Hoe wordt voeding weer een wetenschap?

Martijn B. Katan

Vrije Universiteit Amsterdam
Afdeling Gezondheidswetenschappen

www.mkatan.nl

@martijnkatan

Nederlandse Academie van Voedingswetenschappen NAV, Driebergen, 30 jan. 2018

Agenda

1. Waarom voor mij moleculen (‘stofjes’) essentieel zijn voor de wetenschap.
2. Waarom de overstap van moleculen naar voedingspatronen?
   - Reactie op obesitas.
   - Mislukking van de antioxidant-supplementen.
3. Mijn bezwaar tegen voedingspatronen.
4. Het probleem van de epidemiologie.
5. Een remedie: Mendelian randomisation.
6. Truffels in Monte Carlo: de industrie en wij.

Wat bedoel ik met wetenschap?

- Inzicht in de effecten van voeding en voedsel op de gezondheid
- Moet in theorie kunnen leiden tot een Nobelprijs Fysiologie of Geneeskunde

Veertien Nobelprijzen voor voeding

Ivan Petrovich Pavlov	1904	physiology of digestion
Adolf Otto Reinhold Windaus	1928	Vitamin D
Christiaan Eijkman		Vitamin B_1
Sir Frederick Gowland		Growth Stimulating Vitamins
George Hoyt Whipple		Vitamin B_{12}
George Richards Minc		Vitamin B_{12}
William Parry Murphy		Vitamin B_{12}
Albert von Szent-Györ Nagyrapolt		Vitamin C
Walter Norman Hawor		Vitamin C
Paul K		
Richard Kuhn	1938	Vitamin B_2 and B_6
Henrik Carl Peter Dam	1943	Vitamin K
Edward Adelbert Doisy	1943	Vitamin K
Dorothy Crowfoot Hodgkin	1964	Vitamin B_{12}

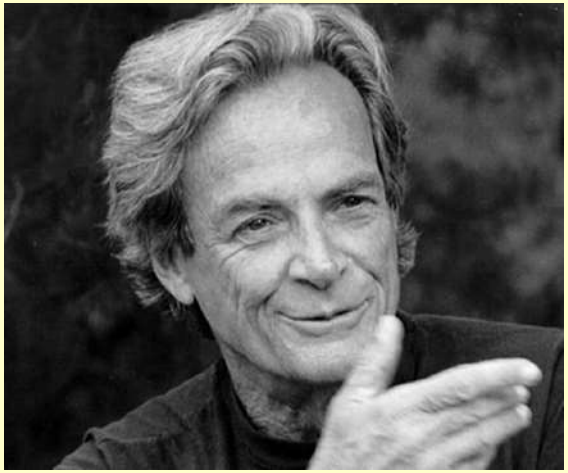
Dorothy Hodgkin, Nobelprijs 1964

De Nobelprijzen voor fysiologie of geneeskunde 2017

"for their discoveries of molecular mechanisms controlling the circadian rhythm"

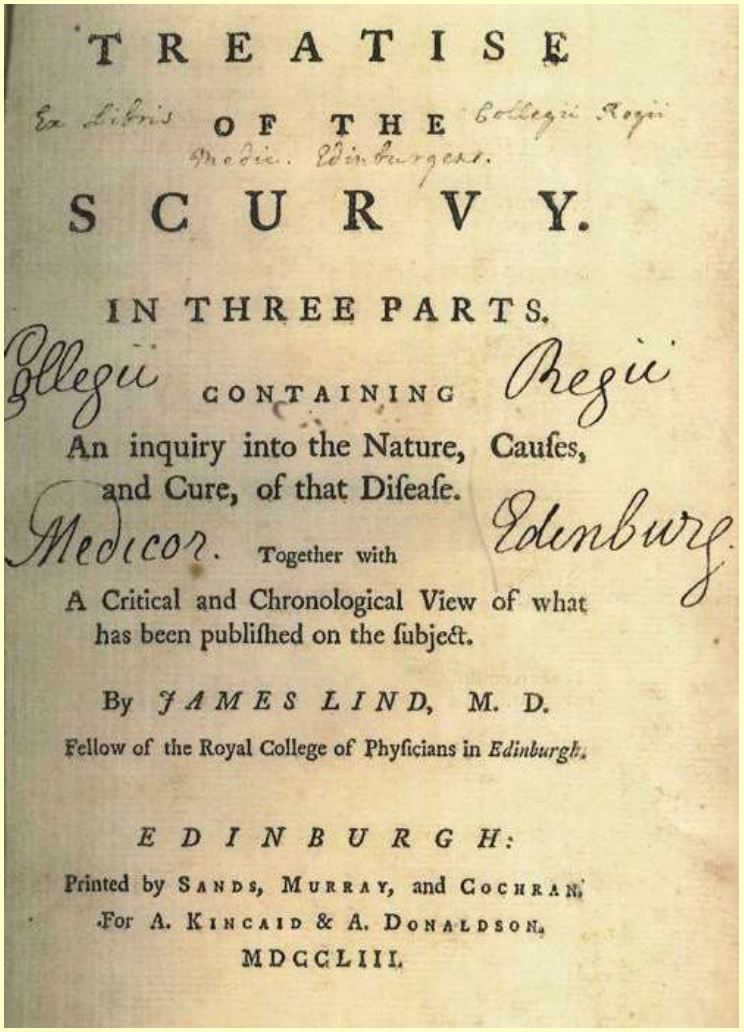
Richard Feynman on the essence of science

'If, in some cataclysm, all of scientific knowledge were to be destroyed, and only one sentence passed on to the next generation of creatures, what statement would contain the most information in the fewest words? That *all things are made of atoms'* *<and molecules>*



The Feynman Lectures on Physics

Waarom moleculen belangrijk zijn: scheurbuik en vitamine C



TREATISE

Ex Libris OF THE Collegii Regii Medic. Edinburgens.

SCURVY.

IN THREE PARTS.

Collegii CONTAINING Regii

An inquiry into the Nature, Causes, and Cure, of that Disease.

Medicor. Edinburg.

Together with

A Critical and Chronological View of what has been published on the subject.

By JAMES LIND, M. D.

Fellow of the Royal College of Physicians in *Edinburgh*.

EDINBURGH:

Printed by SANDS, MURRAY, and COCHRAN.

For A. KINCAID & A. DONALDSON.

MDCCLIII.

Lind's Randomized Controlled Trial

- 6 groepen van 2 matrozen met scheurbuik
- Behandelingen:
  1. Cider
  2. Zwavelzuur
  3. Azijn
  4. Zeewater
  5. Kruidenmengsel plus gerstewater
  6. Sinaasappel en citroen
- Resultaat: groep 1-5 ziek, groep 6 genezen

Lind, 1753

Sinaasappels bederven. Wat te doen?

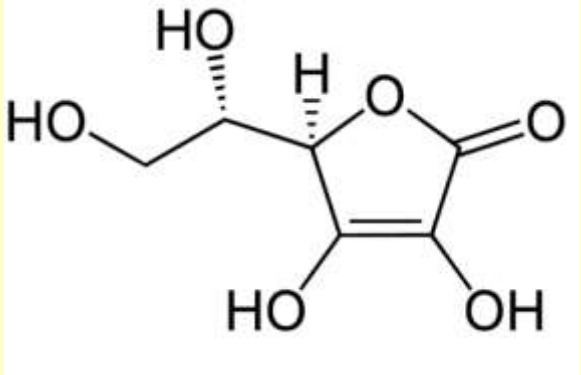
- Wat Lind bedacht:
  - Pers citroenen uit
  - Kook het sap in, tegen bederven
  - Geef dat ‘diksap’ mee aan de schepen
- Helaas, het werkte niet
- Lind’s ontdekking bleef op de plank

Lind, 1753

www.jameslindlibrary.org/articles/james-lind-and-scurvy-1747-to-1795

Echte beheersing van scheurbuik vereiste moleculair inzicht

Szent-Györgyi
Nobelprijs1937
Vitamine C



- Wat hebben citroensap, walvishuid en dennenaalden gemeen? *Vitamine C*
- Wat hebben gerstewater, azijn en gekookt citroensap gemeen? *Geen vitamine C*

Wat ik de essentie vind van (voedings)wetenschap

- Voedingsmiddelen die scheurbuik genezen hebben één gemeenschappelijke essentie: ascorbaat (gereduceerd vitamine C)
- Die essentie (abstractie) is *extrapoleerbaar*
  - Iets geneest scheurbuik dan en alleen dan als er vitamine C in zit
- Wetenschappelijke begrippen zijn per definitie extrapoleerbaar
  - Voorbeelden: massa; gen; essentiële voedingsstof

Agenda

1. Waarom voor mij moleculen (‘stofjes’) essentieel zijn voor de wetenschap.
2. Waarom de overstap van moleculen naar voedingspatronen?
   - Reactie op obesitas.
   - Mislukking van de antioxidant-supplementen.
3. Mijn bezwaar tegen voedingspatronen.
4. Het probleem van de epidemiologie
5. Een remedie: Mendelian randomisation.
6. Truffels in Monte Carlo: de industrie en wij.

De zoektocht naar een verklaring voor de obesitas-epidemie

1. Verkeerde voedingsstoffen
   - Te hoog aandeel van vet in de voeding
   - Te weinig vet en teveel koolhydraten
   - Te weinig vitamine D
   - Etc.

Minder vet hielp niet

Voedingsstoffen blijken niet het antwoord op het obesitasprobleem

De zoektocht naar een verklaring voor de obesitas-epidemie

1. Verkeerde voedingsstoffen
   - Te hoog aandeel van vet in de voeding
   - Te weinig vet en teveel koolhydraten
   - Te weinig vitamine D
   - Etc.
2. Verkeerde voedingsmiddelen
   - Te weinig groente en fruit

Val je af van fruit?

Voedingsmiddelen zijn ook niet het antwoord op het obesitasprobleem

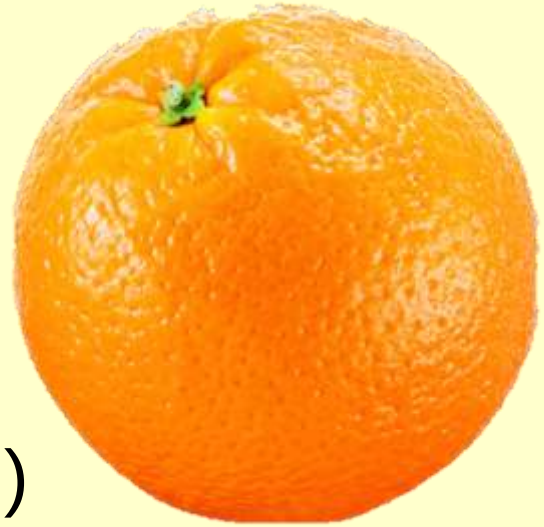
Voedingsstoffen of voedingsmiddelen zijn niet dikmakend van zichzelf

Maakt patat dik?

Niet als je het met mes en vork eet in een duur restaurant

De zoektocht naar een verklaring voor de obesitas-epidemie

1. Verkeerde voedingsstoffen
   - Te hoog aandeel van vet in de voeding
   - Te weinig vet en teveel koolhydraten
   - Te weinig vitamine D
   - Etc.
2. Verkeerde voedingsmiddelen
   - Te weinig groente en fruit
3. Industriële voedselproduktie
   - Sterke bewerking (ultraprocessing) van voedsel



Monteiro, Publ Health Nutr 2018

De echte oorzaken van obesitas

- Smaak
- Gemak
- Overal en altijd verkrijgbaar
- Grote porties
- Goedkoop
- Gebouwde omgeving

Industriële ultraprocessing verklaart een aantal dikmakende factoren

- Smaak
- Goedkoop
- Grote porties
- Gemak
- (Overal en altijd verkrijgbaar?)
- (Gebouwde omgeving – Nee)
- Met deze kennis kun je obesitas tegengaan
- Is dat wetenschap, of is het politiek?

De oplossing van obesitas is niet voedingsonderzoek maar actie

Obesitas is geen voedingswetenschappelijk probleem

- De strijd tegen obesitas moet niet de toekomst van het *onderzoek* bepalen

Agenda

1. Waarom voor mij moleculen (‘stofjes’) essentieel zijn voor de wetenschap.
2. Waarom de overstap van moleculen naar voedingspatronen?
   - Reactie op obesitas.
   - <u>Mislukking van de antioxidant-supplementen.</u>
3. Mijn bezwaar tegen voedingspatronen.
4. Het probleem van de epidemiologie
5. Een remedie: Mendelian randomisation.
6. Truffels in Monte Carlo: de industrie en wij.

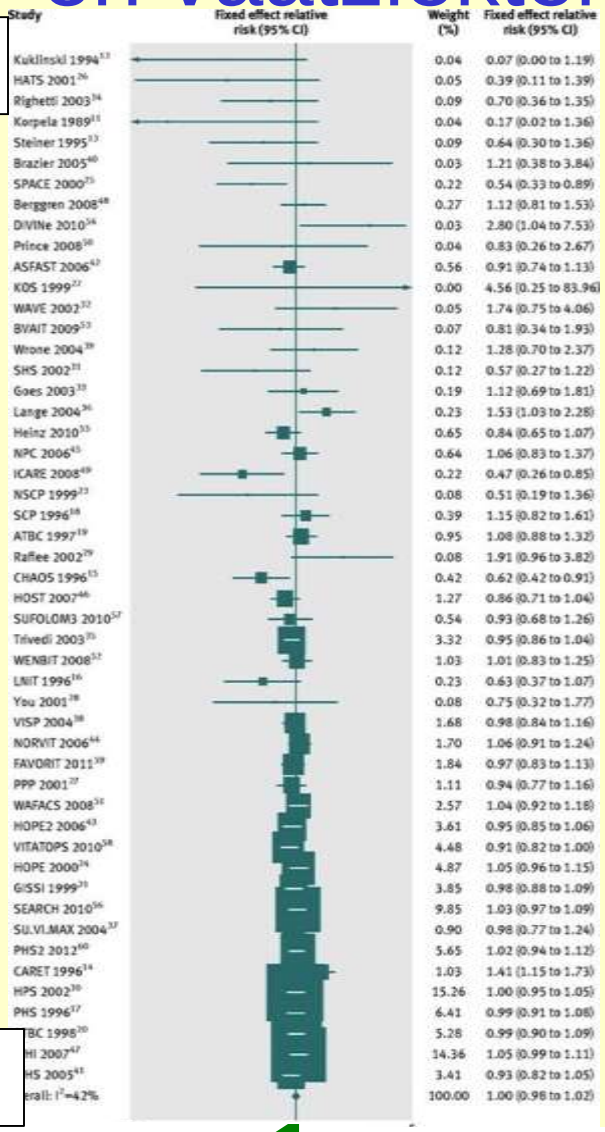
Antioxidanten

- Vitamine E, vitamine C, beta-caroteen en andere voedingsstoffen kunnen werken als antioxidant
- Ze gaan schadelijke zuurstofradicalen tegen
- Epidemiologisch:
  Veel antioxidanten ↔ minder hartinfarct
- Klinische trials: geen effect van antioxidanten

Vijftig trials van vitamines, antioxidanten en hart- en vaatziekten

Myung, BMJ 2013

Aantal deelnemers: 61



Aantal deelnemers: **39.876**

Supplement beter ← **1** → Placebo beter

Conclusie uit de gecontroleerde experimenten

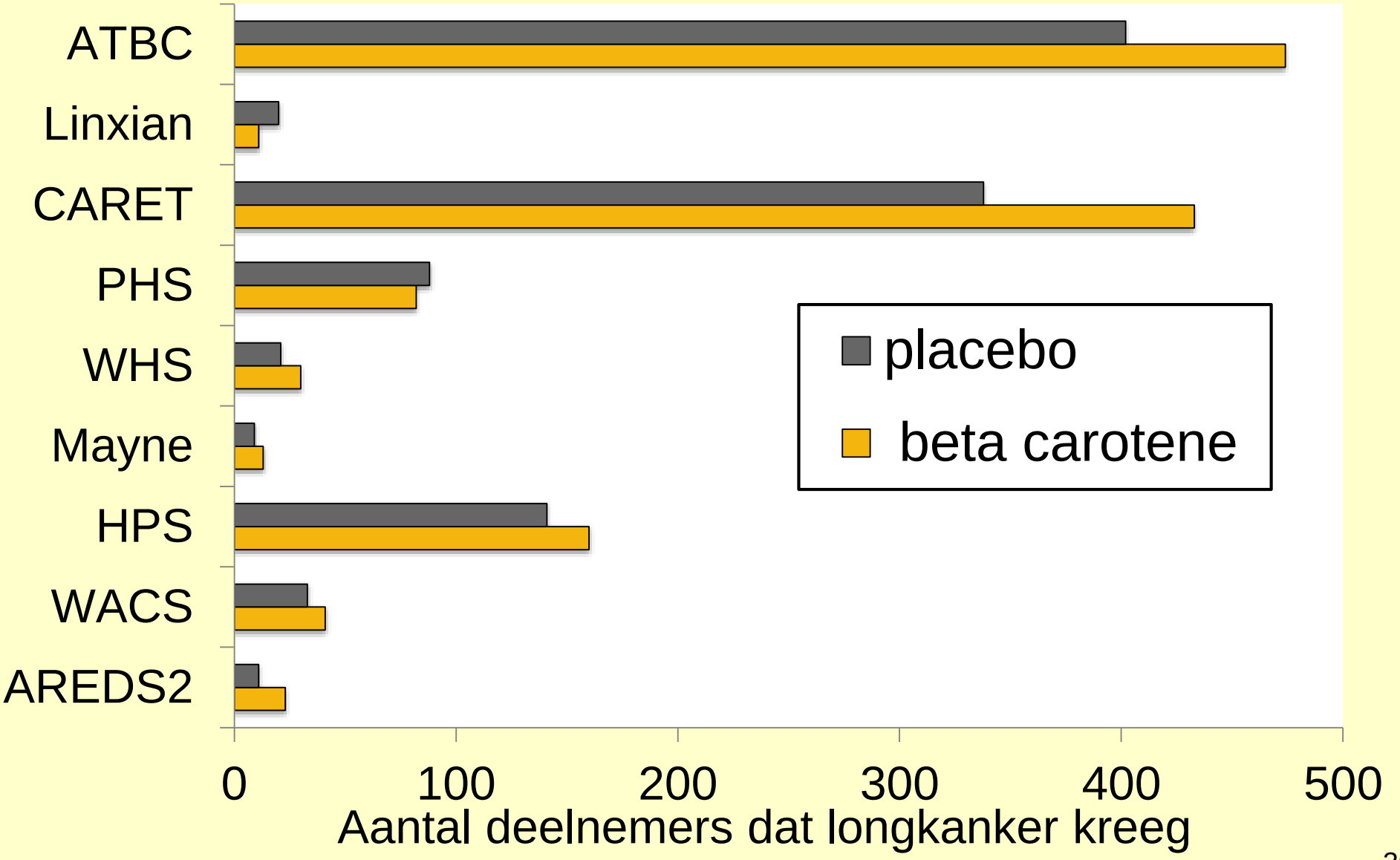
- Suppletie met vitamines, antioxidanten etc. helpt niet tegen hart- en vaatziekten of kanker
- Sommige supplementen maken ziekte erger

Het slechte nieuws over antioxidanten leidde tot verzet

Rouwen?

Nee, een nieuwe voedingsleer!

Beta caroteen suppletie en longkanker in randomized clinical trials



Effect van betacaroteen op kanker verdween uit het geheugen

Woroshilov, Molotov, Stalin, Yezhov

https://en.wikipedia.org/wiki/Censorship_of_images_in_the_Soviet_Union

Het verlies van de antioxidanten stimuleerde de transitie naar voedingspatronen

- Afzonderlijke stoffen werken niet: vitamine C, B12, E, betacaroteen, foliumzuur, seleen etc.
- Toch blijven groente-eters langer gezond
- De nieuwe verklaring:
  - Groenten bevatten een unieke *combinatie* van honderden gezonde voedingsstoffen
  - De mens kan die combinaties en interacties niet bevatten
  - Moleculair denken is machteloos

Andere argumenten aangevoerd tegen de reductionistische benadering

- ‘Consumenten hebben niets met moleculen; ze eten levensmiddelen’
- ‘Het geeft industrie de kans frisdrank en snoep ‘gezond’ te maken’

Waarom voedingspatronen i.p.v. voedingsstoffen: samenvatting

1. Het grote probleem is obesitas en daar helpen voedingsstoffen niet tegen
2. Afscheid nemen van betacaroteen doet pijn
3. Mensen begrijpen die moleculen niet
4. Aanbevelingen op basis van voedingsstoffen worden door de industrie misbruikt

Agenda

1. Waarom voor mij moleculen (‘stofjes’) essentieel zijn voor de wetenschap.
2. Waarom de overstap van moleculen naar voedingspatronen?
   - Reactie op obesitas.
   - Mislukking van de antioxidant-supplementen.
3. <u>Mijn bezwaar tegen voedingspatronen.</u>
4. Het probleem van de epidemiologie
5. Een remedie: Mendelian randomisation.
6. Truffels in Monte Carlo: de industrie en wij.

Mijn probleem met voedingspatronen zoals het Mediterrane dieet

- ‘Mediterraan’ is niet terug te brengen tot een meetbare eigenschap
- Een voeding zou Mediterraan kunnen lijken maar iets essentieels missen

Extrapoleerbaarheid is de Achilleshiel van voedingspatronen, zoals ‘Mediterraan’

- Moet olijfolie?
  Is raapolie ook goed?

?
=

- Moet rode wijn?
  Mag bier ook?

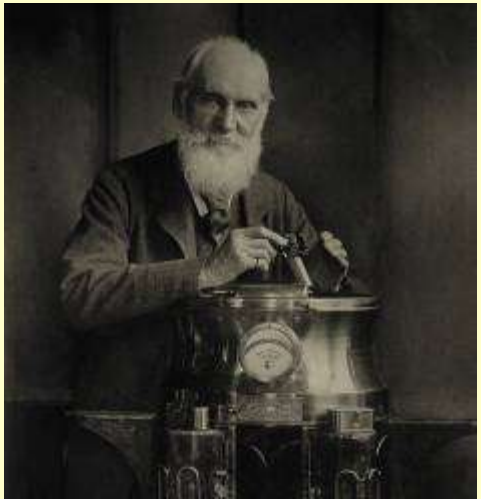
?
=

- Biologische groente?
  Of ‘industriële’?

?
=

Voedingspatronen zijn een magere en onbevredigende vorm van wetenschap

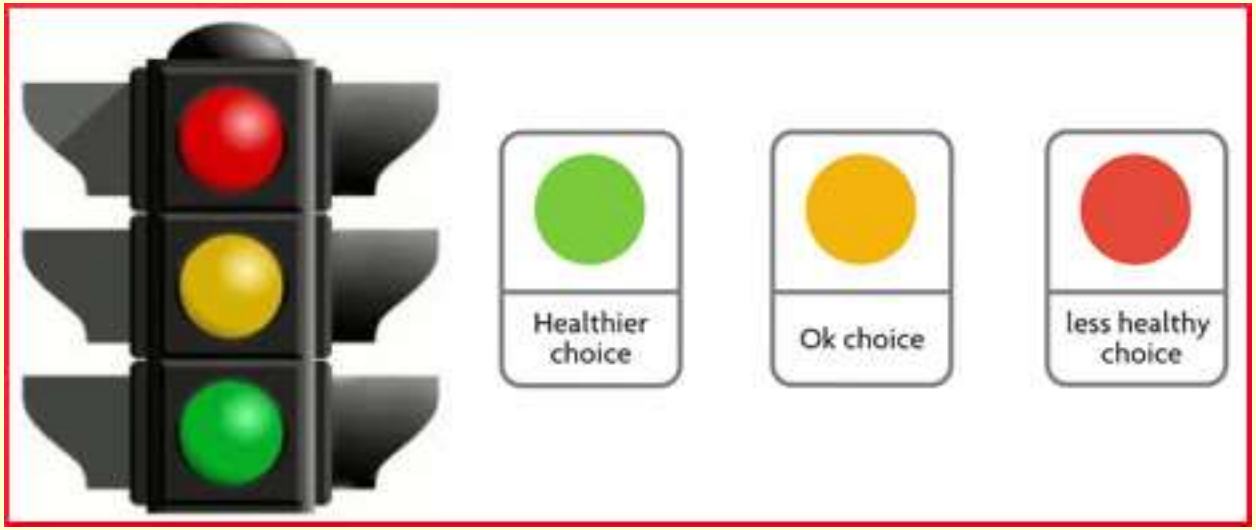
"When you can measure what you are speaking about, and express it in numbers, you know something about it; but when you cannot measure it, when you cannot express it in numbers, your knowledge is of a meagre and unsatisfactory kind"



Lord Kelvin

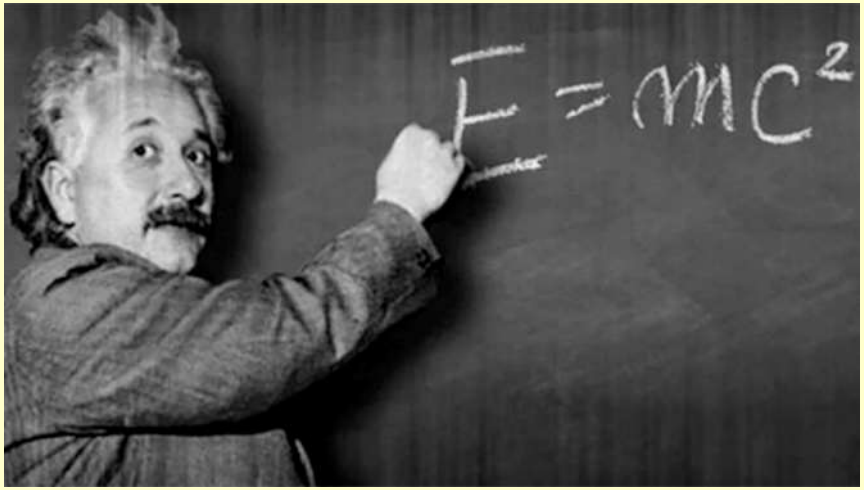
Voedingspatronen zijn wèl belangrijk voor voorlichting en beleid

- Consumenten eten geen ‘voedingsstoffen’
- Aanbevelingen op basis van voedingsstoffen geven openingen voor ultrabewerkte, dikmakende produkten
- Beleid kan beter gebaseerd worden op voedingsmiddelen en voedingspatronen



Wetenschap moet zich niet richten naar behoeften van voorlichting of beleid

- Voedingsonderzoekers moeten nieuwe inzichten creëren
- Ze moeten zichzelf niet opleggen dat iedereen die inzichten begrijpt
- Omzetten van nieuwe inzichten in beleid en voorlichting is een apart vak



Waarom ik de bezwaren tegen voedingsstoffen niet deel

1. Het grote probleem is obesitas en daar helpen voedingsstoffen niet tegen
   - A Obesitas is geen wetenschap maar politiek
2. Afscheid nemen van betacaroteen doet pijn
   - A Ja, onderzoek is vol teleurstellingen
3. Mensen begrijpen die moleculen niet
   - A Wetenschap is niet hetzelfde als voorlichting
4. Aanbevelingen op basis van voedingsstoffen worden door de industrie misbruikt
   - A Dat is een politiek probleem

Agenda

1. Waarom voor mij moleculen (‘stofjes’) essentieel zijn voor de wetenschap.
2. Waarom de overstap van moleculen naar voedingspatronen?
   - Reactie op obesitas.
   - Mislukking van de antioxidant-supplementen.
3. Mijn bezwaar tegen voedingspatronen.
4. <u>Het probleem van de epidemiologie</u>
5. Een remedie: Mendelian randomisation.
6. Truffels in Monte Carlo: de industrie en wij.

Stel je bent gek genoeg om verder te willen als onderzoeker…

- Bedenk je drie keer: de meeste onderzoekers vinden nooit iets!
  - Is arts, voorlichter, beleidsmaker, leraar of agent niet bevredigender en nuttiger?

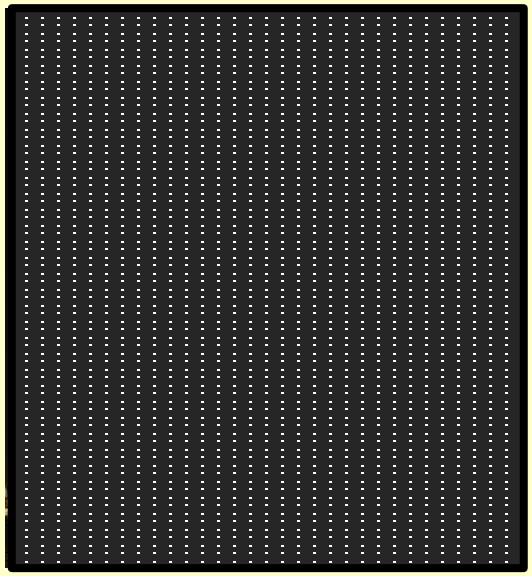
- Maar als je toch zo nodig moet, ga dan voorbij de klassieke epidemiologie

Waarom voedingswetenschap verder moet gaan dan gewone epidemiologie

Hoe klassieke epidemiologie in de fout gaat

① We zien geen verband, dus A $\not\leftarrow$ B.
Wat kan dat betekenen?

- A $\not\rightarrow$ B, dus A is géén oorzaak van B
- A $\leftrightarrow$ B, maar verband verduisterd door ruis



Hoe klassieke epidemiologie in de fout gaat

① We zien geen verband, dus A $\not\leftrightarrow$ B.
Wat kan dat betekenen?

- A $\not\rightarrow$ B, dus A is géén oorzaak van B
- A $\leftrightarrow$ B, maar verband verduisterd door ruis

Hoe klassieke epidemiologie in de fout gaat

② We zien: $A \leftrightarrow B$, dus een verband. Wat kan dat betekenen?

- $A \rightarrow B$ Causaliteit
- $B \rightarrow A$ Omgekeerde causaliteit
- $\begin{tikzcd} & A \\ C \arrow[ur] \arrow[dr] & \\ & B \end{tikzcd}$ Confounding (verstrengeling)

Het probleem met kijken naar wat mensen eten (voedingsepidemiologie)

HBO/WO, slank, beweegt veel, rookt niet, beste dokters, woont bij het park, jurist. Dagelijks 2 glazen witte wijn, vis, groenten, fruit, volkorenbrood, olijfolie, vitaminepillen.
Met 70 nog gezond

VMBO, dik, rookt, minder goede dokters, beweegt weinig, buurt vol scooters, werkeloos. Geen alcohol, wel frikandellen, patat, witbrood en cola.
Ziek vanaf haar 55e

De zwaktes van de traditionele epidemiologie

- Kleine effecten gemakkelijk verduisterd door grote meetruis
- Verstrengeling (confounding)
- Omgekeerde causaliteit

Agenda

1. Waarom voor mij moleculen (‘stofjes’) essentieel zijn voor de wetenschap.
2. Waarom de overstap van moleculen naar voedingspatronen?
   - Reactie op obesitas.
   - Mislukking van de antioxidant-supplementen.
3. Mijn bezwaar tegen voedingspatronen.
4. Het probleem van de epidemiologie
5. <u>Een remedie: Mendelian randomisation.</u>
6. Truffels in Monte Carlo: de industrie en wij.

Oktober 1985
een regenachtig weekend op Hawaii

Nog piekerend over mijn voordracht in Melbourne, 1985

EFFECTS OF CHOLESTEROL-LOWERING DIETS ON THE RISK FOR CANCER AND OTHER NON-CARDIOVASCULAR DISEASES

MARTIJN B. KATAN*

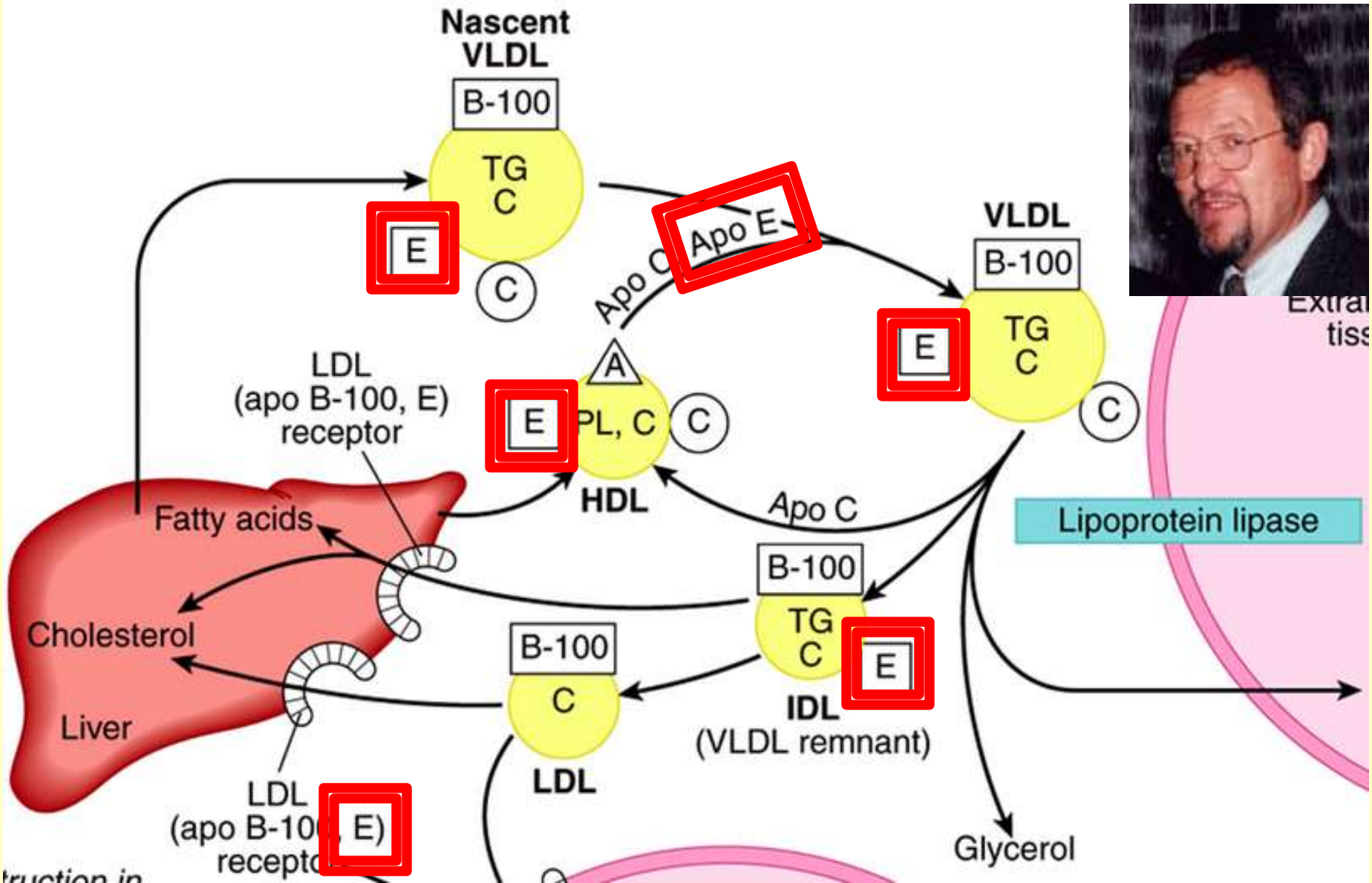
- Laag cholesterol was geassocieerd met kanker, zelfmoord, depressie en ongelukken
- Veel theorieën dat dit causaal was
- Mijn mening: confounding of reverse causation

Katan, Proc VIIth Atheroscl Symp 1986

Hoe komen we erachter of een laag serum cholesterol kanker veroorzaakt?

Waar vinden we mensen met een laag serum cholesterol dat niet kan zijn veroorzaakt door confounders (bijv. alcoholisme) of door een nog niet ontdekte tumor (omgekeerde causaliteit, verwisseling van oorzaak en gevolg)?

ApoE eiwit stuurt klaring van lipoproteinen uit bloed



Er bestaan drie varianten van het gen voor het apoE eiwit

Variant	Effect op serum cholesterol
ApoE-2	↓
ApoE-3	=
ApoE-4	↑

- ApoE-2/apoE-2 lager cholesterol
- apoE-4/apoE-4 hoger cholesterol
- ApoE-2/apoE-4, apoE-3/apoE-3 er tussenin

De oplossing voor de cholesterol – kankerpuzzel

- ApoE2/2 mensen hebben vanaf de geboorte lager cholesterol dan apoE4/4's
- Mensen kennen hun apoE genotype niet en het heeft geen invloed op leefstijl, roken, bewegen etc.
- Als een laag cholesterol kanker veroorzaakt moeten kankerpatiënten vaker apoE2/2 zijn en minder E4/4
- Meten van ApoE van patiënten en controles onthult of patiënten levenslang lager cholesterol hadden
- Het apoE gen is een goed surrogaat voor al dan niet blootstelling aan cholesterolverlagende voeding

Het resultaat van een eenzame strandwandeling

APOLIPOPROTEIN E ISOFORMS, SERUM CHOLESTEROL, AND CANCER

SIR,—It is unclear whether the relation between low serum cholesterol levels and cancer[1] is causal. In many studies occult

Katan MB. Lancet 1986

Het idee van genen als surrogaat for blootstelling sloeg uiteindelijk aan

IJE vol.33/1 © International Epidemiological Association 2004; all rights reserved.

International Journal of Epidemiology 2004;**33**:11–14
DOI: 10.1093/ije/dyh056

Commentary: Katan' remarkable foresight: genes and causality 18 years on

Bernard Keavney

Over the last scientific generation, observational epidemiology and clinical trials have revolutionized our understanding of causal risk factors predisposing to a variety of common diseases, perhaps most strikingly cardiovascular disease. Pretty much every member of the public now knows that smoking, high blood pressure, high levels of blood cholesterol, and diabetes predispose to the development of coronary heart disease (CHD), and yet one does not have to venture too far back into last century to find a time when all of this was completely unknown. The extraordinary power of large blood-based observational epidemiological studies to identify associations between risk factors and complex diseases has been one of medical science's great recent success stories. No less important have been the data from

University of Newcastle, Institute of Human Genetics, Central Parkway, Newcastle upon Tyne, UK. E-mail: b.d.keavney@newcastle.ac.uk

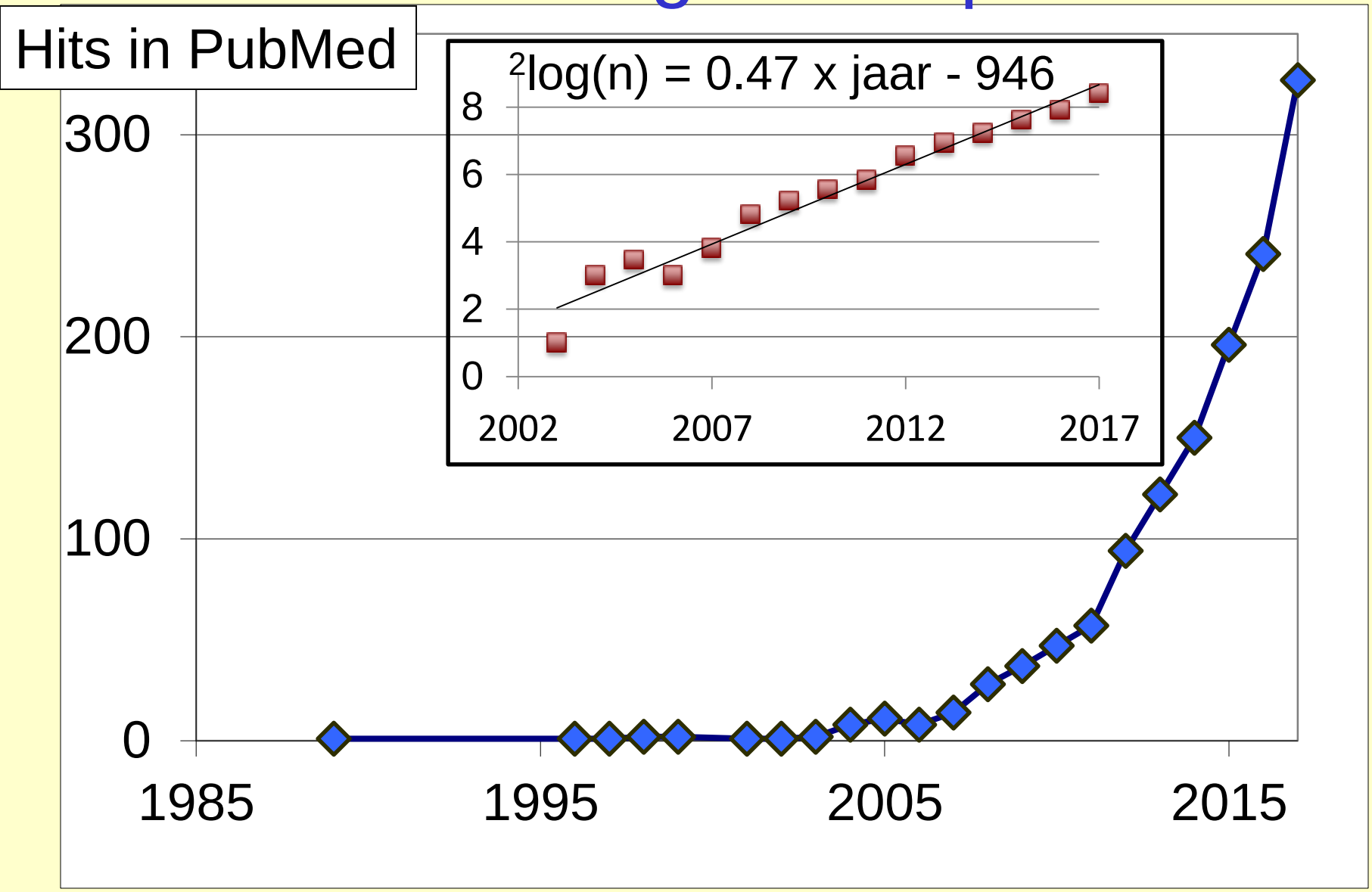
Keavney, Intl J Epidemiol 2004

Een nieuwe naam voor een nieuwe techniek: Mendelian Randomization

Gregor Mendel, grondlegger van de genetica

Randomisering

Aantal publikaties over Mendelian randomization groeit exponentieel



De echte vader van de Mendelian randomisation

George *Davey-Smith*, Bristol, UK

Wat Mendelian randomisation ons leerde over oorzaken hartinfarct

- HDL beschermt niet *(Voight, Lancet 2012)*
- Triglyceriden veroorzaken wel hartinfarcten *(Do, Nature Genet 2013)*
- Fibrinogeen veroorzaakt geen hartinfarcten *(Keavney, Int J Epidemiol 2006)*
- Alcohol beschermt niet

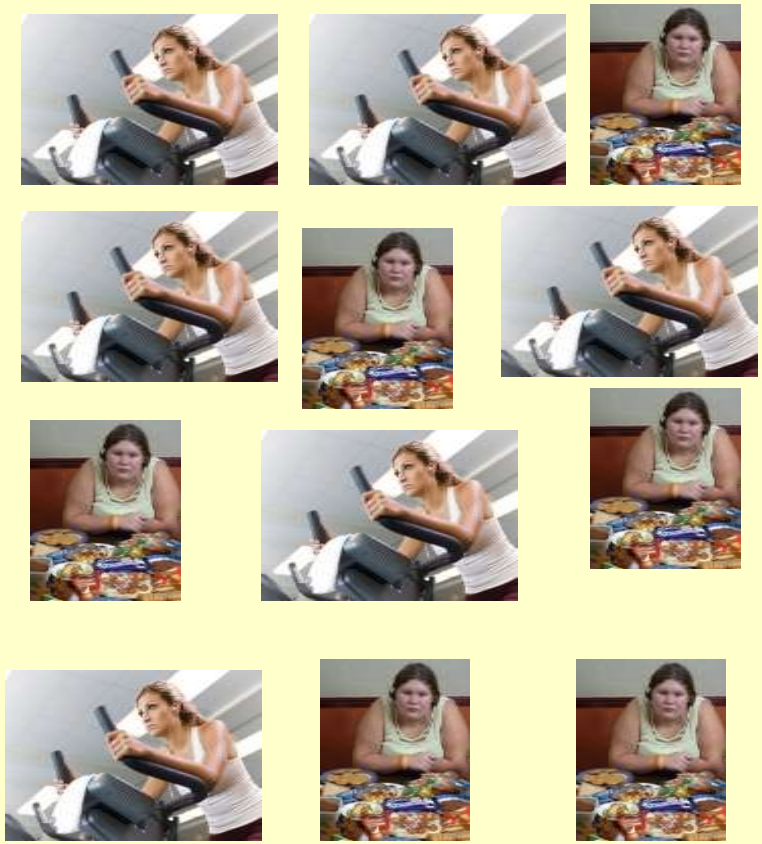
Holmes, Nat Rev Cardiol 2017

Koreaanse opvliegers

- 30% van de Koreanen krijgt hot flushes (opvliegers) van alcohol
- Flushers drinken daarom minder
- Genetisch bepaald
- Gen voor flushing is random verdeeld binnen de bevolking

Het flushing-onderzoek als voorbeeld van Mendelian Randomization

1. Gen als surrogaat voor veel of weinig alcohol drinken
2. Dragerschap van gen → zelfde effect als drinken van alcohol
3. Dragers en niet-dragers zijn *random* verdeeld over bevolking



Uitkomsten Koreaanse onderzoek

- Flushers en non-flushers evenveel opleiding, inkomen, roken, bewegen etc.
- Flushers dronken minder dan non-flushers
- Flushers hadden *minder* aderverkalking

Conclusie:

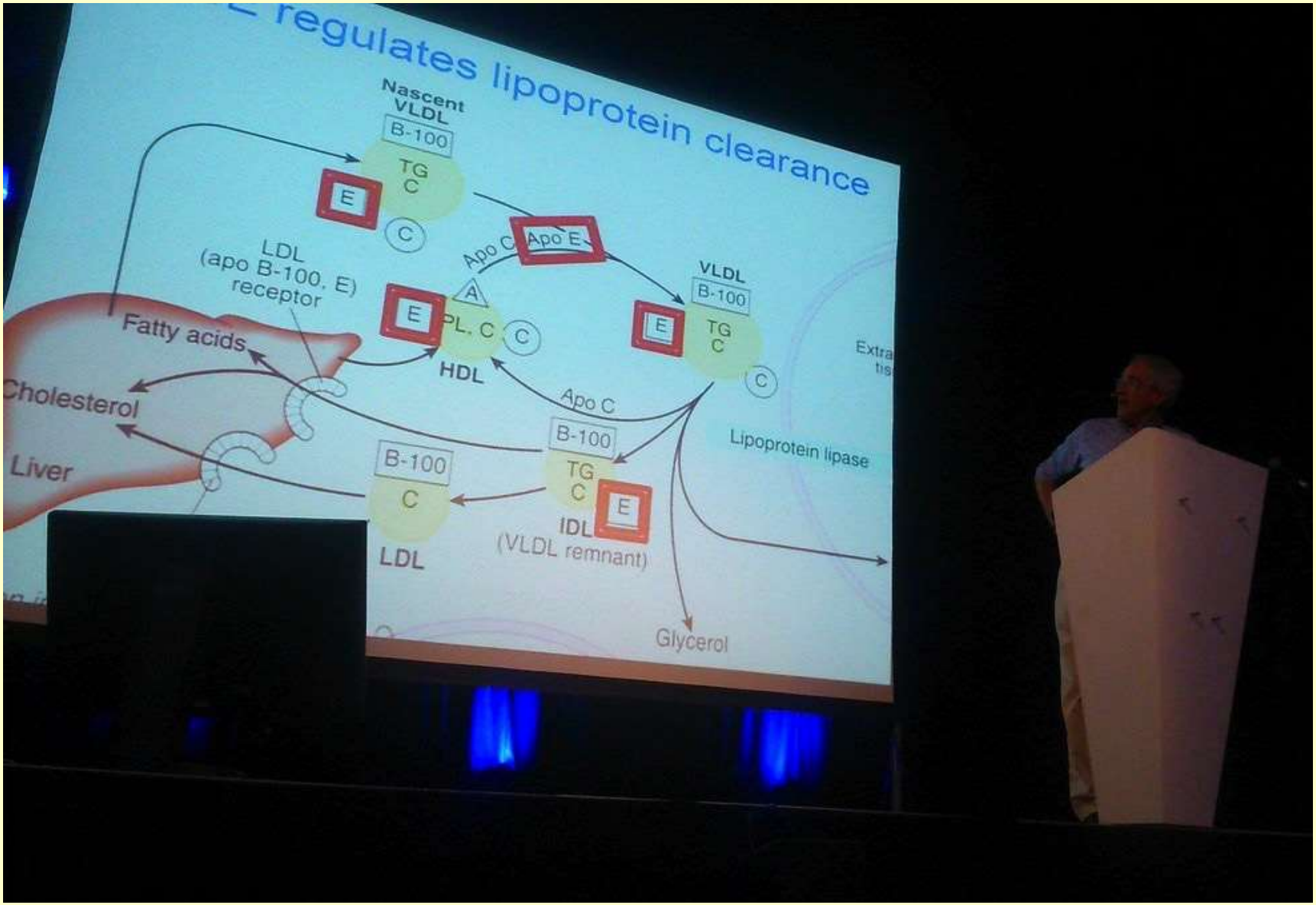
Drinken beschermt *niet* tegen aderverkalking

Yun, K.E., Int J Epidemiol 2017

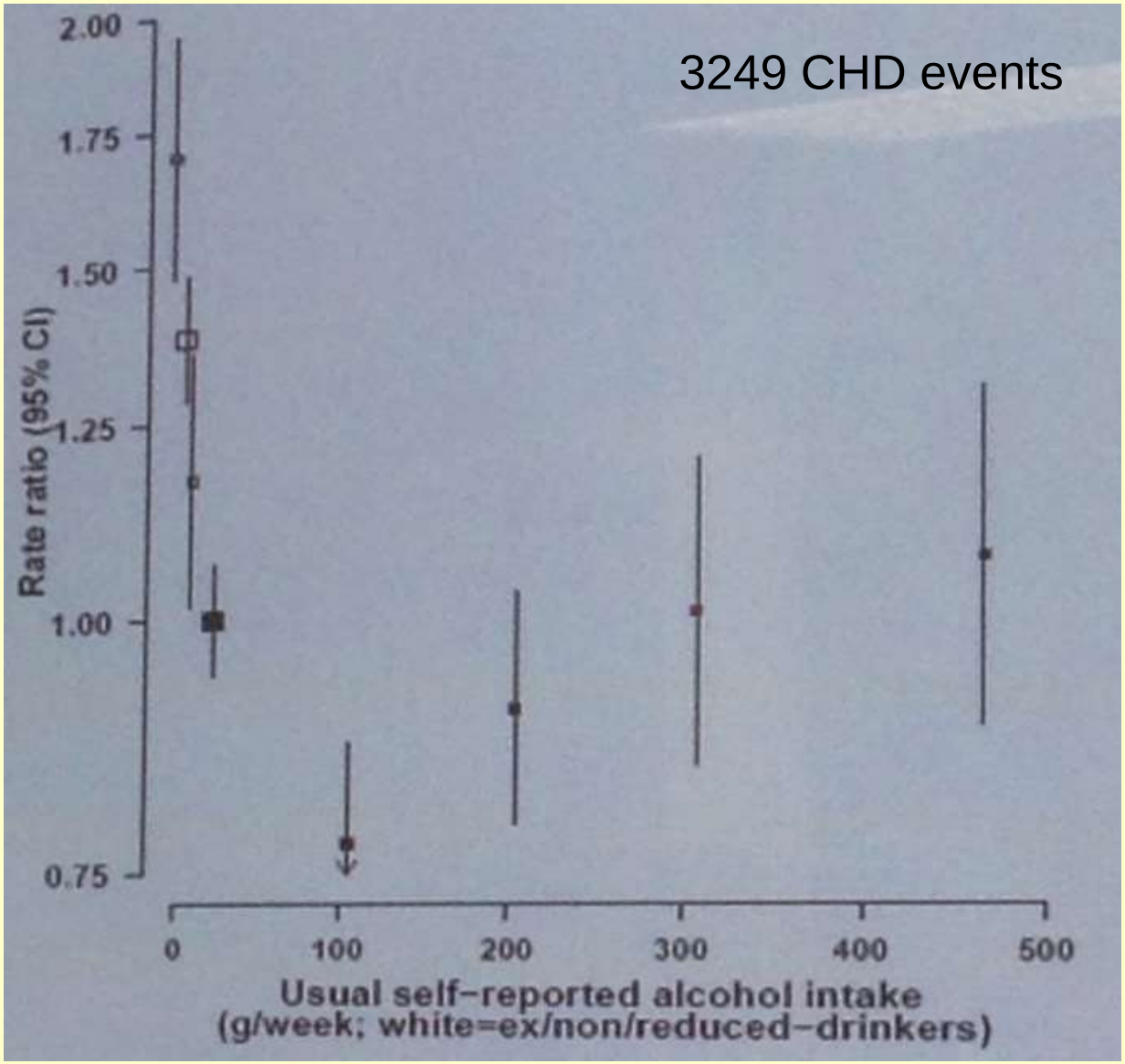
Alcohol en de J-shaped curve

- Traditionele epidemiologie: J-vormig verband tussen alcohol, hart- en vaatziekten en sterfte. ‘Niet drinken is slecht, matig drinken is goed, veel drinken is heel slecht’
- Mendelian randomisation wekt twijfel aan bestaan J-curve

Mendelian randomisation conference, Bristol 2017

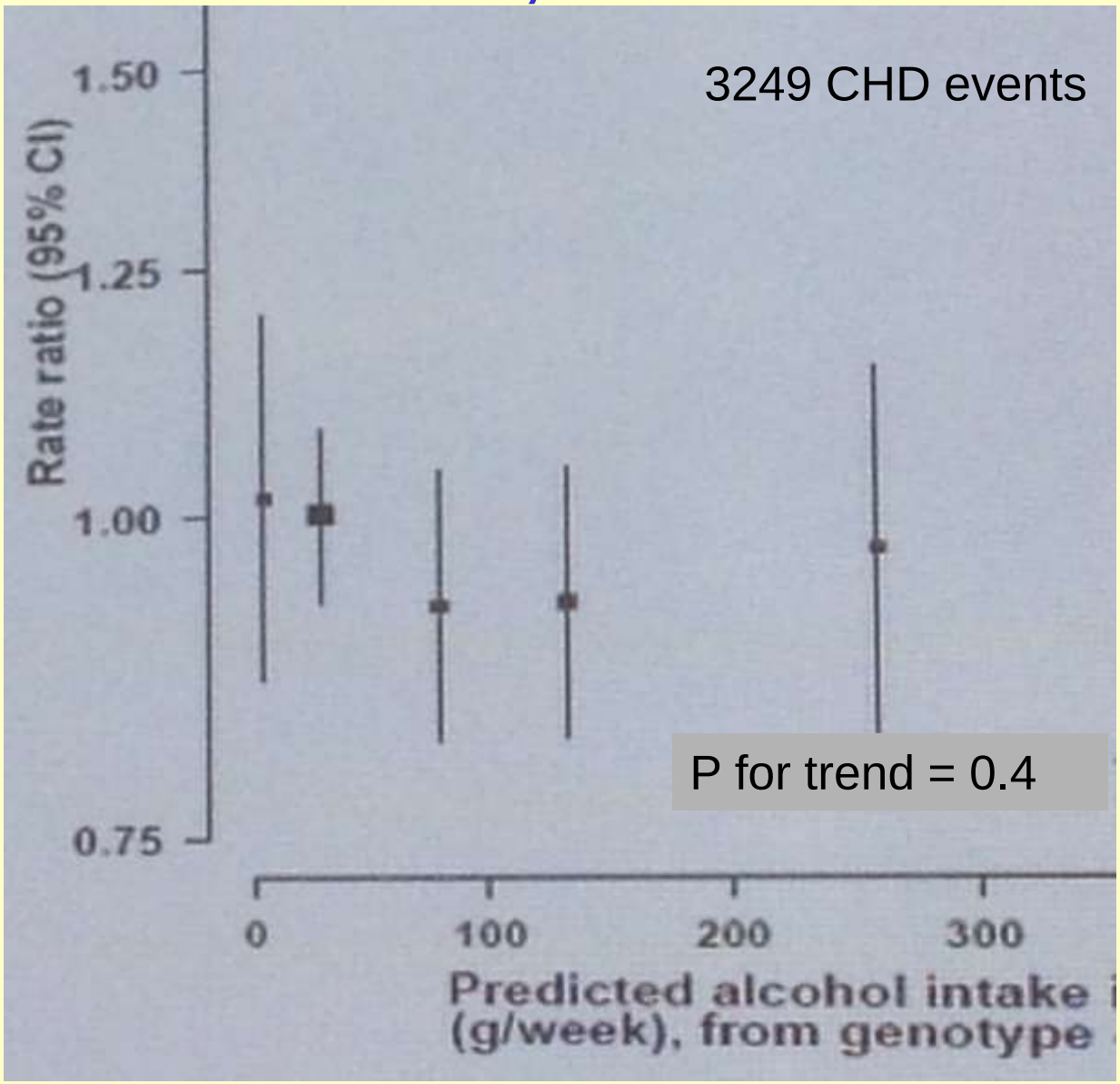


Chinese biobank: alcohol en hartinfarct 1, *klassiek-observationeel*



Millwood I,
Bristol MR congress, 2017
In press, 2018

Chinese biobank: alcohol en hartinfarct 2, *Mendelian randomisation*



RR ca 0.93?

Millwood I,
Bristol MR congress, 2017
In press, 2018

Mendelian randomisation en de J-vormige alcoholcurve

- De J-shaped curve is een artefact, veroorzaakt door
  - Confounding (matige drinkers zijn slanker etc.)
  - Omkering oorzaak en gevolg (drinkers stoppen omdat ze ziek worden)

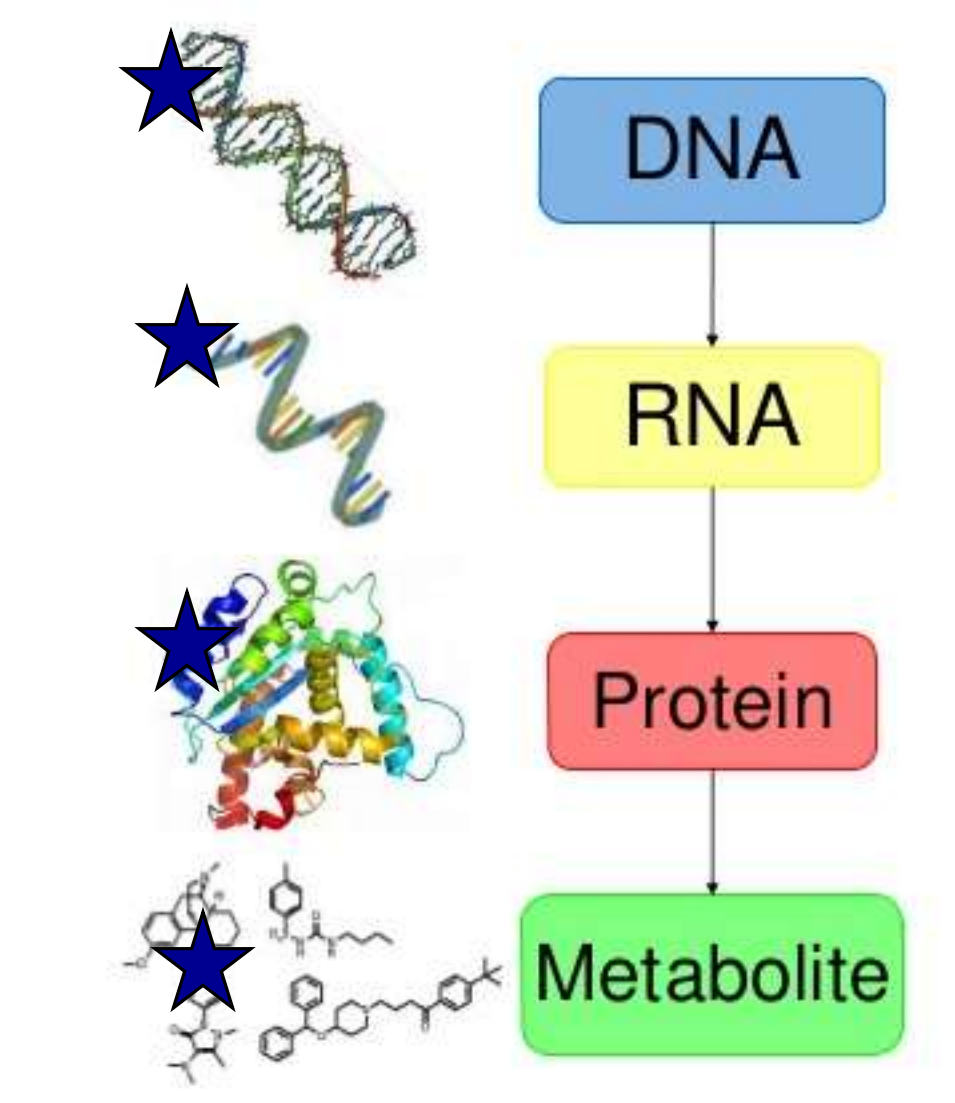
Mendelian randomisation en kanker: recente resultaten

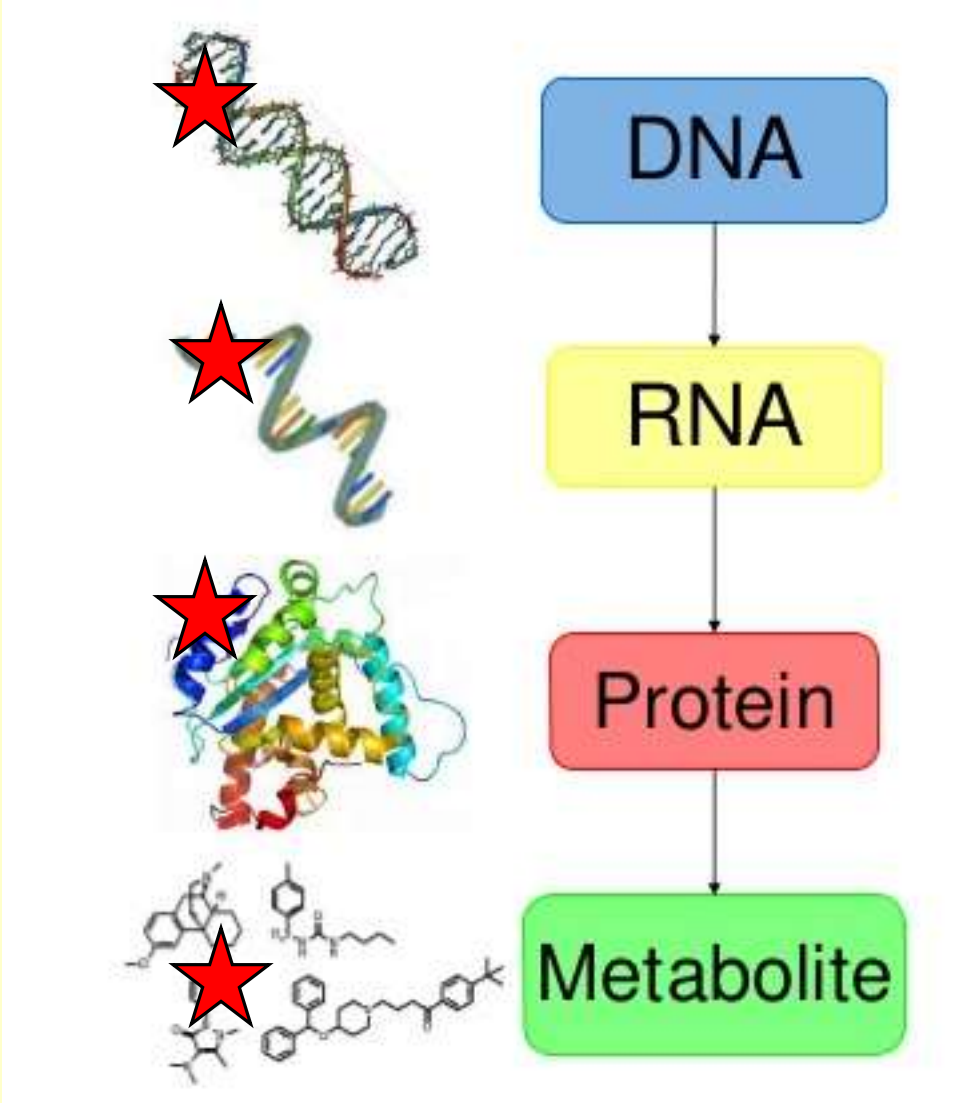
- Selenium verhoogt risico op prostaatkanker
- Alcohol verhoogt risico op slokdarmkanker
- Vetzucht verhoogt risico op longkanker

Yarmolinsky, bioRxiv 2017

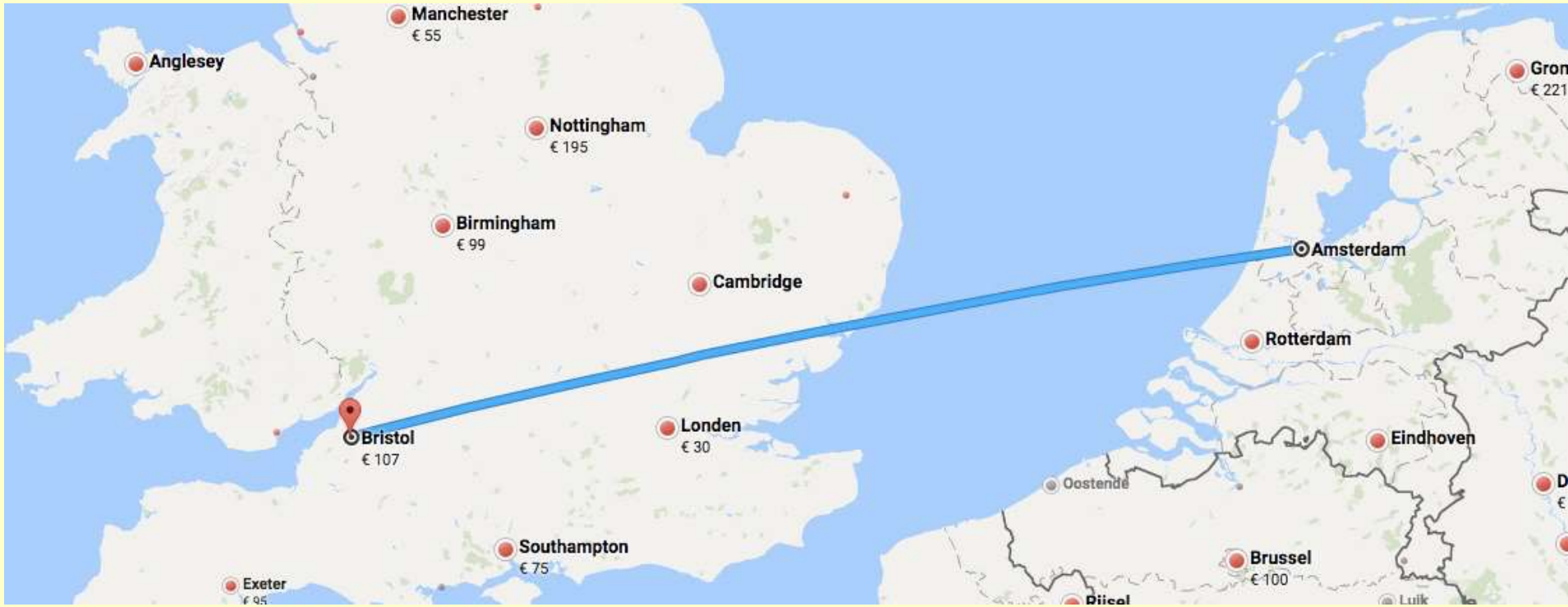
Mendelian randomisation brengt voeding terug in de wetenschappelijke hoofdstroom

Mendelian randomisation berust op het Centrale Dogma van de biologie





Wil je echt iets ontdekken?
Go West, young (wo)man!



Agenda

1. Waarom voor mij moleculen (‘stofjes’) essentieel zijn voor de wetenschap.
2. Waarom de overstap van moleculen naar voedingspatronen?
   - Reactie op obesitas.
   - Mislukking van de antioxidant-supplementen.
3. Mijn bezwaar tegen voedingspatronen.
4. Het probleem van de epidemiologie
5. Een remedie: Mendelian randomisation.
6. Truffels in Monte Carlo: de industrie en wij.

Belangen

- 1988 –1993
  - Honoraria van Merck voor spreken op symposia
- 1986 – 2010
  - Materialen (en soms onderzoekssubsidies) van Unilever, Nestlé, zuivel, koffie en andere industrieën
- Nu
  - Inkomsten uit boeken en columns
  - Geen subsidies, adviseurschappen, aandelen, patenten, betaalde optredens enz.

deVolkskrant

25 oktober 2008

Martijn **Katan**

Truffels in Monte Carlo

verlagen, maar in die tijd geloofden cardiologen niet in cholesterol en ze schreven geen cholesterolverlagende medicijnen voor. Daarom had Merck binnen het cardiologiecongres een middagsymposium over cholesterol belegd.

De meeste medische congressen ruimen plaats in voor dergelijke farmaceutische symposia. Het gehoor van zo'n sessie be-

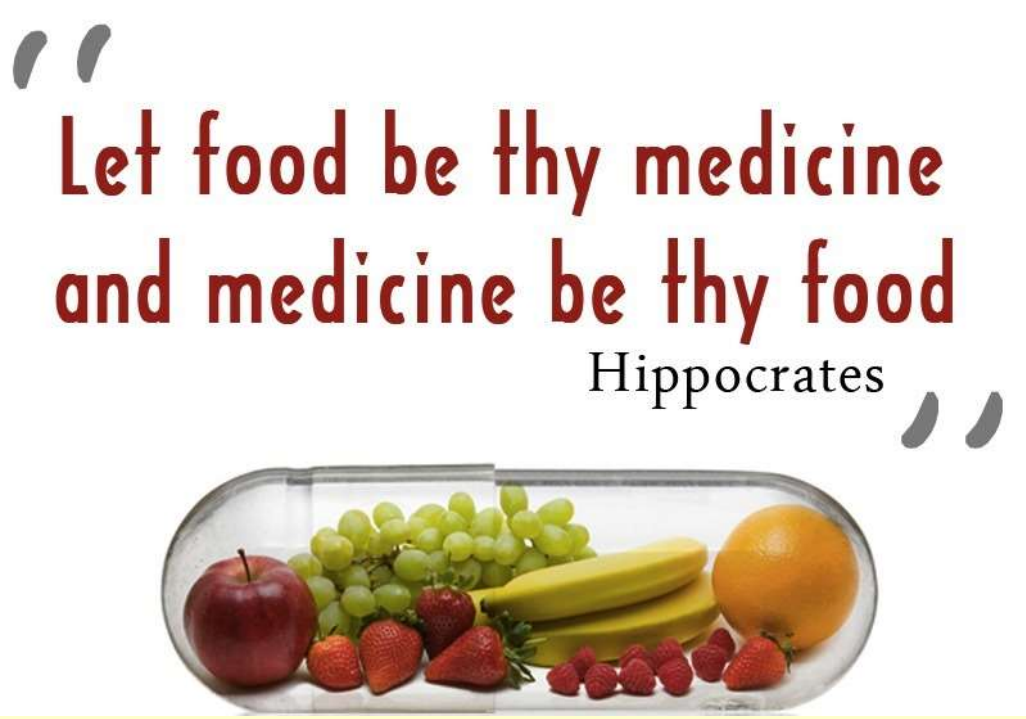
ze wel een
dokters m
de begelei

Ter plek
tabel hote
te gesprek
schappeli
barokcon
vièra. Of d

http://mkatan.nl

Waarom ik dacht dat spreken op een Merck symposium moest kunnen

- Zij introduceerden hun cholesterolverlagende medicijn (statine)
- Ik vertelde dat voeding beter was dan pillen



Waarom wou Merck dat ik sprak op hun symposia? Nu denk ik:

Vertrouwen.

‘Merck durft een spreker uit te nodigen die farma afraadt − dat geeft vertrouwen.’

Hoe moeten wij ons verhouden met de voedingsindustrie?

- Onderzoek:
  - Samenwerking onvermijdelijk, en vaak waardevol.
  - Je moet altijd kunnen zeggen: ik stop.
- Voorlichting/informatie/marketing door bedrijf:
  - Niet doen. Je wordt gebruikt en het tast jouw en mijn geloofwaardigheid aan.
  - Betaald of onbetaald maakt niet uit.

Wat moet NAV doen aan relaties tussen leden en industrie?

- NAV wil objectiviteit, integriteit, transparantie en ethisch handelen.
- Daarom moet NAV leden die meewerken aan marketing corrigeren.

Samenvatting

- *Als voeding een serieuze wetenschap wil zijn moeten we terug naar de mainstream biologie*
- *Mendelian randomisation biedt daartoe een geweldige kans*
- *Onderzoek moet niet worden afgeleiden door de behoeften van voorlichting en beleid*
- *Het is niet goed voor onze wetenschap als we meewerken aan marketing van bedrijven*
- *Voedingsonderzoek kan Nobelprijzen winnen!*

Dank voor jullie aandacht!