

Antwoorden tentamen 5IBMW 26 september 2008

Antwoord vraag 1:

- a. → geen hypothese, maar stuk theorie met aaneenschakeling van hypothesen.  
Dus niet enkelvoudig. Ook op veel punten niet eenduidig.
- b. → vele mogelijkheden, bijvoorbeeld:  
Leidt een verhoogde concentratie van stof X uit de voeding in de dikke darm van mannen van middelbare leeftijd (50-70 jaar) tot een toename van de sterfte van epitheelcellen uit de darmwand?

Antwoord 2a. en b:

Volgt

Antwoord 3a:

**Endogeen:** b.v.: leeftijd (celdeling), snelheid passage faeces in de colon (verblijftijd van haem, calcium, enz.), afwijkingen in enzymen die DNA repareren, afwijkingen in eiwitten (GSH) die vrije radicalen weg kunnen vangen, activiteit apoptosegerelateerde enzymen

**Exogeen:** b.v. rood vlees/haem, chlorofyl, calcium, vezels (effect op snelheid passage faeces), vitamines/anti-oxidanten

Antwoord 3b.:

Ja, als de concentraties van alle ingrediënten (calcium, haem en vitamine D) in verhouding zijn dat het globale werkingsmechanisme opgaat.  
Aangezien de calciumopname (melk) wordt bevorderd door vitamine D (vette vis) zal er minder calcium aanwezig zijn in de colon. Hierdoor zullen er ook minder onoplosbare complexen tussen calcium en haem gevormd worden, waardoor het ijzer (aanwezig in haem) zuurstofradicalen kan genereren. Deze zuurstofradicalen kunnen de epitheelcellen in het colon beschadigen, dat uiteindelijk tot vorming van adenomen kan leiden bij overmatige celgroei. Als deze vrouw ook nog een sinaasappel (rijk aan vitamine C/anti-oxidant) dagelijks tijdens de lunch zou eten, zouden de zuurstofradicalen weggevangen kunnen worden en zou het teniet gedaan kunnen worden.

Antwoord 4a:

Biotransformatie en darmepitheel zijn vereist en verder is dit een complex model, waarvoor een diermodel het beste zou zijn. Uiteraard moet bij de keuze van het proefdier rekening gehouden worden met de extrapolatie naar de mens (biotransformatie enzymen hetzelfde)?

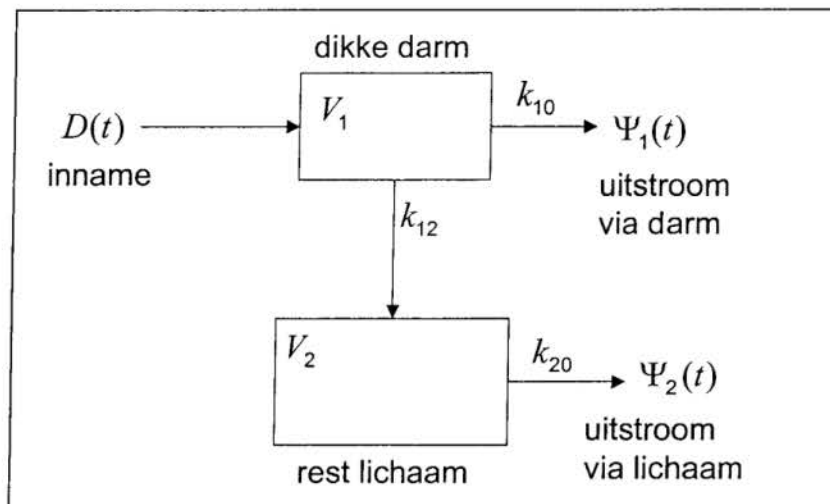
Antwoord 4b:

Hoeveelheid inname bloedworst en concentratie haem in faeces  
Hoeveelheid inname andijvie en concentratie chlorofyl in faeces  
Cytotoxiciteit (%lysis)  
Activiteit apoptosegerelateerde enzymen en DNA-synthese

Antwoord 5a en b:

Volgt.

Antwoord 6a:



Antwoord 6b:

variabelen:  $D(t)$ ,  $c_1(t)$ ,  $c_2(t)$ ,  $\psi_1(t)$ ,  $\psi_2(t)$

parameters:  $V_1$ ,  $V_2$ ,  $k_{10}$ ,  $k_{12}$ ,  $k_{20}$

Antwoord 7a:

Verandering = erbij – eraf:

Antwoord 7b:

van  $V_1$ ,  $k_{10}$  en  $k_{12}$  (om precies te zijn:  $\tau = V_1 / (k_{10} + k_{12})$ )

Antwoord 8a:

De stationaire oplossing is de oplossing in het geval er evenwicht is, oftewel instroom = uitstroom (althans: in gemiddelde zin).

Antwoord 8b:

Voor de stationaire oplossing geldt voor elk compartiment dat instroom = uitstroom. In het schema bij opgave 1 is te zien dat dan  $k_{12}c_1 = k_{20}c_2$ .

Antwoord 9a:

Voor een lineair systeem geldt: “2 keer zoveel erin, dan ook 2 keer zoveel eruit”. Met andere woorden, de verhouding tussen inname en uitstroom via darm is dan onafhankelijk van de grootte van de inname. Aangezien langs de verticale as die verhouding staat, zou de grafiek voor een lineair systeem een horizontale lijn zijn.

Antwoord 9b:

Blijkbaar wordt er bij een toenemende calciuminname een steeds kleiner deel van het calcium opgenomen in het lichaam. De klaring van darm naar lichaam verloopt dus niet lineair; bij een stijgende concentratie wordt de klarings”constante” kleiner. Dat is precies wat het geval is bij Michaelis-Menten kinetiek.

Antwoord 10:

- a. Ze vullen elkaar aan:
  - in vitro laten zien dat Ca, P en galzuren complexen kunnen vormen
  - in dierexperimenten laten zien dat die complexen in de darm ook daadwerkelijk gevormd worden
  - in humane studies laten zien dat het resultaat, complexen in de feces ook optreedt bij de mens
- b. Geen van 3 is de beste. Ze zijn complementair.
- c. Vermoedelijk gaat het om experimenteel onderzoek waarbij vrijwilligers om reden van onderzoek extra calcium consumeerden om te laten zien dat daardoor de hoeveelheid complexen in de feces toeneemt.

Antwoord 11:

- a. cytotoxiciteit
- b. heam, spinazie, chlorofyl
- c. andere factoren die cytoxiteit kunnen veroorzaken (ziekte, ouderdom)
- d. standaardvoer, ratten, etc.
- e. spinazie, chlorofyl

Antwoord 12:

- a. Iedere onderzoekspersoon ook eigen controle → maakt de vergelijkbaarheid groter
- b. Na 14 dagen loopt het effect van Ca in een eerste periode nog door in de tweede periode  
Kortere tijdsduur van blootstelling.

Antwoord 13:

(Antw: tertiaire literatuur (met zijn beperkingen); onduidelijke affiliatie auteur (wetenschapper? Journalist? Wordt hij betaald? Conflict of interest; zijn naam staat in colofon als wetenschapspublicist, wat is dat?); blad is een uitgave van Nederlandse Zuivelorganisatie dus evidente conflict of interest van de uitgever om zuivel/calcium positief voor het voetlicht te krijgen; referenties beperkt in getal en dienen slechts als illustratie, geen referenties die uitspraken/hypothesen tegenspreken -> verdacht).

Antwoord 14:

(Antw: 2 studies, nl 2 literatuurreviews/meta-analyses; dus niet de opgetelde individuele studies die genoemd worden. Leerpunt is dat een (systematische) review een onderzoek op zichzelf is waarbij geïnccludeerde studies de onderzoeksobjecten zijn.

Antwoord 15:

Noodzakelijkheid Hiervoor kijken we naar het criterium ziektelast. De incidentie van darmkanker stijgt, de kosten van behandeling etc.

Effectiviteit lijkt nog niet voldoende bewezen, maar volgens de vraagstelling dit wel als gegeven meenemen. Nog wel overwegen: nadelen van langdurige supplementatie van iedereen, gebruikersgemak, veiligheid (zijn er ook bijwerkingen?)

Kosteneffectiviteit

Kosten van supplementatie van iedereen uitzetten tegen mogelijk bespaarde kosten aan diagnostiek en behandeling van darmkanker. Aangezien de kosten van calciumsupplementen laag zijn weegt dat mogelijk wel op tegen de kosten die je bespaart op behandeling.

Uitvoerbaarheid

Lijkt geen probleem; calciumsupplementen zijn eenvoudig te verkrijgen. Productie moet natuurlijk wel omhoog om iedereen in Nederland te voorzien.

Antwoord 16a:

Voorlichting, subsidies, regelgeving via bv warenwet (bedrijven verplichten om bepaalde voedingsmiddelen te verrijken met calcium)

twoord 16b:

Voedingsmiddelen verrijken werkt goed; als er calcium wordt toegevoegd aan producten die door nagenoeg alle mensen wordt geconsumeerd (bv melk), dan heb je hiermee een groot bereik. Nadeel is wel dat er geen keuzevrijheid meer is voor mensen.

Voorlichting is ook kansrijk als het goed wordt opgezet. Mensen moeten dan natuurlijk wel de calcium inname ook daadwerkelijk gaan verhogen. Voordeel is dat mensen de vrije keuze houden. Nadeel is dat het effect klein kan zijn.

