

Voeding en epidemiologie: kijken, ijken, en vergelijken.

Voeding en epidemiologie: kijken, ijken en vergelijken.

Door Prof. Dr. Ir. Pieter van 't Veer

Inaugurele rede uitgesproken door prof. Dr. Ir. P. van 't Veer bij aanvaarding van het ambt van hoogleraar in Voeding en Epidemiologie op 15 januari 2004.

Voeding en epidemiologie: kijken, ijken, en vergelijken.

Mijnheer de Rector Magnificus, Dames en Heren,

In 2001 is in de Verenigde Staten de SELECT-studie van start gegaan¹. In totaal zullen ruim 32,000 mannen aan deze studie deelnemen. Hun gezondheid wordt gedurende tenminste 7 jaar nauwlettend gevolgd. De vraag is of de voedingsstoffen selenium en vitamine E helpen om prostaatkanker te voorkomen.

Het betreft hier een interventie onderzoek. Vier groepen van elk 8000 mannen krijgen tijdens het onderzoek extra selenium, vitamine E, beide, of een placebo toegewezen, allocatie. Welke voedingsstof een deelnemer krijgt wordt bepaald door loting, randomisatie. Ook weten de deelnemers niet wie welke voedingsstof krijgt, blinding. Pas aan het eind van de studie wordt de blinding opgeheven en zal het optreden van prostaatkanker tussen de groepen worden vergeleken.

Een epidemiologische studie als SELECT vormt de apotheose van een lange lijn van onderzoek. Hiermee wordt het definitieve antwoord verkregen op een belangrijke vraag. Dit is mogelijk omdat door de randomisatie de vier groepen zeer vergelijkbaar zullen zijn. De allocatie in groepen zorgt dat de aard en hoeveelheid van de extra voedingsstoffen nauwkeurig bekend is. De blinding zorgt dat de objectiviteit is gewaarborgd. De omvang is precies voldoende om de onderzoeksvraag met stelligheid te kunnen beantwoorden. Hierdoor wordt het finale oordeel verkregen.

In de praktijk is zo'n langdurige interventiestudie met ziekte als uitkomstmaat veelal niet uitvoerbaar. Meestal gaat het niet om een of twee afzonderlijke voedingsstoffen maar om een heel pakket aan voedingsmiddelen. Toch willen we weten wat voedsel en voedingsstoffen betekenen voor de gezondheid. De epidemiologie heeft daarvoor een breed scala aan onderzoeksmethoden ter beschikking. De interventiestudie vormt daarbij de maatstaf om andere vormen van epidemiologisch onderzoek tegen af te zetten, te ijken. In plaats van randomiseren kiezen mensen hun voedingsgewoonten zelf. In plaats van blinderen en alloceren, zal de epidemioloog de voedingsgewoonten juist nauwkeurig moeten observeren, kijken. En ondanks deze verschillen, zullen we de gezondheid van de groepen eerlijk willen vergelijken.

Vandaar de titel van mijn rede: kijken naar voedingsgewoonten, ijken van methoden, en vergelijken van gezondheid.

Inhoudsopgave

In mijn betoog zal ik deze aspecten illustreren vanuit mijn leeropdracht: voeding en epidemiologie.

Eerst zal ik schetsen hoe het vakgebied zich heeft ontwikkeld, welke vormen van onderzoek gangbaar zijn en welke knelpunten we daarin tegenkomen.

Dan zal ik ingaan op de wijze waarop het vakgebied de mogelijkheden van nieuwe technologieën uit de moleculaire biologie kan benutten. Ik maak daarbij onderscheid in epidemiologie en genetics, het onveranderlijke DNA, en epidemiologie en genomics, de veranderlijke expressie van het DNA, waarover we nog slechts kunnen speculeren.

Daarna zal ik ingaan op de betekenis van epidemiologie voor preventie van ziekte en de volksgezondheid. Ik sluit af met een korte nabeschuiving en een dankwoord.

Voeding en epidemiologie: kijken, ijken, en vergelijken.

HET VAKGEBIED

Ontwikkelingen in het vakgebied

Eerst de stand van zaken en ontwikkeling van het vakgebied. De voedingsepidemiologie. Deze beoogt de gezondheid van populaties te beschrijven, te onderzoeken en te bevorderen, met voeding en voedingsgewoonten als determinant.

Begin vorige eeuw ging het vaak om ondervoeding bij kinderen, door tekorten aan energie en essentiële voedingsstoffen. Door het ruime aanbod van voedsel gaat het in westerse economieën inmiddels om een epidemie van overgewicht, terwijl bij ouderen en zieken tekorten voorkomen. De sterk toegenomen levensverwachting gaat daarbij gepaard met een opeenvolging van aandoeningen als overgewicht, diabetes, hart- en vaatziekten, maligniteiten.

De Wereld Gezondheids Organisatie heeft in 2002 de belangrijkste oorzaken van de grote wereldwijde verschillen in sterfterisico systematisch in kaart gebracht². Deze figuur geeft de 11 belangrijkste factoren.

De paarse balken hebben betrekking op westerse economieën, de blauwe op ontwikkelingslanden.

In deze laatste gaat het, zoals bekend, om tekorten aan energie, en specifieke voedingsstoffen als vitamine A, zink en ijzer, vooral bij moeder en kind.

In westerse economieën (paars) gaat het om te weinig lichamelijke activiteit, overgewicht en een lage consumptie van groenten en fruit. En tevens om hoge bloeddruk en het cholesterolgehalte, die beide aan de voeding zijn gerelateerd. Onderaan staan de verslavende middelen, tabak en alcohol. Zoals U ziet, spelen de westerse oorzaken in de ontwikkelingslanden eveneens een rol, zij het in mindere mate.

De voedingsepidemiologie is een jonge wetenschap. De methoden en technieken hebben de laatste decennia een sterke ontwikkeling doorgemaakt. Deze is nog niet ten einde.

De wijze waarop de voeding in kaart wordt gebracht is sterk veranderd. Aanvankelijk gebeurde dit op geaggregeerd nivo, per hoofd van de bevolking. Later op individueel nivo, door het navragen van de gebruikelijke voeding bijvoorbeeld met voedselfrequentielijsten. In toenemende mate werd dit aangevuld met biomerkers, objectieve biologische indicatoren van de voeding, zoals plasmagehalten van vitamines, vetzuurgehalten in vetweefsel en gehalten van mineralen zoals Se in knipsels van teennagels.

Er is een steeds duidelijker verstrengeling opgetreden met de biomedische en fundamentele wetenschappen. Voeding is van belang voor risicofactoren als serumcholesterol en bloeddruk. Door steeds verfijnder medische technieken is het mogelijk voorstadia van ziekte te onderzoeken. De vaatwaatdikte in de halsslagader kan dienen als maat voor atherosclerose, poliepen in de darm als voorstadium van darmkanker.

De opheldering van het menselijk genoom biedt voor de toekomst nieuwe aangrijpingspunten voor onderzoek.

Voeding en epidemiologie: kijken, ijken, en vergelijken.

Ook de opzet van onderzoek heeft een sterke ontwikkeling doorgemaakt. Rond de 70-er jaren ging het voornamelijk om ecologische studies en in de 80-er jaren om patient-controle onderzoek. In de 90-er jaren kwam prospectief cohortonderzoek binnen het bereik en inmiddels behoren ook zeer grootschalige interventiestudies als SELECT tot de mogelijkheden.

Experiment als ijkpunt

Ik wil nu iets dieper ingaan op de knelpunten in de opzet van epidemiologisch voedingsonderzoek. De opzet van interventies biedt daarvoor het juiste referentiekader. In observationeel onderzoek ontbreken randomisatie, allocatie en blinding.

Zonder randomisatie kunnen we de vergelijkbaarheid van de onderzoeksgroepen niet garanderen. Confounding is het gevolg. We kunnen hiervoor corrigeren in de analyse, maar dan moeten we de confounders wel kennen en goed kunnen meten. Dat is niet altijd het geval.

Zonder allocatie in duidelijk blootstellings-groepen, moeten we de voedingsgewoonten vaststellen met vragenlijsten of biomerkers. Voedingsgewoonten van verschillende mensen vertonen echter grote overeenkomsten; en het meten ervan gaat gepaard met instrumentele meetfouten. Deze gewoonten zijn daardoor niet zo scherp te onderscheiden als we zouden willen. Misclassificatie is het gevolg.

Blinding zorgt dat deelnemers en onderzoekers de metingen niet kunnen beïnvloeden. Maar, mensen met overgewicht hebben de neiging om de hoeveelheid voedsel die zij gebruiken te onderschatten. En zieken hebben niet altijd een juiste perceptie van hun vroegere voedingsgewoonten. Informatiebias is hiervan het gevolg.

Confounding, misclassificatie en informatiebias zijn serieuze bedreigingen voor de validiteit van voedingsepidemiologie. Bij de opzet van onderzoek dienen we deze bedreigingen zo goed mogelijk uit te sluiten. Hierbij worden we gestuurd door een afweging tussen validiteit en efficiency enerzijds, en door de keuze van populatie en uitkomstmaten anderzijds.

Opzet onderzoek, efficiency en validiteit

Hier ziet U een interventiestudie als basisvorm van epidemiologisch onderzoek. Altijd een gezonde uitgangspopulatie, blootstelling en het optreden van ziekte.

De eerste afgeleide is prospectief cohort onderzoek, de laatste afgeleide het "klassieke" retrospectief patient controle onderzoek; i.p.v. de hele populatie wordt hier een steekproef genomen. Van boven naar beneden neemt de kosten-efficiëntie toe.

Echter, door het ontbreken van randomisatie, allocatie en blinding neemt ook de kans op vertekening van de resultaten toe.

Het "klassieke" patient controle onderzoek wordt door sommigen in het geheel niet vertrouwd, omdat daar de tijdsvolgorde tussen vaststellen van voeding en optreden van ziekte is omgedraaid.

Om de juiste tijdsvolgorde te behouden zijn nieuwe vormen van onderzoek ontwikkeld, waarbij op een slimme manier steekproeven worden getrokken uit een cohortonderzoek: case-cohort onderzoek en genest patient controle onderzoek. Centraal in de keuze van het design staat dus de afweging tussen validiteit enerzijds en efficiency van onderzoek anderzijds.

Voeding en epidemiologie: kijken, ijken, en vergelijken.

Opzet onderzoek, populatie en uitkomstmaten.

Voor de keuze van de studiepopulatie en uitkomstmaten is de kunst om zo goed mogelijk aan te sluiten bij de ontstaanswijze en pathofysiologie van de ziekte.

Als we het effect van voeding op het optreden van ziekte direct willen bestuderen, kiezen we, als het kan, hoog risicogroepen als populatie. Zo bestuderen wij in de alfa-omega studie en de SOFA-trial het effect van vetzuren op het optreden van een hartinfarct of stoornissen van het hartritme, bij mensen die voor zulke klachten onder medische behandeling zijn. Hoewel een acroniem als SOFA misschien anders doet vermoeden, gaat hier om zeer omvangrijke projecten met enkele 1000-en deelnemers. Het mooie van deze benaderingen is dat interventie onderzoek vaak mogelijk is. Maar hoog risicogroepen hebben ook nadelen. Mogelijk hebben deelnemers een aangeboren of verworven gevoeligheid voor deze aandoeningen. Het is daarom niet altijd duidelijk of de resultaten kunnen worden doorvertaald naar de algemene bevolking.

Als tweede benadering richt de voedingsepidemiologie zich op biomerkers en vroege stadia van het ziekteproces. Effecten van vetzuren op serumcholesterol kunnen worden bestudeerd in gecontroleerde interventiestudies bij jonge gezonde vrijwilligers. Soms kunnen we met nieuwe medische technieken vroege stadia van ziekte visualiseren. In de FACIT studie visualiseren wij de dikte van de vaatwand in de halsslagader d.m.v. echoscopie. In de POLIEP-studie zijn 800 patiënten met darmpoliepen en 800 controles zonder poliepen betrokken die allen in de kliniek een endoscopisch onderzoek van de darm hebben ondergaan. Door deze benadering kunnen we de tijdsspanne van het onderzoek bekorten, door het ziekteproces a.h.w. “op te knippen” in afzonderlijke stappen. Voor deze studies is het essentieel dat de voorspellende waarde van de intermediaire stadia door ander onderzoek is verzekerd.

Samenvattend

Samenvattend, de gerandomiseerde interventiestudie vormt het referentiepunt voor observationeel voedingsonderzoek. Dit heeft ons een schat aan informatie opgeleverd over gezonde voeding. Enkele jaren geleden werd gesuggereerd dat de observationele epidemiologie de grenzen van haar mogelijkheden had bereikt. Door een slimme keuze van populaties en uitkomstmaten, zijn echter nieuwe mogelijkheden geopend. Ook de genetics en genomics-technologie bieden nieuwe invalshoeken die in onderzoek naar voeding en gezondheid benut kunnen worden. Dat vormt het hart van mijn rede.

Dus nu: epidemiologie en genetics.

EPIDEMIOLOGIE EN GENETICS

Denkmodel

Hier ziet U weer het bekende schema.

Aan de ene kant hebben we de voeding, aan de andere kant gezondheid of ziekte. Vaak bestuderen we de hun directe relatie, zonder tussenliggende stappen, als ware het een “black box”. Als dat niet mogelijk is, of als we niet overtuigd zijn van de causaliteit proberen we daar een vinger achter te krijgen door biomerkers en voorstadia in de studies op te nemen.

Voeding en epidemiologie: kijken, ijken, en vergelijken.

Naast voeding en leefwijze wordt de gezondheid beïnvloed door de erfelijke aanleg, vastgelegd in de genetische code op het DNA. Ik label dit terrein als “epidemiologie en genetics”. Soms kunnen we hierdoor de individuele gevoeligheid voor voeding bestuderen, en soms kunnen we methodologische knelpunten op een nieuwe wijze benaderen. Ik zal daarvan twee voorbeelden bespreken. Maar eerst wil ik een paar opmerkingen maken over de betekenis van voeding en erfelijke aanleg voor de gezondheid.

Modificeerbare voeding en erfelijke aanleg.

Door de opheldering van de erfelijke code bestonden er hooggespannen verwachtingen dat we individuele gevoeligheid om gezond te blijven of ziek te worden eenvoudig zouden kunnen vaststellen. De genetische epidemiologie heeft inderdaad door middel van familie-studies genen geïdentificeerd die verantwoordelijk zijn voor enkele ernstige, maar tevens zeldzame, aandoeningen, zoals bepaalde erfelijke vormen van darmkanker, borstkanker, hart- en vaatziekten. Die genen bleken vaak ook betrokken te zijn bij niet-erfelijke vormen van deze aandoeningen. Daarnaast zijn er bij deze aandoeningen nog andere genen en omgevingsfactoren betrokken, zij het veel minder prominent.

Betreffende de voeding, spreken we momenteel over een epidemie van overgewicht³. Uit tweelingstudies is gebleken dat zo'n 40% van overgewicht mede door de aanleg is bepaald. Inmiddels is een handvol monogenetische aandoeningen bekend en zo'n 25-tal Mendeliaans overevende aandoeningen, maar deze verklaren slechts een klein deel van de gevallen van overgewicht. Bij het ontstaan van overgewicht blijken zeker enkele honderden genen betrokken, merendeels met zwakke effecten, die in combinatie bijdragen aan overgewicht.

We kunnen constateren dat de epidemie van overgewicht in enkele generaties is ontstaan, en dit kan niet aan veranderingen in de erfelijke aanleg van de populatie worden toegeschreven. Het komt voort uit de verstoorde balans tussen voeding en lichamelijke activiteit. Wellicht zijn sommigen wat gevoeliger om snel aan te komen dan anderen. Maar net als bij de ernstige chronische ziekten gaat het om een combinatie van aanleg en omgeving. Voor vrijwel iedereen zijn voeding en leefwijze doorslaggevend als we ons gewicht willen beheersen of de gezondheid willen behouden.

In zal U nu twee voorbeelden geven die duidelijk maken wat de betekenis van genetics kan zijn voor de voedingsepidemiologie.

Voeding-gen interactie bij de carcinogenese.

Als 1^e voorbeeld de relatie tussen aflatoxines en leverkanker. Aflatoxines zijn kankerverwekkende stoffen. In tropische landen worden pinda's tijdens het bewaren door schimmels vaak besmet met aflatoxines. Afhankelijk van hun erfelijke aanleg, het GSTM1 genotype, zijn mensen in staat om aflatoxines goed of minder goed te ontgiften.

Deze figuur laat het resultaat zien van een onderzoek dat is uitgevoerd door een van onze promovendi in Sudan⁴. Het gebruik van pindaproducten werd nagegaan met een eenvoudige vragenlijst. Bij een hoge consumptie bleek het risico op leverkanker circa 4 maal zo groot als bij lage consumptie.

Voeding en epidemiologie: kijken, ijken, en vergelijken.

Vervolgens bepaalden we in bloedmonsters het GSTM1 genotype en we bekeken de resultaten opgesplitst naar genotype. Dat ziet u hier. Personen met het zogenaamde nul-genotype die het aflatoxine niet onschadelijk konden maken, hadden een bijna 17 maal verhoogd risico op leverkanker (de bovenste lijn). Degenen die het enzym wel konden aanmaken (het wild-type) bleken niet gevoelig voor aflatoxine.

Dit voorbeeld illustreert duidelijk het principe van interactie tussen modificeerbare voeding en erfelijke aanleg. Het suggereert dat alleen de GSTM1-nul subgroep gevoelig is voor blootstelling aan aflatoxines. Dat moet echter nog worden bevestigd in onafhankelijk onderzoek.

Voeding-gen interactie bij hart- en vaatziekten

In het 2^e voorbeeld gaat het weer om voeding en een genetische factor. In dit geval echter, treden methodologische aspecten meer op de voorgrond. Ik wil met U kijken naar de relatie tussen de essentiële voedingsstof foliumzuur en het risico op hart en vaatziekten. Groenten en fruit zijn belangrijke bronnen van foliumzuur.

Wat is het geval? Epidemiologische studies hebben laten zien dat hoge gehalten Hcy in het bloed samenhangen met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Foliumzuur kan Hcy in het bloed verlagen. En een conclusie dringt zich op.

Echter, we weten niet precies hoe Hcy leidt tot HVZ. Het zou zelfs kunnen zijn dat verhoogd Hcy een gevolg is van atherosclerose, ipv een oorzaak, de zogenaamde "reverse causation".

Ook hebben personen met een hoog Hcy vaker een hoge bloeddruk; er kan dus sprake zijn van confounding. Het is daarom niet duidelijk of het verband tussen Hcy en hart- en vaatziekten oorzakelijk is. In dit bijzondere geval konden beide problemen echter worden "getackled" door op een slimme manier gebruik te maken van voeding-gen interactie.

Homocysteïne, erfelijke aanleg en "reverse causation".

Hiervoor moet U wel iets weten van het metabolisme van Hcy. Deze stof wordt gevormd uit methionine. Normaliter wordt dit afgebroken tot cysteine, of wordt er weer methionine teruggevormd. Dit gebeurt door het enzym methyleen tetrahydrofolaat reductase, MTHFR. Dit enzym heeft foliumzuur nodig als cofactor. Het MTHFR komt echter voor in een aantal erfelijk bepaalde varianten, het CC, CT en TT genotype. Hier zit de crux.

Het TT genotype leidt namelijk tot een minder actief enzym; hierdoor is het Hcy gehalte bij deze mensen ca 25% hoger dan bij anderen.

Maar....., het genotype wordt bepaald aan het begin van het leven, bij de conceptie. Daarom is het vrijwel uitgesloten dat hier sprake kan zijn van "reverse causation".

Mendelian randomization en confounding

Maar hoe helpt het genotype ons bij het oplossen van confounding? Dat berust op de tweede wet van Mendel. Deze geeft aan dat ouders de verschillende allelen van een gen onafhankelijk doorgeven aan hun kinderen. Hebben bijvoorbeeld beide ouders het CT genotype, dan zullen hun kinderen de combinaties kunnen hebben als aangegeven op deze dia, elke combinatie met een gelijke kans, als ware het gebaseerd op loting.

Voeding en epidemiologie: kijken, ijken, en vergelijken.

Vandaar dat dit principe wel met "Mendelian randomisation"⁵ wordt aangeduid. Hierdoor zullen in de bevolking als geheel de genotypen doorgaans onafhankelijk zijn van voedings- en leefwijze. Confounding is daardoor onwaarschijnlijk.

Dit principe blijkt in ons voorbeeld inderdaad te werken. Links ziet U resultaten uit een observationele studie. Bij hoger Hcy gehalte is de bloeddruk hoger en zal confounding optreden. Rechts zien we de bloeddruk voor drie genotypen van MTHFR. Hier is geen duidelijk verband zichtbaar en confounding door bloeddruk is te verwaarlozen. "Mendelian randomization" heeft zijn werk goed gedaan⁶.

Resultaat

Door onze groep werd, samen met het WCFS, een meta-analyse verricht van 40 studies naar het verband tussen MTHFR en hart- en vaatziekten, met een totaal van ruim 11.000 patiënten en bijna 13.000 controles. Het resultaat was dat het risico voor het TT genotype t.o.v. de andere genotypen 16% hoger was⁷.

Dit is een bijzonder zwak verband. Maar het belang is dat twijfels over reverse causation en confounding door de Mendelian randomisation konden worden weggenomen. Een causaal effect van Hcy op HVZ en de rol van foliumzuur is daardoor toch een stuk aannemelijker geworden.

Vergelijking voorbeelden

Ondanks deze mooie voorbeelden, zijn de resultaten van onderzoek naar voeding-geen interactie tot nog toe tegengevallen. Wellicht waren de verwachtingen te hooggespannen. Maar waardoor werkte het in deze twee gevallen wel, en wat is er dan tegengevallen?

De eerste studie:

- Aflatoxines zijn zeer sterke kankerverwekkende stoffen
- Leverkanker kent naast aflatoxines weinig andere risicofactoren.
- Het GSTM1-nul genotype komt voor bij wel 40% van de bevolking.

De tweede studie:

- De effecten van Hcy zijn minder sterk dan die van aflatoxines
- Hart- en vaatziekten kennen nog vele andere risicofactoren, als belangrijkste roken, bloeddruk en het serumcholesterolgehalte.
- Het MTHFR-TT genotype komt voor bij slechts ca 10% van de bevolking.

Door deze verschillen was het verband in het 2^e voorbeeld noodzakelijkerwijs zwakker en waren grotere aantallen nodig dan in het eerste voorbeeld. Dat het verband zwak is, moet geen verwondering wekken. Chronische aandoeningen zijn per definitie multicausaal en polygeen, berusten soms op meerdere etiologieën, elk met eigen wisselwerking tussen aanleg en omgeving. Verbanden zullen daardoor meestal zwak zijn en kunnen slechts door combinatie van verschillende studies worden opgespoord. Gelukkig is juist dat met genetische factoren vaak goed mogelijk.

Wat is tegengevallen, is het belang voor de volksgezondheid. Het risico op ziekte leidt, samen met de prevalentie van de genotypes en de blootstelling doorgaans tot een laag populatie attributief risico (PAR). Als gevolg daarvan

- kan ca 40-50% van de gevallen van leverkanker aan de aflatoxines worden toegeschreven.
- maar slechts ca 1 a 2 % van de HVZ kan aan foliumzuur worden toegeschreven⁸.

Voeding en epidemiologie: kijken, ijken, en vergelijken.

Dit stelt teleur vanuit het oogpunt van volksgezondheid. Het belang van de genetics invalhoek zit echter niet in de volksgezondheid. Het gaat erom dat hierdoor de interactie tussen tussen voeding en gezondheid in de menselijke populatie zèlf kan worden vastgesteld en daardoor niet meer uitsluitend berust op onderzoek in het laboratorium.

Van cruciaal belang voor beide voorbeelden is hun overeenkomst. Beide voorbeelden berusten op een redelijk tot zeer goed gedefinieerde biologische interactie tussen voeding, aanleg en een intermediaire metaboliet.

Perspectief

Wat kan er nog van voeding, epidemiologie en genetics worden verwacht?

Epidemiologisch onderzoek geeft sterke aanwijzingen dat eiwitten/vetten/koolhydraten, vetzuren, vitamines, spoorelementen, en non-nutrienten van belang zijn voor de preventie van chronische ziekten. Causaliteit van associaties is niet altijd zekergesteld; en sommige metabolieten kunnen niet, of alleen indirect via het genotype worden vastgesteld. Voor voeding en preventie van chronische ziekten moet dit beter worden benut.

Biologische interactie tussen voeding, erfelijke aanleg, genexpressie en metabolisme is startpunt voor dergelijk onderzoek. In de voorbeelden ging het steeds om één voedingsfactor, één erfelijke factor, en één metaboliet. Het wordt nog veel spannender als we meerdere genen uit dezelfde metabole route kunnen relateren aan verschillende chronische ziekten. Qua studieopzet stelt dit geen nieuwe eisen. Biologisch materiaal van lopende epidemiologische studies biedt kan hiervoor veelal goede mogelijkheden.

De kunst is daarom, om de biologische interactie tussen erfelijke aanleg en het metabolisme van voedingsstoffen beter in kaart te brengen.

Nieuwe tools als genomics, proteomics en metabolomics zullen ons hierbij kunnen helpen. Ik zal met U ingaan op de wijze waarop in de epidemiologie de genomic-tools langzamerhand een plaats verwerven.

Voeding en epidemiologie: kijken, ijken, en vergelijken.

EPIDEMIOLOGIE EN GENOMICS

Denkmodel

Hier ziet U weer het bekende model. Links de modificeerbare voeding, rechts het optreden van ziekte, onder de erfelijke aanleg. Inzicht in de biologische wisselwerking tussen deze drie is essentieel voor de interpretatie van epidemiologische gegevens en voor het formuleren van nieuwe hypothesen.

De genomics technologie biedt nieuwe mogelijkheden deze wisselwerking te bestuderen. Het gaat hierbij om voedingsfactoren die de expressie van genen beïnvloeden; vervolgstappen op het gebied van de eiwitten (proteomics) en metabolieten (metabolomics) zijn evenzeer van belang, maar die laat ik hier buiten beschouwing.

Op zichzelf vormt genomics een logische voortzetting van het huidige gebruik van metabolieten en eiwitten als biomerkers. Uniek is dat we nu de expressie van 1000-en genen tegelijkertijd kunnen vaststellen. De kunst zal zijn dit terug te brengen tot interpreteerbare patronen. De eerste stappen worden momenteel op dit terrein gezet. Over toepassingen in de epidemiologie zal ik nog slechts kunnen speculeren.

Benadering vanuit ziekte

Laten we de genomics eerst benaderen vanuit de kant van de ziekte, voorbeeld: darmkanker. Uit klinisch en epidemiologisch onderzoek blijken er verschillen te bestaan voor darmkanker in het rechter en linkercolon, o.a. in de histologie, DNA-repair, mutatiepatroon. Er lijkt sprake van verschillende ontstaanswijzen. In een van de eerste artikelen op dit terrein, werd recent de genexpressie in het linker- en rechtercolon van een 50-tal patiënten vergeleken⁹. Het bleek mogelijk de beide zijden van het colon goed te onderscheiden op basis van het genexpressiepatroon.

De verschillen in genexpressie bleken o.a. te maken te hebben met de celcyclus, zeer relevant voor de carcinogenese; daarnaast bleken er verschillen in de biotransformatie en het steroidmetabolisme, wat kan duiden op effecten van de darminhoud (voeding). Maar zij kunnen ook wijzen op verschillen in gevoeligheid. Deze gegevens kunnen helpen om verschillende etiologieën te onderscheiden, specifieke voedingsfactoren te bestuderen, en interventiestudies op te zetten.

Benadering vanuit voeding

In onze Afdeling kiest het genomics lab voor een benadering vanuit de voedingskant. In humane interventiestudies bestuderen wij de invloed van vasten, energiebeperking of extra foliumzuur op metabole functies en genexpressie. Vergelijkbare benaderingen zijn denkbaar voor vitamine A en D status, jodium, ijzerstatus, zink, essentiële vetzuren, of bioactieve stoffen. Ik geef een voorbeeld voor foliumzuur.

Eidemiologisch onderzoek geeft aanwijzingen dat foliumzuur het ontstaan van darmkanker zou kunnen remmen door de methylering van DNA gunstig te beïnvloeden. Dit onderzoeken wij in de FOCO studie, een interventiestudie onder bijna 100 personen bij wie in het recente verleden dikke darmpoliepen, een mogelijk voorstadium van darmkanker, zijn verwijderd.

De deelnemers kregen gedurende 6 maanden extra foliumzuur of een placebo. Voor en na deze interventie werd bij hen een klein stukje gezond darmweefsel weggenomen. Hierin wordt de methylering van het DNA bepaald en vergeleken tussen beide groepen. Bovendien wordt met genomics technieken nagegaan welke

Voeding en epidemiologie: kijken, ijken, en vergelijken.

veranderingen er optreden in de expressie van enkele 100-en genen. Het gaat daarbij om genen die betrokken zijn bij het metabolisme van foliumzuur, zoals MTHFR, en om genen die van invloed zijn op de celproliferatie en carcinogenese. Zo kunnen we een direct verband leggen tussen voeding en metabole processen die bij darmkanker van belang zijn.

Epidemiologie en genomics - speculatie

Wat we uiteindelijk willen weten is wat genexpressie patronen betekenen voor gezondheid en preventie van ziekte onder de bevolking. Hiervoor is epidemiologisch onderzoek noodzakelijk. Laten we eens speculeren hoe dergelijk onderzoek er uit zou kunnen zien. Ik geef twee benaderingen, met overgewicht als voorbeeld. Maar U mag in plaats daarvan ook denken aan andere risicofactoren zoals glucose-intolerantie, ontstekingsmarkers, plaatjesaggregatie, serum cholesterol, bloeddruk, of combinaties daarvan.

Als eerste onderzoeksbenadering selecteren we uit de algemene bevolking bijvoorbeeld een groep dikke en slanke mensen; in het genomics lab van de Afdeling wordt vervolgens het genexpressiepatroon in de lymfocyten, de witte bloedcellen, bepaald. Met statistische methoden karakteriseren we het verschil in dit patroon tussen dikke en slanke mensen. Vervolgens identificeren we m.b.v. bioinformatica welke genen en functies dit mogelijk betreft. Tenslotte gaan we na met welke voedingsfactoren het expressiepatroon samenhangt en wat de bijdrage is van lichamelijke activiteit.

Als tweede benadering kunnen we denken aan onderzoek in families. Denk aan families met veel dikke mensen en contrasteer die met familieleden die ondanks deze aanleg toch slank zijn gebleven. Waar zit het verschil in genexpressie tussen deze verwante mensen? Is dit te verklaren door het voedingspatroon, lichamelijke activiteit of speelt de erfelijke aanleg, de genetische variatie, een rol?

Wat voor soort conclusies kunnen we uiteindelijk aan deze genomics epidemiologie verbinden? Bijvoorbeeld dat extra bewegen leidt tot een gezonder expressiepatroon dan een overeenkomstige energiebeperking. En dat in sommige families bovendien de aanleg een rol speelt. Algemene adviezen worden zo voorzien van een sterkere biologische basis, misschien zelfs toegesneden op de familiale aanleg.

Einde speculatie, want laat ik het tot reële proporties terugbrengen. Door biologische variatie fluctueert de genexpressie over de dag, dus moeten lymfocyten onder zeer vergelijkbare omstandigheden worden afgenomen, misschien nuchter, of na belastingstests. En wat zeggen lymfocyten over genexpressie in andere weefsels? Bovendien moeten ze eenvoudig kunnen worden verwerkt, en stabiel zijn bij opslag in de vriezer. De laboratoriumvariatie moet beperkt zijn. Dit legt beperkingen op aan de praktische toepassing van de genomics-tools. Bovendien moeten deze door opschaling tegen lagere kosten beschikbaar komen voor onderzoek bij grote groepen mensen.

De twee voorbeelden die ik heb gegeven lijken qua principe veel op de gebruikelijke benadering voor biomerkers en risicofactoren. Echter, bij genomics gaat het om multidimensionale patronen van genexpressie i.p.v. enkele univariate markers. De genomics-epidemioloog zal kennis moeten nemen van nieuwe statistische methoden en bioinformatica om patronen te identificeren.

De epidemiologie zal ook nieuwe efficiënte en valide designs en methoden moeten ontwikkelen. Welke familieleden zijn geschikt als controlepersoon, broers en zussen, of de ouders? We zullen moeten exploreren of designs die traditioneel tot het terrein van de genetische epidemiologie behoren, ook in de genomics epidemiologie kunnen worden toegepast.

Voeding en epidemiologie: kijken, ijken, en vergelijken.

Verwacht mag worden dat we met de genetics en genomics betere tools zullen hebben om de wisselwerking tussen voeding en aanleg te karakteriseren. Dit zal ons kunnen helpen in het onderbouwen van werkzame strategieën voor de preventie van ziekte.

Voeding en epidemiologie: kijken, ijken, en vergelijken.

EPIDEMIOLOGIE EN VOLKSGEZONDHEID

Het is U wel duidelijk inmiddels. Het is heel lastig en daardoor uitdagend om het verband tussen voeding en gezondheid aan te tonen. Voordat U nu vraagt "waar is dat allemaal voor nodig?" wil ik stilstaan bij het belang van voeding voor de volksgezondheid in Nederland.

Hier ziet U de belangrijkste doodsoorzaken in Nederland in een cirkeldiagram¹⁰. 1/3 deel betreft HVZ (48.000/jr), voornamelijk hartinfarct en beroerte, en dit leidt tot zo'n kwart miljoen ziekenhuisopnames per jaar¹¹.

Ca ¼ betreft kwaadaardige nieuwvormingen (kanker, 40.000/jr); het aantal nieuwe gevallen per jaar bedraagt ca 69,000; de helft hiervan betreft vier vormen: borstkanker (ruim 11,000), gevolgd door darmkanker (9,200), longkanker (8,800) en prostaatkanker (6,600)¹².

Ca 1/10 deel betreft aandoeningen van de ademhalingsorganen en zijn er een groot aantal andere doodsoorzaken. Daarnaast heeft ca een half miljoen mensen diabetes en hebben ca 1,500,000 Nederlanders obesitas, ernstig overgewicht¹³.

Wat is hierbij het belang van voeding? Het lastige is dat voeding vele bekende en nog onbekende stoffen bevat, elk met hun eigen effecten op metabole functies en gezondheid. Epidemiologisch onderzoek tot nu toe geeft aan dat teveel verzadigd vet, te weinig groenten en fruit en overgewicht samen verantwoordelijk zijn voor 1 op de 3 gevallen van hart- en vaatziekten en ook voor 1 op de 3 gevallen van kanker. In totaal is 1 op de 6 sterfgevallen toe te schrijven aan deze voedingsfactoren. Voor de preventie van ziekte is gezonde voeding daarmee net zo belangrijk als niet-roken.

Wat is nu een goed voedingspatroon? Deze piramide weerspiegelt een voedingspatroon waarvoor vanuit de epidemiologie veel ondersteuning is. In grote lijnen weerspiegelt dit een traditioneel Mediterraan voedingspatroon. Een dagelijkse basis van graanproducten of aardappelen, groenten en fruit, en in mindere mate olijfolie en melkproducten. Wekelijks "wit vlees", vis en gevogelte, en incidenteel rood vlees. En wijn, met mate. Dat alles op een ondergrond van elke dag voldoende lichamelijke beweging.

De basis voor zulke adviezen bestaat uit voedings- en epidemiologisch onderzoek. Afzonderlijke studies geven echter zelden een eenduidig en overtuigend antwoord. Daarom combineert de epidemioloog de resultaten van afzonderlijke en goed uitgevoerde studies door middel van systematische reviews en meta-analyse. In mijn presentatie hebt U het voorbeeld gezien van MTHFR, Hcy en hart- en vaatziekten. Recent zijn wij met 5 andere internationale centra begonnen met een systematische review over voeding en kanker. In 2006 zal dit uitmonden in een kwantitatief overzicht van alle beschikbare gegevens¹⁴. Hierdoor vinden we nieuwe leads voor onderzoek en kunnen we bijdragen aan het formuleren van preventiebeleid.

Verantwoord voedingsbeleid vereist ook gedegen inzicht in de voedingsgewoonten van de Nederlandse bevolking. In Nederland wordt door de Ministeries van VWS en LNV sinds 1987/8 op gezette tijden de voedselconsumptiepeiling verricht onder zelfstandige huishoudens¹⁵. Deze zeer belangrijke peilingen hebben o.a. aangetoond dat sinds eind 80-er jaren de consumptie van groenten en fruit belangrijk is gedaald. Uit monitoring van risicofactoren blijkt overgewicht te zijn toegenomen. Lager opgeleiden hebben een ongunstiger voedings- en leefwijze en een mindere levensverwachting. Uit de voedselconsumptiepeiling blijkt bovendien dat er bij ouderen

Voeding en epidemiologie: kijken, ijken, en vergelijken.

vermoedelijk sprake is van tekorten in vitamine D; in ziekenhuizen en verpleeghuizen wordt bij hen bovendien vaak een slechte voedingstoestand gesignaleerd. Nederland heeft zijn gunstige gezondheidsprofiel tussen de Europese landen verloren.

Voor epidemiologen en communicatie-wetenschappers ligt er daarom een belangrijke taak om voedingsbeleid effectief te vertalen naar de praktijk, preventieprogramma's op te zetten, uit te voeren, te evalueren en te optimaliseren. Maar ook nieuwe benaderingen moeten worden geëxploreerd. Voedingsadvies is effectiever als het aansluit bij de leefwijze en leef-omstandigheden van de individuele consument. In het onderzoeksprogramma "MyFood" wil Wageningen samen met maatschappelijke organisaties verkennen of en wat ontwikkelingen in de ICT en in de genomics kunnen betekenen voor op de persoon toegesneden voedingsadvies. Wat is er over 5 of 10 jaar mogelijk en wat is er maatschappelijk wenselijk? Wie is er verantwoordelijk om de consument te helpen een goede voedselkeuze te maken? De retail, de producent, bedrijfsleven, de landbouw, ziektekostenverzekeraars, de overheid? Bevordering van volksgezondheid vereist een aanpak vanuit voeding en gezondheid en maatschappij.

EPILOOG

Over mijn fascinatie voor voeding en epidemiologie hoef ik U niets meer te vertellen. Nieuwe technologieën bieden steeds weer nieuwe mogelijkheden om nieuwe kennis en inzichten te verwerven. Het is een uitdaging om de complexe wereld van voeding en gezondheid te ontrafelen met relatief eenvoudige designs en statistische modellen. Het is indrukwekkend wat de resultaten daarvan betekenen voor de volksgezondheid.

Maar het is een kunst de hiervoor benodigde gegevens op tafel te krijgen en te interpreteren. Door steeds beter te kijken, ijken en vergelijken.

Kijken naar voeding, steeds verfijnder: voedsel, nutrienten, biomerkers, risicofactoren, voorstadia, inmiddels ook genetics en straks genomics.

Ijken van methoden en technieken. Heb je wel goed gekeken, was het geen gezichtsbedrog door de opzet van de studie, of door jouw standpunt als onderzoeker?

Vergelijken. Wat betekent de voeding voor de gezondheid van populaties, en voor individuen in die populatie? Wat is de beste preventiestrategie?

Het is dankbaar en lonend om nederlandse en internationale studenten te inspireren, te motiveren, en toe te rusten om de voedingsvragen van deze tijd aan te gaan.

Onderwijs en onderzoek is teamwerk. Voor de leerstoelgroep Voeding en Epidemiologie is dat ingebed in de Afdeling Humane Voeding. Intensieve samenwerking met wetenschappers buiten de Afdeling is onontbeerlijk. Dit verrijkt het onderwijs en ik heb er in mijn rede dankbaar gebruik van gemaakt. Ik noem met name het RIVM en TNO-Voeding, de universiteiten van Nijmegen en Maastricht, de Wageningse instellingen RIKILT, WCFS en VLAG. Voor het onderzoek naar aandoeningen aan het maag-darmkanaal en hart- en bloedvaten, is samenwerking met gastro-enterologen, cardiologen en andere medici in de Gelderse Vallei, Nijmegen en andere ziekenhuizen, essentieel. Ik ben allen bijzonder erkentelijk voor de samenwerking tot nu toe, en hoop deze in de toekomst voort te zetten en te versterken.

Voeding en epidemiologie: kijken, ijken, en vergelijken.

DANKWOORD

Aan het eind van mijn rede past het een dankwoord uit te spreken.

Geachte Raad van Bestuur, hooggeleerde Speelman, ik dank U voor het vertrouwen dat U in mij hebt gesteld. Voeding en voedsel staan centraal in de profilering van Wageningen UR en niet minder in de KE Agrotechnologie en Voeding. Dit is niet alleen van belang voor consumenten en producenten, maar evenzo voor de volksgezondheid. Ik draag hieraan graag mijn steentje bij.

Hooggeleerde Kok, beste Frans. Jij verstaat de kunst anderen aan te sporen hun grenzen te verleggen, lastige onderzoeksvragen tot de essentie terug te brengen, en nieuwe gebieden te verkennen. Onze gemeenschappelijke interesse in voeding, hart- en vaatziekten en kanker, heeft ons in het verleden gevoerd naar de sneeuwtoppen van Davos en de warme stranden van Malaga. Ik heb veel van je geleerd, en trek graag verder met je op.

Hooggeleerde Müller, beste Michael, ónze wegen hebben elkaar pas recent gekruist. Dat de interactie tussen voeding en genen van groot belang is, daarvan zijn we overtuigd. Wat dat betekent voor gezondheid benaderen we vanuit een zeer verschillende invalshoek. Ik spreek de wens de interactie tussen onze vakgebieden samen tot bloei te brengen.

Collega's van de leerstoelgroep Voeding en Epidemiologie. Jullie verrichten prachtig werk: slimme interventies, kunstig observationeel onderzoek, gedegen statistiek, mooi onderwijs. Ik heb daar vandaag iets van kunnen laten zien. Ik zal ernaar streven de onderlinge interactie en kritische reflectie te bevorderen, en de belangen van ons vakgebied behartigen.

Mede hoogleraren en collega's van de Afdeling Humane Voeding. Na een fellowship, gesponsord door het Koningin Wilhelmina Fonds, en een tiental jaren bij TNO-Voeding, ben ik weer terug bij mijn bakermat. Er is sindsdien veel veranderd. Maar de dynamiek is gebleven. We hebben een unieke combinatie van leerstoelen rond de voeding, op het nivo van de cel, het individu en de populatie. Dat levert unieke meerwaarde op.

Lieve familie en vrienden,

Mijn ouders. Het is bijzonder dat jullie deze dag mogen meemaken. Ik heb enorme waardering voor de inspiratie en vrijheid die ik van jullie in de opvoeding heb ervaren. Tijdens zomervakanties en wandelingen in de Goudse polders passeerde de hele flora en fauna de revu, en mijn interesse voor Wageningen werd gewekt. Mijn vader bracht mij belangstelling voor de wis- en natuurkunde bij, en zonder dat had ik geen kans gemaakt in de epidemiologie. En pa, dan was je ook nog leraar, soms tot vervelens toe en nu doe ik hetzelfde.

Sofie, Lineke en Simon, Chris en Marja. Je moet als familie op elkaar kunnen terugvallen. Dank voor jullie betrokkenheid bij alle gebeurtenissen in het afgelopen jaar. Een speciaal bedankje voor mijn zus Lineke, die de titel van mijn rede op artistieke wijze tot expressie heeft gebracht. [U mag er nog even naar kijken.]

Voeding en epidemiologie: kijken, ijken, en vergelijken.

Tenslotte, René, Mirjam (Matthijs inbegrepen), Woutjan en Mark. Wat ben ik blij dat ik jullie als vader een thuis mag bieden, of je nu bij mij woont of op eigen benen staat. Het was een hektisch jaar. Pak het leven op, benut de kansen die je krijgt, met de mensen die je liefhebt. En Mark, als jij na het feest vanavond nog trek hebt, krijg je van mij een geroosterde boterham, met pasta.

Mijnheer de rector, dames en heren,

Ik heb gezegd.

Graag nodig ik U nu uit voor een sociaal verantwoord hapje en drankje tijdens de receptie, hier beneden.

Voeding en epidemiologie: kijken, ijken, en vergelijken.

- ¹ Klein EA, Lippman SM, Thompson IM, Goodman PJ, Albanes D, Taylor PR, Coltman C. The selenium and vitamin E cancer prevention trial. *World J Urology* 2003; 21:21-7.
- ² The World Health Report 2002. Reducing risks, promoting healthy life. World Health Organisation, Geneva, 2002
- ³ Gezondheidsraad. Overgewicht en obesitas. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003; publicatie nr 2003/07.
- ⁴ Omer Omer RE, Verhoef LPB, Van 't Veer P, Idris MO, Kadaru AMY, Kampman E, Bunschoten JE, Kok, FJ. Peanut butter intake, GSTM1 genotype and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Sudan. *Cancer Causes and Control* 2001;12:23-32.
- ⁵ Clayton D, McKeigue PM. Epidemiological methods for studying genes and environmental factors in complex diseases. *Lancet* 2001;358:1356-60.
- ⁶ Smith GD, Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol* 2003;32:1-22.
- ⁷ Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG. MTHFR 677C→T polymorphism and risk of coronary heart disease. A meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2023-31.
- ⁸ Wilson WF. Homocysteine and coronary heart disease. How great is the hazard? *JAMA* 2002;288:2042-43.
- ⁹ Glebov, Glebov OK, Rodriguez LM, Nakahara K et al. Distinguishing right from left colon by the pattern of gene expression. *Cancer Epidemiol Biomarkers and Prev* 2003;12:755-62.
- ¹⁰ CBS
- ¹¹ Koek HL, Van Leest LATM, Verschuren WMM, Bots ML. Hart- en vaatzieken in Nederland 2003, cijfers over leefstijl- en risicofactoren, ziekte en sterfte. Den Haag: Nederlandse Hartstichting, 2003.
- ¹² Visser O, Coebergh JWW, Van Dijck JAAM, Siesling S (editors). Incidence of cancer in the Netherlands 1998. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2002 (www.ikc.nl, update 13-1-2004).
- ¹³ www.rivm.nl, Nationaal Kompas Volksgezondheid (13-1-2004).
- ¹⁴ www.wcrf.org/research, Second Expert Report (13-1-2004).
- ¹⁵ Voedingscentrum. Zo eet Nederland 1998. resultaten van de Voedselconsumptiepeiling 1998. Den Haag: Voedingscentrum, 1998.