

# Novel insights into the health effects of fruits and vegetables

Citation for published version (APA):

van Steenwijk, H. P. (2023). *Novel insights into the health effects of fruits and vegetables: challenging the status quo*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20231130hs>

## Document status and date:

Published: 01/01/2023

## DOI:

[10.26481/dis.20231130hs](https://doi.org/10.26481/dis.20231130hs)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) zijn niet-overdraagbare aandoeningen (NCD's) wereldwijd de belangrijkste doodsoorzaak, goed voor 71% van alle sterfgevallen per jaar. Voorbeelden van deze aandoeningen, ook wel welvaartsziekten genoemd, zijn diabetes type 2, hart- en vaatziekten, bepaalde vormen van kanker en chronische luchtwegaandoeningen. Welvaartsziekten, zoals de naam al aangeeft, worden vaak in verband gebracht met een hogere levensstandaard en worden geassocieerd met een modern en sedentair leefstijlpatroon. Aangezien er nog steeds geen ideale behandelingen beschikbaar zijn voor deze aandoeningen, is het van cruciaal belang om meer onderzoek te doen naar manieren om ze te voorkomen. NCD's ontstaan vaak door langdurige blootstelling aan risicofactoren zoals ongezonde voeding, gebrek aan lichaamsbeweging, roken, overmatig alcoholgebruik en psychosociale stress. De betrokkenheid van aanhoudende chronische ontstekingsreacties heeft recent veel aandacht getrokken, omdat deze verstoring van een gezond evenwicht lijkt plaats te vinden vóór de manifestatie van de meeste ziekten. Dit maakt het een veelbelovend doelwit voor preventiestrategieën. Ongezonde voeding kan een rol spelen bij de ontwikkeling van NCD's en er zijn aanwijzingen dat gezonde voedingsveranderingen effectief kunnen zijn bij het voorkomen van dergelijke aandoeningen, met name bij NCD's waarin ontstekingen een rol spelen.

Een overvloed aan observationele studies wijst erop dat diëten die rijk zijn aan groenten en fruit een bijzonder positief effect hebben op de ontstekingsstatus en zo de ontwikkeling van verschillende NCD's kunnen voorkomen. Niettemin blijft het onduidelijk in hoeverre specifieke versproducten en voedingsstoffen in groenten en fruit (fytonutriënten) verantwoordelijk zijn voor bepaalde gezondheidseffecten. Bovendien blijft het een uitdaging om causale verbanden tussen voeding en een vermindering van NCD's in de algemene bevolking aan te tonen met behulp van traditionele methoden die ontleend zijn aan de farmaceutische sector. Dit komt doordat de farmacologie nog steeds gedomineerd wordt door het paradigma van "één ziekte - één doelwit - één geneesmiddel", terwijl voeding vaak subtiele effecten uitoefent op vele netwerken en mechanismen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van chronische ziekten. Dit complexe karakter van voeding maakt het uitdagend om de oorzakelijke verbanden aan te tonen die nodig zijn voor de wetenschappelijke onderbouwing van gezondheidsclaims. Daarom zijn nieuwe benaderingen nodig om de gunstige effecten van voeding op de gezondheid te onderzoeken en indien mogelijk gezondheidsclaims te ondersteunen voor communicatie naar consumenten. Het onderzoek in dit proefschrift is gericht op een diepere verkenning van de rol van groenten en fruit in de ontwikkeling en preventie van NCD's en het onderzoeken van methoden om de gezondheidsbevorderende effecten van fytonutriënten met betrekking tot ontstekingen te meten.

**Hoofdstuk 1** geeft een algemene inleiding van het onderwerp en een voorbeschouwing van de onderzoeksvragen. In eerste instantie werd onderzocht of bepaalde gezondheidseffecten kunnen worden toegeschreven aan specifieke fytonutriënten. **Hoofdstuk 2** behandelt de invloed van lycopene, een veel bestudeerde antioxidant, op ontstekingen, en onderzoekt het effect van het consumeren van tomatenproducten en/of lycopene supplementen op markers van ontstekingen. Er werden lagere lycopene concentraties en hogere niveaus van ontstekingsbiomarkers gevonden in het bloed van patiënten met NCD's, bijvoorbeeld stabiele angina pectoris en ischemische beroerte, in vergelijking met gezonde controles. Hoewel interventiestudies aantoonde dat suppletie met lycopene of een verhoogde inname van tomatenproducten leidde tot een verhoging van circulerend lycopene, werd weinig bewijs gevonden dat de toename van lycopene ook leidde tot verlichting van ontstekingen. Niettemin kan uitputting van lycopene een van de eerste tekenen zijn van chronische ontstekingen. De beschikbare gegevens suggereren daarom dat het gunstig is om af en toe lycopenerijke voedingsmiddelen te consumeren om het circulerende lycopene op een basaal niveau te houden.

In **Hoofdstuk 3** werden de effecten van beta-glucanen uit schimmels op ontstekingsreacties en het immuunsysteem geëvalueerd. Bij inname beïnvloedden beta-glucanen op een vergelijkbare manier als antigenen het mucosale immuunsysteem in het maag-darmkanaal, en initiëren zo een ontstekingsreactie. Traditionele Chinese geneeskunde waardeert beta-glucanen echter al eeuwenlang vanwege hun gunstige effecten op het immuunsysteem. De review wees uit dat schimmel beta-glucanen een rol kunnen spelen in het ondersteunen en behouden van een gezond immuunsysteem. Zo verminderde beta-glucan-suppletie het aantal symptomatische verkoudheden bij gezonde deelnemers, evenals het aantal luchtweginfecties bij kinderen en atleten, door het activeren van het aangeboren immuunsysteem. Hoewel de beoordeelde studies een duidelijk beschermend effect van beta-glucanen tegen toekomstige ziekteverwekkers aantoonde, zijn de mogelijke moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan de inductie van het aangeboren immuungeheugen door beta-glucanen een complexe interactie tussen immunologische, metabolische en epigenetische veranderingen via vele tot nu toe onbekende routes. Door deze onzekerheden zijn er beperkingen bij de onderbouwing van gezondheidsclaims met betrekking tot de werking van het immuunsysteem. Echter, met behulp van moderne immunologische en biotechnologische methoden worden steeds meer inzichten verkregen in immunomodulerende beta-glucanen, met potentiële toepassingen zowel in voedingsmiddelen als farmaceutische producten.

**Hoofdstukken 4, 5 en 6** behandelen de resultaten van de PROtective effects of Sulforaphane on chronic low-grade Inflammation (PRO SANI) studie. De PRO SANI studie is een cross-over, dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie die de effectiviteit van broccolikiemen als bron van sulforafaan op biomarkers van ontstekingen onderzocht

bij gezonde deelnemers die werden blootgesteld aan een gestandaardiseerde calorierijke belasting.

In **Hoofdstuk 4** werden de effecten van broccolikiemen en calorierijke overbelasting op circulerende ontstekingsbiomarkers en metabolische parameters beoordeeld, evenals de relaties tussen deze factoren. Daarnaast werd onderzocht of integratieve uitkomstmaten een betere benadering bieden om de subtiele en veelzijdige effecten van fytonutriënten te bestuderen. Het werd aangetoond dat het gebruik van integratieve uitkomstmaten, zoals een systemische chronische ontstekingscore, beschouwd kan worden als een efficiënte benadering om de subtiele en veelzijdige effecten van stoffen die ontsteking beïnvloeden te bestuderen. In dit onderzoek zorgde sulforafaan voor de ontwikkeling van een milde pro-inflammatoire toestand na de calorierijke uitdaging. Interessant genoeg weerspiegelde de score nauwkeuriger het pro-inflammatoire effect van broccolikiemen dan de individuele biomarkers. Bovendien werden de verbanden tussen risicofactoren voor de ontwikkeling van NCD's, zoals een hoog visceraal vetgehalte en roken, duidelijker door het gebruik van de score. Deze resultaten lijken te bevestigen dat geïntegreerde uitkomstmaten geschikter zijn als markers van ontstekingen. We vermoeden dat de pro-inflammatoire toestand tijdelijk is en kan worden veroorzaakt door de initiële pro-oxidatieve werking van sulforafaan (om Nrf2 te activeren). We denken dat voedingsmiddelen die fytonutriënten bevatten die later ook onze eigen antioxidantverdediging versterken via Nrf2-activatie, mogelijk meer gezondheidseffecten teweeg kunnen brengen.

Naast het integreren van bekende biomarkers in een gezondheidsindex, zijn nieuwe biomarkers die gevoelig en gemakkelijk te gebruiken zijn essentieel om de gezondheidseffecten van voeding in de algemene bevolking verder te verduidelijken. In **Hoofdstuk 5** werd aangetoond dat 11-dehydro-thromboxane B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) een innovatieve, niet-invasieve en geschikte urinaire biomarker is om de effecten van fytonutriënten op de bloedplaatjesfunctionaliteit bij gezonde deelnemers binnen enkele uren te onderzoeken. Het onderzoek toonde aan dat een enkele toediening van broccolikiemen 11-dehydro-TXB<sub>2</sub> niveaus met klinisch relevante hoeveelheden verminderde bij gezonde deelnemers die werden blootgesteld aan een gestandaardiseerde calorierijke belasting. Deze bevindingen zijn interessant omdat verhoogde productie van thromboxanen bijdraagt aan vasculopathie door een negatieve invloed op de endotheel functie en het bevorderen van vaatontsteking. Om deze reden is het verminderen van thromboxanen met medicatie een belangrijk aspect geworden in de behandeling van hart- en vaatziekten. In tegenstelling tot medicamenteuze therapie is het effect van de meeste fytonutriënten omkeerbaar, waardoor ze potentieel veilig zijn voor toekomstig gebruik in een verscheidenheid aan situaties, waaronder primaire preventie van hart- en vaatziekten in de algemene bevolking.

De ontstekingsstatus is geassocieerd met autonome activiteit. Toch is hartslagvariabiliteit (HRV) monitoring voor de beoordeling van ontstekingen bij mensen zelden gebruikt. In **Hoofdstuk 6** werden correlaties tussen veranderingen in HRV-parameters en circulerende ontstekingsbiomarker-niveaus aangetoond, waarbij HRV een gevoelig instrument bleek te zijn om de ontstekingsreactie tijdens uitdagingstests te onderzoeken. Bovendien veroorzaakte toediening van broccolikiemen met sulforafaan vóór de calorierijke uitdaging een pro-inflammatoir effect, dat gepaard ging met vagale terugtrekking en sympathische dominantie. De erwtenkiemen zonder sulforafaan (placebo) in combinatie met de gestandaardiseerde calorierijke belasting veroorzaakten andere veranderingen in de regulatie van het autonome zenuwstelsel bij de gezonde jonge individuen. De verschillen in dynamiek tonen aan dat HRV veelbelovend is om niet-invasief de fysiologische effecten van fytonutriënten te onderzoeken bij de preventie van ontstekingen. Inzicht in de relatie tussen voedingsstoffen en interactieve fysiologische parameters kan leiden tot meer gepersonaliseerde voeding door innovatieve biotechnologische methoden in de toekomst.

Het onderzoek in dit proefschrift had als doel de subtiele en veelzijdige gezondheidseffecten van groenten en fruit bij gezonde mensen in kaart te brengen, om zo de rol van groenten en fruit in de preventie van NCD's gerelateerd aan ontstekingen beter te begrijpen.

Concluderend toonde het onderzoek beschreven in dit proefschrift aan dat de ontstekingsgerelateerde effecten van fytonutriënten uit groenten en fruit binnen enkele uren bij gezonde deelnemers kunnen worden bestudeerd. Het gebruik van integratieve uitkomstmaten, evenals niet-invasieve biomarkers zoals 11-dehydro-TXB<sub>2</sub> en HRV-monitoring, kan verbeterde manieren bieden om de subtiele en veelzijdige effecten van voeding op ontstekingen te meten en te rapporteren. Het overwegen, valideren en toepassen van innovatieve onderzoeksbenaderingen (bijvoorbeeld met samengestelde scores of draagbare technologieën) zou ons begrip van de complexe effecten van voeding vergroten en het broodnodige bewijs leveren om onderzoeksportfolio's te ontwikkelen die nieuwe informatie zullen verschaffen voor productontwikkeling en bijbehorende gezondheidsclaims.