwerking is er al tussen mijn groep en de biochemie onder leiding van Fred Meijer. Verdere uitbouw van de reeds gelegde

contacten met de andere twee specialismen is een volgende stap in de uitbouw van mijn leeropdracht, in de ontwikkeling van het specialisme Kindernist.

Maar er is meer waarin metabolisme grensoverschrijdend is. Ik heb alleen gesproken over één aspect van de suikerstofwisseling, over het probleem van de hologige ouder en de te dikke diabeet. Er zijn talloze andere metabole vraagstukken, die met een vergelijkbare benadering geattaqueerd kunnen worden. Als de gentherapie zich verder ontwikkelt, zal in die gevallen waarin niet een zeer specifiek product in de circulatie wordt afgescheiden, het succes van de ingreep mede bepaald moeten gaan worden via meting van de productie van minder specifieke biochemische producten. In feite is the sky the limit en gaat het alleen om het ontwikkelen van het juiste concept hoe de vraagstelling in een klinische opstelling getest kan worden.

Plotseling klinkt de stem van de Koning van Hunza: 'Professor, professor, niet zo druk; u draaft ietsje door. Luistert daarom goed naar deze bespiegeling van collega Tellegen, huisarts hier ter stede en een groot filosoof, opdat u zich de beperkingen realiseert van ongeremde research'[5]:

OP EEN OCHTEND LIEP DE MIER DOOR HET BOS. Wat is mijn hoofd toch zwaar, dacht hij. Hij moest tijdens het lopen zijn hoofd met zijn rechtervoorpoot ondersteunen. Maar daardoor kon hij niet goed lopen. Onder de wilg bleef hij staan en zuchtte. Er lag daar een steen. Daar ging hij op zitten. Hij ondersteunde zijn hoofd met zijn beide voorpoten. Wat is het zwaar, dacht hij. Ik weet wel hoe dat komt, dacht hij. Dat komt omdat ik alles weet. En dat weegt heel zwaar. Het was een sombere dag. Af en toe regende het even. Zwarte wolken joegen door de lucht. De bomen kraakten en kreunden in de wind. Het is maar goed dat ik alles weet, dacht de mier. Want als ik nog meer zou weten, dan zou ik mijn hoofd helemaal niet meer kunnen tillen. Met enige moeite schudde hij zijn hoofd en zag in zijn gedachten al voor zich hoe zijn hoofd door zijn voorpoten zou zakken en met een dreun op de grond zou vallen. Dan, dacht de mier, ben ik verloren. Het komt natuurlijk, dacht hij, omdat ik zo verschrikkelijk veel denk. Ik denk ook over alles. Over honing, over stoffigheid, over de oceaan, over achterdocht, over regenflarden, over zoethout, noem maar op. En dat zit nu allemaal in mijn hoofd. Zijn ellebogen werden moe en langzaam gleed hij van de steen af. Hij lag ten slotte op zijn buik met zijn kin op de grond. Zijn hoofd was nog iets zwaarder geworden. Ik weet nu dus blijkbaar iets wat ik daarnet nog niet wist, dacht hij. Maar nu weet ik dan toch ook echt alles, hoop ik. Hij merkte dat hij zijn hoofd niet meer kon schudden

en ook niet meer kon knikken. Zou ik nog kunnen glimlachen, dacht hij. Hij probeerde het en hij voelde een flauwe glimlach op zijn lippen verschijnen. Maar geeuwen kon hij niet meer, ook niet fronsen en zijn tong uitsteken. Zo lag hij daar in het midden van het bos op een sombere dag in de herfst. Omdat hij alles wist, wist hij ook dat de eekhoorn die middag toevallig langs zou komen. 'Mier!' zei de eekhoorn verbaasd toen hij hem daar zo zag liggen. 'Wat doe jij daar?' Ik kan mijn hoofd niet meer bewegen,' zei de mier. 'Waarom niet?' vroeg de eekhoorn. 'Ik weet te veel,' zei de mier. Zijn stem klonk ernstig en bedrukt. 'Wat weet je dan te veel?' vroeg de eekhoorn. 'Ik weet alles,' zei de mier. De eekhoorn keek hem met grote ogen aan. Hij wist zelf wel iets, meende hij. Maar hij had zo'n vermoeden dat hij veel meer niet wist dan wel wist. Daarom is mijn hoofd natuurlijk zo licht, dacht hij en zwaaide het moeiteloos heen en weer. 'Wat nu?' vroeg hij. 'Ik vrees,' zei de mier, 'dat ik iets moet vergeten'. Dat leek de eekhoorn ook het beste. Maar wat moest de mier vergeten? De zon? De smaak van honingtaart? De verjaardag van de walvis? Zijn winterjas? De mier probeerde al die dingen te vergeten. Maar het maakte weinig verschil. 'Misschien moet je mij maar vergeten,' zei de eekhoorn ten slotte, heel voorzichtig. 'Jou', zei de mier. 'Dat kan toch?' De mier knikte. Hij sloot zijn ogen. En plotseling vloog hij omhoog, alsof hij een veertje was in een vliegende storm. De eekhoorn deinsde achteruit. De mier verdween bijna uit het gezicht, boven de bomen. Toen viel hij weer op de grond. 'Ik was je echt vergeten, eekhoorn,' zei hij, terwijl hij met een pijnlijk gezicht over zijn achterhoofd wreef. 'Maar opeens dacht ik weer aan je.' De eekhoorn keek naar de grond en zei: 'Het was ook maar een voorstel.' 'Ja,' zei de mier. Hij zat op de grond. Maar door de klap was hij vergeten dat hij alles wist. En tot zijn verbazing stond hij plotseling op. Even later liepen zij samen door het bos. Zij zwegen een tijdlang. Toen zei de eekhoorn: 'Ik heb thuis nog een pot beukehoning. 'Ach,' zei de mier, 'dat wist ik niet!' Hij maakte een sprong in de lucht van plezier en holde alvast vooruit naar de beuk.

Decaan: Ook heel wijze koningen kunnen soms te somber zijn. Het is mijn taak als hoogleraar Energiestofwisseling dergelijke somberheid in tintelende vreugde te doen omslaan.

Slotwoord

Na aldus mijn oratie te hebben beëindigd, wil ik enkele woorden van dank uitspreken. Het College van Bestuur van de Universiteit van Amsterdam en de Raad van Bestuur van het AMC dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen.

Benoemd worden in een leerstoel gebeurt niet zomaar en zeker niet in een leerstoel, die niet van oudsher een onderdeel is van een medische faculteit. Steun van anderen is daarbij onontbeerlijk en hen wil ik speciaal danken. Ik wil mij daarbij niet richten op diegenen, die hebben bijgedragen aan mijn vorming tot specialist maar weet dat ik u allen in mijn hart koester. Om mijn dank extra te benadrukken toon ik u allen hun foto's via de computer.

Ten eerste professor Wiersinga, hoogleraar Endocrinologie. Beste Wilmar, je hebt een prachtige visie: op een cruciaal ogenblik zag je het belang van deze leerstoel en daarna gaf je meer dan alle support voor inkadering van deze leerstoel binnen jouw groep, zodat we nu de enige echte afdeling voor Endocrinologie en Metabolisme zijn, hoewel anderen zich ook wel zo noemen. Ik dank je daarvoor zeer.

Vervolgens Erik Endert en Mariëtte Ackermans, respectievelijk hoofd van het endocrinologisch laboratorium en het daarbinnen geplaatste stabiel isotopen laboratorium. De kwaliteit van jullie werk is indrukwekkend, jullie steun bij het opbouwen van het stabiel isotopen laboratorium is zo mogelijk nog indrukwekkender. De uiterst intense interacties minstens één maal per week zijn een grote vreugde. Dank, veel dank.

En professor Heymans, hoogleraar Kindergeneeskunde. Huugje, uit het voorafgaande is duidelijk hoe leuk ik het vind om kindernist te zijn en hoe bijzonder je visie is om de grenzen tussen Kindergeneeskunde en Interne Geneeskunde wat minder rigide te willen maken. Laat mij daarom alleen dit zeggen: ik heb een fantastische broer en ik zou iedereen willen toewensen zo'n broer te hebben en daarom geniet ik zo als mensen in de lift ons soms spontaan vragen of wij broers zijn.

Decaan: als een adelaar zit u op de Olympus; met indrukwekkend scherpe blik beziet u en stimuleert u uw koninkrijk. Het lijkt alsof u niets ontgaat. Toch zou de mogelijkheid kunnen bestaan dat u niet alle AIO's goed in de gaten hebt en daarom wilde ik u mijn pre- en postpromovendi voorstellen: zij zijn namelijk uniek. Ik zal ze niet chronologisch aan u voorstellen, maar enigszins gegroepeerd rond thema's van mijn groep. Om ze waarlijk goed aan u voor te stellen laat ik hun foto's zien wederom via de computer.

Eerst rond HIV-infectie (een TNF-ziekte, metabool gezien):

Mirjam Hommes, die als eerste de metabole stoornissen bij HIV-infectie beschreef en daarmee *citation classics* publiceerde.

Rik Heyligenberg, die het onderzoek naar de metabole stoornissen uitbreidde en de eerste schreden zette op het uiterst moeilijke gebied van de metabole interventies bij HIV-infectie en dit alles gewoon tijdens de opleiding tot internist.

Mieke Godfried. Zij legde een relatie naar de klinische epidemiologie en dat gewoon zo even terwijl ze een halve baan had en moeder was van Eefje, een waarlijk schattig meisje.

Jos Frissen. Ik kon hem niet fotograferen, maar dacht powerpoint is ook leuk. Samen met professor Lange heb ik me bij hem gestort in de vreugde van een therapiegericht onderzoek.

Nu rond cytokines: ik heb ze niet eerder genoemd, maar ze worden beschouwd als zeer belangrijke mediatoren van de stofwisseling, als ook van andere systemen en vervullen daarmee een brugfunctie.

Tom van de Poll, KNAW-fellow in het AMC. U ziet, binnen metabolisme wordt nogal gereisd, ook in dat aspect is metabolisme aangenaam. Tom is ongeveer de enige in de wereld, die TNF aan gezonde mensen heeft toegediend en daarmee een reeks *citation classics* aan de literatuur heeft toegevoegd.

Jacqueline Stouthard. Zij deed hetzelfde met Il-6 en liet als uitbreiding zien dat uit acute effecten niet automatisch chronische effecten kunnen worden geëxtrapoleerd tot op de huidige dag een eye-opener voor velen in cytokine-land

Noortje Corssmit. Ik zet haar hier, omdat zij tijdens haar echte proefschrift over basale aspecten van de suikerproductie een tweede proefschrift schreef over alpha interferon, dat alleen niet als proefschrift is gepubliceerd. Ze is een bikkel van een vrouw.

Jesse de Metz, nog student. Hij bestudeert momenteel de metabole en immunologische aspecten van gamma interferon. Toen ik hem kort na zijn aanstelling op hoog niveau hoorde discussiëren in immunologenland, was ik waarlijk trots op hem.

Hazra Moeniralam. Zij maakte de extensie van metabool onderzoek bij de mens naar het proefdieronderzoek. Dat bleek allerlei unieke problemen op te roepen, niet direct te maken hebbend met het onderzoek als zodanig. Op uiterst fraaie wijze sloeg zij zich hier doorheen. Als trendsetter kreeg zij bovendien twee kinderen in deze periode.

De volgende pre- en postpromovendi hebben zich allen bezig gehouden met suiker in engere zin:

Peter Bisschop. Hij bestudeert momenteel de betekenis van een geheel uit koolhydraten tegenover een geheel uit vetten bestaand dieet in de inductie van suikerziekte en zijn complicaties. Hij doet dit onnavolgbaar want hij wist onder andere zijn beide promotores ervan te overtuigen dat zij deze uiterst onsmakelijke diëten gedurende in totaal zes weken moesten gebruiken.

Alberto Pereira. Hij bestudeert aspecten van vasten bij suikerziekte. Hij doet dat gewoon even tijdens zijn opleiding en reist daarom regelmatig om zes uur 's ochtends op zaterdag naar Hoorn.

Evelien Dekker. Zij bestudeerde suiker bij malaria in Kenia en Vietnam met een weergaloos organisatietalent. We moesten altijd alles zelf meenemen, maar nooit hoefde DHL in actie te komen.

Anne van Kempen. Zij is neonatologe en bestudeert de vaak ernstig gestoorde suikerstofwisseling bij die hele kleintjes met een indrukwekkende rust en efficiëntie.

Fleur Sprangers, NWO-AGIKO bij de kindergeneeskunde. Op prachtige wijze exploreert zij als een toonbeeld van ordelijkheid en overzicht de vele paden van suikersynthese in de lever. Daarnaast heeft zij een indrukwekkend snelle carrière via de vereniging van assistenten kindergeneeskunde, de nederlandse vereniging van assistenten en de europese vereniging van assistenten naar de europese specialisten vereniging, van groot belang in deze tijd waarin ook in de beroepsmatige aspecten van de uitoefening van de geneeskunde veel verandert.

Hans Romijn. Over Hans kan ik kort zijn. Hij is niet alleen mijn eerste promovendus en mijn eerste hoogleraar, maar hij is simpelweg goud.

Decaan: dan zijn wij terug bij Hunza, want wat is de metabole groep anders dan een koninkrijk hoog in de bergen, waar het leven groots en meeslepend is en vol passie, maar waar vooral vriendschap heerst?

Dit zijn mijn schatjes, mijn kinderen.

Ik heb gezegd.

Literatuur

1. Allison S.P., *The uses and limitations of nutritional support*. Clinical Nutrition 1992, 11: 319-330.
2. Kehayias J.J., Fiatarone M.A., Zhuang H., Roubenoff R., *Total body potassium and body fat: relevance to aging*. American Journal for Clinical Nutrition 1997, 66: 904-910.
3. Stryer L., *Biochemistry*. Freeman & Cy. New York.1988; 3rd edition, 315.
4. Anker S.D., Pnukowski P., Varney S., Chua T.P., Clark A.L., Webb-Peploe K.M. et al. *Wasting as an independent risk factor for mortality in chronic heart failure*. Lancet 1997; 349: 1050-1053.
5. Tellegen Toon, *Bijna iedereen kon omvallen*. E.M. Querido's Uitgeverij B.V. Amsterdam. 1994; pp 28-31.