

Nieuwe benadering voor vaststellen gezondheidseffecten

Meten van gezondheid: verstoring van de balans

Lisette Brink, Alwine Kardinaal, Marjan van Erk, Ben van Ommen, Henk Hendriks, TNO Zeist

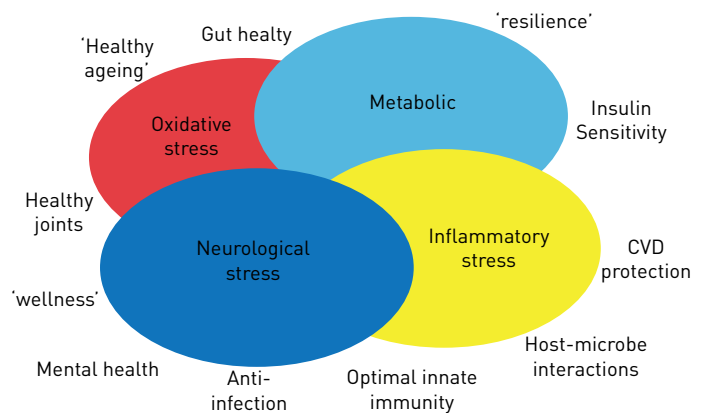
Het aantonen van gezondheidseffecten van voeding in gezonde mensen is lastig. De effecten zijn subtiel en er zijn weinig geschikte biomarkers. Een nieuwe generatie biomarkers is gebaseerd op de veranderingen in het metabolisme na het verstoren van de lichaamsbalans. Hierbij worden subtiele veranderingen opgemerkt door gebruik te maken van multi-parameters, de zogenaamde 'omics' analyses.

Bij het onderbouwen van gezondheidsclaims blijkt dat het aantonen van het effect van voeding op de lange termijn gezondheid van gezonde mensen niet eenvoudig is. Een van de redenen hiervoor is dat de directe fysiologische effecten van voedingsmiddelen subtiel zijn. Deze subtiele effecten vertalen zich pas op de langere termijn in een verminderd risico op ziekte (zie afbeelding 1). Bovendien moeten deze subtiele effecten worden aangetoond bij gezonde mensen. Merkers van ziekte zijn in deze populatie niet relevant. Daarnaast weerspiegelen de gebruikte (enkelvoudige) merkers niet alle relevante (metabole) processen.

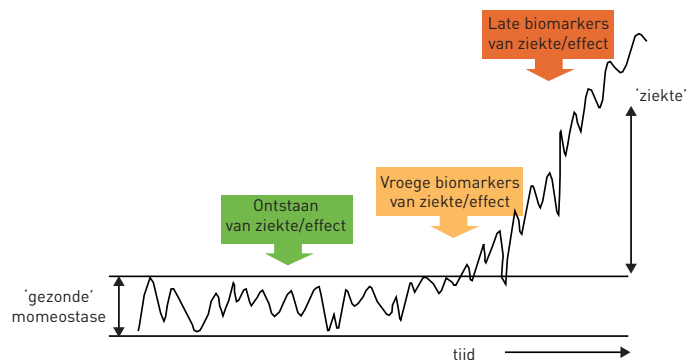
De belangrijke vraag die moet worden beantwoord: hoe kan de gezondheid van mensen die gezond zijn via de voeding aantoonbaar worden verbeterd? Dit is zowel van belang voor het onderbouwen van beleid als voor het ontwikkelen van nieuwe voedingsmiddelen of -ingrediënten. Hiertoe moeten nieuwe merkers worden gevonden die voorspellend zijn voor het behoud van gezondheid, meer dan voor het risico op een specifieke ziekte.

VERSTORING AANBRENGEN

Gezondheid wordt naast 'de afwezigheid van ziekte' steeds meer beschreven als 'het vermogen van het lichaam om zich aan te passen aan veranderingen in de omgeving'. Dit vermogen om aan te passen is afhankelijk van het herstelvermogen (de veerkracht) van de fysiologische balans (homeostase). Een groot aantal moleculair fysiologische processen is betrokken bij de continue aanpassing als gevolg van veranderende omstandigheden (afbeelding 2) (1). En: iedere maaltijd activeert een aantal van deze processen, waardoor schade (door hoog glucose, teveel triglyceriden, oxidatieve stress) wordt voorkomen. De



AFBEELDING 1. GELEIDELIJKE ONTSPORING VAN HOMEOSTASE LEIDT OP TERMIJN TOT ZIEKTE.



AFBEELDING 2. STRESS-RESPONS VAN ONDERLIGGENDE FYSIOLOGISCHE PROCESSEN BEÏNVLOEDT BEHOUD VAN GEZONDHEID.

veerkracht van de homeostase zorgt ervoor dat het lichaam zich aanpast waardoor deze processen in balans blijven en daarmee dat mensen gezond blijven. De veerkracht van de homeostase verschilt tussen individuen en neemt af naarmate we ouder worden. Dit is in feite een van de belangrijkste oorzaken en karakteristieken van veroudering. De nieuwe aanpak om gezondheid te kwantificeren is erop gericht om door middel van een belastingstest (challengetest) een verstoring aan te brengen in de processen die relevant zijn in het handhaven van de gezondheid. Daarna wordt het herstelvermogen van een individu gemeten met klassieke biomarkers en omics meettechnieken.

HERSTEL METEN

Men kan verwachten dat het herstel na een belastingstest efficiënter en kwalitatief beter verloopt wanneer iemand gezonder is. Door het combineren van de belastingstesten met -omics meettechnieken is het herstel van veel (moleculair) fysiologische processen te meten. Met behulp van geïntegreerde data-analyse, gericht op pathways en processen, kunnen onderzoekers subtielere effecten in kaart brengen, waarmee zij een sterkere onderbouwing kunnen leveren voor mogelijke langere termijn gezondheidseffecten.

Wanneer de homeostase wordt verstoord door een belastingstest kan de respons van de merkers verschillen tussen gezonde personen en personen met een verminderd adaptatievermogen. Een bekend voorbeeld hiervan is de orale glucosetolerantietest, die aangeeft hoe het lichaam reageert op inname van glucose. Deze test wordt gebruikt als een van de surrogaat eindpunten voor ouderdomssuikerziekte (diabetes mellitus type 2), maar is ook gebruikt om de effecten van een interventie vast te stellen (2).

BELASTINGSTESTEN

In principe kunnen allerlei fysiologische processen (energiemetabolisme, afweersysteem, mentaal functioneren) met een belastingstest tijdelijk worden verstoord. Voorbeelden van dergelijke belastingstesten zijn:

- een voedingsbelasting, bijvoorbeeld de eenmalige toediening van een grote hoeveelheid glucose of vet;
- een functionele belasting, bijvoorbeeld een fysieke inspanningstest of een psychologische stresstest;
- een belasting met een (verzwakt) toxine of pathogeen.

De volgende voorbeelden laten zien dat de metabole respons op belastingstesten gevoelig lijkt te zijn voor subtiele effecten van (voedings)interventies op de onderliggende fysiologische processen. Het lange termijn effect van behandeling kan (nog) niet altijd worden aangetoond.

GLUCOSEBELASTING

In een TNO-onderzoek bij mannen met overgewicht en een verhoogd gehalte van een veelgebruikte plasmamerker voor ontsteking (CRP) is onderzocht of (en welke) metabole veranderingen worden geïnduceerd door een ontstekingsremmende behandeling. Hiertoe werden aan het eind van de behandeling ongeveer 200 metabolieten gemeten door middel van metabolische profiling, zowel in nuchter plasma als tijdens een orale glucosetolerantietest: de belastingstest in deze studie. Daarnaast werden de klassieke glucoseresponsmerkers (glucose, insuline) gemeten.

Er werden geen effecten van de behandeling aangetoond op de klassieke merkers, zowel in het nuchtere plasma als na een orale glucosetolerantietest. Ook werd geen effect van de behandeling gevonden op een brede range van metabolieten in het plasma in nuchtere toestand. Maar in de grote hoeveelheid plasmametabolieten werden allerlei reacties op de orale glucosetolerantietest gemeten. Het betrof hier met



VRIJWILLIGER BIJ INSPANNINGSTEST.

name metabolieten die betrokken waren bij insulinerulerende processen. Deze resultaten suggereren dat door het beïnvloeden van ontstekingsprocessen de insulinerregulatie in mannen met overgewicht verandert (2). Dus met de klassieke biomerkers wordt geen effect van de behandeling gevonden, maar wel met de combinatie van de belastingstest en -omics techniek.

VETBELASTING

De vetbelastingstest is toegepast in een onderzoek bij mannelijke vrijwilligers met overgewicht en milde ontsteking (3). Deze vrijwilligers kregen gedurende vijf weken een mengsel van voedingsingrediënten met ontstekingsremmende eigenschappen die werd vergeleken met een controlebehandeling. Deze behandeling liet geen effect zien op CRP, een klassieke merker voor ontsteking. Met behulp van omics technieken werden echter veel kleine veranderingen aangetoond in metabole processen die een rol spelen bij ontsteking, waaronder een



GLUCOSE-OPLOSSING VOOR ORALE GLUCOSETOLERANTIE TEST.

‘Hoe kan de gezondheid van mensen die gezond zijn via de voeding aantoonbaar worden verbeterd?’

modulering van ontsteking van het vetweefsel (3). Bovendien werden additionele effecten van de behandeling gevonden door analyse van de dynamische respons op de vetbelastingstest (Pellis L, persoonlijke mededeling).

In een muizenstudie werd aangetoond dat dezelfde voeding met ontstekingsremmende eigenschappen resulteerde in een vermindering van merkers van ontsteking, en dat dit samenging met een vermindering van de ontwikkeling van atherosclerose in vergelijking met een controlevoeding (4).

FYSIEKE BELASTING

Fysieke belasting is bij TNO toegepast in het samenwerkingsproject *Gezondheidseffecten van groenten en fruit* (5). In dit onderzoek is het herstel na een inspanningstest (zie foto) vergeleken tussen behandelingsvormen waarin veel of weinig groente werd geconsumeerd. De hypothese is dat een lichamelijke inspanning leidt tot oxidatieve stress, en dat

het beschermende effect van antioxidanten uit groenten hierdoor gevoeliger gemeten kan worden. De resultaten van dit onderzoek zijn nog niet gepubliceerd.

PERSPECTIEF

Deze visie vindt weerklank bij de voedingsmiddelen- en ingrediëntenindustrie. De relatie tussen product en gezondheidsvoordeel kan niet eenduidig in gecontroleerde interventiestudies worden aangetoond, omdat een gezondheidsvoordeel vaak alleen in relatie tot preventie van ziekte kan worden geformuleerd en de daarvoor noodzakelijke biomerkers ontbreken veelal. Men zoekt naar mogelijkheden om de rol van voeding in het behoud van gezondheid aan te tonen. Er blijkt behoefte aan gezamenlijke ontwikkeling en toepassing van nieuwe concepten met betrekking tot het meten van (behoud van) gezondheid.

Ook voor de overheid is het meten van gezondheid een relevant thema. Het effect van voedingsinterventies of leefstijladviezen is lastig te voorspellen en pas op langere termijn zichtbaar. Een nieuwe aanpak die op kortere termijn voorspellend kan zijn voor de langere termijn effecten op metabole gezondheid kan helpen in het vooraf toetsen van de effectiviteit van voedingsadviezen.

Toekomstig onderzoek zal zich richten op de vraag of we door belasting van de homeostase, en het meten van de respons op die belasting via omics-based biomerkers een verandering in adaptatie van gezonde personen kunnen aantonen. De reactie op verschillende belastingstesten in verschillende typen populaties zal in kaart gebracht moeten worden, bijvoorbeeld in ouderen, mensen met overgewicht of metabool syndroom. Geïntegreerde data-analyse gericht op pathways en processen kan een sterkere onderbouwing leveren voor mogelijke langere termijn gezondheidseffecten. Met deze nieuwe methoden kan dan vervolgens het effect van een voedingsinterventie op de adaptatiegevoeligheid worden vastgesteld. In hoeverre dit gerelateerd is aan een daadwerkelijke gezondheidsverbetering zal moeten worden aangetoond met gegevens uit cohortonderzoeken.

De uitdaging voor de wetenschap de komende jaren is aan te tonen dat het antwoord van het lichaam op de verstoring van de fysiologische balans voorspellend is voor de gezondheid op de lange termijn.

REFERENTIES

1. Van Ommen B, Keijer J, Heil SG, Kaput J. Challenging homeostasis to define biomarkers for nutrition related health. *Mol. Nutr Food Res* 2009;53:795-804
2. Wopereis S, Rubingh CM, Van Erk MJ, et al. Metabolic profiling of the response to an oral glucose tolerance test detects subtle metabolic changes. *PLoS ONE* 2009;4(2):e4525. doi:10.1371/journal.pone.0004525
3. Bakker GCM, Van Erk MJ, Pellis L, et al. An antiinflammatory dietary mix modulates inflammation and oxidative and metabolic stress in overweight men: a nutrigenomics approach. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1044-1059
4. Verschuren L, Wielinga PY, Van Duyvenvoorde W, et al. A dietary mixture containing fish oil, resveratrol, lycopene, catechins, and vitamins E and C reduces atherosclerosis in female transgenic mice. *J Nutr* (Aanvaard voor publicatie)
5. Hendriks H, Verhagen H, Buchner F, et al. Samenwerkingsproject van RIVM, TNO en Wageningen Universiteit: Gezondheidseffecten van groenten en fruit. *Voeding NU* 2010;3:26-28.