

Afscheidsrede van prof.dr. Wija van Staveren van Wageningen Universiteit op 29 april 2004

## **Voeding, levensloop en loopbaan**

Geachte aanwezigen,

Al werd reeds in de Griekse oudheid met fascinatie en grote nauwkeurigheid voedsel bekeken, pas in de laatste twee eeuwen is de mens zijn voeding wetenschappelijk gaan bestuderen. De pioniers op dit gebied constateerden dat het voedselpatroon van de verschillende volkeren weliswaar zeer sterk uiteenliep: van eenzijdig tot zeer gevarieerd en van veganistisch, omnivoor tot bijna volledig carnivoor, maar bij nadere analyse van deze patronen in termen van vetten, koolhydraten, eiwitten en zouten vielen verschillen grotendeels weg. Aan het eind van de 19e eeuw bracht de ontdekking van wat later een vitamine werd genoemd, een doorbraak in het denken over voeding: niet alleen besmet voedsel, maar het ontbreken van een bepaalde stof (vitamine) kon een gevaar zijn voor de volksgezondheid. Vooral in het begin van de 20e eeuw werden in hoog tempo vitamines en hun functie in ons lichaam ontdekt. Het feit dat aan de meeste deficiëntieziekten een enkelvoudig mechanisme ten grondslag ligt en dat deze ziekten een korte latentie tijd hebben, heeft veel bijgedragen aan het succes van de voedingsleer in de vorige eeuw. Bestudering van deficiëntieziekten vond plaats met behulp van een klinisch model, dat wil zeggen ernstige korten leiden tot ziekte en voldoende suppletie zal de ziekte genezen.

In de tweede helft van de 20e eeuw kregen voedingsvraagstukken een andere wending: overvoeding, partiële ondervoeding en voedselveiligheid blijken factoren te zijn die een rol spelen bij het ontstaan van chronische ziekten met een lange latentie tijd, zoals hart en vaatziekten, diabetes mellitus en kanker. Om de relatie voeding en chronische ziekten te bestuderen is het traditionele klinisch model niet toereikend. In tabel 1 staat aangegeven, hoe het paradigma in de 21<sup>e</sup> eeuw verschilt van het paradigma van de klassieke voedingsleer (1,2). Het domein van de voedingswetenschap breidt zich uit met bio-actieve stoffen, voedingssupplementen en “functional foods”. Doelstellingen van onderzoek verschuiven van preventie van deficiëntie- ziekten naar preventie van chronische ziekten. Naast gerichtheid op specifieke stoffen wordt daarbij steeds vaker het totale voedingspatroon in ogenschouw genomen om rekening te kunnen houden met interactie van diverse voedselcomponenten. Voorts moeten doelgroepen nauwkeuriger gekarakteriseerd worden. Uiteindelijk is kennis over de genetische predispositie voor ziekten noodzakelijk om adviezen voor gezonde voeding beter op het individu te kunnen afstemmen. Bij de wetenschappelijke bewijsvoering speelt de epidemiologie een belangrijke rol (2).

Het lijkt dus alsof we de grenzen verleggen in de voedingswetenschap, door de verandering in voedingsvraagstukken. Echter, recentelijk heeft de Amerikaanse voedingskundige Heaney in zijn Mc Collum Lezing 2003, de hedendaagse conventionele methoden van het zoeken naar relaties tussen voeding en gezondheid bekritiseerd (3). Deze kritiek aan de vooravond van mijn afscheid van de Wageningse Universiteit bracht

mij ertoe vandaag met U te bespreken: wat deze kritiek op de voedingswetenschap inhoudt en in hoeverre de kritiek toepasbaar is op het onderzoek naar de betekenis van voeding in de levensloop, dat ik in mijn Wageningse loopbaan heb uitgevoerd. Tenslotte wil ik samenvatten wat de impact van de kritiek zou kunnen zijn voor onderzoek, voedingsbeleid en onderwijs.

### *Heaney's kritiek*

Volgens Heaney worden hedendaagse voedingsproblemen nog zeer frequent met het klinisch model bestudeerd. Er wordt te weinig rekening gehouden met het feit dat nutriënten vele functies hebben. Hij stelt een aanvullend model voor waarin onderscheidt gemaakt wordt tussen index en niet-indexziekten. Een ernstig tekort aan voedingsstoffen leidt tot aantasting van biochemische functies en klinische ziektebeelden, die door Heaney indexziekten worden genoemd. Minder ernstige vormen van tekort, die leiden tot biochemische adaptaties kunnen bijdragen aan meerdere ziektebeelden, meestal chronische ziekten. Deze ziekten worden door Heaney niet-indexziekten genoemd. Voor deze verschillende vormen van deficiëntieziekten heeft Heaney een matrix ontwikkeld, waarin calcium, vitamine D en foliumzuur als voorbeeld zijn opgenomen. Deze matrix wordt hier gebruikt als concept om nutriënten en de relatie met gezondheid en ziekten te bestuderen. In tabel 2a is vitamine D als voorbeeld uit gewerkt. Een ernstig tekort aan vitamine D leidt in de jeugd tot rachitis en op volwassen leeftijd tot osteomalacie (beiden indexziekten). Het daarbij behorende mechanisme is een verminderde absorptie van calcium en fosfor en de latentie tijd hiervan is kort. Bij een minder ernstig tekort zal op den duur osteoporose ontstaan, via overwegend hetzelfde mechanisme. De latentie tijd van osteoporose (geen indexziekte) is lang. Ter voorkoming van osteoporose zouden de aanbevolen hoeveelheden voor vitamine D omhoog moeten. Een lage vitamine D status zou voorts tot een verminderde controle op differentiatie van cellen leiden en daarmee de kwetsbaarheid voor kanker kunnen verhogen. Heaneys' matrix zou dus tot hogere aanbevelingen leiden.

### *Heaney's matrix en voeding in de levensloop*

Als deze kritiek van Heaney op de voedingswetenschap terecht is, dan rijst de vraag of de voorgestelde matrix een goede aanvulling is voor een hedendaagse aanpak van de relatie voeding en gezondheid. Om deze vraag te beantwoorden voor mijn eigen onderzoek heb ik twee longitudinale studies gericht op de voeding in de levensloop tegen het licht gehouden: een studie bij kinderen, die op zeer jonge leeftijd macrobiotisch gevoed zijn en een studie bij ouderen in Europa (SENECA, Survey in Europe on Nutrition and the Elderly, a Concerted Action). Beide studies zijn vanuit een praktijkvraag opgezet en voor beide doelgroepen leefde de veronderstelling, dat tenminste een deel van de groep voedingstekorten zou vertonen vanwege een eenzijdig voedselpatroon of een te geringe inneming van voedsel. Deze veronderstelling past bij het traditionele denkmodel, waarbij als gevolg van voedingstekorten symptomen ontstaan, die door Heaney indexziekten genoemd worden. De symptomen zullen verdwijnen, wanneer de patiënten de aanbevolen hoeveelheden nutriënten tot zich nemen. Van beide studies is niet alleen het vóórkomen van indexziekten onderzocht, maar ook de relatie voeding en chronische ziekten (niet-indexziekten). Ik wil met U nagaan in hoeverre deze combinatie van studies aansluit bij de matrix van Heaney.

### *Macrobiotisch gevoede kinderen*

In de tachtiger jaren werden consultatiebureau artsen geconfronteerd met achterstand in groei bij macrobiotisch gevoede kinderen. Een enkel kind moest zelfs opgenomen worden in een ziekenhuis, vanwege een ernstige klassieke energie-eiwitondervoeding. Een macrobiotische voeding is een bijna veganistische voeding en bestaat voornamelijk uit volkoren graanproducten, peulvruchten, gekookte groente, zeewier, gefermenteerde producten, noten, zaden, soms fruit en af en toe vis. Aan ons werd de vraag gesteld:

- Is het vóórkomen van energie-eiwitondervoeding slechts een incident of komen verschijnselen van ondervoeding in minder ernstige vorm veel algemener voor bij macrobiotisch gevoede kinderen?
- Is het mogelijk om binnen de macrobiotische filosofie aanbevelingen te doen ter verbetering van de voedingstoestand van deze kinderen (4-11).

In tabel 3 zijn de meest belangrijke studies bij macrobiotisch gevoede kinderen kort samengevat. Uit de eerste studie in 1985 onder kinderen van 0 tot 8 jaar oud bleek de groeicurve reeds bij babies van 6 maanden af te wijken van de referentie curve (4). Vervolgens hebben we 50 macrobiotisch gevoede kinderen en 50 omnivoor gevoede kinderen van 4 tot 18 maanden oud in 3 overlappende cohorten 6 maanden lang gevolgd. De resultaten toonden een achterblijven in groei en ontwikkeling, een inadequate status van diverse vitamines en mineralen en klinische verschijnselen van een vitamine D tekort (5,6).

De eerste onderzoeksvraag moesten wij dus bevestigend beantwoorden. De macrobiotisch gevoede kinderen, die met een ernstige energie-eiwitondervoeding in het ziekenhuis waren opgenomen, waren geen incidentele gevallen van ondervoeding. Zij vormden - bij wijze van spreken - een topje van de ijsberg, want minder ernstig vormen van ondervoeding werden in het onderzoek veelvuldig geobserveerd.

Op basis van deze bevindingen hebben we een voedingsadvies geformuleerd, dat zoveel mogelijke paste in de macrobiotische zienswijze. Het gevolg was dat de meeste macrobiotische gezinnen overstapten op een lacto-vegetarische voeding. Wij hebben vervolgens in 1987 en in 1993 onderzocht of er ook inhaalgroei plaats vond. Dit bleek ten dele zo te zijn. Bij meisjes bleek met name melkgebruik een effect te hebben op de inhaalgroei, bij jongens was dit minder duidelijk. Het gebruik van dierlijke producten, zoals melk en vlees blijft echter gering in vergelijking met de controle groep(9). Bij onvoldoende gebruik van deze producten is de inneming van vooral calcium en vitamine B<sub>12</sub> laag. Aangezien bij deze lage inneming van calcium de botdichtheid ook laag kan zijn, onderzochten we in 1995 de botdichtheid van deze groep kinderen. Het bleek dat van deze voorheen macrobiotisch gevoede kinderen de botdichtheid nog steeds veel lager was dan van de controle groep. Dit zal bij deze kinderen die tijdens het onderzoek van 1995 grotendeels in de pubertijd waren, leiden tot een lage piekbotmassa en een verhoogde kans op osteoporose op latere leeftijd (8).

Tenslotte was de vitamine B<sub>12</sub> status bij veel van de macrobiotisch gevoede kinderen nog niet genormaliseerd. De kinderen scoorden lager op een aantal psychologische testen dan de controle groep (10). Aangezien dit geen gecontroleerde interventie studie was, kunnen we niet bewijzen dat er een oorzakelijke relatie bestaat tussen de vitamine B<sub>12</sub> status en cognitieve functies. Zo'n studie is uit ethische overwegingen nu niet meer uitvoerbaar. De sterke indicatie van het verband tussen vitamine B<sub>12</sub> en cognitief functioneren moet voldoende overtuigend zijn om het voedingspatroon aan te passen.

De tweede onderzoeksvraag: "Is het mogelijk om binnen de macrobiotische filosofie aanbevelingen te doen ter verbetering van de voedingstoestand van deze kinderen", moeten we dus ontkennend beantwoorden. We hebben getracht binnen de macrobiotische filosofie adviezen te formuleren, die voldeden aan de voedingnormen van destijds de Voedingsraad (11). Het geadviseerde lacto-vegetarische voedselpatroon, dat een groot deel van de kinderen vervolgens gebruikten, bevatte nog steeds onvoldoende calcium, vitamine B<sub>12</sub> en mogelijk andere voedingsstoffen om de achterstand in ontwikkeling volledig te normaliseren. Misschien was dit laatste ook helemaal niet mogelijk, want het is niet bekend in hoeverre opgelopen tekorten op zeer jonge leeftijd tot blijvende achterstand leiden.

Hoe passen de bevindingen uit dit onderzoeksproject nu in het concept van Heaney. Ik beperk me daarbij tot vitamine B<sub>12</sub> omdat Heaney zelf voor calcium zijn concept heeft uitgewerkt. Vitamine B<sub>12</sub> komt in het lichaam voor in de vorm van actieve co-enzymen en is als zodanig direct betrokken bij de omzetting van foliumzuur (een B vitamine) en aminozuren. Bij een onvoldoende inneming van vitamine B<sub>12</sub> accumuleren stofwisselingsproducten, zoals methylmalonzuur en homocysteïne. Een vitamine B<sub>12</sub> tekort uit zich in snel delende weefsels zoals rode bloedcellen, bloedplaatjes en epitheelcellen van het maagdarmkanaal. Een "secundair" gevolg van B<sub>12</sub> tekort is verminderde beschikbaarheid van foliumzuur, waardoor verstoring van de DNA synthese plaatsvindt. Dit leidt tot anemie – ook wel pernicioze anemie genoemd – , polyneuropatie en aantasting van de zij- en achterstrengen in het ruggenmerg (2). Dit is het traditionele ziektebeeld en zou door Heaney indexziekte genoemd worden.

Het kan jaren duren voordat deze symptomen van een vitamine B<sub>12</sub> tekort als gevolg van een deficiënte voeding optreden. Dit hangt samen met de omvang van de lichaamsvoorraad, de lange biologische halfwaarde tijd en de efficiënte re-absorptie in de darm. Bij de macrobiotische kinderen zagen wij echter reeds bij 6 maanden afwijkingen in het bloedbeeld. De reden hiervan is onder andere, dat de concentraties in de moedermelk (12) erg laag waren en de kinderen geen voorraad hadden. In het algemeen is echter de latentietijd lang.

Lage serum vitamine B<sub>12</sub> concentraties en hoge waarden van methylmalonzuur gaan dikwijls gepaard met geheugenstoornissen. Het mechanisme hierachter is nog niet geheel duidelijk en het duurt lang, voordat dit soort cognitieve stoornissen zich uiten. Deze cognitieve stoornissen zouden door Heaney een niet-indexziekte genoemd worden. De achterstand in cognitieve ontwikkeling, die wij gevonden hebben in 1995 bij de macrobiotisch gevoede kinderen zal niet leiden tot een verhoging van de aanbevolen

hoeveelheid vitamine B<sub>12</sub> voor de hele bevolking. Het onderzoek heeft echter wel duidelijk gemaakt dat voor herstel van tekorten op jeugdige leeftijd een hogere dosis geadviseerd moet worden, dan de huidige aanbeveling voor gezonde kinderen.

Een andere hypothese voor een niet-indexziekte die zich ontwikkelde bij een tekort van vitamine B<sub>12</sub> is osteoporose. Deze hypothese is gebaseerd op het stimuleren van osteoblasten door vitamine B<sub>12</sub>. Osteoblasten zijn cellen, die nieuw bot formeren. De hypothese wordt indirect ondersteund door een aantal bevindingen in de literatuur. Bij het onderzoek met de voorheen macrobiotisch gevoede kinderen vonden wij een relatie tussen de vitamine B<sub>12</sub> status en de botdichtheid na gecontroleerd te hebben voor andere factoren, die zo'n relatie beïnvloeden (11). Deze factoren waren lengte, gewicht, vetvrije massa, leeftijd, pubertijd en calcium inneming. De uitkomst is een verdere ondersteuning van de hypothese, maar dit resultaat geeft niet aan of de relatie oorzakelijk is.

Als we nu kijken naar tabel 2b, dan zien we dat het onderzoek past in de matrix van Heaney. Alvorens hier verder op in te gaan, zou ik met U het onderzoek bij ouderen in Europa willen bespreken. In deze studie zijn wij namelijk ook geconfronteerd met vitamine B<sub>12</sub> tekorten.

#### *Ouderen in Europa: de SENECA studie*

Ondervoeding komt op zeer hoge leeftijd vaker voor dan bij jongere volwassenen. Afhankelijk van de methode waarop ondervoeding gediagnosticeerd wordt schat men dat verschijnselen van ondervoeding bij ongeveer 10 % van de zelfstandig wonende ouderen (> 70 jaar) voorkomt. Dit percentage kan oplopen tot 40% en hoger bij ouderen, die in instellingen wonen (13). In de tachtiger jaren verwachtten wij bij ouderen in Europa een grote diversiteit in voedingspatronen, leefstijl en gezondheid. Om de variatie in voedselpatronen in samenhang met leefstijl en gezondheid te bestuderen, hebben wij een studie opgezet, waarbij data zijn verzameld in 19 centra in 12 Europese landen (14). In vervolgonderzoek is deze variatie in relatie gebracht met veranderingen in functionaliteit, ziekte en sterfte (15,16). Een kenmerkend verschil met het project bij de macrobiotisch gevoede kinderen is, dat we in deze studie bij ouderen niet alleen naar tekorten in de voeding hebben gekeken. Een belangrijk doel was ook factoren in de voeding en leefstijl met een gunstig effect op gezondheid, functionaliteit en overleven op te sporen. Het kader geeft een samenvatting van de karakteristieken van het onderzoeksontwerp en figuur 1 geeft de centra in Europa aan die in drie studies hebben meegedaan: de basis studie, de vervolg studie en de finale. De resultaten uit de eerste studie toonden de verwachte grote variatie in voeding, leefstijl en gezondheid. Wij vonden op overtuigende wijze dat niet roken, lichaamsbeweging en een gezonde voeding alle drie apart en –in sterkere mate – gezamenlijk een positief effect hebben op overleven (16). Gezonde voeding is gedefinieerd als een mediterrane voeding waarin plantaardig voedsel een belangrijke plaats inneemt naast (magere) melkproducten, vis en vlees (17). Dit effect hebben we ook voor andere gezondheidsindicatoren, zoals functionaliteit vastgesteld. In deze lezing – waarin we de toepasbaarheid van het concept van Heaney nader analyseren – moeten we ook het vóórkomen van ondervoeding in de SENECA studie bestuderen. De term ondervoeding wordt gebruikt voor veel symptomen van (metabole-) voedingsziekten, maar ik zal me beperken tot:

- gewichtsverlies;
- weinig eten en tekorten in de voeding;
- de vitamine B<sub>12</sub> status.

Bij aanvang van de studie zijn de SENECA deelnemers een relatief gezonde groep zeventigers. In de loop van 10 jaar heeft echter 23% van de mannen en 27 % van de vrouwen meer dan 5 kg aan gewicht verloren (18). Gewichtsverlies duidt veelal op een lage energie inneming. Wanneer deze inneming daalt tot minder dan 1500 kcal of 6.3 MJ per dag, is het moeilijk om voldoende essentiële voedingsstoffen in te nemen (19). In de eerste SENECA studie rapporteerde ruim 9 % van de mannen en bijna 28 % van de vrouwen een inneming lager dan 1500 Kcal per dag (14). Verdere analyse signaleerde dat ongeveer een kwart van de mannen en de helft van de vrouwen een inadequate inneming hadden van tenminste één nutriënt. Uit de bloedparameters blijkt dat vooral de vitamine D en vitamine B<sub>12</sub> status van de SENECA deelnemers zorgelijk waren (20,21).

Een mild vitamine B<sub>12</sub> tekort kwam voor onder bijna 24 % van het Nederlandse SENECA cohort. Bij ouderen is vitamine B<sub>12</sub> tekort vooral een absorptie probleem. Echter in de SENECA studie konden bekende oorzaken zoals atrofische gastritis en vitamine B<sub>12</sub> tekort in de voeding nog geen 30% van de lage waarden verklaren.(22). Dit resultaat heeft geleid tot verdere vragen omtrent het metabolisme van vitamine B<sub>12</sub> bij ouderen, de biologische beschikbaarheid van vitamine B<sub>12</sub> in de diverse voedingsmiddelen en de klinische relevantie van de gebruikte indicatoren voor de vitamine B<sub>12</sub> status. Vragen waar we een antwoord op moeten hebben voordat we het concept van Heaney volledig kunnen invullen voor dit vitamine. Zover zijn we helaas nog niet, maar er zijn wel een aantal punten die goed op het concept aansluiten.

Met betrekking tot de cognitieve stoornissen als gevolg van een vitamine B<sub>12</sub> tekort, lijken de eerste resultaten het onderzoek uit het project bij macrobiotisch gevoede kinderen te ondersteunen. In een vooronderzoek met vitamine B<sub>12</sub> suppletie in de vorm van injecties bij ouderen met een mild tekort zagen we het geheugen verbeteren (23). Gezien de slechte absorptie kan alleen met injecties of oraal met zeer hoge doses (tenminste het honderdvoudige van de aanbeveling) de status en daardoor hopelijk ook de cognitieve functie verbeteren (24).

De relatie vitamine B<sub>12</sub> status en botdichtheid werd in een onderzoek waaraan 143 vrouwen en 51 mannen deelnamen wel bij de vrouwen, maar niet bij de mannen bevestigd (25). In een studie in samenwerking met Lips (de LASA studie) bij bijna 1300 mannen en vrouwen zagen we eveneens een verband met het vitamine B<sub>12</sub> metabooliet homocysteïne (26).

Het is duidelijk dat een gecontroleerde interventiestudie vereist is, om deze relatie op te helderen om de matrix verder in te vullen. Gezien mijn afscheid moet ik echter de balans opmaken.

*Een loopbaan van meer dan 30 jaar bij de Wageningen Universiteit is te kort om de betekenis van zelfs maar een klein facet van voeding in de levensloop op te helderen, zoals bijvoorbeeld effecten van vitamine B<sub>12</sub> tekort.*

Met de uitspraak dat “een loopbaan van meer dan 30 jaar tekort is” wordt eigenlijk al een moeilijk punt van het concept van Heaney aangegeven. Langdurig onderzoek bij voorkeur onder meer dan één generatie is gewenst om uitspraken te kunnen doen over het vóórkomen van “niet-indexziekten”.

Als we de matrix verder in ogenschouw nemen blijkt dat deze toepasbaar is voor reeds uitgevoerd onderzoek en ook nuttig voor vervolgt onderzoek kan zijn, waarbij vooral de volgende punten belangrijk zijn:

- Erkennen dat één voedingsstof meerdere functies heeft, die direct of indirect stoornissen kunnen veroorzaken. Dit kan behalve tot acute deficientie ziekten of indexziekten ook tot chronische of niet index-ziekten leiden.
- Rekening houden met interactie van voedings- en andere bio-actieve stoffen. Dit houdt in dat naast het bestuderen van specifieke voedselcomponenten ook de plaats van deze componenten binnen voedselpatronen onderzocht moet worden.
- Zoals boven reeds aangegeven het bestuderen van lange termijn effecten van consumptie van marginale (net niet genoeg) hoeveelheden voedingsstoffen.

De kritische noten van Heaney zijn misschien minder vernieuwend dan de uitgebreide discussie die hierop volgde via een speciale website mij deden veronderstellen. Zijn concept legt wel de vinger op wetenschappelijke en beleidsconsequenties die een nadere beschouwing waard zijn.

### *Wetenschap en beleid*

De *wetenschappelijke* consequenties betreffen de consensus die er bestaat over de mate van bewijsvoering van verschillende onderzoeksontwerpen (tabel 4) (27). Dit lijstje brengt de voedingskundige in verlegenheid, want langdurig gecontroleerde interventie studies om de relatie voeding en chronische ziekte te onderbouwen, zijn veelal niet aanwezig, omdat praktische en ethische barrières zulk onderzoek verhinderen.

Observationele prospectieve studies, zoals de SENECA studie, kunnen relaties tussen voeding en chronische ziekten detecteren, maar kunnen niet hard maken of voeding een oorzakelijk factor is. De waarschijnlijkheid van een oorzakelijk verband kan vergroot worden door na te gaan in welke mate een dergelijk verband biologisch plausibel is. In een recent rapport van de WHO over de effecten van leefstijl, waaronder voeding, op chronische ziekten, wordt hier ruimschoots aandacht aan gegeven (28). We kunnen er echter niet omheen dat ook in Nederland er gezaghebbende organisaties zijn, die alleen evidentie overnemen uit gecontroleerde voedingsproeven.

In zijn inaugurele rede heeft Pieter van 't Veer (29) er op gewezen, dat we bijvoorbeeld resultaten uit langdurige cohort studies zouden kunnen ijken op resultaten uit gecontroleerde interventie studies. Ik zou ook het omgekeerde willen vaststellen.

Resultaten uit gecontroleerde interventie studies moeten niet tegengesproken worden door goed uitgevoerde langdurige cohort studies. Immers korte termijn resultaten zijn niet hetzelfde als lange termijn resultaten. Het niet onderkennen van deze verschillen is één van de zwaarste kritiekpunten van Heaney. Er zijn meerdere grote cohortstudies, die decennia lang voeding en gezondheid van groepen mensen volgen in de tijd. In eigen land bijvoorbeeld de Zutphen studie, die zich in eerste instantie op de relatie voeding en

hart en vaatziekten richt (30). In Europa vanuit WHO/IARC de EPIC studie (31), in eerste instantie gericht op voeding en kanker (31). Voor beide onderzoeken geldt dat de data ook geschikt zijn voor het onderzoeken van relaties tussen voeding en andere ziekten. In Amerika bestaan er diverse grote cohort studies. Bekend zijn bijvoorbeeld de “Nurses Health” en de “Health Professionals study”, dus studies bij mensen met een beroep in de gezondheidszorg (32). Resultaten uit deze studies zouden heel goed - als ijking - naast data uit korte interventie studies gelegd kunnen worden. Daar waar mogelijk kan de betekenis van korte termijn bevindingen voor de lange termijn nagegaan worden. De financiering van deze lang lopende cohort studies blijkt echter een groot probleem te zijn.

De toepassing van het concept van Heaney op onderzoek dat ten grondslag ligt aan *voedingsbeleid* is dan ook problematisch. Beleid wordt uitgestippeld voor 4 jaar. Kosten en tijd maken dat het selecteren en prioriteren van onderzoeksvragen uitermate belangrijk zijn, maar dikwijls door “acute politieke vragen” bepaald worden. Dat is ongunstig voor onderzoek dat een lange termijn vereist. Implementatie van resultaten is een ander belangrijk punt. Wij weten dat implementatie nooit kan wachten op volledig bewijs. Het is echter niet altijd duidelijk wanneer voordelen opwegen tegen risico's van implementatie. De vraag is dan hoeveel meer wetenschappelijke onderbouwing hebben we nog nodig?

In de Verenigde Staten is men in het algemeen sneller dan in Nederland met het omzetten van resultaten uit wetenschappelijk onderzoek naar beleid voor de praktijk. Ik ben er geen voorstander van om dit klakkeloos als voorbeeld over te nemen. Voor de voedingsvoorlichting aan ouderen heeft deze werkwijze mij overigens wel een heel mooi handvat gegeven. De Amerikaanse voedselpiramide voor ouderen (boven de 70 jaar) (fig 2) is een model voor voedingsadviezen, dat grotendeels door Nederlands en Europees voedingsonderzoek ondersteund wordt (33). De weergegeven voedingsmiddelengroepen en de verhouding daartussen weerspiegelen het eerder genoemde mediterrane voedingspatroon. De basis: gebruik van 8 glazen vocht is ook een aandachtspunt voor de Nederlandse omgeving. Het gebruik van zoveel vocht bleek zowel bij een deel van de SENECA populatie als bij verpleeghuisbewoners een probleem te zijn (34). Het discussie punt komt bij het vlaggetje bovenop. Wij gaan er niet vanuit dat er voor een groot deel van de ouderen populatie een calcium supplement gewenst is. Het onderzoek laat tot op heden zien dat er gemiddeld in Nederland voldoende melk gebruikt wordt, ook door ouderen. (Blauw, niet gepubliceerde gegevens). Wij zijn voorstander van het gebruik van een Vitamine D supplement of van extra vitamine D via verrijkte producten. Voor vitamine B<sub>12</sub> suppletie aan alle ouderen boven de 70 jaar is er echter nog te weinig wetenschappelijke onderbouwing. Er zijn veel ouderen met een mild vitamine B<sub>12</sub> tekort. Deze ouderen hebben echter grotendeels absorptie problemen. Een aanbeveling volgens deze piramide van 2,5 mcg is te weinig om het tekort op te heffen. Ongunstige gevolgen van hoge doses B<sub>12</sub> op de korte termijn zijn in studies niet waargenomen. Het is echter onbekend of op de lange termijn een dergelijke hoge suppletie - ook als preventie aan degenen die niet vitamine B<sub>12</sub> deficiënt zijn - negatieve bijwerkingen kan hebben. Hier is dus een tekort aan wetenschappelijke bewijsvoering. Er moet verder onderzoek



uitgevoerd worden ter verkrijging van deze informatie, die zeer relevant is voor het verbeteren van zowel de cognitieve als lichamelijke functionaliteit van ouderen.

Tenslotte de vraag wat is de betekenis van de besproken concepten en het besproken voedingsonderzoek voor het *onderwijs*. Als eerste moet gesteld worden dat naast een twintigtal AIO's, generaties studenten voeding en gezondheid en in kleinere aantallen studenten van andere richtingen en van de HBO opleiding diëtetiek binnen de hier besproken projecten hun afstudeervak hebben gedaan. Bij elkaar zullen dit ruim 100 studenten zijn. Hun bijdrage aan dit onderzoek heeft geresulteerd in een win-win effect en blijkt van onschatbare waarde ook voor onderwijs. Gebruik van een matrix, zoals die van Heany, stimuleert het zoeken, het stellen van de goede onderzoeksvragen en niet te gauw tevreden zijn met antwoorden. Belangrijk daarbij zijn ook andere concepten die aan het onderzoek ten grondslag liggen: zowel voor het project bij macrobiotisch gevoede kinderen als bij de ouderen hebben we gekozen voor een multidisciplinaire benadering: de Wageningse aanpak. Deze term is jaren geleden door Clive West geïntroduceerd. De aanpak is tot nu toe succesvol voor zowel het onderzoek als het onderwijs in de voedingsleer. In de onderzoeken die ik met U besproken heb, en in het onderwijs aan studenten voeding en gezondheid zijn ook medisch specialisten betrokken. Wij kunnen niet zonder dit specialisme. We zijn echter eigenwijs genoeg om te stellen dat een medicus ook onderwijs nodig heeft in de voedingsleer. In het medisch onderwijscurriculum neemt voedingsleer echter een zeer bescheiden plaats in. Door medische studenten wordt de Wageningse aanpak nog al eens te wetenschappelijk genoemd. De complexiteit van voedingsonderzoek en de lange termijn effecten liggen daar waarschijnlijk aan ten grondslag. Lange termijneffecten bestuderen en in de praktijk korte tijd beschikbaar per patiënt voor artsen is ook moeilijk met elkaar te rijmen. Samenwerking is daarom noodzakelijk. Een goede samenwerking tussen docenten van de universiteit van Wageningen en de medische faculteiten bestaat bijvoorbeeld al lang, maar het verder uitwerken hiervan is te adviseren. Een gemeenschappelijk keuzeblok of zelfs Master of Science in klinische voeding zou medische en voedingskundige studenten bij elkaar kunnen brengen. Een dergelijke samenwerking in de opleiding biedt perspectieven voor voortzetting in de beroepspraktijk. Mede door de vergrijzing ligt het in de verwachting dat het aantal chronische zieken in de toekomst sterk zal toenemen. Chronische ziekten hebben veelal een multifactoriële achtergrond en voeding speelt daarbij een belangrijke rol. Wanneer artsen geen wetenschappelijk inzicht hebben in deze achtergrond, dan zullen zij patiënten geen goed voedingsadvies geven en deze patiënten ook niet tijdig doorverwijzen naar de diëtist. De weg naar het alternatieve circuit ligt dan open, met niet te voorziene gevolgen voor voeding en gezondheid in de levensloop van groepen patiënten, en soms ook voor de loopbaan van een voedingskundige.

## Dankwoord

Wanneer we uitgaan van het feit dat wetenschap zowel onderzoek als onderwijs omvat dan is het duidelijk dat ik afscheid neem op een moment dat de ingezette lijn op geen van de twee fronten afgerond is. Maar al stopt mijn loopbaan in onderzoek en onderwijs over voeding in de levensloop, ik laat het achter in goede handen. Het onderzoek heeft altijd

veel draagvlak gehad in de leerstoelgroep van voorheen Jo Hautvast en nu Frans Kok. De samenwerking met Lisette de Groot is uniek en zeer vruchtbaar gebleken. Lisette dank voor de vriendschap. Ik weet dat bij jou onderzoek en onderwijs in goede handen is. Je hebt een goed draagvlak gevonden binnen de leerstoel van Frans Kok, en de lijnen naar de twee andere leerstoelgroepen van onze afdeling zullen dit onderdeel van de voedingsleer verdere verdiepinggeven.

Het Bestuur van de Wageningen Universiteit dank ik voor het vertrouwen dat zij mij gegeven hebben om deze onderzoekslijn op te zetten en uit te werken. De Nederlandse Zuivel organisatie heeft de leerstoel financieel mogelijk gemaakt. De loyaliteit en gerichtheid op wetenschappelijke argumenten bij het kiezen van onderzoeksonderwerpen heb ik zeer gewaardeerd. Theo Ockhuizen en Gert Jan Hiddink hartelijk dank ook voor het mogelijk maken van het symposium vandaag.

Jo Hautvast, laatst hebben we het nog eens gememoreerd: als jij niet gezegd had dat ik moest gaan promoveren, dan stond ik hier zeker niet. Het doel van de leerstoel zou vooral zijn dat wij goed te eten zouden krijgen als we naar een verzorgingscentrum moeten. Zoals je vandaag hebt gehoord en misschien gezien op de posters: ik heb mijn best gedaan.

Frans Kok, collegae van de vakgroep: heel veel dank voor de goede tijd die ik gehad heb. Iedereen zal begrijpen dat ik hierbij met name de groep diëtisten wil noemen waar ik zoveel hartelijkheid van heb ondervonden. Ik weet ook dat een ander lijntje van mijn onderzoek: het voedselconsumptie onderzoek in goede handen is bij Jeanne de Vries in samenwerking met jullie allen. Bij voedselconsumptieonderzoek speelt de VCP en NEVO een belangrijke rol. Karin Hulshof van TNO ik vind dat ik jouw naam moet noemen, omdat het voorzitterschap van deze commissies zo plezierig was met jou als secretaris en dankzij jouw kunde en kennis van de onderwerpen.

AIO's en vele afstudeerders jullie aanwezigheid geeft het werken op de universiteit altijd weer een verrassende en heel vaak ook verfrissende atmosfeer. Als ik iets lees over een stoffige universiteit dan denk ik altijd: zijn er geen studenten, laten die zich niet horen of wordt er niet naar geluisterd? Vooral met mijn AIO's heb ik 4 jaar lang intensief contact gehad en daardoor ontstaan bijzondere banden. Ik dank jullie voor je enorme bijdrage aan onderzoek en onderwijs en het doorzetten ondanks de gebruikelijke tegenslagen bij onderzoek.

Helaas kan ik niet iedereen noemen met wie ik samengewerkt heb. Een paar namen kan ik echt niet achterwege laten:

Willibrord Hoefnagels van de afdeling Geriatrie UMC Nijmegen: direct bij de aanvang van de leerstoel ben ik naar jou toegestapt. Je betrokkenheid bij het onderwerp en je heldere denktrant, heeft ons bij onze diverse gezamenlijke projecten bijzonder veel steun gegeven.

Chris van Weel en Jaap van Binsbergen het spanningsveld voeding (lange termijn effecten) en huisarts (korte tijd voor de patient) speelt zeker in onze gezamenlijke

projecten. Het is een echte uitdaging en grote stimulans om samen met jullie en andere betrokkenen naar oplossingen te zoeken. Jaap, ons gezamenlijk streven “meer voedingskennis bij huisartsen” moet dat handen en voeten geven.

Voedingsproblemen van ouderen hebben overeenkomst met die van kinderen. In de afgelopen dertig jaar heb ik veel geleerd van kinderartsen Henk Visser, John Fernandes en Jules Tolboom: dank voor de boeiende samenwerking.

Not in the least I would like to thank the SENECA Investigators, a number are here or have been here today. I am happy our work will be continued with Lisette de Groot and coordinator Daan Kromhout. We were like a family. Also the speakers in the Masterclass and the symposium: Johanna Dwyer, John Morley, Marc Wahlqvist, Ronenn Roubenoff, Robert Clarke and my Dutch colleagues: many thanks for your contribution.

Ik zal mijn werk bij het UMC Utrecht nog even doorzetten dus Rick Grobbee, ik neem nog geen afscheid.

Tenslotte zijn mijn jaren bij de universiteit in Wageningen onlosmakelijk verbonden met zingen op Woensdagavond bij Vadae Voce. De dirigent, organist van onze universiteit, Simon Marbus, wil ik danken voor de muzikale inspannende ontspanning gedurende al die jaren.

Ik heb gezegd

<b>Tabel 1 Paradigma van de voedingswetenschap: klassiek, uitbreidingen in de 21<sup>e</sup> eeuw en daarnaast de visie van Heany (2003)</b>			
	Klassiek (1)	Uitbreiding in de 20 <sup>e</sup> en 21 <sup>e</sup> eeuw (2)	Heaney (2003) (3)
Domein wetenschap	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Essentiële voedingsstoffen (<math>\pm 50</math>);</li> <li>- Biologische effecten;</li> <li>- Adequate inneming via voedsel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Essentiële voedingsstoffen en bio-actieve voedselcomponenten;</li> <li>- Biologische effecten;</li> <li>- Adequate inneming via voedsel, supplementen en “functional foods”</li> <li>- Vermijden toxische niveaus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Onderscheid primaire en secundaire biologische effecten</li> </ul>
Basis voor aanbeveling voedingsstof	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Preventie van deficiëntie ziekten (index ziekten)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Idem, maar ook preventie van chronische ziekten (optimale gezondheid)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Idem en preventie van “niet-index ziekten”</li> </ul>
Factoren betrokken bij aanbeveling	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leeftijd, geslacht, lichamelijke activiteit, lichaamsgewicht</li> <li>- Gericht op groepen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Idem en</li> <li>- Ethniciteit</li> <li>- erfelijkheid</li> <li>- genetische predispositie voor ziekte gericht op groepen met afleidingen voor het individu</li> <li>- voedselpatronen</li> <li>- leeftijd en omgeving</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Idem</li> </ul>
Wetenschappelijke basis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Klinisch “depletie-repletie” model</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Epidemiologie: Meta-analyses en RCT geven best onderbouwde bewijsvoering</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lange termijn-effecten in diverse modellen verdisconteren</li> </ul>

**Tabel 2 Voorbeeld van het concept van Heaney voor de aanbeveling vit D (3); en uitwerking voor vitamine B12 op basis van ons onderzoek (10,11,22-26)**

Nutrient	a) vitamine D		b) vitamine B12	
	Index ziekte	Niet-indexziekte	Index ziekte	Niet-indexziekte
deficiëntie	Rachitis osteomalacie	a)osteoporose b)oncogenese	a) megaloblastische anemie b) poli-neuropathie	a) cognitieve stoornis b) botfractuur
mechanisme	Verminderde absorptie Ca en P	a) zie index ziekte b) verminderde controle cel differentiatie	a)blokkade beschikbaar foliumzuur; verstoring DNA synthese; pernicieuze anemie b)demyelinisatie van perifere zenuwen	a) nog niet geheel bekend b) osteoblastenstimulans
Latentietijd	kort	lang	lang	lang
aanbeveling	5-7,5 mcg VS 10- 15mcg NL	> index	2,8mcg NL	= index of het veelvoudige?

Tabel 3 Belangrijke publicaties van het 'Project Macrobiotisch gevoede kinderen'

Studie <sup>1</sup>	Jaartal uitvoering	Vraagstelling	Populatie	Design	Resultaat
4. Dagnelie et al. 1989	1985	Op welke leeftijd stagneert de groei	0-8 j. 243 kinderen 173 gezinnen	Cross-sectioneel	Vanaf 4 mnd stagneert groei
5. Dagnelie et al. 1989	1985-1986	Relatie voedselconsumptie met: - groei en ontwikkeling - voedingstoestand	4 – 18 maanden 50 kinderen per cohort macrobiotisch en controle	Mixed long overlappende cohorten	- stagnatie in groei en ontwikkeling - inadequate status van vit B2, B12, vit D en Ca en P - klinische verschijnselen vit D
6. Smeets et al. 1992	1987	Vindt inhaalgroei plaats (herh. Studie 1985 na advies)	1-9 j. n= 94	Semi-longitudinaal	Ten dele inhaalgroei, vooral bij hoger vet-gebruik
7. Dagnelie et al.	1993	Vindt inhaalgroei plaats?	7-16 j. n= 102 (vr.) n= 107 (m.)	Longitudinaal	- ten dele inhaal groei - effect van zuivelproducten bij meisjes
8. Parson et al. 1997	1995	Macrobiotische voeding en botdichtheid	9-15 j. n= macrob. 50 (vr.) 43 (m.) n = controle 42 (vr.) 60 (m.)	Longitudinaal	Lagere piek botmassa in macrob. gevoede kinderen
9. Dusseldorp et al 99		Vit B12 Status	Als boven	Als boven	- status verbetert, maar functies zijn niet volledig hersteld - effect B12 botdichtheid
10. Louwman 2000	1996	Rel. B12 status cognitieve functie	N= macrob. 48 N= controle 24	Lab studie	negatief effect van lage B12 status op cognitie
11. Dhonukse	2004				

<sup>1</sup> beperkt aantal publicaties genoemd

## Kader

### Omschrijving van de Seneca-studie: Study in Europe on Nutrition and the Elderly, a Concerted Action

*Doel:* Inventariseren van voedingsgewoonten, voedings- en gezondheidstoestand van ouderen woonachtig in diverse steden in Europa. Het onderzoeken van de relatie tussen voeding en leefstijl enerzijds met functionaliteit, ziekte en sterfte anderzijds.

*Jaar van onderzoek:* 1988/1989 (eerste onderzoek), vervolgonderzoek in 1993/1994 en de finale in 1998/1999.

*Onderzoekscentra en deelnemers:*

19 steden in 12 Europese landen.

In 9 centra is alleen de eerste studie verricht met deelnemers uit de geboortecohorten 1913-1914.

In 10 centra kwamen de deelnemers uit de cohorten 1913-1918, deze centra hebben ook deelgenomen aan de vervolgstudies. Van één centrum waren de aantallen te gering. Op bijgaande plattegrond staan de 9 centra aangegeven.

De steekproef is getrokken uit de bevolkingsregisters van de steden: random en gestratificeerd naar leeftijd en geslacht.

Uitsluitingscriteria zijn: psycho-geriatrische patiënten in verpleeghuizen, mensen die de taal van het land niet spreken en mensen die niet in staat zijn de vragen uit de enquête te beantwoorden.

In totaal hebben 2586 mensen deelgenomen aan het eerste onderzoek: 1282 mannen en 1304 vrouwen.

*Verzamelde gegevens in de eerste studie:*

- een algemene vragenlijst met vragen naar sociaal-demografische gegevens, voedingsgewoonten, levensstijl en gezondheid;
- voedselconsumptie-onderzoek met behulp van een aangepaste dietary history-methode;

- antropometrie;
- biochemie: vitamine A,D,E,B6,B12, foliumzuur en caroteen;  
lipiden;  
albumine en hemoglobine en hematocriet;
- non-responders vragenlijst.

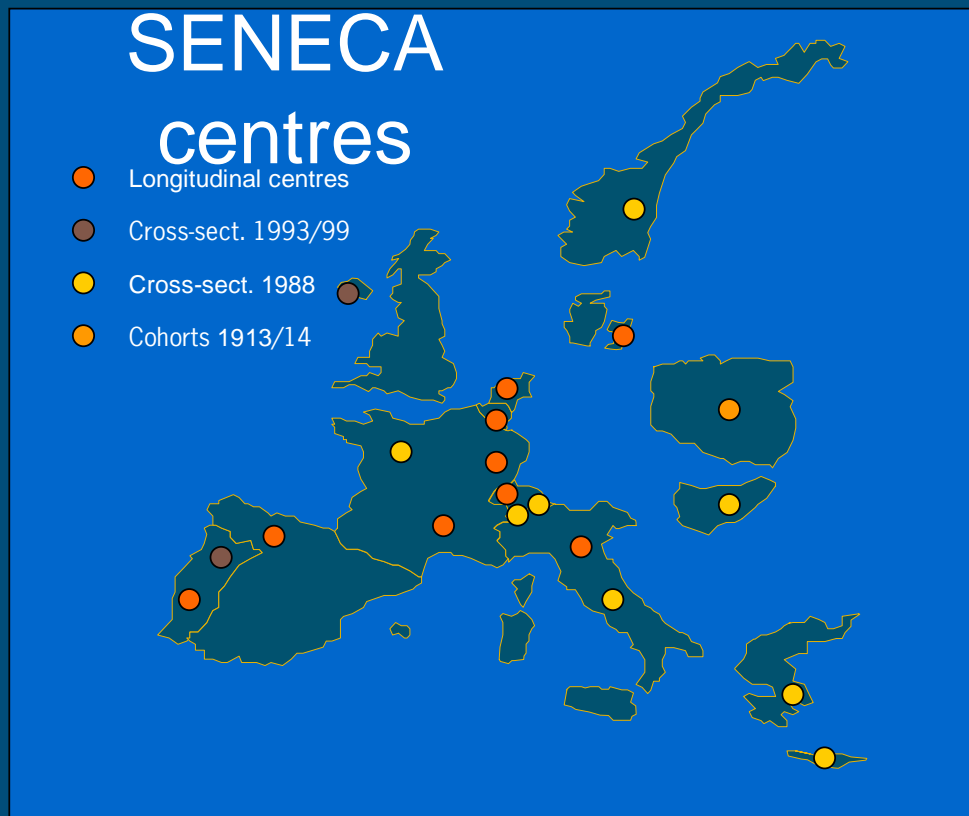
*Verzamelde gegevens in de finale studie:*

- algemene vragenlijst (korter dan in de basisstudie)

- testen voor geestelijk en lichamelijk functioneren (MMSE, GDS, PPT)
- voedingsscreeningslijst (MNA)
- kwaliteit van leven-vragenlijst
- eetlijst, geur en smaakvragenlijst
- non-respondersvragenlijst

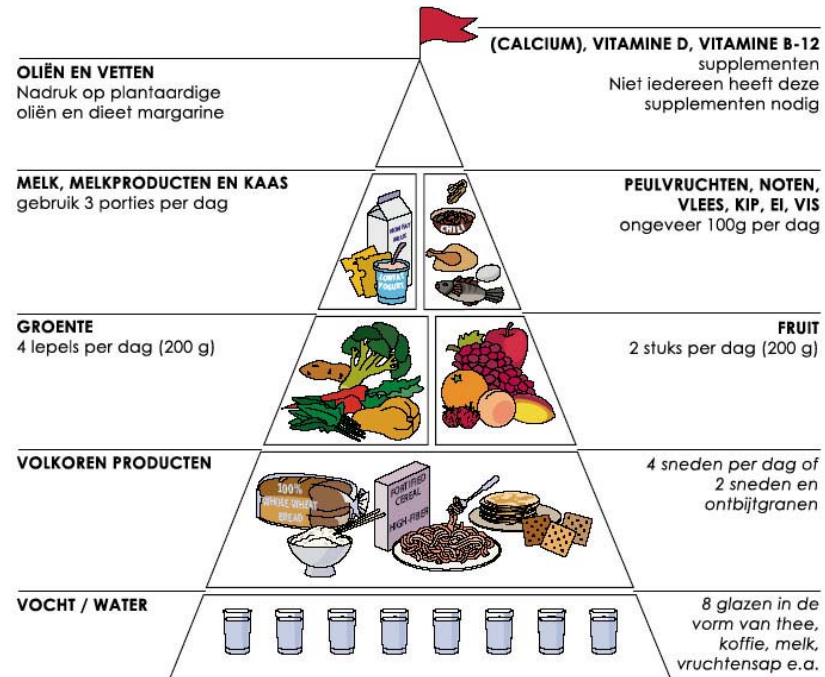


Figuur 1



Figuur 2

## Voedsel Piramide voor ouderen



© Copyright 2002 Tufts University

Tabel 4 Indeling onderzoek naar mate van betrouwbaarheid (evidence based)

Niveau	Bewijs <i>Onderzoek waarin therapeutische of preventies worden geëvalueerd</i>
A 1	Meta-analyse die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreft, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken eenduidig zijn.
A2	Gerandomiseerd klinische trial van goede kwaliteit (dubbelblind, gecontroleerd) en omvang.
B	Gerandomiseerd klinische trial van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd onderzoek, cohort onderzoek, patiënt-controle onderzoek).
C	Niet-vergelijkend onderzoek.
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld werkgroepleden

Ref. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Richtlijnontwikkeling binnen het kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Handleiding voor werkgroepleden. Utrecht 2000.