

# **DE BELOFTEN VAN DE VOEDINGSWETENSCHAP**

door Prof.dr. Martijn B. Katan



Uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van  
persoonlijk hoogleraar aan de Landbouwniversiteit te  
Wageningen op donderdag 28 januari 1999

*Aan de nagedachtenis van mijn ouders,  
Richard Katan en Roosje Katan-Roos*

## **DE BELOFTEN VAN DE VOEDINGSWETENSCHAP**

**Meneer de Rector Magnificus, dames en heren,**

Over de waarde van onderzoek naar gezond eten wordt uiteenlopend gedacht. Sommigen vinden dit onderzoeksgebied "veelbelovend" en hebben er grote verwachtingen van. Anderen vinden het hoofdzakelijk veel "belovend" en zijn sceptisch over wat er van die beloften terecht zal komen. Dit verhaal gaat over beide soorten beloften. Enerzijds hoop ik u te overtuigen dat voedingsonderzoek wel degelijk perspectieven biedt om ons langer gezond te houden. Anderzijds bestaan er op het gebied van voeding en gezondheid inderdaad veel loze beloften. Ik ga het met u hebben over de gezondheid van de Nederlander en de rol die voeding daarin kan spelen, over hoe wij onderzoeksvragen aanpakken, over de rol van de industrie daarin, en tenslotte over een aantal nieuwe richtingen in het onderzoek.

### **Hoe gezond is de Nederlander?**

Laten we eerst eens kijken welke kant het opgaat met de gezondheid van de Nederlander.

De gemiddelde Nederlandse vrouw had bij geboorte in 1983 een levensverwachting van 79.5 jaar. In 1994 was dat gestegen tot 80.3 jaar (1). Die kleine toename werd vooral veroorzaakt door zieke jaren; het aantal gezonde jaren nam zelfs af. De mannen deden het beter: een stijging van 72.9 naar 74.6 jaar, en van die stijging van 1.7 jaar bestond 1.4 jaar uit gezonde jaren.

**Wat drijft deze veranderingen?**

Deels is dat verbetering van de gezondheidszorg. Zo is

dankzij nieuwe geneesmiddelen en technieken de sterfte na een hartinfarct sterk teruggelopen. Veel mannen leven echter langer en blijven gezond niet vanwege betere medische zorg maar omdat ze zijn gestopt met roken. Meer algemeen kun je speculeren dat ons aantal gezonde jaren voor een belangrijk deel wordt bepaald door ons gedrag. Worden we eenmaal ziek dan kan de gezondheidszorg veel lijden verlichten en het sterven uitstellen, maar de ziekten die mensen op oudere leeftijd treffen zijn vaak niet omkeerbaar.

Wat kan voeding nu aan die gezonde jaren toevoegen?

**Wat voeding kan: het voorbeeld van de trans vetzuren**  
Wat gezondere voeding oplevert is vaak moeilijk te schatten, maar één geval waarvoor we het wel kunnen uitrekenen is dat van de transvetzuren.

Transvetzuren worden gevormd tijdens het industrieel harden van oliën. Daarbij worden vloeibare oliën omgezet in frituurvet, bakkerijvet en tot voor kort ook harde margarines. De Nederlandse margarine-industrie is daarmee groot geworden. Het begon met walvisolie, en tot aan het midden van de jaren '90 was geharde visolie, mét geharde plantaardige oliën, een belangrijk ingrediënt van goedkope vetten. Die geharde oliën bevatten tot zo'n 50% transvetzuren.

Er is lang gedacht dat transvetzuren geen kwaad konden voor het hart omdat ze het cholesterol maar weinig verhogen. In ons bloed bevinden zich echter twee soorten cholesterol, het slechte of LDL cholesterol waar je atherosclerose (aderverkalking) van krijgt en het goede of HDL cholesterol dat vermoedelijk beschermt tegen athe-

rosclerose. Tien jaar geleden ontdekte mijn promovendus Ronald Mensink dat transvetzuren het LDL cholesterol verhogen en het HDL cholesterol verlagen; ze verschuiven dus cholesterol van goed naar slecht (2). Het ongunstige effect van transvetzuren op het risico van een hartinfarct werd binnen enkele jaren van verschillende kanten bevestigd (3, 4)

De Nederlandse margarineindustrie heeft daarom vrijwillig de transvetzuren in margarines vervangen door gezondere vetzuren (5); een gigantische en dure operatie. Wij schatten dat dit hierdoor het cholesterol van de gemiddelde Nederlander met 1% is gedaald, het goede HDL cholesterol met 0.5% is gestegen, en het aantal hartinfarcten met 2% oftewel 1000 per jaar is gedaald. Als je het effect op HDL meetelt kom je zelfs op 1750 hartinfarcten minder (6) [Zock, ongepubliceerd]. Ook onze collega's van het RIVM constateerden dat van 1992 tot 1997 het cholesterolgehalte in Nederland is gedaald, en zij schrijven dit toe aan een daling in de consumptie van verzadigde maar ook van trans vetzuren.

Je kunt dus met voeding hartinfarcten vóórkomen, en de levensmiddelenindustrie speelde daar een centrale rol in, want de meeste mensen hebben niet eens gemerkt dat hun margarine is veranderd.

### **Eén miljoen beloften**

Wat heeft het voedingsonderzoek nog meer in petto? Als je op Internet zoekt naar +nutrition +health vind je een miljoen pagina's, veelal vol wonderbaarlijke beloften. Maar wat is daarvan waar?

Als u daar een expert naar vraagt krijgt u vaak een ont-

wijkend antwoord. Om u uit te leggen waarom dat is moet ik u eerst iets vertellen over de technieken die wij gebruiken om de gezondheidswaarde van voeding te onderzoeken. Als voorbeeld neem ik visolie.

### **Hoe komen we aan kennis over voeding en gezondheid?**

Een voedingsingrediënt waar veel van wordt beloofd is visolie, en dan ongehard, want de essentiële vetzuren waar visolie haar werking aan ontleent worden bij het harden omgezet in trans- en verzadigde vetzuren.

Visolie zou de kans op hartinfarcten verlagen. Hoe kom je er achter of dat waar is? We hebben daarvoor verschillende onderzoekstechnieken, met elk hun sterke en hun zwakke kanten.

#### **Epidemiologie**

Een belangrijke techniek is om mensen te observeren die van huis uit al verschillend eten en te kijken of ze verschillen in de kans om ziek te worden (7). Een klassiek voorbeeld is het onderzoek van John Snow naar het verband tussen drinkwater en cholera. In het Londen van 1854 haalden de mensen hun drinkwater bij de pomp, en Snow vermoedde dat cholera wordt veroorzaakt door "beestjes" in besmet drinkwater (8). Hij onderzocht die hypothese door op een kaart van centraal Londen een stip te zetten bij elk huis waar in de epidemie van september 1854 iemand aan cholera stierf. Die stippen bleken te clusteren rond de pomp in Broad Street. Snow concludeerde dat zijn hypothese juist was. Dat veroorzaakte een forse controverse, vooral nadat lokale pastorale werkers de slinger van de pomp afsloopten (8). Pas

30 jaar later zou Koch de cholera-bacterie ontdekken en de verspreiding ervan via met uitwerpselen besmet drinkwater.

De benadering van Snow noemen we "observationale epidemiologie", en hij wordt bij onderzoek naar de oorzaken van ziekten intensief gebruikt. Zo startte de grote voedingskundige Ancel Keys in de jaren vijftig een onderzoek in zeven landen naar de oorzaken van het hartinfarct. Er bleken grote verschillen te zijn tussen landen. In Japan kwamen bijvoorbeeld veel minder hartinfarcten voor dan in het Nederlandse cohort in Zutphen. Keys kon dat deels verklaren doordat de Zutphenaren meer verzadigd vet aten en een hoger cholesterolgehalte in hun bloed hadden. Het effect van cholesterol op hartinfarct is intussen op heel andere manieren bevestigd, maar voor onze kennis over voeding, cholesterol en hartinfarct is deze studie een grote stimulans geweest.

Maar uit cholesterol alleen was het verschil tussen Nederland en Japan niet te verklaren. Wat zijn er nog meer voor verschillen? Japanners eten meer vis. Dat steunt het verhaal van de visolie, want het vet in vis bevat essentiële vetzuren die in andere voedingsmiddelen niet voorkomen. Maar je kunt zo nóg tien verschillen tussen Japanners en Nederlanders verzinnen. We moeten daarom groepen onderzoeken die meer op elkaar lijken maar nog steeds verschillen in visconsumptie. Prof Daan Kromhout deed dat en hij ontdekte dat ook binnen Zutphen de mannen die nooit vis aten een twee maal zo groot risico hadden als de viseters (9). Dat versterkte de hypothese.

Het probleem blijft echter dat mensen die op één punt

verschillen op andere punten ook verschillen. Dat zie je bijvoorbeeld in een onderzoek onder Amerikaanse tandartsen, dierenartsen en fysiotherapeuten (10). De mannen die vis aten hadden minder kans op een infarct dan diegenen die geen vis lustten, maar de viseters aten ook meer groente en fruit, ze rookten minder en sportten meer, ze slikten vitamines en ze aten volkoren- in plaats van witbrood. Er zijn wiskundige technieken om het effect van elke factor apart te berekenen, maar die bieden toch niet de zekerheid van een goed gecontroleerd experiment.

Epidemiologie is dus een belangrijke maar moeilijke techniek, en er is altijd de verleiding om meer in de cijfers te lezen dan je hard kunt maken.

#### **Proefdieren; cellulaire en moleculaire studies.**

Vanwege het door elkaar lopen van allerlei soorten gezond gedrag bij vrij levende mensen zou je graag het systeem versimpelen. Je kunt dat doen door proefdieren te gebruiken. Inderdaad blijkt het mogelijk om bij ratten en aapjes hartritmestoornissen op te wekken en die door wat visolie in het voer te voorkomen (11). Nog liever bestudeer je de effecten van voedingsstoffen in geïsoleerde cellen of in celvrije systemen, om te achterhalen welke celstructuren of moleculen voor het effect verantwoordelijk zijn. De kracht van de wetenschap zit namelijk in het terugbrengen van ingewikkelde systemen tot hun simpelste bouwstenen, want die bouwstenen kun je begrijpen; een systeem uit elkaar te halen en weer in elkaar te zetten is dé manier om te achterhalen hoe het werkt (12). Dat geldt voor een celstructuur net zo goed als voor een kapot koffiezetapparaat.



Inderdaad lijken vetzuren uit vis in geïsoleerde hartspiercellen de elektrische activiteit te stabiliseren (13). We vinden voor een effect van visvetzuren op het hart dus steun in de epidemiologie, bij proefdieren en in cellen. Maar of het in een heel mens ook werkt weten we niet, want we kunnen niet een heel mens uit elkaar halen en weer in elkaar zetten.

De analytische benadering leidt in de voedingswetenschap dus niet automatisch tot het einddoel. We kunnen wel bestuderen wat een voedingsstof doet met één cel, maar eten is een functie van het hele organisme.

Cellulair en proefdieronderzoek kan ons dichter bij het doel brengen maar kan ons ook in de verkeerde richting sturen. Mens en aap zijn op DNA niveau nauwelijks te onderscheiden, maar toch zijn ze niet hetzelfde; zo werken bijvoorbeeld de bekende cholesterolverlagende medicijnen — de statines — niet bij apen (14).

We moeten dus resultaten van in vitro en proefdieronderzoek voorzichtig interpreteren, en het experimenteren met mengsels van voedselbestanddelen en bloed in een reageerbuis leidt niet altijd tot bruikbare kennis. Voor het uiteindelijk bewijs hebben we toch liefst een gecontroleerde experiment bij mensen.

### **Klinische interventiestudies (Randomized Clinical Trials)**

Wat houdt zo'n gecontroleerd experiment bij mensen in?

Stel dat je wilt vaststellen of het B-vitamine foliumzuur helpt tegen trombose. Je werft dan een paar duizend vrijwilligers met een verhoogd risico op trombose en laat ze een paar jaar lang elke dag een tabletje te slik-

ken. Bij de helft van de mensen bevatten die tabletten foliumzuur en bij de andere helft niet, en de dobbelsteen bepaalt wie in welke groep komt. Dankzij de dobbelsteen komen er gemiddeld in beide groepen evenveel rokers, sporters, volkorenbroodeters etc, dus die factoren middelen eruit en alleen het effect van het foliumzuur blijft over. Zo'n onderzoek heet een klinische interventiestudie of "randomized clinical trial" en het kost miljoenen tot tientallen miljoenen gulden.

Klinische interventiestudies worden beschouwd als de gouden standaard voor werkzaamheid. Dat is niet altijd terecht: sommige voedingseffecten kunnen langer kosten dan een trial duurt. Er zijn bijvoorbeeld aanwijzingen dat bij vrouwen het eten van extra kalk in de puberteit de kans op botbreuken na de menopauze verlaagt, maar je kunt mensen niet van hun vijftiende tot hun zeventigste jaar in een experiment houden.

In het geneesmiddelenonderzoek wordt desondanks standaard een traject afgewerkt dat eindigt met een klinische interventiestudie. Dat kost veel geld, maar geneesmiddelen kun je patenteren en dan komen de kosten er wel uit.

### **Interventiestudies met surrogaat-eindpunten**

Voor voedingsonderzoek zijn klinische interventiestudies vaak te duur. Gelukkig vinden we steeds meer tussenvormen tussen reageerbuisstudies en volledige klinische interventiestudies. Een klassiek voorbeeld zijn experimenten naar het effect van voeding op bloeddruk of cholesterol, maar tegenwoordig beschikken we bij het atherosclerose-onderzoek ook over metingen die dichter bij het ziekteproces staan. Het ontstaan van verdikkingen

in de halsslagader is van buitenaf te meten met echoscopie, en die verdikkingen geven een goede voorspelling van de kans op hart- en vaatziekten. Zo'n experiment duurt nog steeds jaren, maar je hebt aan een paar honderd vrijwilligers genoeg. In de afdeling Humane Voeding en Epidemiologie van Prof. Kok worden van die studies gedaan. Met dezelfde apparatuur kunnen we kijken hoe alert de slagaderwand reageert op het dichtknijpen en weer loslaten van het bloedvat; voedingseffecten daarop zie je al na dagen of weken, maar of de reactiviteit van de slagaderwand echt het risico op hartinfarct voorspelt is nog niet zeker.

#### **De uitdaging van de integratie**

Samenvattend hebben we dus de epidemiologie, met als beperking dat het samengaan van een bepaalde voeding met een ziekte niet betekent dat die voeding de ziekte veroorzaakt. We hebben studies aan moleculen, cellen, organen en proefdieren, maar of het in een menselijk lichaam net zo toegaat is niet zeker. Klinische interventiestudies bieden meer zekerheid maar kosten veel geld, en voor sommige vraagstukken is zelfs 5 jaar te kort. We doen ook interventiestudies met surrogaat-eindpunten zoals de reactiviteit van de slagaderwand, maar we weten niet hoe getrouw die surrogaten de echte ziekte vertegenwoordigen.

Elk van deze technieken heeft dus zijn beperkingen. De beste benadering is dan ook om een probleem met meerdere technieken tegelijk aan te pakken en de uitkomsten te integreren. Voor dat integreren zijn wel regels te geven maar het is niet te automatiseren; uiteindelijk blijft het een persoonlijk oordeel, en verschillende deskundigen kunnen op grond van dezelfde gegevens tot

een verschillend oordeel komen.

Hopelijk is het u hiermee duidelijk waarom voedingsdeskundigen het niet altijd eens zijn: we hebben de neiging naar ons eigen stukje van de puzzel te kijken, en overzien vaak niet het hele plaatje.

### **Hoe blijf je op de rechte weg?**

Het is dus moeilijk om resultaten van verschillende technieken onder één noemer te brengen, en iedere wetenschapper kan een verkeerde weg inslaan, of verblind worden door zijn lievelingstheorie. Gelukkig heeft de wetenschappelijke wereld een systeem opgebouwd om dit soort afwijkingen te corrigeren. Dat systeem heet "peer review", en het houdt in dat collega-experts je onderzoeksplannen en je ontdekkingen beoordelen en er anoniem kritiek op leveren. Dat systeem leidt tot frustratie en ergernis als je lievelingshypothese onderuit wordt gehaald, en misbruik komt ook voor: je collega's zijn immers meteen je concurrenten, en je geeft ze inzage in gevoelige gegevens. Peer review houdt je echter op je tenen, en het dwingt tot het afleggen van verantwoording. Voor wetenschappelijke vooruitgang is peer review onmisbaar.

Dit zijn de dus de manieren waarop wij onderzoek doen, maar onderzoek kan niet zonder geld. Daarmee kom ik op mijn derde onderwerp, de financiering.

## **Universiteit, overheid en industrie**

### **De terugtrekkende overheid.....**

De financiering van universitair onderzoek door het rijk loopt al jaren terug. Na een forse stijging in de periode 1980-1993 is tussen 1993 en 1996 het aantal door het

rijk betaalde plaatsen voor wetenschappelijk personeel bij de universiteiten gedaald met 7% (15). Dat klopt redelijk met een schatting van de Vereniging van Samenwerkende Nederlandse Universiteiten dat er tussen 1992 en 1998 ruim 10% bezuinigd is in de rijksbijdrage [Bureau VSNU. Schriftelijke mededeling, 1999]. De bezuiniging op de Landbouwniversiteit was vermoedelijk nog groter [Afd. Fin. Econ. Zaken LUW, Schriftelijke mededeling, 1999], en verdere bezuinigingen zijn op komst. Het rijk trekt zich dus steeds verder terug uit het universitaire onderzoek.

#### **.....en de binnentredende industrie**

Intussen is de industrie, in ons geval de levensmiddelenindustrie, verwelkomd als alternatieve financier. Dat is deels uit geldgebrek, en deels omdat de geest des tijds is veranderd: het bedrijfsleven wordt tegenwoordig gezien als een aantrekkelijke partner die bovendien méér inbrengt dan alleen geld. Grote bedrijven hebben namelijk kennis over de voedingsstoffen in hun producten, over de gezondheidseffecten daarvan, over wat mensen eten en waarom, en over hoe je dat kan veranderen. Ik heb zelf van deze kennis ruim geprofiteerd (16-18). Samenwerking met de industrie heeft dus veel goede kanten.

#### **Risico's van de samenwerking tussen universiteit en industrie**

Een te nauwe verwevenheid met de industrie levert bij voedingsonderzoek echter een specifiek probleem op. Of iets gezond is kun je niet zien of ruiken: het is een bewering, en als de klant die bewering niet gelooft wordt het product niet verkocht. De industrie laat daarom haar producten op gezondheidseffect onderzoeken

door een onafhankelijke instelling, en ziet dan liefst dat de onderzoeker de gezondheidsclaim steunt. Het risico bestaat nu dat de industrieel gesponsorde onderzoeker zich verplicht voelt de gezondheidsclaim te beamen voordat het bewijs rond is, en om aan eventuele negatieve resultaten minder gewicht te geven dan aan positieve resultaten. Het bedrijf voelt namelijk de hete adem van de concurrentie in de nek en wil niet altijd wachten tot ook de laatste onderzoeker overtuigd is.

Als gevolg daarvan worden naar mijn mening producten op de markt gezet met onvoldoende bewezen claims. De cholesterolverlagende yoghurts zijn een voorbeeld: er waren enkele positieve studies, maar echt rond was het bewijs bij de introductie nog niet. Verder onderzoek kan best een yoghurt opleveren die effectief cholesterol verlaagt, maar zelf konden wij in recent onderzoek geen effect van bacteriën uit yoghurt op het cholesterolgehalte vinden. (19, 20).

Gezondheidsclaims staan vaak ter discussie, of het nu gaat om yoghurt, margarine, rode wijn, vitamines, of biologisch geteelde groenten. Het was altijd de functie van universitaire onderzoekers om in dergelijke situaties als onafhankelijke deskundige op te treden. Het zou niet goed zijn als die onafhankelijkheid door de financiële relaties tussen levensmiddelenindustrie en universiteit onder druk komt. Ook de industrie zelf heeft belang bij het hoog houden van de wetenschappelijke normen, anders gaat de markt voor gezonde voedingsmiddelen onder aan sensationele claims en cynisme.

Onderzoekers moeten in de relatie met de industrie zelf positie te kiezen. Daarbij wil ik met name het belang

benadrukken van vrijheid van publicatie. Wetenschap functioneert alleen als alle resultaten worden gepubliceerd in de vakpers, want de natuur is een puzzel die alleen is op te lossen als iedereen die een puzzelstukje vindt dat ook laat zien. Als de resultaten van een industrieel gefinancierd onderzoek niet gepubliceerd worden omdat ze de claim niet ondersteunen leidt dat andere onderzoekers op een dwaalspoor. Ik pleit er dan ook voor dat de resultaten van industrieel gesponsord onderzoek zonder vertraging worden gepubliceerd ook als er niets uitkomt. Verder bepleit ik dat de onderzoeker beslist hoe de resultaten worden verwoord. Natuurlijk heeft de sponsor recht op inspraak in de interpretatie en rapportage, maar een vetorecht is verkeerd.

Universiteit en bedrijfsleven zijn als de twee pijlers van een hangbrug, en die hangbrug staat of valt bij de gratie van een krachtige opstelling. Als één van de twee pijlers buigt voor de druk van de ander stort de brug in.

### **Het Technologisch Topinstituut**

#### **Voedselwetenschappen**

Een paar jaar terug besloten minister Wijers en een aantal grote bedrijven en kennisinstellingen om samen te investeren in vier zogenaamde Technologische Top Instituten. Eén daarvan is het Technologisch Topinstituut Voedselwetenschappen, dat nu de naam heeft gekregen van Wageningen Centre for Food Sciences oftewel WCFS. Dat WCFS lijkt zo'n brugfunctie te kunnen vervullen en een omgeving te bieden die gunstig is voor lange-termijn fundamenteel onderzoek. Dat is deels te danken aan de overheidsbijdrage, maar vooral ook aan het gezamenlijk deelnemen van een groot deel van de Nederlandse levensmiddelenindustrie. Binnen zo'n

samenwerking is geen ruimte voor een te nauwe relatie tussen een onderzoeker en één bedrijf: een gezonde spanning tussen de deelnemende bedrijven verhindert dat. Op een natuurlijke wijze leidt dit ertoe dat wij binnen WCFS pre-competitief lange-termijn onderzoek kunnen doen; de resultaten daarvan kan elk bedrijf vervolgens in zijn eigen R&D ontwikkelen tot producten.

### **Kansen voor onderzoek naar voeding en gezondheid**

En dan kom ik nu aan mijn laatste onderwerp: waar liggen nieuwe perspectieven voor de voedingswetenschap?

#### **Nutraceuticals?**

De levensmiddelenindustrie heeft momenteel grote belangstelling voor "Functional Foods" en "Nutraceuticals". Functional foods zijn voedingsmiddelen die "lichaamsfuncties op een positieve manier beïnvloeden" (21); daar kan dus van alles onder vallen. Het woord "Nutraceuticals" is een kruising van "Nutrients" en "Pharmaceuticals" oftewel van Voedingsstoffen en Geneesmiddelen; een duidelijke grens tussen nutraceuticals en functional foods is er niet.

De functional foods waar nu over wordt gedacht bevatten extra veel van bepaalde voedingsstoffen, of ze bevatten ingrediënten die in de normale voeding weinig voorkomen. Ze werken daardoor soms ook beter. Een voorbeeld is de nieuwe dieetmargarines die binnenkort op de Nederlandse markt komen en die dankzij toevoeging van extra plantensterolen het cholesterol 2 tot 3 maal zo sterk verlagen als gewone dieetmargarine.



Desondanks vraag ik mij af of functional foods en nutraceuticals voor het voedingsonderzoek de toekomst vormen. Zullen nutraceuticals het niet altijd afleggen tegen echte medicijnen? Medicijnen zoals statines verlagen het cholesterol nog beter dan plantensterolen, en bovendien is de effectiviteit en veiligheid van statines aangetoond bij tienduizenden patiënten. Als je dus een cholesterolverlagend voedingsmiddel of preparaat wilt maken kun je er eigenlijk beter een statine in stoppen, en dergelijke voedingspreparaten zijn in de Verenigde Staten inderdaad al op de markt. Maar daarmee raken we steeds verder weg van echte voedingsmiddelen.

#### **De perspectieven voor het voedingsonderzoek zitten niet in nutraceuticals**

De kracht van het voedingsonderzoek zit niet in het nabootsen van medicijnen met behulp van farmacologische hoeveelheden van voedingsstoffen of met ingrediënten die weliswaar uit de natuur komen maar geen deel vormen van het normale voedingspakket. De farmaceutische industrie kan namelijk altijd een verbinding synthetiseren die beter werkt. Bovendien is de risk/benefit verhouding van medicijnachtige behandelingen voor gezonde mensen ongunstiger dan voor patiënten, en je hebt dus gigantische klinische interventiestudies nodig om ook de kleinste risico's uit te sluiten.

De kracht van het voedingsonderzoek ligt naar mijn mening elders. Immers, mensen krijgen al eeuwen bepaalde stoffen binnen met hun voeding en worden door die stoffen al in normale hoeveelheden beschermd tegen ziekten. De rol van de voedingswetenschap ligt mijns inziens erin om die stoffen op te sporen en te onderzoeken.

De grootste uitdaging daarbij is voeding en kanker.

### **Darmkanker.**

Epidemiologische waarnemingen suggereren dat het ontstaan van darmkanker wordt beïnvloed door leefwijze. Darmkanker komt meer voor in Europa en Noord Amerika dan in het verre Oosten. Als Japanners echter emigreren naar de Verenigde Staten neemt hun risico toe, en de tweede generatie Amerikaanse Japanners heeft een Amerikaans en dus hoog risico. Dat zegt nog niets over de rol van voeding, maar zo'n rol ligt wel voor de hand. Het idee dat rood vlees een rol speelt kwam oorspronkelijk uit een vergelijking van landen: er is wereldwijd een correlatie tussen gemiddeld vleesverbruik per hoofd van de bevolking en de incidentie van darmkanker (7). Vlees eten is echter een algemene maat voor welvaart, en correleert ook met het aantal televisies en de afname van lichamelijke arbeid om er een paar te noemen. We moeten dus specifiek binnen één bevolking mensen vergelijken. Inderdaad zien we ook binnen één bevolking een lagere kans op darmkanker bij mensen die meer groente eten en minder rood vlees. Er zijn dus serieuze aanwijzingen voor een effect van voeding op de kans op darmkanker.

Maar hoe komen we nu verder? Om mensen op grond van de dobbelsteen te bevelen 5 jaar lang een half pond vlees per dag of juist geen vlees te eten is ondoenlijk. We zoeken dus naar andere methoden, en in dat kader deden Van der Meer en medewerkers van het Nederlands Instituut voor Zuivelonderzoek een interessante ontdekking. Als ze aan ratten de bloedkleurstof heem voederden, die aan rood vlees zijn kleur geeft, werd de delingssnelheid van darmcellen bijna twee keer zo hoog (22). Misschien is het een dwaalspoor, en het blijven ratten, maar wij vinden het de

moeite waard dit spoor in WCFS-verband verder te onderzoeken.

### **Homocysteine**

Homocysteine is een aminozuur dat in ons lichaam wordt gevormd uit eiwit. Patiënten die door een erfelijke afwijking homocysteine ophopen in hun bloed ontwikkelen vroegtijdig trombose en atherosclerose. Deze erfelijke afwijking is zeldzaam, maar recent is gebleken dat veel mensen een lichte verhoogd homocysteine hebben dat ook een vergroot risico op hart- en vaatziekten voorspelt. Het B-vitamine foliumzuur en de vitamines B-6 en B-12 kunnen het homocysteine verlagen. Het zal nog een paar jaar duren voor we zeker weten of verlaging van homocysteine de kans op hart- en vaatziekten verlaagt. Maar we achten de bewijzen voldoende sterk om binnen WCFS te gaan kijken wat het effect van andere voedingsfactoren dan foliumzuur op homocysteine zou kunnen zijn.

Foliumzuur was overigens om een andere reden al interessant. In 1991 toonde een klinische interventiestudie definitief aan dat aanstaande moeders het ontstaan van neuraalbuisdefecten zoals open ruggetjes bij hun baby konden voorkomen door in de periode vóór en rond de bevruchting extra foliumzuur te slikken. In Nederland worden iedere week 5 of 6 van die baby's geboren waarvan er tenminste 3 hadden kunnen worden voorkomen met foliumzuurtabletten die bij elke drogist te koop zijn. Tachtig procent van de vrouwen met plannen om zwanger te worden slikken echter nog steeds geen foliumzuur, en ik vind dat de voorlichting aan deze vrouwen een stuk indringender moet worden om deze catastrofale gebeurtenissen te voorkomen.

## **Antioxidanten**

Het probleem rond de onvervulde beloften speelt wellicht nergens zo sterk als bij de antioxidanten.

De hypothese is aantrekkelijk. In ons lichaam ontstaan door reacties met zuurstof zogenaamde radicalen. Die radicalen tasten het LDL aan, de drager van cholesterol in het bloed, en dat aangetaste LDL loopt sneller vast in de wand van bloedvaten dan gewoon LDL, zodat radicalen dus atherosclerose en bloedvatvernauwing veroorzaken. Radicalen kunnen bovendien mutaties in DNA veroorzaken die wellicht tot kanker leiden. Tegen radicalen bestaat een remedie, want voedingsmiddelen bevatten antioxidanten die radicalen onwerkzaam maken.

Vitamine E is zo'n antioxidant maar ook vitamine C en caroteen, een vorm van vitamine A.

Deze effecten zijn niet alleen aantoonbaar in de reageerbuis, ook epidemiologisch zijn er aanwijzingen voor een relatie tussen consumptie van antioxidant-vitamines en ziekten. Caroteen werd een tijd lang beschouwd als dé verklaring voor de beschermende werking van groenten en fruit tegen kanker. Het was daarom de eerste antioxidant die getest werd in een klinische interventiestudie, bij 30.000 mannen in Finland. Helaas bleek caroteen juist méér kanker te veroorzaken! In dit geval werden dus de conclusies uit epidemiologisch en laboratoriumonderzoek ontkracht door een interventiestudie. Voor vitamine E zijn we nog hoopvol, vooral vanwege epidemiologische aanwijzingen voor een effect tegen het hartinfarct. Uitslagen van klinische interventiestudies met vitamine E komen er binnen een paar jaar.

Intussen onderzoeken wij zelf hoe antioxidanten uit

groenten, fruit, thee en olijfolie worden opgenomen en verspreid in het lichaam. Ook hopen we een meting in bloed te ontwikkelen om het effect van antioxidanten op de gezondheid van mensen te evalueren zonder klinische interventiestudie. Het zal echter de nodige inspanning kosten om zo'n surrogaatmeting te vinden.

### **Visvetzuren**

Aan de bewijsvoering voor het effect van visvetzuren op het hart ontbreekt tot nu toe de sluitsteen, een interventiestudie. Binnen het WCFS willen wij daarom in samenwerking met Professor Schouten van de afdeling Humane Voeding en Epidemiologie van Wageningen UR het effect van visvetzuren op hartritmestoornissen bij hartpatiënten aantonen- of eigenlijk gaan wij proberen het uit te sluiten, want de effectiefste manier om het waarheidsgehalte van een hypothese te onderzoeken is om te proberen hem onderuit te halen. Als wij dit ambitieuze project tot een goed einde kunnen brengen heeft het WCFS mijns inziens ongeacht de uitkomst de waarde van het concept "Technologisch Top Instituut" aangetoond.

### **Voeding en genetica**

Tot slot een paar woorden over genoomonderzoek. Ik heb veel gesproken over "statistische risico's". Die risicobenadering leidt er echter toe dat mensen gezond moeten eten om een ziekte te vermijden die ze misschien nooit krijgen. Het zou mooi zijn als we specifiek dié mensen konden opsporen die baat bij een bepaalde voedingsverandering hebben. Het idee kent u van de hiel-prik voor fenylketonie; daarmee worden baby's opgespoord die niet tegen het aminozuur fenylalanine kunnen. Die baby's krijgen een fenylalanine-vrij dieet.

Fenylketonurie is zeldzaam. Er worden echter steeds meer mutaties ontdekt die een minder ernstig effect hebben maar wel veel vóórkomen. Recent is bijvoorbeeld ontdekt dat 10% van de mensheid een mutatie heeft die problemen veroorzaakt bij het wegwerken van het aminozuur homocysteïne. Vrouwen met die mutatie hebben een verhoogde kans op een baby met neuraalbuisafwijking.

Wij zelf doen onderzoek naar verschillen in gevoeligheid voor het cholesterolverhogend effect van eieren. Dat onderzoek blijkt moeilijker dan we oorspronkelijk dachten, maar toch kun je je afvragen of er over 20 jaar aan de ingang van de receptiezaal een DNA-chiplezer zal staan die vertelt of u wel of geen bitterballen mag eten. Die DNA-lezer is nog een eind weg. Maar het is wel een debat dat moet starten.

Het zijn dit soort maatschappelijke consequenties die de voedingswetenschap tot zo'n boeiend vak maken. Ik hoop dat ik iets van die fascinatie op u heb kunnen overdragen.

## Dankwoord

Ik dank u, meneer de Rector Magnificus en met u de Raad van Bestuur van Wageningen Universiteit en Researchcentrum voor mijn benoeming, die ik als zeer eervol ondervind, zeker in deze voor onze universiteit moeilijke tijden. Ik vertrouw erop dat ik de samenwerking tussen het WCFS en de universiteit tot wederzijds voordeel zal kunnen uitbouwen.

*Hooggeleerde Hautvast, beste Jo,*

Het grootste deel van mijn professionele bestaan heb ik gewerkt onder jouw enthousiaste leiding. Je hebt me de vrijheid gegeven waar ik behoefte aan had, maar waar nodig baande je het pad voor me, en ik kon altijd bij je terecht voor een verstandig en onbaatzuchtig advies. Mijn dank daarvoor, en ik hoop nog lang van je inzichten en mensenkennis te mogen profiteren.

*Hooggeleerde Kok, beste Frans,*

Als hoofd van de afdeling Humane Voeding en Epidemiologie draag jij sinds enige jaren de verantwoordelijkheid voor 80 tot 90 mensen en voor een grote variëteit aan onderwijs en onderzoek, en ik heb bewondering voor de manier waarop je dat doet. De samenwerking tussen jou en mij heeft vanaf het begin goed geklikt, en voor mijn werk bij het WCFS is dat erg belangrijk. Ik verheug me op voortzetting van ons partnership.

*Medewerkers van "Nutepi",*

In de afgelopen 22 jaar hebben we heel wat ups en downs meegemaakt, maar dankzij hard werken en dankzij de bereidheid elkaar te helpen en naar elkaar te luisteren heeft de afdeling succes geboekt en staat Wageningen nu als centrum van voedingsonderzoek op de kaart. Door mijn functie bij WCFS sta ik tegenwoordig iets meer buiten de afdeling dan eerst, maar ik blijf erbij horen en ik denk dat we samen nog veel interessante dingen zullen doen.

*Leden van het Bestuur en de Programmaraad, Focal Points en andere partners en medewerkers van het Wageningen Centre for Food Sciences,*

Toen ik werd uitgenodigd om themaleider voor Voeding en Gezondheid te worden heb ik daar lang over nagedacht, maar ik ben blij dat ik de stap heb gezet. Het opbouwen van zo'n unieke organisatie is een hele klus, maar ik denk dat we iets bijzonders tot stand kunnen brengen. Mijn plezier in het werk bij WCFS wordt voor een belangrijk deel bepaald door mijn team van projectleiders, mensen van hoge kwaliteit die ik zowel als persoon als als wetenschapper waardeer. We zullen er iets moois van maken!

Daarmee ben ik gekomen aan het eind van mijn rede. Ik dank u voor uw aandacht.



## Literatuur

1. Van der Maas PJ, Kramers PGN. Gezondheid en levensverwachting gewogen. In: Anonymous. Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. RIVM, 1997.
2. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol in healthy subjects. *New Engl J Med* 1990;323:439-445.
3. Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Rosner BA, Sampson LA, Hennekens CH. Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women. *Lancet* 1993;341:581-585.
4. British Nutrition Foundation Task Force. Trans fatty acids. London: British Nutrition Foundation, 1995.
5. Katan MB. Exit trans fatty acids [Invited Commentary]. *Lancet* 1995;346:1245-1246.
6. Hulshof PJM, Zock PL, Kosmeijer-Schuil JG, Van de Bovenkamp P, Katan MB. Daling transvetzuren, maar niet in alle grootverbruikproducten. *Voeding* 1998;59, 5:24-27.
7. Willett WC. *Nutritional Epidemiology*. 2nd Ed. New York: Oxford University Press, 1998.
8. Cameron D, Jones IG. John Snow, the Broad Street Pump and Modern Epidemiology. *Int J Epidemiol* 1983;12:393-396.

9. Kromhout D, Bosschieter EB, De Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *New Engl J Med* 1985;312:1205-1209.
10. Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Willett WC. Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *New Engl J Med* 1995;332:977-982.
11. McLennan PL, Bridle TM, Abeywardena MY, Charnock JS. Comparative efficacy of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in modulating ventricular fibrillation threshold in marmoset monkeys. *Am J Clin Nutr* 1993;58:666-669.
12. Racker E., Stoeckenius W. Reconstitution of purple membrane vesicles catalyzing lightdriven proton uptake and adenosine triphosphate formation. *J Biol Chem* 1974;249:662-663.
13. Leaf A, Kang JX. Dietary n-3 fatty acids in the prevention of lethal cardiac arrhythmias. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:4-6.
14. Krause BR, Princen HMG. Lack of predictability of classical animal models for hypolipidemic activity: a good time for mice? *Atherosclerosis* 1998;140:15-24.
15. Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschappen. Detailtabellen Tabel 136. In:Rapport Hoger Onderwijs in Cijfers 1997:98

16. Weusten-van der Wouw MPME, Katan MB, Viani R, Huggett AC, Liardon R, Lund-Larsen PG, Thelle DS, Ahola M, Aro A, Meyboom S, Beynen AC. Identity of the cholesterol-raising factor from boiled coffee and its effects on liver function enzymes. *J Lipid Res* 1994;35:721-733.
17. Zock PL, De Vries JHM, De Fouw NJ, Katan MB. Positional distribution of fatty acids in dietary triglycerides: effects on fasting blood lipoprotein concentrations in humans. *Am J Clin Nutr* 1995;61:48-55.
18. Tijburg LBM, Katan MB. Tea Flavonoids and Cardiovascular Diseases - a Review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1997; 37:771-785.
19. De Roos NM, Schouten G, Katan MB. Consumption of yogurt with *Lactobacillus Acidophilus* L-1 has no effect on blood lipids in healthy humans. *Atherosclerosis* 1997;134:327.
20. De Roos NM, Schouten G, Katan MB. Yogurt enriched with *Lactobacillus Acidophilus* does not lower blood lipids in healthy humans. *Eur J Clin Nutr* 1999;53 (April):xxx-xxx
21. Bellisle F, Diplock AT, Hornstra G, Koletzko B, Roberfroid M, Salminen I, Saris WHM. Functional Food Science in Europe. *Brit J Nutr* 1998;80:S1-S193
22. Sesink A, Termont D, Kleibeuker J, Van der Meer R. Red meat and colon cancer: is heme involved? *Gastroenterology* 1998;114:(Abstract)