

Bio-actieve componenten in voeding

Verslag van een workshop gehouden op 1 april 1997 te Utrecht

*Nationale Raad voor
Landbouwkundig Onderzoek (NRLO)*
Postbus 20401
2500 EK Den Haag
tel.: 070 3793653

Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO)
Postbus 1236
2280 CE Rijswijk
tel.: 070 3407521

ISBN: 90 - 5059 - 017 - 9

Overname van tekstdelen is toegestaan, mits met bronvermelding.

NRLO-Rapport nr. 97/16, RGO-Rapport 97/01, Den Haag, juni 1997

Ten Geleide

De relatie tussen gezondheid en de samenstelling en het gebruik van voedingsmiddelen is een belangrijk vraagstuk. Dit zal verder in belang toenemen onder meer als gevolg van de voortschrijdende vergrijzing, de veranderende consumptiepatronen, de beperkte tijd beschikbaar voor bereiding, de consumptie van snacks. Daarmee samenhangend gaf de Taakgroep Humane Voeding in 1991 reeds aan dat prioritaire onderzoekthema's voor de 90er jaren zijn de relatie tussen voeding enerzijds en anderzijds veroudering, chronische ziekten en fysiologische functies. Verder vroeg de taakgroep aandacht voor sociaal-wetenschappelijk voedingsonderzoek en nieuwe voedingsmiddelen. Ook nu nog zijn deze onderwerpen actueel.

Nieuwe onderwerpen die sindsdien zijn opgekomen zijn de relatie tussen de erfelijke aanleg, ziekten en voeding, en de mogelijke rol van bio-actieve componenten in voeding. De erfelijke aanleg krijgt reeds ruime aandacht binnen het NWO-Prioriteitenprogramma "Voeding en Chronische Ziekten, de rol van erfelijk bepaalde gevoeligheid". De bio-actieve componenten in voeding zijn een thema binnen het NWO-Stimuleringsprogramma "Verantwoorde Voeding". Dit laatste onderwerp is van belang voor een beter begrip van de gezondheidsaspecten van bestaande voedingsmiddelen en voor de ontwikkeling van "novel foods".

Om bovenstaande redenen zijn de beide sectorraden, NRLO en RGO, op zoek naar veelbelovende ontwikkelingen met betrekking tot bio-actieve componenten in voeding die een plaats verdienen op de onderzoeksagenda van de komende jaren. De workshop, waarvan in dit rapport verslag wordt gedaan, heeft daaraan een belangrijke bijdrage geleverd.

Mede namens de RGO,

*Dr.ir. A.P. Verkaik,
Directeur Bureau NRLO.*

Inhoudsopgave

Verslag workshop	-	1
Bijlage 1:	Korte samenvattingen van de inleidingen	13
	<ul style="list-style-type: none">• Belangrijke ontwikkelingen in chronische ziekten in Nederland Prof.dr.ir. D. Kromhout• Bio-actieve voeding in relatie tot kanker Prof.dr.ir. P.A. van den Brandt• Bio-actieve voeding in relatie tot hart- en vaatziekten Prof.dr. M.B. Katan• Bio-actieve stoffen in agrarische producten Ir. P.C.H. Hollman• Positieve en negatieve aspecten van bio-actieve stoffen Dr. A. Brouwer	
Bijlage 2:	Korte verslagen van groepsdiscussies:	23
	<ul style="list-style-type: none">• Groep 1 Dr.ir. J.A. Weststrate• Groep 2 Prof.dr. W.M.F. Jongen• Groep 3 Dr.ir. G.J. Schaafsma• Groep 4 Prof.dr. F.J. Kok	
Bijlage 3:	Deelnemerslijst	31
Summary		33

Verslag workshop

Thema van de workshop is de rol die voedingscomponenten spelen in het voorkomen of initiëren van ernstige ziekten zoals kanker en hart- en vaatziekten. Stoffen met een dergelijke specifieke werking noemt men bio-actief. Dit onderwerp is van belang voor een beter begrip van de gezondheidsaspecten van bestaande voedingsmiddelen en voor de ontwikkeling van “novel foods”. Teneinde zicht te krijgen op veelbelovende ontwikkelingen, die een plaats verdienen op de onderzoeksagenda van de komende jaren, hebben NRLO en RGO deze workshop georganiseerd. Met NWO was overleg geweest in verband met het in voorbereiding zijnde stimuleringsprogramma “Verantwoorde Voeding”.

De voorzitter Dr. O. Korver (Unilever) opende deze workshop met circa 45 deel-nemers. Vervolgens stelde hij een definitie voor van “bio-actief”, die tot stand was gekomen in overleg met de sprekers van de dag:

“Bio-actieve stoffen in voeding zijn stoffen zonder energetische bijdrage, die in lage concentraties de gezondheid of het functioneren van de mens gunstig beïnvloeden”.

Hierna kwamen de verschillende sprekers:

Prof.dr.ir. D. Kromhout (RIVM)

“Belangrijke ontwikkelingen in chronische ziekten in Nederland”

Prof. Kromhout ging in op de potentiële invloed van plantaardige voedingsmiddelen (met name groente en fruit) op het voorkomen van kanker en hart- en vaatziekten. Hij noemde de Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV), een vierjaarlijkse analyse met betrekking tot gezondheid en ziekte in Nederland, op basis van beschikbare gegevens en met prognoses voor de toekomst ten behoeve van het beleid.

Voor ontwikkeling van het gezondheidsbeleid is het van belang de determinanten van de gezondheidstoestand te kennen. Het belang wordt onderstreept door de f 63 miljard, die in Nederland aan de gezondheidszorg wordt besteed.

Bij “gezondheid” gaat het om ziekte en aandoeningen, maar ook om functioneren en kwaliteit van het leven en tenslotte om overlijden. Het onderwerp voeding bevindt zich in het domein van de preventie (gezondheidsbescherming, collectieve preventie en gezondheidsbevorderende voeding). Het gaat om ingewikkelde samenhangen. Zo loopt de relatie tussen (chronische) ziekten en voeding via grootheden zoals bloeddruk en cholesterol, maar is bijv. ook lichamelijke inspanning en sociaal economische status van belang!

Prof. Kromhout ging verder in op de “gezondheidscurve”: hoeveel mensen blijven tot op welke leeftijd gezond en de “overlevingscurve”: hoeveel mensen overlijden op welke leeftijd. Daartussen zitten de “ongezonde levensjaren”. Doelstelling van het beleid is de gezondheidscurve op te schuiven naar de overlevingscurve, d.w.z. het aantal ongezonde levensjaren te verminderen. Naast leeftijd van overlijden wordt vaak het begrip “aantal verloren levensjaren” gehanteerd. Kanker en hart- en vaatziekten zijn verantwoordelijk voor het hoogste aantal verloren levensjaren.

Er kunnen ook andere maten gehanteerd worden om de mate van gezondheid te meten. Bij gebruik van “ongezonde levensjaren” komen andere ziekten bovenaan dan bij gebruik van sterfte. Zo scoren gewrichtsslijtage en cara hoog. Dementie staat bovenaan, indien gekeken wordt naar de kosten.

Op basis van demografische en epidemiologische ontwikkelingen wordt verwacht dat kanker en hart- en vaatziekten bovenaan zullen (blijven) staan in aantal verloren levensjaren. Cara en longkanker zullen

sterk toenemen. Aantal patiënten met gewrichtsslijtage, cara, hartinfarct en suikerziekte zal sterk toenemen. De conclusie is dat chronische ziekten zullen toenemen, waarbij één van de determinanten de leefstijl is, dus ook voeding met name in relatie tot kanker en hart- en vaatziekten.

Grote effecten hebben de verzadigde vetten met betrekking tot hart- en vaatziekten en roken met betrekking tot kanker. Tellen we de effecten op van voeding, roken en lichamelijke inactiviteit, dan zou het 40.000 minder overlijdens betekenen op een totaal van 130.000. Daar liggen dus vooral de aanknopingspunten voor preventie. Maar: langer leven, betekent nog niet gezonder leven (kwaliteit van het leven). Het aantal chronisch zieken zal sterk toenemen met groot effect op het "volume" van de gezondheidszorg. Er zijn mogelijkheden voor collectieve en/of individuele preventie.

In de discussie werd nog opgemerkt (Korver), dat ook het functioneren van de mensen nu van belang is (bijv. betere werkprestatie), is het wel mogelijk de afstand tussen beide curves te verkleinen (Schouten) en: (Katan) is het zinvol na te denken over "gewenste" doodsoorzaken omdat gezond leven gevolgd door plotselinge hartdood misschien meer gewenst is dan jarenlang ernstig ziek zijn?

Prof.dr.ir. P.A. van den Brandt (Universiteit Maastricht)

"Bio-actieve voeding in relatie tot kanker"

Prof. Van den Brandt ging in op de verschillende fasen van tumorontwikkeling: initiatie, promotie en progressie. Verder liet hij zien, dat roken voor 25-40% verantwoordelijk wordt geacht voor het optreden van kanker, en voeding voor 35% (met een ruime marge van 0-70%!).

Groente en fruit blijkt heel duidelijk negatief gecorreleerd te zijn met verschillende soorten kanker, in het bijzonder geldt dit voor long-, maag-, darm- en pancreaskanker.

Van belang is te weten welke soorten groente en fruit effect hebben en om welke componenten het gaat. Bijv. vitamines, blocking agents (in relatie tot initiatie, bijv. phenolen) en suppressing agents (i.r.t. de promotiefase, bijv. terpenen en selenium). Wat doet β -caroteen (precursor van vitamine A)? Daarvan zijn zowel positieve als negatieve effecten bekend. Finse en US studies lieten verhoging van longkanker zien "door" β -caroteen of geen effect. Uit een andere studie blijkt dat, β -caroteen plus selenium juist positief zou uitwerken! Mogelijke redenen: was kanker reeds te ver gevorderd, was de behandeling niet lang genoeg, had het te maken met het feit, dat β -caroteen in dit geval synthetisch was? Of is β -caroteen slechts een merker en zijn waarschijnlijk andere carotenoïden werkelijk actief? Tijdens "Food and Cancer Prevention" congres werd nog de mogelijkheid geopperd dat een hoge dosis kan resulteren in een andere verdeling van carotenoïden over het lichaam. Dergelijke verschijnselen vragen om onderzoek op natuurlijk niveau in natuurlijke omgeving.

Vervolgens rapporteerde Prof. Van den Brandt over de lange termijn studie naar de mogelijke relatie tussen voeding en het optreden van kanker bekend als de "Nederlandse cohortstudie naar voeding en kanker".

Naar flavonoïden is samen met RIKILT-DLO gekeken bijv. in relatie tot aantal koppen thee. Er werd tot dusver geen effect gevonden. Longkanker blijft sterk gecorreleerd met roken. Nu worden groente en fruit op iets hoger niveau ingezet, daar wordt wel effect op longkanker gevonden, sterkste effecten bij bloemkool, andijvie en sla.

Als mogelijke aandachtsgebieden voor R&D werden aangereikt:

- om welke stoffen gaat het?;
- nieuwe prospective studies (RCT's);

- interacties tussen nutriënten;
- testen met echte voedingsmiddelen (natuurlijke omgeving);
- leveren geïnduceerde tumoren betrouwbare resultaten?;
- overweeg het werken met extracten; middenweg tussen afzonderlijke stoffen en complexe voedingsmiddelen;
- bio-beschikbaarheid van stoffen.

Prof.dr. M.B. Katan (LUW)

“Bio-actieve voeding in relatie tot hart- en vaatziekten / Hoe stellen we vast of een (bio-actieve) stof de gezondheid beïnvloedt?”

Prof. Katan ging in op de beschikbare onderzoeksresultaten, de mogelijke rol van flavonoïden en het al of niet overtuigend zijn van het bewijsmateriaal. Met betrekking tot onderzoek zijn resultaten beschikbaar van:

- cellulair/biochemisch onderzoek;
- dierexperimenten;
- onderzoek naar patiënten met erfelijke ziekte;
- voedingsstudies gedurende korte tijd;
- epidemiologische waarnemingen over veel langere periode;
- RCT's.

De RCT-methodiek vergeleek hij op drie punten, t.w.: duur en eindpunt, mate van control en de toepasbaarheid van de resultaten. Hij komt tot de conclusie dat de RCT de meest geschikte methode is gezien het rendement ervan. Het is wel een kostbare methode.

Ter illustratie geeft hij een overzicht van het onderzoek naar de relatie van flavonoïden en gezondheid (HVZ) (vanaf 1936 tot heden). De conclusie luidt dat “het glas half vol en half leeg is”. Flavonoïden hebben in vitro effect op de bloedplaatjesaggregatie. In vivo blijkt er geen effect te zijn.

Alleen de laatste twee indicatoren zouden door flavonoïden kunnen worden beïnvloed. Pas vanaf 1980 werd duidelijk dat flavonoïden anticarcinogene werking konden hebben en vanaf 1990 wordt dat verbonden met anti-oxidant en “antiplatelet” werking.

Naar aanleiding van de Zutphen studie sprak Katan over mogelijk effect van gehakte uien (quercetine?) en weinig tot veel theedrinken (flavonoïden). Daar doorheen speelt dat theedrinkers over het algemeen gezonder leven, althans in Nederland. Het risico van hart- en vaatziekten was duidelijk verlaagd (0,5-0,6). Ook beroertes komen minder voor. Soortgelijk onderzoek in Engeland gaf geen effect van veel thee drinken. Daar is theedrinken juist een blijk van ongezonde leefstijl. Daaruit blijkt dat toch ook de leefstijl van belang is en niet alleen thee resp. flavonoïden?

Geconcludeerd werd:

- quercetine belangrijke anti-oxidant;
- belang van absorptie uit voedingsmiddel (natuurlijke omgeving?);
- onduidelijk of er effect is op de bloedplaatjesaggregatie;
- toevoeging van voedingscomponent aan bloed (in vitro) kan “in vivo” niet vervangen.

Tenslotte rangschikte Katan onder “overtuigend onderzoek”: humane experimenten, epidemiologische studies met/zonder biologische testen en humane experimenten in combinatie met epidemiologische studies. Als “niet overtuigend” kenschetste hij: de dierexperimenten en in vitro studies.

Verder vergeleek hij onderzoek naar bio-activiteit met het zoeken naar aardolie. Je kunt een keer succes hebben, maar reken op teleurstellingen.

Ir. P.C.H. Hollman (RIKILT-DLO)

“Bio-actieve componenten in agrarische producten, inclusief biobeschikbaarheid”

Ir. Hollman ging in op welke componenten bio-actief kunnen zijn. Bijv. bij atherosclerose treedt beschadiging van de vaatwand op en vorming van “plaques”. Anti-oxidanten zoals polyfenolen lijken in dat kader een preventieve werking te hebben evenals cholesterol-verlagende componenten zoals fytosterolen.

Bij afsluiting van een bloedvat moet de bloedaggregatie voorkomen worden. Flavonoïden lijken dan van belang.

Hoe zit het met de bewijskracht? Met betrekking tot anti-oxidantwerking zijn in vitro en in vivo experimenten beschikbaar. Bij fytosterolen (dier)voedingsproeven en voor flavonoïden alleen in vitro. De verschillende fasen van tumorvorming (initiatie, promotie en progressie) zijn vooral onderzocht in diermodellen, bijv. anti-oxidanten als suppressing agent tijdens de promotiefase.

Er zijn heel veel mogelijke bio-actieve componenten, bijv. carotenoïden, flavonoïden, glucosinolaten (in koolsoorten), maar ook voedingsvezel en terpenen. Van belang is de inname (dosis), of het weefsel wordt bereikt (bio-beschikbaarheid) en in welke vorm en concentratie en mogelijk effect.

Flavonoïden zijn onder te verdelen bijv. in flavonen (bijv. in peterselie) en flavonolen (in uien), die beide op het niveau van minstens 23 mg per dag moeten worden geconsumeerd om effect te hebben. Andere flavonoïden zijn flavonen (in citrus) en catechinen (in appel en thee) waarvoor nog geen minimale effectdosis bekend is. Kijken we naar de anti-oxidantactiviteit in relatie tot vitamine C, dan is die voor quercetine (in uien) 4,7. Maar quercetine komt ook vaak voor in combinatie met suiker: quercetineglucosides. Dat kan veel uitmaken voor de biobeschikbaarheid; bijv. in appel en ui. De werkelijke inname zegt dan weinig. Van belang is om welke glucoside het gaat.

Hollman concludeerde dat het onderwerp complex is, dat we niet alleen gehaltes moeten kennen, maar ook de biobeschikbaarheid en de wijze waarop componenten in het lichaam worden omgezet.

Dr. A. Brouwer (LUW)

“Positieve en negatieve aspecten van bio-actieve stoffen”

Dr. Brouwer ging op zijn onderwerp in vanuit de optiek van de toxicologie. Een punt is dan dat er geen stoffen zijn, die uitsluitend positieve effecten hebben. Verder vraagt hij zich af wat “bio-actief” betekent, wat de aard is van bio-actieve werking en hoe dat kwantitatief kan worden bepaald. Aan de definitie van “bio-actieve stoffen” wordt door hem “natuurlijk” toegevoegd, anders zouden contaminanten er ook onder vallen. Verder kan het gaan om stoffen, die zelf bio-actief zijn of het lichaam tot bio-activiteit aanzetten.

Met betrekking tot de aard van bio-actieve stoffen wordt opgemerkt:

- effect kan positief of negatief zijn;
- kan op meer plaatsen effect hebben (multiple targetsites);
- meerdere werkingsmechanismes kunnen rol spelen;
- effect kan kort- of langdurig zijn;
- is effect specifiek voor die stof op die plaats (specificiteit)?;
- effect kan afhankelijk zijn van de levensfase en individu (species specificiteit).

Een effect kan op verschillende manieren verklaard worden. En met betrekking tot bio-activiteit van bijv. flavonoïden: bekend zijn positieve effect van anticarcinogeen werking via anti-oxidantwerking, maar ook negatief effect (dosis afhankelijk) met betrekking tot kropvorming via enzyme-remming en hormoontransport. Effect met betrekking tot kropvorming geeft aan dat de “targetcel” van belang is. Zo wordt in de uterus van de rat een ander effect gevonden dan in de borst. Daarbij komt de afhankelijkheid van de levensfase. Bijv. zijn mogelijke (negatieve) effecten tijdens zwangerschap een punt van zorg. Derhalve gaat het om:

- opname en biobeschikbaarheid;
- metabolisme en distributie;
- dosis/response relatie: verhouding gunstig/ongunstig is afhankelijk van dosis;
- hoe verhoudt zich enkelvoudige blootstelling tot blootstelling in complexe (natuurlijke) omgeving.

En tenslotte: hoe meet je dat met bijv. cytosensoren in vitro door een merker in te brengen in de cel en in vivo met transgene muizen, diermodellen en humane studies.

Hij meent, dat eerst onderzocht moet worden hoe bio-activiteit gemeten kan worden (in vitro of in vivo) en dat dan pas overgegaan kan worden naar interventiestudies.

Discussie in groepen

Na de lunch werd in vier groepen gediscussieerd over een viertal vragen, verwoord in tabel 1. Vraag 1 gaat in op welke stoffen in groente en fruit prioriteit verdienen, vraag 2 “is er meer dan anti-oxidatieve werking?”, vraag 3: valt er te leren van de aanpak door de farmaceutische industrie?; en vraag 4 daagt uit tot het stellen van prioriteiten en verdeling van budgetten.

Tabel 1

Vraag 1 (groep 1)

Welke bio-actieve stoffen in groente en fruit moeten met voorrang onderzocht worden met betrekking tot hun effect op hart- en vaatziekten en kanker?

Vraag 2 (groep 2)

Het werk aan bio-actieve stoffen in de voeding is erg geconcentreerd op de anti-oxidatieve werking van deze stoffen. Wat zijn de belangrijkste andere functionaliteiten die bestudeerd moeten worden?

Vraag 3 (groep 3)

De farmaceutische industrie heeft een grote ervaring in het onderzoeken van de "bio-activiteit" van moleculen. Wat kunnen wij in het voedingsonderzoek leren van hun aanpak?

Vraag 4 (groep 4)

Epidemiologie, onderzoek naar mechanismen en metabolisme en interventiestudies zijn belangrijke elementen van het onderzoek aan bio-actieve stoffen.
Hoe moet een onderzoeksbudget van 100 eenheden in de komende 5 jaar worden verdeeld over deze onderdelen?

Groep 1 (rapporteur Dr.ir. J.A. Weststrate, Unilever)

Deze groep kwam tot de conclusie dat het nog niet mogelijk is bio-actieve stoffen te selecteren, omdat het om zoveel stoffen met interacties gaat. Wel kan iets worden gezegd over een mogelijke selectieroute: een lange termijn route om te komen tot classificatie van groente en fruit in een voedingsmiddelenlabel via onderzoek met extracten via verschillende voorstudies uitmondend in een interventiestudie als "Proof of the pudding".

Ook werd een kortere termijnroute aangegeven waarin vooral de huidige kennis met betrekking tot anti-oxidatie wordt opgepakt. Naast de niet-traditionele componenten zoals flavonoïden, daarbij de traditionele (Vitamine C, Selenium en Foliumzuur) niet vergeten! Daarbij werd ook aandacht gevraagd voor bacteriële effecten: bijv. maagflora in relatie tot maagkanker.

In de discussie werd gevraagd (Kromhout) of je alleen groente en fruit zou moeten meenemen bijv. in de voedingsmiddelenlabel (antwoord: neen, had meer te maken met accent van deze workshop), heb je voldoende evidence dat groente en fruit die grote inspanning waard is (Katan) gezien de kosten: een grote trial kost al gauw

\$ 500 miljoen. Meeste onderzoeken laten duidelijke negatieve correlatie zien tussen consumptie van groente en fruit en het vóórkomen van kanker (V.d. Brandt).

Prof. Hautvast noemt nog dat de effecten op hart- en vaatziekten wel consequenter lijken. Prof. Katan zegt naar aanleiding daarvan wel hoopvol te zijn maar we moeten kritisch blijven. Dr. Weststrate voegt nog toe dat we bij hart- en vaatziekten goed weten waar we naar willen kijken, bij kanker veel minder.

Groep 2 (rapporteur Prof.dr. W.M.F. Jongen, LUW)

Deze groep had zich afgevraagd waarom chronische ziekten zo sterk worden gekoppeld aan anti-oxidantwerking. Voor het gezonde lichaam (homeostase) zijn meerdere functies van belang: immuunfunctie, geheugen, e.d.. Welke functie, welk eindpunt hebben we op het oog en in geval van ziekte, wanneer noemen we iets afwijkend. Spreken we over dementie, over kanker of hart- en vaatziekten (een veel te breed begrip, moet specifieker!), speelt vergiftiging een rol bijv. in het geval van enzym-reductie.

Vervolgens, wat is het mechanisme (DNA schade, cel/cel interactie of apoptose dat wil zeggen geprogrammeerde celwand). Voor de onderzoeksagenda betekent dit:

- richten op eindpuntniveau;
- wat gebeurt er op intermediair niveau;
- wat gebeurt er op cellulair niveau.

In de discussie wordt opgemerkt dat "Parkinson" wel duidelijk gerelateerd is aan oxidatie (Kuiper) en dat verschillende mechanismen een rol kunnen spelen bijv. cel/cel contact (Weststrate). Brouwer noemt nog de mogelijkheid van moduleren van de genexpressie via de signaaltransductieroute (?).

Groep 3 (rapporteur Dr.ir. G.J. Schaafsma, TNO-Voeding)

Deze groep had de definitie te beperkend gevonden. Er zijn meer stoffen denkbaar. Verder had de groep zich afgevraagd wat de ervaring van de farmaceutische industrie had opgeleverd. In ieder geval had die wereld wel veel tijd nodig. Mogelijkerwijs kan hun gebruik van modellen van nut zijn. Hun richtlijnen voor Good Laboratory Practice waren in de groep aanleiding geweest tot veel discussie. Eventueel zouden wij kunnen leren hoe zij onderzoek uitvoeren.

Methodologisch is onderzoek naar groente en fruit moeilijk. Je kunt moeilijk onderzoek doen met/zonder. Eventueel kan iets dergelijks wel met extracten.

In de discussie werd o.a. nog eens opgemerkt (Katan) dat we in bepaalde gevallen weten waar we naar moeten kijken. Bij groente en fruit weten we (nog) onvoldoende welke componenten gevolgd en getest moeten worden. Verder vroeg Jongen zich af wat we “natuurlijk” noemen? Bijv. fermentatie kan al veel nieuwe componenten geven. En Weststrate merkte op dat we kunnen leren van screeningsmethoden van enzyme-systemen.

Groep 4 (rapporteur Prof.dr. F.J. Kok, LUW)

Deze groep vond dat een groot deel van het budget (65%) besteed zou moeten worden aan onderzoek van metabolisme. De overige 35% zou verdeeld moeten worden over de andere drie gebieden: epidemiologie, mechanismen en interventiestudies. Daarbij denken zij bijv. aan het screenen van stoffen met behulp van luciferase, de functies in het maag- darmkanaal en dosis/response relaties. Daaruit zou een groep van interessante componenten moeten komen. Intussen kan het interventie deel toch al wat op gang worden gebracht.

In de discussie vroeg Kromhout zich af waar de analytische chemie was gebleven. Dat viel onder metabolisme. Kromhout meent dat het beter toch apart genoemd moet worden; het is nodig om tot een betere voedingsmiddelentabel te kunnen komen.

Bij onderzoek van metabolisme denkt de groep aan het opsporen van “groepjes” moleculen via cellen. Katan vraagt zich af of we die interessante componenten echt wel via groente en fruit binnenkrijgen. En Brouwer: naar welke stofjes ga je kijken, daarvoor moet het epidemio-logisch onderzoek worden verfijnd. Daarop reageert Kromhout dat er tegenwoordig veel gedetailleerde vragen worden gesteld. Dus enerzijds veel analyseren en anderzijds wat wil je analyseren. Het grote belang van interventie studies blijft. Daarbij zijn extracten mogelijkwijs een goede middenweg tussen enerzijds “pillen” anderzijds voeding (Katan).

Tenslotte vat de voorzitter samen en geeft aan dat de dag ons heeft geleerd het belang van:

- “Know your product”: met name samenstelling, bereidingswijze, e.d. Welke componenten in agrarische producten kunnen bio-actief zijn.
- Noodzaak van verfijning in de epidemiologie: tot dusver is het epidemiologisch onderzoek grofmazig, bijv. betreft het groente en fruit als zodanig of verdeeld in enkele groepen. Maar welke componenten in welke groente of fruit soort hebben welke effecten? Die vraag is veel specifiek.
- Testen op natuurlijk niveau in een natuurlijke omgeving. Is de dosis veel hoger en de omgeving afwijkend, dan zegt het resultaat weinig. Het nut van dierexperimenten en in vitro studies is mede daardoor slechts beperkt.
- Er is meer dan anti-oxidatieve werking. Effecten van vetten worden vaak gerelateerd aan de mate van onverzadigdheid van de vetfractie. Tegengaan van oxidatie betekent behoud van onverzadigd vet. Maar er is meer. Derhalve vraagt het mechanisme de aandacht en dient met betrekking tot prioriteit flink te worden ingezet op het metabolisme op basis van epidemiologische gegevens. Toch is het verstandig ook een begin te maken met interventiestudies bijv. met extracten als middenweg tussen modelsysteem en complexe voedingsmiddelen.
- De consument wil wel. Hoe creëer je snelheid ook al weet je nog niet alles, de tijd beschikbaar voor onderzoek is beperkt.

Vervolgens dankt hij de deelnemers voor hun actieve inbreng, de sprekers in het bijzonder voor hun heldere presentaties.

Ondergetekende voegt namens de NRLO en RGO nog toe, dat een ieder het verslag zal ontvangen en op de hoogte zal worden gesteld van de wijze waarop de beide sectorraden de resultaten van deze dag zullen meenemen in hun verdere activiteiten.

Dr.ir. J.M.P. Papenhuijzen

Bijlage 1: Korte samenvattingen van de inleidingen

Belangrijke ontwikkelingen in chronische ziekten in Nederland

Prof. Dr.ir. D. Kromhout, Sector Volksgezondheidsonderzoek, RIVM

Bio-actieve stoffen die voorkomen in plantaardige voedingsmiddelen zoals groenten en fruit, zijn invers geassocieerd met het optreden van chronische ziekten zoals cardio-vasculaire ziekten en bepaalde vormen van kanker. Om het onderzoek naar bio-actieve stoffen in een public health context te plaatsen is het van belang te weten wat de huidige ziektelast van chronische ziekten is en hoe die zich de komende jaren zal ontwikkelen.

Op verzoek van het Ministerie van VWS rapporteert het RIVM 4-jaarlijks over de staat van de volksgezondheid en de toekomstige ontwikkelingen erin. De eerste VolksgezondheidsToekomstVerkenning (VTV) is in 1993 verschenen en de volgende zal in juni 1997 verschijnen. Hier zullen de belangrijkste ontwikkelingen in chronische ziekten op basis van VTV 1993 worden samengevat.

Van de 10 doodsoorzaken met de hoogste aantallen verloren levensjaren behoren er 6 tot de chronische ziekten die door voeding en m.n. bio-actieve stoffen beïnvloed worden. Dit geldt ook voor 3 van de meest prevalentie chronische ziekten. Met behulp van wiskundige modellering is berekend dat het aantal patiënten met chronische ziekten in de periode 1990-2010 met 25 - 40% zal stijgen. Recente berekeningen laten zien dat een nog verdere stijging van 25 tot 50% te verwachten valt vanwege de nog steeds toenemende levensverwachting vooral bij mannen.

Preventieve maatregelen op het gebied van de voeding zullen vooral effect hebben op de gezonde levensverwachting. Voedingsinterventies kunnen de gezonde levensverwachting verlengen maar zullen niet leiden tot kostenbesparing vanwege vervangende sterfte. Bijv. een eerste hartinfarct zal een of meerdere jaren worden uitgesteld waardoor bijv. de kans op het krijgen van bijv. dementie toeneemt. In termen van kosten scoort dementie hoger dan coronaire hartziekten.

Samenvattend kan geconcludeerd worden dat onderzoek naar bio-actieve stoffen van belang is voor preventie van chronische ziekten die in termen van ziektelast ook in de 21ste eeuw een groot deel van de kosten in de gezondheidszorg voor hun rekening zullen nemen.

Bio-actieve voeding in relatie tot kanker

Prof.dr.ir. P.A. van den Brandt, Vakgroep Epidemiologie, Universiteit Maastricht

In deze voordracht wordt eerst kort het proces van de carcinogenese (initiatie, promotie, progressie) toegelicht, alsmede een globale samenvatting gegeven van de verschillende verbanden die er zijn gevonden tussen voeding en het risico op kanker. Het meest consistent daarbij is de negatieve associatie tussen groenten/fruitconsumptie en het risico op diverse tumoren; hierover gaat de rest van de voordracht.

Een groot deel van de patient-controle en prospectieve cohortonderzoeken heeft een invers verband laten zien tussen consumptie van groenten en fruit en het risico op uiteenlopende tumoren. Gemiddeld gezien gaat het om een risicoreductie met een factor 2 voor mensen die relatief veel groenten/fruit consumeren ten opzichte van mensen die weinig consumeren. Deze effecten lijken het sterkst voor long-, slokdarm-, maag- en pancreas-kanker, minder sterk voor bijv. darm- en blaaskanker en relatief zwak voor endocriene tumoren als borst- en prostaatkanker. Ook in dierproeven zijn gunstige effecten van groenten waargenomen, maar vaak bij zeer hoge doses, t.g.v. tumorinductie modellen.

De epidemiologen Steinmetz, Potter en Block hebben de afzonderlijke, gefragmenteerde resultaten begin jaren negentig op een rij gezet, wat heeft geleid tot een herontdekking van het belang van groenten en fruit. Veel van de vroegere epidemiologische onderzoeken waren gericht op andere voedingsfactoren en er werd slechts zijdelings aandacht besteed aan groenten/fruit. Dit heeft tot gevolg dat weliswaar veel van die onderzoeken een negatief verband tussen kankerrisico en een bepaald aspect van groenten/fruit lieten zien, maar dat de wijze van benadering in die onderzoeken weinig systematisch is geweest. Daarom is er nog steeds weinig duidelijkheid over welke soorten groenten en fruit hier nu bij betrokken zijn en aan welke stof(fen) beschermende effecten zijn toe te schrijven. Er is een groot aantal potentieel verantwoordelijke stoffen genoemd, waaronder glucosinolaten, indolen, isothiocyانات, organische zwavelverbindingen, vitamines C, E en carotenoiden, flavonoiden, terpenen, fyto-oestrogenen en selenium.

Er is de afgelopen jaren veel aandacht geweest voor de kandidaatstof β -caroteen. Epidemiologische onderzoek waarbij gebruik was gemaakt van voedingsmiddelentabellen leverde vaak op dat de consumptie van β -caroteen invers gerelateerd was met kankerrisico. Ook vanwege allerlei geopperde cellulaire effecten (o.a. anti-oxidantverwerking, modulatie immuunsysteem en cytochroom P450 metabolisme) zijn een aantal grootschalige gerandomiseerde placebogecontroleerde trials met β -caroteensuppletie gestart eind jaren tachtig.

Geheel onverwacht hebben de recente resultaten daaruit laten zien dat β -caroteensuppletie tot een significant hoger longkankerrisico leidde in 2 trials in Finland (ATBC) en Amerika (CARET) en tot geen effect in een andere Amerikaanse trial (Physicians' Health Trial). Alleen in China is een gunstig effect gevonden maar hierbij ging het om een combinatie-supplement van β -caroteen, vitamine E en selenium. Er zijn diverse redenen denkbaar voor de resultaten van deze trials. Naast het feit, dat de trials mogelijk bij te oude mensen zijn gestart en geen effecten op de initiatiefase meer te zien zijn, wordt de mogelijkheid besproken - die ondersteund wordt door recent in vitro onderzoek - dat de inductie van bepaalde cytochroom P450 enzymen door β -caroteen juist metabole activatie van benzyne (uit sigarettenrook) tot carcinogeen stimuleert. In de ATBC en CARET trials bleken serumspiegels van β -caroteen 12-17x verhoogd te zijn t.g.v. suppletie met synthetisch β -caroteen en is een toxisch effect niet uit te sluiten. Daarnaast is het heel goed mogelijk dat β -caroteen zelf geen gunstige effecten heeft, maar dat het slechts een indicator is van groenten/fruit consumptie. β -caroteen komt steeds als kandidaatstof

naar voren uit de observationele epidemiologie omdat het een van de weinige kandidaatstoffen is uit groenten/fruit die op zodanige schaal is bepaald, dat opname in voedingsmiddelentabellen mogelijk is. Mogelijk zijn andere carotenoiden of geheel andere stoffen echter van veel groter belang.

Voor toekomstige trials is dus uitgebreide bezinning nodig op nieuw te testen kandidaat-stoffen. Hiervoor kunnen resultaten uit lopende prospectieve cohortonderzoeken van nut zijn, waarbij groenten en fruitconsumptie veel uitgebreider zijn nagevraagd. Een mogelijkheid betreft de flavonoïden. In de Nederlandse Cohort Studie (NLCS, n = 120000) die door de Universiteit van Maastricht en TNO Zeist sinds 1986 wordt uitgevoerd is de relatie tussen flavonoïdeninneming en kankerrisico geanalyseerd na 4,3 jaar follow-up. Hierbij werd de inname van de flavonoïden quercetine, kaempferol, myricetine en luteoline berekend door gebruik te maken van analysecijfers van het RIKILT. Er bleek echter geen relatie te bestaan met het risico op kanker van long, maag, colorectum en borst, na controle voor belangrijke confounders zoals roken. Het is overigens ook zeer de vraag of het beschermende effect van groenten/fruit aan een stof is toe te schrijven.

Recent is in de NLCS ook meer algemeen de relatie groenten en longkanker geanalyseerd. Hierbij werd inderdaad een significante inverse associatie gevonden, waarbij het relatief risico op longkanker per extra groentenconsumptie van 25 g/dag 0.96 bedroeg. Wanneer dit geëxtrapoleerd zou worden naar een verhoging van de consumptie met 150 g. zou dit een risicoreductie van 22% inhouden. Dit effect werd zowel voor bereide als rauwe groenten gevonden. De meeste individuele groenten droegen bij aan dit gunstige effect; de sterkste verbanden werden gevonden voor bloemkool, andijvie en sla, en overigens geen verband met worteltjes.

De NLCS heeft ook laten zien, dat consumptie van Alliumgroenten (m.n. uien) negatief is geassocieerd met het risico op maagkanker. Flavonoïden uit uien lijken hier niet voor verantwoordelijk, maar mogelijk wel de organosulfurverbindingen die een antibacteriele werking hebben. Uit laboratoriumonderzoek is inmiddels gebleken, dat knoflook en uien de groei van *Helicobacter pylori* kunnen remmen. Onderzoek naar effecten van specifieke groenten kan dus nieuwe onderzoekswegen aangeven. Onderzoek naar interacties tussen stoffen als niveau tussen voedingsmiddelen en een separate stof is eveneens geïndiceerd. De aandacht voor interacties is relatief nieuw en vereist een grote onderzoeksomvang om voldoende power te bereiken. In de NLCS is bijvoorbeeld recent een interactie gevonden tussen de 2 anti-oxidanten selenium en vitamine C ten aanzien van het risico op longkanker.

Toekomstig onderzoek zou gericht moeten zijn op:

- systematisch onderzoek naar effecten van afzonderlijke groenten en fruit en risico op verschillende typen kanker;
- prospectieve cohortonderzoeken waarbij groenten en fruit uitgebreid zijn gemeten en controle mogelijk is voor verstorende variabelen;
- chemische analyse van geopperde kandidaatstoffen in dagelijkse voedingsmiddelen zodat voedingsmiddelentabellen hiermee kunnen worden uitgebreid en vervolgens in bovengenoemde onderzoeken kunnen worden gebruikt;
- epidemiologisch onderzoek naar interacties tussen nutrienten en zgn. nonnutritieve componenten;
- meting van biobeschikbaarheid van kandidaatstoffen, ook uit matrix;
- ontwikkeling van relevante, toepasbare biomarkers van blootstelling aan voedings-factoren en van vroege effecten;
- verdere verbetering van meting en voedselconsumptie;

- interacties tussen voedingsfactoren en onco- en tumorsuppressorgenen, alsmede genetische polymorfismen van biotransformatie enzymen;
- dierexperimenten (en in vitro onderzoek) zonder tumorinductie zodat realistische doses van anticarcinogenen zijn te onderzoeken; dergelijk onderzoek zou ook gericht moeten zijn op interacties tussen lage doses anticarcinogenen;
- onderzoek naar werkingsmechanismen;
- onderzoek met extracten van groenten/fruit (in dierexperimenten en trials).

Bio-actieve voeding in relatie tot hart- en vaatziekten / hoe stellen we vast of een (bio-actieve) stof de gezondheid beïnvloedt

Prof.dr. M.B. Katan, Landbouwniversiteit

Bij het vaststellen van verbanden tussen voeding en het optreden van chronische ziekten is het probleem dat een eventueel effect soms pas na vele jaren tot uiting komt. Gecontroleerde experimenten die zo lang duren worden niet uitvoerbaar geacht. Daarom tracht men inzichten te verwerven met behulp van andere benaderingen, die elk hun beperkingen hebben.

Met proefdieronderzoek kan de vraag of er bij de mens een verband tussen een voedingsbestanddeel en een aandoening bestaat i.h.a. niet worden beantwoord. Als langs andere weg is aangetoond dat een dergelijk verband bestaat is onderzoek met proefdieren wel van cruciaal belang voor het ophelderen van het mechanisme. Hetzelfde probleem speelt bij in vitro incubaties van bloedplasma of cellen met voedingsmiddelen of voedingsbestanddelen; de uitkomst is sterk afhankelijk van de incubatiecondities, en men moet dus eerst de in vivo condities bij de mens kennen, en deze zorgvuldig simuleren.

Epidemiologische waarnemingen kunnen aanwijzingen geven voor een causaal verband tussen een voedingsfactor en een ziekte, en kunnen intermediaire risicofactoren identificeren. Bij lage relatieve risico's bestaat echter het gevaar op schijnverbanden omdat de consumptie van het voedingsbestanddeel verstrengeld kan zijn met andere leefgewoonten ("confounding").

Gecontroleerde voedingsproeven bij mensen kunnen het metabolisme van de voedingsfactor verhelderen en daarmee causale verbanden aannemelijker maken dan wel uitsluiten; is een risicofactor bekend dan kan ook het effect op die risicofactor gemeten worden.

Interventiestudies met klinische eindpunten ("Randomised Clinical trials") kunnen definitief aantonen of een voedingsfactor een ziekte voorkomt en wat de bijwerkingen zijn, maar ze zijn kostbaar, en de gangbare duur van 5 tot 7 jaar kan te kort zijn om een verband zichtbaar te maken.

Wat kunnen we gegeven deze beperkingen nu zeggen over het verband tussen flavonolen in de voeding en hart- en vaatziekten?

Flavonolen zoals quercetine zijn sterke anti-oxidanten. Epidemiologisch wordt soms een beschermend effect gezien van quercetineconsumptie, en soms geen verband (Katan MB, Editorial, AM J Clin Nutr. mei 1997). In één recente studie in Wales (Hertog M et al, Am J Clin Nutr. mei 1997) nam de sterfte aan hartinfarcten echter toe met de consumptie van flavonolen uit thee. Een aannemelijke verklaring hiervoor is de verstrengeling van theeconsumptie in Engeland met ongezonde leefgewoonten zoals roken. Wanneer men de epidemiologische gegevens overziet blijft een beschermend effect van quercetine geloofwaardig maar het is zeker nog niet overtuigend aangetoond.

Metabool onderzoek heeft laten zien dat flavonolen bij de mens goed kunnen worden geabsorbeerd; hiermee is een belangrijk argument tegen eventuele gunstige werkingen weggenomen. De effecten op oxidatieve beschadiging van LDL zijn echter onduidelijk; daarbij is het ontbreken van valide indicatoren voor dergelijke schade een probleem. Het meest directe antwoord zou kunnen komen uit een interventiestudie met harde eindpunten; dergelijke studies vereisen een concentratie van middelen gedurende meerdere jaren, maar het rendement is vaak hoger dan van een groot aantal kleine studies tezamen.

Bio-actieve stoffen in agrarische producten: Voorkomen en biobeschikbaarheid

Ir. Peter C.H. Hollman (RIKILT-DLO)

Secundaire plantenmetabolieten, waaraan traditioneel geen voedingswaarde toegekend wordt, staan in de belangstelling omdat ze mogelijk bescherming bieden tegen hart- en vaatziekten en kanker. Deze bio-actieve stoffen zouden via een aantal verschillende mechanismen een preventief effect kunnen hebben. Voor hart- en vaatziekten bieden anti-oxidant eigenschappen, antitrombotische en cholesterolverlagende eigenschappen perspectief. Polyfenolen, waaronder de flavonoïden zijn sterke anti-oxidanten, daarnaast worden anti-trombotische eigenschappen van flavonoïden gerapporteerd in de literatuur. Deze eigenschappen zijn echter nog niet bevestigd in vivo. De cholesterolverlagende werking van fytosterolen en voedingsvezel blijkt uit een aantal voedingsproeven. Het kankerproces is via dierproeven gedefinieerd als een meerstappenproces. Uit dit onderzoek met proefdieren blijkt dat zgn. “blocking agents” de eerste stap kunnen remmen, en “suppressing agents” dat bij de volgende stappen doen. Deze dierproeven zijn zowel uitgevoerd met pure stoffen als met voedingsmiddelen die een hoog gehalte van een bio-actieve stof bevatten. Van een zeer breed en divers scala aan plantenstoffen is gevonden dat ze het kankerproces in proefdieren kunnen remmen: carotenoiden, polyfenolen, coumarinen, glucosinolaten, alkylsulfiden, dithiolthionen, voedingsvezel, proteaseremmers, fytosterolen, saponinen, etc. De onderliggende biochemische mechanismen kunnen zeer divers zijn. Er is echter nog veel onduidelijkheid of deze mechanismen ook relevant zijn voor de mens.

Bij een beoordeling van de voeding als bron van bio-actieve stoffen zijn de volgende vragen belangrijk. Hoe groot is de inneming van de bio-actieve stof? Hoe groot is de biobeschikbaarheid en wordt het doelweefsel bereikt? In welke vorm en concentratie komt de stof in het doelweefsel? Wat is het effect? De huidige kennis van potentieel belangrijke bio-actieve stoffen zoals glucosinolaten en flavonoïden, is nog lang niet voldoende om op deze vragen antwoord te geven. Voor glucosinolaten is een complicerende factor dat de actieve componenten pas gevormd worden onder invloed van een enzym dat vrijkomt bij beschadiging van de plantencel. Dit proces is nog lang niet volledig in kaart gebracht. Flavonoïden vormen een zeer grote groep van verwante verbindingen met o.a. anti-oxidant-activiteit. Slechts van een subgroep, de flavonolen, kan de dagelijkse inneming berekend worden. De bijdrage van de overige flavonoïden zal een veelvoud van de inneming van flavonolen bedragen. Daarnaast blijkt uit recent onderzoek dat de bio-beschikbaarheid van flavonolen sterk bepaald wordt door het type suikerbinding (glycoside) dat aanwezig is.

De chemie van bio-actieve stoffen in planten blijkt zeer complex, en de inneming van de meeste bio-actieve stoffen is nog nauwelijks bekend. Ook de biobeschikbaarheid is slechts sporadisch onderzocht. Preventieve effecten in het lichaam zijn nog pas mondjesmaat vastgesteld.

“Positieve en negatieve aspecten van bio-actieve stoffen

Dr. A. Brouwer, Toxicologie, Landbouwniversiteit

In toenemende mate wordt melding gemaakt van positieve gezondheidseffecten van bepaald dieetcomponenten, zoals groente en fruit en soja-producten. Het vermoeden bestaat dat bepaalde categorieën “bio-actieve” componenten hiervoor verantwoordelijk zouden zijn, zoals de flavonoïden, polyphenolen of carotenoiden. Echter tot op heden is er nog veel onduidelijkheid over zowel de aard van de stoffen, als de onderbouwing van de gezondheidsclaim die aan deze zg. bio-actieve componenten worden toegekend.

Als definitie van een bio-actieve stof wordt hier gebruikt: “een natuurlijke, niet-energiedragende verbinding die een gezondheidsbevorderende aanpassing van het fysiologische systeem veroorzaakt bij de mens”. Hieronder vallen: 1) stoffen die zelf bio-activiteit uitoefenen (vitamines, hormonen); 2) stoffen die het lichaam tot bio-(re)activiteit aanzetten (allergenen, lectines); en 3) stoffen die indirect bio-actief zijn (radicaal-scavengers). De aard van de bio-actieve werking kan positief, of negatief zijn. Echter, doordat er meerdere target-sites kunnen zijn, met meerdere werkingsmechanismen, die bovendien cel/orgaan, levensfase specifiek kunnen zijn en waarbij individuele gevoeligheidsverschillen kunnen bestaan, dient men het “werkings-profiel” van de bio-actieve stof te analyseren.

Voor de kwantificering van bio-activiteit is het noodzakelijk om gegevens over opname/ biobeschikbaarheid, metabolisme en distributie, dosisresponse relaties, complexe mengsel interacties en individuele gevoeligheid te verkrijgen. Uit vergelijking van de dosis-response relaties van zowel de positieve als de negatieve werking kan men een “effectiviteitsindex” afschatten, i.e., een dosis-traject voor positieve werking, met een minimum aan negatieve bijwerking.

Hoe kan men bio-activiteit meten? Naast de “klassieke” analytisch-chemische methoden die gericht zijn op de “structuur” van een stof komen er tegenwoordig steeds meer methoden beschikbaar die gericht zijn op de “functionaliteit” van stoffen (bio-assays). Geschikte in vitro methoden voor het creëren van een “werkingsprofiel” zijn cytosensoren (cellen voorzien van stof-specifieke reporter gen expressie systemen), humane metabolisme cellijnen (cellijnen voorzien van humane metaboliserende enzymen), muta-cellijnen (shuttle vectoren). Voor sommige van deze bio-assays worden ook corresponderende in vivo systemen ontwikkeld, zoals transgene muizen (stof-specifieke reporter-muizen; muta-mouse).

Op grond van een dergelijke detail-analyse van bio-activiteit kan op verantwoorde wijze een gezondheidsbevorderende werking binnen een zo gunstig mogelijk doseringstraject worden gerealiseerd.

Bijlage 2: Korte verslagen van de groepsdiscussie door de voorzitters

Verslag Groep 1

Welke stoffen uit groenten en fruit moeten met voorrang onderzocht worden met betrekking tot hun effect op hart- en vaatziekten en kanker?

A: de korte termijn

Uit de discussie bleek dat de onderzoeksagenda voor de korte termijn (enkele jaren) gericht kan blijven/worden op de volgende stoffen:

1. Anti-oxidanten zowel relevant voor hart- en vaatziekten als kanker. Meest veelbelovend zijn de flavonoïden, carotenoiden (waarbij de aandacht gericht moet worden op andere carotenoiden dan beta-caroteen), tocopherolen. Voor deze stoffen is het volgende nodig:
 - onderzoek naar structuur- anti-oxidant functie relatie in relevante testsystemen;
 - onderzoek naar bio-beschikbaarheid van deze componenten uit de voeding;
 - onderzoek naar de gehaltes in verschillende voedingsmiddelen;
 - onderzoek naar valide biomerkers voor de inneming door mensen van deze stoffen;
 - onderzoek naar valide biomerkers voor de biologische effecten van deze stoffen in mensen;
 - toetsing van gezondheidsbescherming in lopend epidemiologisch onderzoek;
 - toetsing van gezondheidsbescherming in relevant dierexperimenteel en humaan interventie onderzoek.
2. Onderzoek naar nieuwe rollen van erkende bio-actieve stoffen, zoals vitamine C, Se en foliumzuur. Deze stoffen komen voor in groenten en fruit (maar ook in andere producten, zoals graanproducten) en er zijn sterke aanwijzingen dat deze stoffen in grotere hoeveelheden dan nu wordt aanbevolen gezondheidsbevorderend kunnen werken.

B: de lange termijn

De groep discussieerde lang over de vraag welke componenten uit groenten en fruit op langere termijn op de onderzoeksagenda moeten worden gezet. Het is nodig dat er een systematische zoekstrategie wordt opgesteld waarbij meerdere disciplines samenwerken. Die zoekstrategie kan dan leiden tot identificatie van stoffen die een beschermende werking hebben. Deze stoffen kunnen dan vervolgens systematisch geevalueerd worden.

Groenten en fruit bevatten zeer veel bio-actieve stoffen die waarschijnlijk in een complex samenspel de in de epidemiologie gevonden beschermende werking tegen kanker en hart- en vaatziekten verklaren. Epidemiologen kunnen momenteel niet aangeven welke stoffen precies de beschermende werking verklaren. De kennis is daarvoor ontoereikend. Niettemin zijn op dit moment veel biochemici, toxicologen etc. in dierexperimenteel en in vitro studies de anticarcinogene etc. werking en van een reeks zuivere stoffen aan het onderzoeken. De relevantie van dit onderzoek voor het bevorderen van de volksgezondheid wordt door epidemiologen betwijfeld. In plaats van over en weer elkaars onderzoek te

bekritisieren, is samenwerking nodig. In de zoekstrategie die hierna wordt uitgelegd kunnen verschillende disciplines effectief samenwerken.

Allereerst moeten epidemiologen tot een duidelijke (taxonomische) classificatie komen van groenten en fruit. In de tweede plaats dient men meer te gaan werken met extracten van groenten en fruit. In onderzoek aan zuivere stoffen moeten interacties tussen zuivere stoffen systematischer onderzocht worden. Deze extracten of mengsels van zuivere stoffen moeten gebruikt worden voor een reeks screeningsstudies in vitro en in geschikte diermodellen waarbij concentraties gebruikt worden die fysiologisch relevant zijn. Als extracten/mengsels positief scoren dienen analytisch-chemici de extracten zo goed mogelijk te karakteriseren. De gekarakteriseerde extracten/mengsels van stoffen kunnen vervolgens in humaan onderzoek gebruik worden o.a. om biobeschikbaarheid en effectiviteit op biomerkers (onderzoek naar biomerkers moet ook gestimuleerd worden) vast te stellen. Relevante analytische informatie dient dan in voedingsmiddelentabellen te worden opgenomen. Deze tabellen kunnen dan in "nested-case" controle onderzoek gebruikt worden om de gezondheidsbescherming van groenten en daarin voorkomende componenten vast te stellen. In dergelijk onderzoek moeten ook geschikte biomerkers van inneming en biologische werking worden meegenomen. Als de epidemiologie het in vitro, dier-experimenteel en kortdurende humane interventie onderzoek ondersteunt, kan een langduriger interventie studie (randomized clinical trial) met extracten of de mengsels van zuivere stoffen overwogen worden. Voortdurend overleg tussen verschillende betrokken disciplines is nodig (biochemici, toxicologen, analytisch-chemici, epidemiologen, voedingskundigen).

Dr.ir. J.A. Weststrate

Verslag Groep 2

Het werk aan bio-actieve stoffen in de voeding is erg geconcentreerd op de anti-oxydatieve werking van deze stoffen. Wat zijn de belangrijkste andere functionaliteiten die bestudeerd moeten worden?

Om op deze vraag een antwoord te geven is de groep begonnen met de vraag wat de relatie tussen bio-actief en gezondheid nu eigenlijk inhoudt. Daarbij dient een onderscheid gemaakt te worden tussen de rol die voedingscomponenten hebben bij het handhaven van de homeostase in een situatie van welbevinden en de rol die ze zouden kunnen spelen bij het voorkomen van het optreden van verouderingsziektes zoals hart- en vaatziekten en kanker. Bij het handhaven van de homeostase zijn een viertal functies te onderscheiden die belangrijke lichaamsprocessen vertegenwoordigen.

<u>Functie</u>	<u>Determinant</u>
Immuunfunctie	Vaccinatie
Geheugen	Geheugentest
Gewichtsregulatie	Glycemische index
Fysieke prestatie	Inspanning

De responsiviteit op opgelegde stress is een maat voor de fitness van het systeem.

De interpretatie van wanneer iets als afwijkend moet worden beschouwd is nog erg moeilijk. Niet iedere afwijking van een gemiddelde moet als negatief worden aangemerkt.

Bij het voorkomen van verouderingsziektes doemt een gedifferentieerd beeld op. De meeste verouderingsziektes zijn een verzameling van ziektebeelden en de veroorzakende factoren zijn dan ook divers. Daarnaast kunnen bij de verschillende ziektes nog diverse stadia van ontwikkeling worden geïdentificeerd die verschillend van karakter zijn en ook op een eigen wijze bestreden dienen te worden. Daarmee is preventie ook uitermate complex geworden.

Belangrijke verouderingsziektes zijn dementie, kanker en hart- en vaatziektes.

Wanneer we gaan kijken naar de onderliggende processen en kanker als voorbeeld nemen zijn er tenminste drie verschillende functionele processen te onderscheiden:

- DNA-schade;
- Cel-cel interactie;
- Apoptose.

Bij ieder van die processen spelen anti-oxydanten mogelijk een rol maar er zijn zeker ook andere functionaliteiten die hier relevant zijn zoals enzyminductie van fase II enzymen en receptorinteracties. Het is nadrukkelijk de opvatting van de groep dat er op dit moment een overmaat aan aandacht is voor de rol van anti-oxydanten.

Research Agenda

Bij het onderzoek naar oplossingen is een benaderingswijze gewenst die het relevante eindpunt als vertrekpunt neemt. Als tweede stap is inzicht in het mechanisme noodzakelijk en dan pas kan koppeling aan de aan- en/of afwezigheid van specifieke componenten in het voedsel plaatsvinden. Het onderzoek dient zich dus afhankelijk van de problematiek te richten op drie niveau's.

Cellulair niveau

DNA-schade, Cel-cel interacties

Intermediair niveau

Cholesterol, Bloeddruk

Eindpuntniveau

Immuunfunctie, Geheugen

Prof.dr. W.M.F. Jongen

Verslag Groep 3

1. Met betrekking tot de stelling

De definitie van bio-actieve componenten zoals gepresenteerd werd te beperkt gevonden. De toevoeging “zonder energetische waarde” sluit onder meer de volgende componenten uit: onmisbare vetzuren, bepaalde voedingsvezels en prebiotica. Deze stoffen hebben onmiskenbaar energetische waarde. Ook de term “lage concentratie” sluit te veel stoffen uit. Wat is trouwens een lage concentratie in dit verband? Lactoferrine en immuun-globulines vormen in moedermelk een aanzienlijk aandeel van het eiwitgehalte van deze melk. Ook hier gaat het om bio-actieve stoffen. Sommigen van groep 3 meenden dat het zinnig is binnen de categorie bio-actieve stoffen onderscheid te maken tussen onmisbare voedingsstoffen (nutriënten) en overige stoffen met bio-activiteit.

2. Met betrekking tot vraag 3

Gesteld werd dat de farmaceutische industrie doorgaans veel tijd nodig heeft om met nieuwe medicijnen op de markt te komen, ondanks dat men de beschikking heeft over heel veel middelen. Op het gebied van de structuur-functie relatie valt er veel van de farmaceutische industrie te leren, zeker waar het gaat om de toepassing van model systemen in vitro. Als voorbeeld werd genoemd het onderzoek naar bloeddrukverlagende middelen, waarin gebruik wordt gemaakt van onderzoek naar remming van het Angiotensine I Converting Enzyme (ACE). Het mechanistisch onderzoek is in de farmacie goed ontwikkeld. Waar mogelijk moet het voedingsonderzoek ook meer aandacht besteden aan mechanismen.

G.J. Schaafsma

Verslag Groep 4

Vraag 4. Epidemiologie, onderzoek naar metabolisme en mechanismen en interventie studies zijn belangrijke elementen van het onderzoek aan bio-actieve stoffen. Hoe moet een onderzoeksbudget van 100 eenheden in de komende 5 jaar worden verdeeld over deze onderdelen?

De discussie heeft zich toegespitst op bio-actieve stoffen in groenten en fruit. Epidemiologisch gezien zijn er sterke aanwijzingen dat groenten en fruit beschermend kunnen zijn tegen chronische aandoeningen, zoals kanker en hart- en vaatziekten. Over de verantwoordelijke componenten is nog maar weinig bekend.

De epidemiologie zal op korte termijn mogelijk kunnen bijdragen aan een nadere verfijning van de reeds gevonden verbanden. Hierbij kan worden gedacht aan meta-analyses: het betrekken van bereidingswijze/biobeschikbaarheid in de data-analyse; het bestuderen van interacties tussen componenten in groenten en fruit onderling, respectievelijk met andere voedingsstoffen; het bestuderen van de betekenis van meer specifieke componenten in groenten en fruit, bijv. specifieke carotenoiden (alpha-caroteen, lycopene, luteïne, beta-cryptoxanthine, zeaxanthine), polyfenolen enz. Diverse van bovenstaande stappen vereisen inzicht in de chemische samenstelling en biobeschikbaarheid van componenten in groenten en fruit.

De inschatting is dat een onderzoeksbudget voor de komende 5 jaar van circa 20-25 eenheden voldoende zou kunnen zijn. Een nieuwe generatie epidemiologische studies met sterke toepassing van biomarkers wordt voorzien wanneer meer bekend is over het metabolisme van specifieke bio-actieve stoffen uit groenten en fruit.

Veel aandacht wordt gevraagd voor het metabole/mechanistische onderzoek. Hier worden doorbraken noodzakelijk geacht. Kennis is nodig over kinetiek en dynamiek van potentieel veelbelovende bio-actieve componenten in groenten en fruit. Inzicht is van belang in absorptie, metabole routes, biobeschikbaarheid en biologische actie op moleculair-, cel- en weefselniveau bij de mens. Op deze wijze kan één of een groep van veelbelovende actieve stoffen worden geïdentificeerd, welke in interventie- en epidemiologisch onderzoek nader op hun effectiviteit kunnen worden geëvalueerd. De deelnemers aan de groep willen een aanzienlijk deel van het budget, namelijk 50-60 eenheden voor de komende 5 jaar, reserveren voor metabool/ mechanisme onderzoek.

Aan het interventie-onderzoek zou 20-25 eenheden besteed kunnen worden voor research op de middellange termijn. Ofschoon niet duidelijk is welke stoffen verantwoordelijk zijn voor een gunstig effect van groenten en fruit, is het wel nuttig om interventie-onderzoek uit te voeren met veelbelovende groepen bio-actieve stoffen. Door toepassing van intermediaire eindpunten (biologische risicofactoren of voorlopers van ziekte) kan de interventie-duur van deze trails worden bekort.

Prof.dr.ir. F.J. Kok

Bijlage 3: Deelnemerslijst

Sprekers:	Prof.dr.ir. P.A. van den Brandt Dr. A. Brouwer Ir. P.C.H. Hollman Prof.dr. M.B. Katan Dr. O. Korver Unilever Res. Prof.dr.ir. D. Kromhout	Univ. Maastricht LUW-Toxicologie RIKILT-DLO LUW-Voeding RIVM
Deelnemers:	Drs. R. van Akker mw. Dr.ir. A. Bausch-Goldbohm Dr.ir. G.J.P.M. de Bekker mw. Dr.ir. J.O. de Boer mw. Drs. A.M. Bos Ir. W. Bosman mw. Dr. C.M. Colijn-Hooymans Ir. J.A. Cornelese Dr.ir. C. van Dijk Dr.ir. A.H. Eenink Prof.dr. J.G.A.J. Hautvast Prof.dr. R.J.J. Hermus Prof.dr. J.H.J. Huis in 't Veld Prof.dr. W.M.F. Jongen Prof.dr. J. Kleinjans Prof.dr. F.J. Kok Dr. C.F. van Kreyll Dr. H.A. Kuiper Dr.ir. J.M.G. Lankveld Dr.ir. B.G. Linsen Prof.dr. E.M.H. Mathus-Vliegen Dr. C.A.M. Mombers Dr.ir. J.M.P. Papenhuijzen mw. Drs. C.F. de Pater Dr.ir. G.A.F.C. van Poppel Prof.dr.ir. W.H.M. Saris Dr.ir. G.J. Schaafsma Dr. E.G. Schouten Dr.ir. J.C. Seidell Prof.dr. A. Struyvenberg Prof.dr.ir. S. Tamminga Dr.ir. P. van 't Veer Dr.ir. A.P. Verkaik Prof.dr.ir. A.G.J. Voragen Dr.ir. J.A. Weststrate Dr. R.A. Wouterse	OCenW TNO-Zeist GB Nederland NWO ESR/NWO Beraadsgr.Voeding RIKILT-DLO LNV-DWK ATO-DLO Nutricia LUW-Voeding TNO Yakult Europa BV LUW-TMT Univ. Maastricht LUW-Voeding RIVM RIKILT-DLO Campina NRLO UvA STW NRLO RGO TNO-Zeist Univ. Maastricht TNO-Zeist LUW-HEGL RIVM RGO LUW-Veevoeding LUW-HEGL NRLO LUW-LMT Unilever Res. TNO-Zeist

Summary

Health is an important aspect of food. The importance will further increase as a result of the ageing population, the changing consumption patterns, the diminishing time available for preparation, snack consumption etc. It has been stressed before that major issues for nutrition research are the relation between food on the one side and ageing, chronic diseases and physiological functions of the human body on the other side.

New subjects in this area, which did come up recently are the relation with genetics and the possible role of bioactive constituents in food. The genetics are already a major issue on the agenda of the Dutch Organisation for Natural Sciences (NWO). In concert with NWO it was decided by the National Council for Agricultural Research (NRLO) and the Council for Health Research (RGO) to organise a workshop on bioactive constituents and to identify the research issues deserving a high ranking on the priority list.

Lectures were presented on developments in chronic diseases in the Netherlands, the relation between food and cancer and between food and cardiovascular diseases, on constituents in agricultural products which might be bioactive and on bioactivity as a balance of positive and negative effects.

It was concluded that:

- More should be known about the composition and the method of preparation: which constituents might be bioactive?
- The necessity of refinement in epidemiology: research should become much more specific, which constituents in which vegetable is showing which effect.
- Tests should be done on a natural level and in natural surroundings. Otherwise the result is of limited value. That is also why tests with animals and in vitro have only limited meaning.
- Antioxidation is an important issue for fats. However there is more. That is why the mechanism should have attention and research effort should be increased on the metabolism in humans, based on the information from epidemiological studies.
- The consumer is willing to consume healthy food products. How to speed up although our knowledge is still limited.