

Inaugurele rede van prof.dr.ir. C.P.G.M. (Lisette) de Groot bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar Voedingsfysiologie met bijzondere aandacht voor het verouderingsproces en de oudere mens aan Wageningen Universiteit op 22 juni 2006

Voeding en veroudering: verlies of winst ?

Mijnheer de rector, dames en heren,

In de komende 45 minuten zal ik met U stilstaan bij de betekenis van onze dagelijkse voeding voor verouderingsprocessen. Ik zal U laten zien dat de voeding hierin een belangrijk aangrijpingspunt vormt en mogelijkheden biedt om door het beperken van functieverlies, gezondheidswinst te boeken.

SENECA

In voorbereiding op mijn uiteenzetting ben ik teruggegaan in de tijd. Zo'n tweeduizend jaar geleden schreef de Romeinse filosoof Lucius Aeneas SENECA heel berustend over het omgaan met het ouder worden. "Het meest aangenaam is de leeftijd die wel aan het aflopen is, maar toch niet halsoverkop"(1). Seneca wordt door zijn tijdgenoten gezien als een der briljantste schrijvers, niet in het minst door zijn onbegrensde veelzijdigheid. Hij wijdde zich bijvoorbeeld niet alleen aan de filosofie, maar ook aan de natuurwetenschappen. Tot op hoge leeftijd wist hij te vergrijzen met ambitie. Dit streven ligt nu – 2000 jaar later - ook besloten in de titel van een advies dat in 2005 is uitgebracht door de Gezondheidsraad (2).

Het was SENECA die mij in 1988 uitnodigde tot veelzijdigheid: tot het combineren van metabole studies met epidemiologisch onderzoek. Komende vanuit fysiologisch onderzoek, gericht op metabole adaptaties bij overgewicht, bracht SENECA mij in contact met een cohortstudie waarin de voeding van de oudere mens in Europa wordt onderzocht in relatie tot het al dan niet overleven. In dit verband staat de naam SENECA niet alleen meer voor de wijsgeer, maar ook voor de 'Survey in Europe on Nutrition and the Elderly, an EU Concerted Action'. Deze Europese studie richt zich op voeding en andere leefstijlfactoren als determinanten van succesvolle veroudering. Hiervoor zijn circa 2600 ogenschijnlijk gezonde ouderen 10 jaar lang gevolgd. Aldus treedt de SENECA studie in de voetsporen van de veelzijdige filosoof SENECA, die al in zijn geschrift 'de vita beata' (2) ingaat op de hoge levenseisen van de Stoïcijnse wijsbegeerte. Nog altijd zijn zijn filosofische gezichtspunten zeer treffend, ook wanneer het gaat om invulling van mijn leeropdracht.

Profiel

De SENECA studie heeft ons inzicht verschaft in de leefstijl en gezondheid van met name zelfstandig wonende 70-75 jarigen in Europa (3). Hieruit laat zich het navolgende gezondheidsprofiel van de Nederlandse ouderen schetsen.

- Volgens een algemene gezondheidsmaat ervaart het merendeel van de populatie, 77% van de ouderen, zich gezond.
- Ogenschijnlijk laat hun voedingstoestand weinig te wensen over gezien de gemiddelde energie-innemering (9.0 MJ/d) en body mass index (26 kg/m²).

Toch komen ziekten en beperkingen veelvuldig voor:

- 69% heeft één of meerdere chronische ziekten en
- 39% ervaart moeilijkheden bij het uitvoeren van dagelijkse routineactiviteiten (4).
- Osteoporose komt naar schatting voor bij 6% van de mannen en 18% van de vrouwen (4) en
- cognitieve problemen raken 1 op de 8 70-75 jarigen (5).

In de SENECA studie overleed meer dan de helft, 52 %, van de ouderen binnen een periode van 10 jaar (6). De leefstijl bleek hiervoor een belangrijke voorspeller te zijn: het naleven van een gezonde leefstijl ging samen met een gereduceerde sterftekans van 65%. Hiermee samenhangend zou door het verbeteren van de leefstijl de levensverwachting met circa 2 jaar toe kunnen nemen.

Terecht dringt zich dan de vraag op of er gezonde of ongezonde jaren worden toegevoegd aan het leven (7,8), temeer omdat we de levensverwachting al vanaf 1840 met 3 maanden per jaar zien stijgen (9). Voorlopig is het einde van deze ontwikkeling nog niet in zicht en zien we in combinatie met de vergrijzing het verouderen in meer of mindere mate succesvol verlopen.

Veroudering

Een succesverhaal lijkt het wel te zijn geweest voor mevrouw Hendrikje van Andel Schipper. Als oudste vrouw van Nederland overleed ze vorig jaar op 2 september, op 115-jarige leeftijd, nog goed bij de pinken en gevat. Na haar dood heeft ze haar lichaam ter beschikking gesteld aan de medische wetenschap voor onderzoek naar het mysterie van het verouderen; een proces met een duidelijk eindpunt, maar geen eenduidig begin.

Over de biologie van de veroudering bestaan vele theorieën. De opvatting die tegenwoordig het meest omarmd wordt is dat veroudering een gevolg is van het oplopen van schade, om te beginnen aan cellen (10):

- Zo lijken cruciale beschadigingen aan DNA onafwendbaar te zijn,
- reageren vrije radicalen brutaal met willekeurige moleculen uit hun omgeving,
- laten deze ook de uiteinden van het DNA niet ongemoeid, de telomeren die als 'telmechanismen' de celdeling bewaken, en
- treden er fouten op in de eiwitsynthese.

Wanneer onderhouds- en reparatiemechanismen niet feilloos meer werken dan komt het tot een ophoping van schade waardoor cellen minder goed gaan functioneren of afsterven. (11). Het gevolg hiervan is veroudering, leidend tot een toenemende kwetsbaarheid en functieverlies van organen en orgaansystemen.

De mate waarin dit functieverlies optreedt, verschilt sterk van mens tot mens, mede omdat het verouderen zich niet uitsluitend moleculair laat verklaren. Het gaat immers altijd om een samenspel van endogene en exogene factoren; van genen, omgeving, leefstijl, geluk of pech en van voeding (12). Op de genen en de geluksfactor na zijn deze factoren te beïnvloeden, enerzijds door het beperken van de blootstelling aan schade; anderzijds door het bevorderen van herstelmechanismen.

Hier liggen dan ook kansen en aangrijpingspunten voor de voeding. Zowel voedingsstoffen, bioactieve componenten als voedingsmiddelen behoren tot de externe factoren die het verloop van het verouderingsproces zouden kunnen beïnvloeden.

Ouderen en Voeding

Al vanaf 1988 wordt er in Wageningen bijzondere aandacht gegeven aan de voeding van de oudere mens. Onder leiding van mijn collega Prof. Wija van Staveren is hierbij een solide kennisbasis tot stand gebracht. De focus heeft hierbij altijd sterk gelegen op preventie enerzijds en op zorg anderzijds.

Eerder liet ik U al zien dat ons Europese onderzoek inzicht heeft verschaft in de leefstijl van ogenschijnlijk gezonde ouderen. We weten nu dat een gezonde voeding, met kenmerken van een mediterraan voedingspatroon, ook op hogere leeftijd nog steeds bijdraagt aan een betere levensverwachting (25% minder sterfte)(13). Hiernaast bleken er een aantal specifieke knelpunten in de voeding van de oudere mens te bestaan. Bij maar liefst 40% van de ouderen signaleerden

wij een vitamine D deficiëntie en bij 25% van de populatie zagen we een tekort aan vitamine B12 (14,15). Deze tekorten worden in verband gebracht met de mate waarin het functioneren van het botweefsel, het brein en de spieren mettertijd afneemt en uiteindelijk met het al dan niet succesvol verouderen. Overzichtsartikelen in de literatuur leveren hiervoor de benodigde epidemiologische onderbouwing:

- Diet, Nutrition and the Prevention of Osteoporosis; Prentice, PHN 2004 (16)
- Dietary factors and Alzheimer's Disease; Luchsinger, Lancet 2004 (17)
- Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people; Venning, BMJ 2006 (18).

Een belangrijk punt van aandacht in de voeding van ouderen met een zorgbehoefte is gelegen in het probleem van ondervoeding. Bij maar liefst 30-60 % van door ons onderzochte geïnstitutionaliseerde ouderen signaleerden we ondervoeding (19). Ondervoeding is overigens geen eenduidig begrip, de uitingsvorm gewichtsverlies veelal wel. Het is mogelijk dat hierbij sprake is van een sterke, door ziekte geïnduceerde, metabole ontregeling, cachexie genaamd. Anderzijds trekt bewegingsarmoede een zware wissel op de energiebalans en leiden problemen met het reguleren van de eetlust heel gemakkelijk tot een negatieve energiebalans bij het ouder worden.

Een veelheid aan Wageningse interventiestudies, waaronder het verstrekken van supplementen en het verbeteren van de ambiance, heeft in het afgelopen decennium laten zien dat er vele wegen zijn om te komen tot het aanpakken van het probleem van ondervoeding onder ouderen met een zorgbehoefte (19,20). Voorbeelden hiervan zijn gisteren tijdens twee promotieplechtigheden gepresenteerd door Marleen Manders (21) en Kristel Nijs (22). Dit onderzoek heeft zeker handvatten geboden voor de zorg, maar het heeft tot op heden niet het fundamentele inzicht in de regulatie van de energiebalans op hogere leeftijd opgeleverd.

Voeding, Functionaliteit en Ziekte

In het voorgaande heb ik in het kort de specifieke problemen in de voeding van de oudere mens weergegeven en hierbij gewezen op mogelijke associaties met enkele 'natuurlijke' verouderingsprocessen die van invloed zijn op functioneren van het organisme in zijn totaliteit. Om te komen tot inzicht in de wijze waarop de voeding interacteert met deze verouderingsprocessen is onbetwist meer fysiologisch onderzoek nodig.

Ontrafeling van de moleculaire mechanismen, op het niveau van de cel, zou een beginpunt kunnen vormen. Hier constateren mijn Wageningse collega's een etiologisch conflict: enerzijds zijn er langzame evolutionaire aanpassingen van het menselijk genoom aan de omgeving; anderzijds doen zich in de moderne samenleving snelle omgevingsveranderingen voor, ook in de voeding (23). Aldus zou de gevoeligheid voor eerder geschetste 'beschadigingen' toenemen en het vermogen tot 'repareren' afnemen. Langs deze lijn neemt de kwetsbaarheid voor ziekten toe en kunnen chronische ziekten zoals hart- en vaatziekten zich vervolgens manifesteren als uitingen van pathologische veroudering (24).

Boven op de dreiging van deze ziektelast zien ouderen zich vaak geconfronteerd met de gevolgen van de 'normale' verouderingsprocessen. Het gaat hierbij in het bijzonder om een viertal processen:

- het geleidelijk aan fragieler worden van het botweefsel, oftewel osteoporose
- het gradueel afnemen van de cognitieve vermogens,
- een afnemend vermogen om de energiebalans adequaat te reguleren, de zogenaamde 'anorexia of ageing' en
- een sluipend verlies aan spiermassa en spierkracht, oftewel sarcopenie.

Een belangrijke uitdaging voor de toekomst is gelegen in het beperken of voorkomen van deze nadelige effecten van het ouder worden om uiteindelijk de functionaliteit, de autonomie en de tevredenheid van de ouderen te bevorderen. De epidemiologie biedt hiervoor een aantal

aanknopingspunten maar of de voeding daadwerkelijk van betekenis kan zijn, zal ook nog moeten blijken uit goed uitgevoerde interventiestudies, stoelend op verdiepend onderzoek naar fysiologische werkingsmechanismen.

In het navolgende geef ik aan welke stappen ik voor de eerder genoemde 4 processen al in deze richting gezet heb en welke nieuwe wegen ik in zal slaan.

Botgezondheid

Osteoporose is een systemische aandoening van het skelet die wordt gekarakteriseerd door een lage botmassa en een verslechtering van de micro-architectuur van het bot met als gevolg een grotere breekbaarheid (25).

Naar schatting hebben in Nederland ruim 800.000 mensen osteoporose (bron: RIVM) en breken per jaar meer dan 80.000 mensen boven de 55 jaar een skeletdeel als gevolg van osteoporose (25, 26).

Beïnvloeding van de voeding ziet de Gezondheidsraad als één van de mogelijke strategieën om fracturen te voorkomen (4). Veel aandacht gaat hierbij uit naar een optimale voorziening met calcium en vitamine D. Volgens een recente meta-analyse is de benodigde hoeveelheid vitamine D zeker niet te ontleenen aan de voeding en zijn slechts hoge doses van 700-800 IU effectief (27).

Naast vitamine D blijkt een tweede vitamine van belang te zijn voor de botgezondheid (28): vitamine B12, het vitamine waarvoor wij in SENECA bij 1 op de 4 ouderen tekorten zagen voorkomen (15). Bovendien blijkt er een verband te bestaan tussen een marker van de B-vitaminestatus, de serumhomocysteïnespiegel, en de fractuurincidentie (29). In samenwerking met onderzoeksgroepen uit Rotterdam en Amsterdam stelden wij vast dat een hoge, ongunstige spiegel gepaard gaat met een twee maal zo hoge kans op een fractuur. Het mechanisme achter deze associatie is nog niet geheel duidelijk (30). Gegeven de rol die B12 speelt in 2 metabole 'pathways' zijn een drietal mechanismen plausibel. Vitamine B12 oefent mogelijk een direct effect uit op de proliferatie van osteoblasten, het zou kunnen interfereren met de collageen cross-links waaraan het bot zijn sterkte (mede) ontleent of vitamine B12 zou via epigenetische DNA methylering sturend kunnen optreden wanneer mesenchymale stamcellen de keuze moeten maken te differentiëren tot vetcel of tot botcel. In de nabije toekomst zullen deze mechanismen nader worden onderzocht.

We zullen dus gaan werken aan de biologische basis en beschikken reeds over onderbouwing uit epidemiologische studies. Binnen de evidentiepiramide missen we dan nog de top. Met het oog hierop is dit jaar een voorstel voor een interventiestudie uitgewerkt, waarin het effect van suppletie met vitamine B12 en foliumzuur op de fractuurincidentie zal worden onderzocht. Het betreft een omvangrijk project waarin 3000 ouderen gedurende 2 jaar zullen worden gevolgd, zowel in de omgeving van Wageningen, Amsterdam als Rotterdam.

Cognitie

Evenals osteoporose komt cognitieve achteruitgang vaak voor op oudere leeftijd. Een vermindering van de cognitieve functies is één van de belangrijkste symptomen van dementie. Van de 65-plussers lijdt ongeveer één procent aan dementie. Dit percentage loopt op tot ruim 40% bij mensen van 90 jaar en ouder (31,32).

Het proces van achteruitgang is traag en vaak al jaren gaande als de diagnose 'mild cognitive impairment' (33) of dementie wordt gesteld. Steeds algemener wordt de hypothese omarmd dat meerdere factoren tegelijkertijd bijdragen aan het ontstaan van dementie (Alzheimer Nederland). Toch zijn tot op heden aangrijpingspunten voor preventie nog onvoldoende onderzocht (34), zo ook het effect van preventieve voedingsmaatregelen.

In samenwerking met de afdeling Geriatrie van het Universitair Medisch Centrum Nijmegen en de Vrije Universiteit Amsterdam geven wij invulling aan deze niche. Heel bemoedigend waren de resultaten van een pilotstudy onder 16 ouderen met lage plasma cobalaminespiegels. Injecties met vitamine B12 resulteerden bij deze ouderen in een verbetering van een aantal cognitieve functies gemeten met specifieke functietesten en kwantitatieve EEG's (35). Tot op

heden uitgevoerde placebocontroleerde, gerandomiseerde trials waarin supplementen werden verstrekt hebben deze bevinding nog niet kunnen bevestigen (36,37). Hiermee zou je een punt kunnen plaatsen achter dit type onderzoek ware het niet dat recent onderzoek onderstreept dat effecten niet alleen afhankelijk zijn van de aard van de interventie maar ook van

- de duur van de interventie en
- het aangrijpingspunt in het proces van functionele achteruitgang.

De FACIT-studie is de eerste studie die aantoont dat langdurige suppletie met foliumzuur het proces van cognitieve achteruitgang afremt bij mannen en vrouwen van middelbare leeftijd (38). Suppletie met verrijkte voedingsmiddelen gedurende een kortere periode van 'slechts' 6 maanden blijkt eveneens effectief te zijn, zij het slechts bij ouderen met een lage BMI, dus een minder goede voedingsstatus (21).

Het onderzoeksgebied 'voeding en preventie van cognitieve achteruitgang' is relatief nieuw. Er liggen derhalve op dit gebied nog vele uitdagingen niet alleen op het gebied van de B-vitaminen, maar bijvoorbeeld ook op het gebied van de meervoudig onverzadigde vetzuren. Bewijskracht voortkomend uit trials ontbreekt hier nog geheel (39), evenals duidelijkheid omtrent biologische mechanismen. Gezien de resultaten van de Leiden-85+ plus zijn effecten via atherosclerotische processen plausibel (40); anderzijds wijst mechanistisch onderzoek in de richting van specifiek anti-inflammatoire danwel membraaneigenschappen van de n-3 vetzuren (41). Laatstgenoemde mechanismen nodigen uit tot voedingsonderzoek dicht bij het hersenweefsel met fysiologische studies rondom de 'blood-brain-barrier', mede gebruik makend van zogenaamde 'brain imaging' technieken.

Gezien de betekenis van de hersenen in de regulatie van de eetlust en verzadiging is dit fysiologische onderzoek ook relevant gezien de zogenaamde 'anorexia of ageing'.

Anorexia of ageing/ ouderdomsanorexie.

De voedselinneming wordt namelijk onder meer gereguleerd door een zeer complexe interactie van vele neuropeptiden en neurotransmitters of hormonen, die zowel perifeer als in de hersenen hun invloed uitoefenen (42,43). Zo staat de eetlustregulatie onder invloed van een scala aan maagdarm- en vetcelhormonen, zoals leptine, peptide YY en ghreline (44). Bij ouderen treden veranderingen in de stofwisseling op waardoor de voedselinneming minder adequaat wordt gereguleerd. John Morley spreekt hier van de zogenaamde fysiologische Anorexia of Ageing (45). In samenspel met psychologische en sociale aspecten uit deze anorexie zich in een geringe eetlust hetgeen veelal leidt tot gewichtsverlies en tekorten aan micronutriënten.

Lange tijd hebben wij verondersteld dat Prof. Morley als eerste de fysiologische anorexie definieerde in 1988. Zelf voert hij deze definitie terug naar een tijdgenoot van SENECA, Cicero. Deze beschreef het verschijnsel al in 46 na Christus, in zijn geschriften "De Senectute".

Hoewel overgewicht in Nederland een gekend probleem is, zien we bij ouderen tevens een hoge prevalentie van ondervoeding. De Landelijke Prevalentiemeting Zorgproblemen (2005) (46) geeft aan dat ondervoeding veelvuldig voorkomt bij ouderen met een zorgbehoefte: één op de vier cliënten in de acute zorg en één op de zes cliënten in de chronische zorg. Veel personen werden als ondervoed geclassificeerd omdat zij onbedoeld gewicht waren verloren. Maar ook bij ouderen die nog niet afhankelijk zijn van zorg is gewichtsverlies een veeg teken. Dit signaleerden we al in de SENECA studie (47). Bevestiging hiervoor blijkt ook uit analyses onder oudere Europese mannen. Gewichtsverlies van meer dan 2 kg over een periode van 5 jaar, verdubbelde de kans op sterfte in de daarop volgende 10 jaar. Dit gebeurde onafhankelijk van het optreden van ziekte.

Ouderen blijken in diverse opzichten metabool ongevoeliger te zijn dan jongeren:

- na een maaltijd hebben zij bijvoorbeeld hogere CCK (cholecystokinine – een verzadigingshormoon) niveaus in hun circulatie en zijn hierdoor eerder verzadigd;
- in geval van ondervoeding is de ghreline afgifte lager en wordt de eetlust minder opgewekt en hebben zij een voorkeur voor hogere concentraties smaak- en geurstoffen (48).

Dat dit uiteindelijk ook resulteert in een verstoorde regulatie van de energiebalans komt naar voren in één ondervoedings- en overvoedingsstudie bij jongeren en ouderen (49,50). In samenwerking met collega Professor Kees de Graaf (WU/ WCFS) zal in de nabije toekomst diepgaand onderzoek worden gedaan naar de metabole regulatie van de eetlust bij ouderen en de wijze waarop hier door middel van voedingsinterventies kan worden ingegrepen. Het gaat hierbij om studies waarin zowel jongeren als ouderen korte tijd uit energiebalans worden gebracht en waarbij met name gevarieerd wordt in de eiwitkwaliteit van de voeding.

Sarcopenie

Sarcopenie is één van de meest opvallende veranderingen in de lichaamssamenstelling bij het ouder worden. Het gaat hierbij om verlies aan spiermassa en spierkracht. Net als voor de ouderdomsanorexie zijn achterliggende oorzaken van de ouderdomssarcopenie multifactorieel en nog onvolledig begrepen. Mechanisch gezien lijkt de biologie van beide processen overeenkomsten te vertonen, bijvoorbeeld op het gebied van de hormonale regulatie en de subklinische inflammatie (51,52). Toch wordt de anorexia of ageing met name in verband gebracht met de voeding en het verlies van spiermassa met een afname in lichamelijke activiteit. De voeding lijkt hierin geen hoofdrol te spelen, zij het dat een adequate eiwitvoorziening (circa 1 g/kg lichaamsgewicht) en een adequate vitamine D status een rol spelen bij het beperken van het verlies aan spiermassa en spierkracht (53,54). Een toekomstige koppeling met studies die het effect van de eiwitsamenstelling van de voeding op de eetlust onderzoeken ligt daarom voor de hand, in samenwerking met al in Wageningen aanwezige expertise op het gebied van de eiwithuishouding en de mogelijke uitbreiding hiervan.

Voeding en winst

Ik schetste in het voorgaande een aantal aangrijpingspunten voor toekomstig onderzoek. Voor de duidelijkheid deed ik dit per verouderingsproces, maar dat wil allerminst zeggen dat deze processen onafhankelijk van elkaar, of zelfs sequentieel zouden verlopen. In tegendeel, er zijn genoeg redenen om aan te nemen dat de verouderingsprocessen in meer of mindere mate simultaan verlopen, mogelijk in interactie met de progressie van arteriosclerose en andere chronische condities.

- We weten immers dat al vanaf het 30^e levensjaar de gemiddelde botdichtheid langzaam afneemt, dat delen van het brein minder goed gaan functioneren, dat de spierkracht vermindert en dat arteriële vaatwanden verharderen en verdikken. Op welke leeftijd de 'slijtage' precies begint verschilt echter sterk tussen individuen.
- Hiernaast bestaan er mogelijk etiologische dwarsverbanden, bijvoorbeeld in de vorm van 'low grade' inflammatie.
- Tevens worden door de interactie tussen stoornissen in orgaansystemen of functies van het lichaam, de verouderingsprocessen met elkaar verbonden (10).

Aldus is het de combinatie van veroudering en pathologie die aanleiding geeft tot functieverlies en een toenemende behoefte aan zorg en hulp. In welke mate dit gebeurt, is mede afhankelijk van externe factoren. Op dit punt manifesteert de voeding zich als een belangwekkende, gemeenschappelijke en beïnvloedbare determinant.

Tegen de achtergrond van een verouderingslandschap dat gekenmerkt wordt door interacties, populatieheterogeniteit en een samenspel van verschillende genen en omgevingsfactoren,

leent de voeding zich uitstekend voor innovatieve preventiemogelijkheden, met als uiteindelijke doel het verbeteren van de kwaliteit van leven.

Deze preventiemogelijkheden kunnen optimaal worden benut wanneer meer en minder 'harde' disciplines hun krachten bundelen en wetenschappelijke inzichten vanaf de biologie tot en met de implementatie in de praktijk met elkaar kunnen verbinden. Zo zullen de ontwikkelingen in genomics hun invloed hebben en het op termijn wellicht mogelijk maken biomarkers van het verouderen te identificeren. Hierdoor wordt een weg gebaad voor vroegtijdige en individugerichte interventies.

Voorlopig is dit nog toekomstmuziek en schetst het CBS een beeld van toenemende vergrijzing en een toename van chronische ziekten. Maar deze ontwikkelingen staan lang niet altijd de autonomie en de maatschappelijke participatie van ouderen in de weg (5), gegeven de mogelijkheden die de WHO schetst om te komen tot 'active ageing' (55). Ook hier is kennisontwikkeling nodig en is er ruimte voor innovatieve preventie.

Onderwijs

Tenslotte de vraag wat het voorgaande betekent voor het onderwijs.

In Wageningen heeft onderwijs op het gebied van voeding en veroudering al enige tijd een goede plaats. Nieuwe elementen in de relatie 'voeding-veroudering' kunnen eenvoudig worden opgenomen in een aantal bestaande vakken binnen de BSc-MSc opleiding Voeding en Gezondheid en in post-graduate cursussen zoals "Regulation of energy intake" en "Nutrition and Lifestyle Epidemiology". Tot op heden weten medische / metabole onderzoekers slechts zeer beperkt de weg te vinden naar deze cursussen. Ik zie het daarom als een uitdaging om uitgaande van het multidisciplinaire karakter van mijn onderzoeksveld hier proactief een weg te banen. Ik verwacht dat een nieuw Europees Netwerk of Excellence - HARMONY - hiervoor ruimte zal bieden.

Van onze studenten kunnen wij niet verwachten dat zij beschikken over de onbegrensde wetenschappelijke veelzijdigheid van SENECA. Mogelijkheden tot integratie van kennis zijn er echter wel. Geheel zelfstandig kunnen zij bijvoorbeeld binnen hun Extended Essays vanuit een fysiologische vraagstelling komen tot mechanische verdieping of tot bespiegelingen over implementatie en verouderingswinst. Deze mogelijkheden bestaan ook binnen de gecontroleerde voedings- of challenge-studies van de AIO's. Het leren werpt dan vruchten af voor zowel de student als de AIO. Veel verwacht ik van de spin-off van de verbindingen die in het onderzoek worden gelegd tussen de diverse onderzoeksniveaus, van cel tot populatie. Deze zullen zich in de nabije toekomst ook weerspiegelen in het onderwijs.

Studenten van nu zijn de onderzoekers van de toekomst. In de afgelopen jaren heb ik als secretaris van de Medisch Ethische Toetsings Commissie van zeer nabij meegemaakt met welke specifieke ethische vragen voedingsonderzoekers aan het begin van hun promotieonderzoek worden geconfronteerd. Met meer maatschappelijke ethische kwesties bijvoorbeeld rondom de plaats van de ouderen in de samenleving, zorginterventies en afhankelijkheid, komen zij vaak pas in een later stadium in aanraking. Het is belangrijk dat zowel MSc als PhD-studenten de mogelijkheid geboden krijgen te groeien in hun ethische bewustwording om met voldoende ethische bagage hun verantwoordelijkheid te kunnen dragen in de samenleving. Dit vraagt om een structurele plaats voor ethiek in de opleiding. Om met SENECA af te sluiten ... "leren...niet voor de opleiding, maar voor het leven".

Leeropdracht en dankwoord

Uit het voorgaande moge het duidelijk zijn dat ik mij bij het invullen van de leeropdracht zowel in het onderzoek als in het onderwijs richt op het verkrijgen van inzicht in de interactie van voeding met het proces van ouder worden en de wijze waarop een optimale voeding het toenemen van de kwetsbaarheid van ouderen kan beperken. De context waarbinnen deze interactie wordt bestudeerd is breed, de onderzoeksmethoden zijn meer specifiek en verdiepend.

Omdat voedsel en voeding centraal staan binnen de leerstoelgroep Voeding en Gezondheid aan de afdeling Humane Voeding, onder leiding van Professor Frans Kok, is het voor mij in Wageningen mogelijk

- mij te concentreren op voedingsaspecten die voor de autonomie en kwaliteit van leven van ouderen van belang zijn
- voort te bouwen op een sterke methodologische basis en eminente faciliteiten voor gecontroleerde voedingsexperimenten
- na te gaan wat de betekenis is van de bevindingen voor de voedselconsumptie en voedingstoestand van de oudere mens.

De samenwerking met de leerstoelgroepen Voeding, Metabolisme en Genomics, van Professor Michael Müller en Voeding en Epidemiologie van Professor Pieter van 't Veer ervaar ik als synergistisch. Gezien de aard van eindpunten in het geschetste onderzoek is het ook prettig op goede wijze te kunnen samenwerken met andere leerstoelgroepen binnen Wageningen Universiteit en met externe partners, zowel binnen als buiten Nederland.

De leeropdracht laat zich schetsen als een zeer interessante taak die ik graag op mij neem. Een aantal personen hebben de leeropdracht mogelijk gemaakt en eraan bijgedragen dat ik deze rede kon uitspreken. Hen bedank ik graag.

- Leden van het College van Bestuur van de Wageningen Universiteit, ik dank U voor mijn benoeming.
- Bovenal dank ik ook de Nederlandse Zuivelorganisatie die de Bijzondere Leerstoel Voedingsfysiologie van het verouderingsproces financieel mogelijk heeft gemaakt. De interactie met Theo Ockhuizen en Gert Jan Hiddink waardeer ik zeer. Ons symposium vandaag heeft nog maar eens duidelijk gemaakt dat er nog aardig wat koeien bij de horens te vatten zijn.
- Wija, iets meer dan twee jaar geleden sprak jij de verwachting uit dat de voortzetting van jouw onderwijs en onderzoek bij mij in goede handen zou zijn. Ik mag hier nu ten volle voor gaan met als bagage alles wat je mij in jouw wijsheid mee hebt gegeven.
- Jo Hautvast, jij bent degene geweest die mij in 1987 de zorg voor de grote SENECA-studie toevertrouwde. Sindsdien is het ouderenonderzoek niet meer uit mijn leven weggeweest. Jij hebt mij jarenlang op bezielende wijze ondersteund.
- Een woord van dank ook aan Frans Kok. Jij hebt in de afgelopen jaren, op een kritische, constructieve manier, meegedacht over de toekomst van het ouderenonderzoek in Wageningen. Het is jouw verdienste dat er in Wageningen plaats is voor onderzoek langs de lijn cel-individu-populatie.
- AIO's, studenten en collega's; zonder jullie is er voor mij geen afdeling, geen wetenschap en verdwijnen er vele uitdagingen.
- In de afgelopen jaren heb ik op prettige wijze samengewerkt met collega-onderzoekers uit o.a. Nijmegen, Bilthoven, Amsterdam en Rotterdam. Onze gemeenschappelijke doelen in het verouderingsonderzoek liggen hoog. Ik werk daarom graag met jullie verder om deze gezamenlijk te bereiken.

4-7-2006

- Tenslotte, mijn thuis. Familie, Jack, Merel en Jackie. Fijn dat jullie er vandaag bij kunnen zijn. Jullie geven mij veel ruimte en gaan ondertussen zelf voor de winst in het werk, op school en niet in de laatste plaats in de sport.

Ik heb gezegd.

1. SENECA, Ad Lucillum epistularum moralium libri XX, Epistula XII (Boek 1, Brief 12 Omgaan met Ouder Worden); De Vita Beata; ± 62.
2. Gezondheidsraad. Vergrijzen met ambitie. Den Haag: Gezondheidsraad 2005;publicatie nr 2005/06.
3. de Groot CPGM, Verheijden MW, de Henauw S, Schroll M, van Staveren WA; SENECA Investigators. Lifestyle, nutritional status, health, and mortality in elderly people across Europe: a review of the longitudinal results of the SENECA study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2004;59(12):1277-84.
4. Health Council of the Netherlands: Committee on Osteoporosis. Prevention of osteoporosis-related fractures. Rijswijk: Health Council of the Netherlands, 1998; publication no. 1998/05.
5. Hoeymans N, van Lindert H, Westert GP. The health status of the Dutch population as assessed by the EQ-6D. Qual Life Res 2005;14(3):655-63.
6. Knoops KT, de Groot CPGM, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, van Staveren WA. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. JAMA 2004;292(12):1433-9.
7. Westendorp RG. What is healthy aging in the 21st century? Am J Clin Nutr 2006;83(2):404S-409S.
8. Perenboom RJ, van Herten LM, Boshuizen HC, van den Bos GA. Life expectancy without chronic morbidity: trends in gender and socioeconomic disparities. Public Health Rep 2005;120(1):46-54.
9. Oeppen J, Vaupel JW. Demography. Broken limits to life expectancy. Science 2002;296(5570):1029-31.
10. Eulderink F, Heeren TJ, Knook DL, Ligthart GJ. Inleiding gerontologie en geriatrie. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2004.
11. Kirkwood TB. Evolution of ageing. Mech Ageing Dev 2002;123(7):737-45.
12. Kirkwood TB. Understanding the odd science of aging. Cell 2005;120(4):437-47.
13. Haveman-Nies A, de Groot LC, van Staveren WA. Dietary quality, lifestyle factors and healthy ageing in Europe: the SENECA study. Age Ageing 2003;32(4):427-34.

14. van der Wielen RP, Lowik MR, van den Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, van Staveren WA. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995;346(8969):207-10.
15. van Asselt DZ, de Groot LC, van Staveren WA, Blom HJ, Wevers RA, Biemond I, Hoefnagels WH. Role of cobalamin intake and atrophic gastritis in mild cobalamin deficiency in older Dutch subjects. *Am J Clin Nutr* 1998;68(2):328-34.
16. Prentice A. Diet, nutrition and the prevention of osteoporosis. *Public Health Nutr* 2004;7(1A):227-43.
17. Luchsinger JA, Mayeux R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2004;3(10):579-87.
18. Venning G. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. *BMJ* 2005;330(7490):524-6.
19. De Groot CPGM, Van Staveren WA. Energy balance and malnutrition in institutionalized elderly people. *J Nutr Health Aging* 2002;6(5):311-3.
20. Wouters-Wesseling W, Wouters AE, Kleijer CN, Bindels JG, de Groot CP, van Staveren WA. Study of the effect of a liquid nutrition supplement on the nutritional status of psycho-geriatric nursing home patients. *Eur J Clin Nutr* 2002;56(3):245-51.
21. Manders M, Nutritional care in old age: the effect of supplementation on nutritional status and performance. PhD thesis, June 21, 2006.
22. Nijls KA, de Graaf C, Kok FJ, van Staveren WA. Effect of family style mealtimes on quality of life, physical performance, and body weight of nursing home residents: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2006 May 5; [Epub ahead of print].
23. Müller M. 'Over Genen en Genieten - Signalen, Sensoren en Signaturen'. Oratie, 6 juni 2002.
24. De Nederlandse Hartstichting. Hart- en vaatziekten in Nederland 2005, cijfers over ziekte en sterfte. Den Haag: De Nederlandse Hartstichting, 2005.
25. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (CBO). Osteoporose; tweede herziene richtlijn. Alphen aan de Rijn: van Zuiden Communications, 2002.
26. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, Pols HA. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004;34(1):195-202. Erratum in: *Bone* 2006;38(4):603.
27. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293(18):2257-64.

28. Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, de Groot LC, Lips P, Smit JH, van Staveren WA. Homocysteine and vitamin B12 status relate to bone turnover markers, broadband ultrasound attenuation, and fractures in healthy elderly people. *J Bone Miner Res* 2005;20(6):921-9.
29. van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, van der Klift M, de Jonge R, Lindemans J, de Groot LC, Hofman A, Witteman JC, van Leeuwen JP, Breteler MM, Lips P, Pols HA, Uitterlinden AG. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* 2004;350(20):2033-41.
30. Herrmann M, Widmann T, Herrmann W. Homocysteine—a newly recognised risk factor for osteoporosis. *Clin Chem Lab Med* 2005;43(10):1111-7.
31. Centraal Bureau voor de Statistiek. Bevolkingsprognose 2000 - 2050. www.cbs.nl/statline, versie december 2000.
32. Ott A, Breteler MMB, Birkenhaeger-Gillese EB, et al. De prevalentie bij ouderen van de ziekte van Alzheimer, vasculaire dementie en dementie bij de ziekte van Parkinson; het ERGO - onderzoek. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1996;140:200-5.
33. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, Belleville S, Brodaty H, Bennett D, Chertkow H, Cummings JL, de Leon M, Feldman H, Ganguli M, Hampel H, Scheltens P, Tierney MC, Whitehouse P, Winblad B; International. Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006;367(9518):1262-70.
34. Health Council of the Netherlands. Dementia. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2002; publication no. 2002/04.
35. van Asselt DZ, Pasman JW, van Lier HJ, Vingerhoets DM, Poels PJ, Kuin Y, Blom HJ, Hoefnagels WH. Cobalamin supplementation improves cognitive and cerebral function in older, cobalamin-deficient persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(12):M775-9.
36. Malouf R, Areosa Sastre A. Vitamin B12 for cognition. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD004326.
37. Eussen SJPM, de Groot CPGM, Joosten LWA, Bloo RHK, Clarke R, Ueland PM, Schneede J, Blom HJ, Hoefnagels WHL, van Staveren WA. Effect of oral vitamin B12 with or without folic acid on cognitive performance in elderly people with biochemical signs of impaired vitamin B12 status: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*, in press.
38. Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, Bots ML, Kok FJ, Verhoef P. Folate and the methylenetetrahydrofolate reductase 677C->T mutation correlate with cognitive performance. *Neurobiol Aging* 2006;27(2):334-43.
39. Lim WS, Gammack JK, Van Niekerk J, Dangour AD. Omega 3 fatty acid for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD005379.
40. Vinkers DJ, Stek ML, van der Mast RC, de Craen AJ, Le Cessie S, Jolles J, Westendorp RG, Gussekloo J. Generalized atherosclerosis, cognitive decline, and depressive symptoms in old age. *Neurology* 2005;65(1):107-12.

4-7-2006

41. Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. Essential fatty acids and the brain: from infancy to aging. *Neurobiol Aging* 2005;26 Suppl 1:98-102.
42. Schwartz MW, Woods SC, Porte Jr D, et al. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404: 661-71.
43. Porte D Jr, Baskin DG, Schwartz MW. Leptin and insulin action in the central nervous system. *Nutr Rev* 2002; 60(10 Pt 2): S20-9; discussion S68-84, 85-7.
44. de Graaf C, Blom WA, Smeets PA, Stafleu A, Hendriks HF. Biomarkers of satiation and satiety. *Am J Clin Nutr* 2004;79(6):946-61.
45. Morley JE. Pathophysiology of anorexia. *Clin Geriatr Med* 2002;18(4):661-73.
46. Halfsens RJG, Janssen MAP, Meijers JMM, Mistiaen P. Rapportage resultaten Landelijke Prevalentiemeting Zorgproblemen 2005. Maastricht: Universiteit Maastricht/ NIVEL, 2005.
47. de Groot CPGM, Enzi G, Matthys C, Moreiras O, Roszkowski W, Schroll M. Ten-year changes in anthropometric characteristics of elderly Europeans. *J Nutr Health Aging* 2002;6(1):4-8.
48. Chapman IM, MacIntosh CG, Morley JE, Horowitz M. The anorexia of ageing. *Biogerontology* 2002;3(1-2):67-71.
49. Roberts SB. Regulation of energy intake in relation to metabolic state and nutritional status. *Eur J Clin Nutr* 2000;54 Suppl 3:S64-9.
50. Roberts SB. Energy regulation and aging: recent findings and their implications. *Nutr Rev* 2000;58(4):91-7.
51. Roubenoff R. Catabolism of aging: is it an inflammatory process? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6(3):295-9.
52. Morley JE. Anorexia, sarcopenia, and aging. *Nutrition* 2001;17(7-8):660-3.
53. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr* 2002;75(4):611-5.
54. Visser M, Deeg DJ, Lips P. Longitudinal Aging Study Amsterdam. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5766-72.
55. Kalache A, Keller I. The WHO perspective on active ageing. *Promot Educ* 1999;6(4):20-3, 44, 54.