



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Metabolic signatures in nutrition and health : short-term diet response, sexual dimorphism and hormone chronobiology**

Draper, C.F.

### **Citation**

Draper, C. F. (2018, December 20). *Metabolic signatures in nutrition and health : short-term diet response, sexual dimorphism and hormone chronobiology*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/68234>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/68234>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/68234> holds various files of this Leiden University dissertation

**Author:** Draper, C.F.

**Title:** Metabolic signatures in nutrition and health : short-term diet response, sexual dimorphism and hormone chronobiology

**Issue Date:** 2018-12-20

# Appendix

**Nederlandse samenvatting**

**Acknowledgements**

**Curriculum vitae**

**List of publications**

## SAMENVATTING

Metabolische gezondheid kan worden gedefinieerd als een toestand van veerkrachtig fysiek en chemisch cellulair fysiologisch functioneren, adequaat ondersteund door de spijsvertering en transformatie van voedsel in energie. Gezondheid moet breed en systematisch worden gezien, en niet gefixeerd zijn op enkelvoudige aspecten van cellulaire functie. Van nature voeden we alle aspecten van de cellulaire functie van ons lichaam gelijktijdig door het innemen van een variabele veelvoud aan voedingsstoffen en cofactoren. Zodoende worden de metabole fysiologische behoeften van het lichaam op een systematisch niveau ondersteund om de gezondheid te behouden. Omgekeerd vermindert onevenwichtige voeding de metabolische flexibiliteit en leidt deze tot het ontstaan van ziekteprocessen.

Geslachts- en genderverschillen evenals een verandering in dynamiek van het vrouwelijke geslachtshormoon beïnvloeden gezondheidstrajecten, genexpressie en voedingsbehoeften. Er is onderzoek gedaan naar gezondheid van vrouwen, met name gericht op zwangerschap, borstvoeding en kindervoeding, waaruit voedingsrichtlijnen zijn gepubliceerd. Echter, onderzoek onder adolescente, niet-zwangere vrouwen is over het algemeen schaars. De luteale fase van de menstruatiecyclus is mogelijk een normale stressor, waarbij fysiologische onevenwichtigheden gemakkelijker te detecteren zijn, en deze onevenwichtigheden zouden een voorspeller van gezondheidstrajecten op lange termijn kunnen zijn. Dynamiek in geslachtshormonen, of juist een gebrek aan dynamiek, staan mogelijk in verband met diverse vormen van premenstrueel syndroom (PMS), die zich voordoen in verschillende fasen van de cyclus, maar voornamelijk in de luteale fase. Voedingsbehoeften kunnen variëren gedurende de menstruatiecyclus, maar er zijn slechts beperkte voedingsrichtlijnen en geaccepteerde voedingstherapieën gepubliceerd voor Westerse geneeskunde en diëtiëk in de praktijk. Het gebruik van geslacht of gender en vrouwelijke hormonale cycli identificeert subgroepen voor wie gepersonaliseerde voeding kan worden ontwikkeld en ingezet.

De kracht van gezondheidsdiagnose op maat waaruit gepersonaliseerde voedingstherapieën kunnen worden voorgeschreven, is afhankelijk van zowel individuele variaties in genotype als milieu- en fysiologische reacties die tot uiting komen in transcriptomics, metabolomics en proteomics-metingen. Tevens kunnen persoonlijke psychosociale factoren worden gemeten en erbij betrokken worden. Het doel van dit proefschrift was om gezonde vrouwen en mannen en hun metabole respons op voeding en/of natuurlijke hormonale dynamiek te bestuderen, gemonitord met

klinische en metabole biomarkers, als een manier om menselijke metabolische gezondheid beter te begrijpen.

In Hoofdstuk 2 werd het concept van een voedingsrijke dieetuitdaging geïntroduceerd in een gezonde, gender-gebalanceerde populatie. Een veganistisch dieet werd geëvalueerd op basis van een 48-uurs impact op een modulerende metabole signatuur. Het vergelijkingsdieet was een dierlijk dieet gebaseerd op alledaagse voeding. We hebben aangetoond dat het mogelijk is om een kortdurend gezond veganistisch dieet te gebruiken om het metabolisme te prikkelen, zodat al na 48 uur een metabolische signatuur ontstaat die bevorderlijk is voor een optimale bloedsuikerspiegel, insuline en lipidencontrole. Onze streng gecontroleerde dieetinterventie resulteerde in sterke correlaties tussen voedingsnutriënten en plasmametabolieten, hetgeen het idee ondersteunde dat voedselinname nauw verbonden was met de metabolieten onder studie. Ten slotte hebben we vastgesteld dat de voedingsbiochemie en de metabolietresultaten, insuline- en vertakte keten aminozuren, beïnvloed werden door geslachtsdimorfisme, wat suggereert dat dieetstrategieën genderspecifiek zijn.

Hoofdstuk 3 bouwt voort op de resultaten van Hoofdstuk 2, door de impact te vergelijken van zowel veganistische als dierlijke maaltijden op de postprandiale respons. Postprandiale respons met glycemische, lipide en gerelateerde metabolieten werden op dag 3 van de veganistische- en dierlijke diëten geëvalueerd. Beide soorten voeding met flexitarische aanpassingen kunnen gezondheidsvoordelen hebben. Het veganistische dieetontbijt resulteerde ondanks een ogenschijnlijk gezonde voedingskeuze in een minder optimale metabole signatuur. Het vezelgehalte van het veganistische dieet kan mogelijk metaboliet concentraties verlagen en galzuurconcentraties verhogen, die positieve gezondheidsimplicaties hebben. Het dierlijk dieet produceerde na de lunch ongewenste insuline en glucose pieken, maar resulteerde in een gunstiger vetzuurprofiel. Liberalisering van het veganistische maaltijdplan naar vegetarisch en van het dierlijke plan naar een Scandinavisch dieet met meer aandacht voor plantaardig voedsel, zou kunnen resulteren in verbeterde metabole signaturen voor beide voedingsstrategieën. Resultaten van insuline, triglyceriden, aminozuren en galzuren vertoonden gender-dimorfe respons in deze analyses, hetgeen wederom suggereert dat voedingsstrategieën genderspecifiek zijn.

In Hoofdstuk 4 hebben we de invloed van seksueel dimorfisme op plasmaprofielen verder onderzocht met behulp van aptameer-gebaseerde proteomics in combinatie met netwerkanalyse in een gezond cohort van vrouwen en mannen. Pathway over-representation en functionele pathway-enrichment analyse werden uitgevoerd met behulp van WikiPathways, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomics (KEGG) en

Reactome-databases. Achtentwintig procent van de totale geanalyseerde eiwitten werden differentieel uitgedrukt op een seksueel dimorfe manier. Deze resultaten werden vervolgens met succes gerepliceerd in een groter cohort. De top acht van de meest significante eiwitten die zijn verhoogd bij vrouwen, hadden associaties met het geslachtshormoonmetabolisme en elk eiwit was betrokken bij ten minste één dieetgerelateerde metabole ziekte. Deze eiwitten waren betrokken bij glucose- en insulinemetabolisme, metabole snelheid, inname van koolhydraten en zoutgevoelige hypertensie. Van de meest significante eiwitten, die hoger tot expressie waren bij mannen, waren sommigen ook betrokken bij het metabolisme van geslachtshormonen met een focus op gebieden als bloedcoagulatie, ontsteking en ijzermetabolisme, overbelasting en cardiovasculaire ziekterisico's. Deze resultaten suggereren dat seksueel dimorfisme van eiwit-expressie op een geslachts-specifieke manier kan worden beïnvloed door verschillende dieetcomponenten.

In Hoofdstuk 5 werd metabolomics gebruikt om variaties in de menstruatie gerelateerd aan hormoonfysiologie te evalueren bij gezonde menstruerende vrouwen. Vitaminen, metaboliëten en klinische chemie werden tijdens de vijf fasen van de menstruatiecycclus bij vrouwen gemeten om de metabolische verschillen in geslachtshormonen bloot te leggen, die het seksuele dimorfisme zoals bestudeerd in Hoofdstuk 4 beïnvloeden. Vijftig procent van de geteste metaboliëten vertoonden significante verschillen in dynamiek gedurende cyclusfasen met name in neurotransmitter, glutathione (oxidatieve stress), ureumcyclus (stikstof), vitamine B6 en vitamine D-metabolisme. Zodoende is het belang aangetoond om rekening te houden met de menstruatiecycclusfase en geslachtshormoonconcentratie bij het uitvoeren van routinematige gezondheidsdiagnoses. Bovendien vertoonde de luteale fase de meeste significante verlagingen van aminozuren en lipiden, die veroorzaakt zouden kunnen worden door het anabole effect van de progesteron stijging. Omdat individuen genetisch verschillend zijn en bloot staan aan verschillende sociale en andere omgevingsfactoren, kunnen in een grotere steekproef met personen die vatbaar zijn voor premenstruele dysfore stoornis (PMDD) en PMS identificeren, mogelijk strategische dieetinterventies ontdekt worden om de symptomen te verlichten.

Onderzoeksbenaderingen moeten aansluiten bij het snelle tempo van technologische ontwikkeling om ervoor te zorgen dat nieuwe technologieën meer mensen eerder kunnen helpen. Zo werden de onderzoeksresultaten die zijn weergegeven in Hoofdstukken 1 en 2 bijvoorbeeld gegenereerd op basis van vijf jaar werk en een budget van 5 miljoen Zwitserse frank. Het is mogelijk dat de hoge kosten en lange tijdlijnen die nodig zijn om klinisch onderzoek uit te voeren op mensen verminderd kunnen worden door zelfmeting. Zelfmeting is ontstaan na de ontwikkeling van smartphones en apps,

die monitoring, gegevensverzameling en analyse van activiteiten, voedingsinname en gezondheidsstatus mogelijk maken. Dit soort eenvoudig te gebruiken applicaties geven individuen de gelegenheid om de resultaten van hun eigen experimenten bij te houden. Deze zelf-geïnitieerde onderzoeks aanpak kan efficiënter worden uitgevoerd dan de huidige standaardbenaderingen voor klinisch onderzoek bij mensen. Uitdagingen rond de integratie van -omics technologie in voedingsonderzoek blijven echter bestaan.

Dit proefschrift heeft enkele stappen in een verbetering hiervan in gang gezet door gezonde vrouwen en mannen te evalueren om zo inzicht te krijgen in metabolomics en proteomics-signaturen. Voedingssubtypes werden onderzocht op basis van de fasen van de menstruatiecyclus en genderverschillen. Kortdurende dieetuitdagingen werden geëvalueerd met behulp van metabolomics-technologie en toonden gezondheidsverbetering op korte termijn aan. Door gebruik te maken van de kracht van voeding en deze kennis te integreren met nieuwe wetenschappelijke- en informatietechnologieën, zullen we een nieuw tijdperk van preventieve gezondheidszorg ingaan waarin we metabolisme en voeding effectiever kunnen gebruiken om gezondheid te diagnosticeren, optimaliseren en personaliseren.

## ACKNOWLEDGEMENTS

My profound thanks to Dr. Ir. Ben van Ommen for his enthusiastic support and mentorship of my interests in improving clinical nutrition practice with -omics technologies during which time he connected me with Prof. Dr. Jan van der Greef.

I am profoundly grateful for working with and receiving creative inspiration and support from Prof. Dr. Jan van der Greef and Prof. Dr. Thomas Hankemeier to execute on my PhD while managing my work at Nestle Institute of Health Sciences.

Special thanks to Dr. Edward Baetge, Eric Rolland and Nestle Institute of Health Sciences for believing in me and agreeing to financially support my PhD work. I am extremely thankful to Dr. Jim Kaput, Dr. Sofia Moco, Dr. Francois-Pierre Martin and Dr. Kei Sakamoto for their extensive effort supporting me throughout the execution of my PhD over the last 4 ½ years. In particular, Kei was a political magician and able to remove the many blocks we faced for execution. I am grateful to Sofia, in particular, who was a profound source of daily inspiration and strength. Special thanks to Francois-Pierre and Jim who invested a lot of time helping me evolve my concepts and stories for each paper. Thanks to the early direction and inspiration from Dr. Martin Kussmann to initiate my writing efforts and Dr. Jorg Hager for helping me focus my work.

I am extremely grateful for the opportunity to work with Prof. Dr. Lorraine Brennan for the open generosity with which she executed on our collaboration, providing free access to the womens' health and JINGO samples for our research and her influence and mentorship with me on writing the papers.

I would also like to profoundly thank PhD student Kevin Duisters for his patience, persistence, and commitment to quality during our work on the menstrual cycle data analyses and paper writing.

Thanks to Dr. Bernhard Sonderegger and Dr. Eugenia Migliavacca for their tireless advice on everything from statistical approaches to software use and data management.

Thanks to Prof. Dr. Marie-Pier Scott-Boyer, Dr. Giulia Tini and COSBI for their teachings on statistical concepts and network analysis approaches.

Special thanks to Dr. Amy Harms and her scientific team for their hard work conducting metabolomics analysis of the womens menstrual cycle study samples.

Thanks to NuGO and Wageningen for their graduate student coursework.

Thanks to Maarten Warndorff for his dedicated contract negotiation support. Thanks to Loes Beijersbergen-Addink for her wonderful assistance with the execution of Leiden's requirements for my PhD.

A deep and special thanks to Dr. Paula Nenn, for her continued encouragement of me to pursue a PhD that started 8 years ago. Profound thanks to Michel Combes for his tireless encouragement, kindness, and graphics design and creative support.

Thanks to Magali Egli for her generous design work of the thesis graphics cover.

Special thanks to Tanya, Vera, Lynne and Julianne for helping me stay harmonious.

Finally, I express my deepest and most profound gratitude to my Family - Dan, Madeleine, Corinne, Sophia; my parents (Bette and John Fogarty); and my brother (John) for their tenacious support, patience, encouragement, and unconditional love.



## **CURRICULUM VITAE**

Colleen Fogarty Draper was born on May 6, 1969 in West Islip, New York, U.S.A., and raised in Merritt Island and Coral Springs, Florida, U.S.A. Colleen received her Bachelor of Science (BS) degree in Food and Nutrition at Florida State University in 1991 and went on to Tufts University in Boston, Massachusetts to receive her Masters of Science (MS) degree in 1993. She completed her dietetic internship with the Frances Stern Nutrition Center and New England Medical Center Hospitals in conjunction with her graduate work in 1993. Colleen successfully passed her exams to become a Registered Dietitian by the Commission on Dietetic Registration, U.S.A. during this same year.

Colleen has 27 years of experience in the field of nutrition of which she has spent 16 years in personalized nutrition and genetic technology translation, 21 years of in clinical trials research, and 11 years in traditional clinical dietetics and private functional medicine practice. Over the last 13 years, she has been an invited lecturer in personalized nutrition, womens' health and the integration of dietetics with new technology and functional medicine. Colleen has developed clinical practice and scientific expertise in a vast array of health areas including metabolic health, women's health, gastrointestinal health and brain health; as well as food allergies and sensitivities, pediatrics, personalized nutrition, metabolomics, genetics, diet intake and analysis technology development and oncology. She has worked in the academic hospital setting, as well as the food and pharmaceutical industries.

Colleen worked closely with Dr. Sofia Moco, Dr. Francois-Pierre Martin and Dr. Jim Kaput at the Nestle Institute of Health Sciences as a scientific researcher; while pursuing her PhD in life sciences with Prof. Dr. Jan van der Greef and Prof. Dr. Thomas Hankemeier in the research group Analytical BioSciences and Metabolomics at Leiden Academic Centre for Drug Research (LACDR), Leiden University, Leiden, The Netherlands.

## LIST OF PUBLICATIONS

**Draper CF**, Tini G, Vassallo I, Godin JP, Su M, Jia W, Beaumont M, Moco S, Martin FP. Vegan and animal meal composition and timing influence glucose and lipid related postprandial metabolic profiles, *in review*.

**Draper CF**, Duisters K, Weger B, Chakrabarti A, Harms AC, Brennan L, Hankemeier T, Goulet L, Konz T, Martin FP, Moco S, van der Greef J. Menstrual cycle rhythmicity: metabolic patterns in healthy women, *Sci Rep* 2018;8(1).doi:10.1038/s41598-018-32647-0.

Wei R, Ross AB, Su M, Jingye Wang, Guiraud SP, **Draper CF**, Beaumont M, Jia, W, Martin FP. Metabotypes related to meat and vegetable intake reflect microbial, lipid and amino acid metabolism in healthy people. *Molecular nutrition and food research* 2018; e1800583. doi: 10.1002/mnfr.201800583.

**Draper CF**, Vassallo I, Di Cara A, Milone C, Comminetti O, Monnard I, Godin JP, Scherer M, Su M, Jia W, et al. A 48-Hour Vegan Diet Challenge in Healthy Women and Men Induces a BRANCH-Chain Amino Acid Related, Health Associated, Metabolic Signature. *Molecular nutrition & food research* 2018;62(3). doi: 10.1002/mnfr.201700703.

Mathias MG, Coelho-Landell CA, Scott-Boyer MP, Lacroix S, Morine MJ, Salomao RG, Toffano RBD, Almada M, Camarneiro JM, Hillesheim E, de Barros TT, Camelo-Junior J, Giménez EC, Meisser K, Goyon A, Bertschy E, Lévêques 4, Oberson JM, Giménez C, Carayol J, Kussmann M, Descombes P, Métairon 5, **Draper CF**, et al. Clinical and Vitamin Response to a Short-Term Multi-Micronutrient Intervention in Brazilian Children and Teens: From Population Data to Interindividual Responses. *Molecular nutrition & food research* 2018;62(6):e1700613. doi: 10.1002/mnfr.201700613.

**Draper CF**, Curran AM, Scott-Boyer MP, Valsesia A, Roche HM, Ryan MF, Gibney MJ, Kutmon M, Evelo CT, Coort SL, et al. Sexual Dimorphism, Age, and Fat Mass Are Key Phenotypic Drivers of Proteomic Signatures. *J Proteome Res* 2017;16(11):4122-33. doi: 10.1021/acs.jproteome.7b00501.

Kaput, J, **Draper, CF**, Descombes, P, Rezzi, S, Kussmann M. Targeted (Personalized) Nutrition. *Regulatory Focus* 2016; 1-17./www.raps.org.

Moco S, Candela M, Chuang E, **Draper CF**, Cominetti O, Montoliu I, Barron D, Kussmann M, Brigidi P, Gionchetti P, et al. Systems biology approaches for inflammatory bowel disease: emphasis on gut microbial metabolism. *Inflammatory Bowel Diseases* 2014;20(11):2104-14. doi: 10.1097/MIB.000000000000116.

DeBusk RM, **Fogarty CP**, Ordovas JM, Kornman KS. Nutritional genomics in practice: where do we begin? *Journal of the American Dietetic Association* 2005;105(4):589-98. doi: 10.1016/j.jada.2005.01.002.

**LIST OF BOOK CHAPTERS**

Mullin, GE. **Draper, CF**, Munsell MA. Inflammatory Bowel Disease. Advancing Medicine with Food and Nutrients. (Editor Kohlstadt, Ingrid) Chapter 15. 279-304. 2013.

**Draper, CF**. Nutritional Genomics in Research and Practice. AAPI's Nutrition Guide to Optimal Health: Using Principles of Functional Medicine and Nutritional Genomics. American Association of Physicians of Indian Origin. Chapter 2. 13-24. 2012.

Kornman K., **Fogarty C**. Nutrigenomics: Opportunities and Challenges. Chapter 1. Phytonutrient Conference; CRC Press: 2006.