



'EEN SUCCESVOLLE
INFLAMMATIE LEIDT
TOT HERSTEL VAN DE
HOMEOSTASE'



Het belang van een goede nutriëntenstatus

Micronutriënten en inflammatie

De meeste fysiologische processen opereren binnen nauwe grenzen, die door homeostatische mechanismen worden bewaakt. Inflammatie is een beschermende reactie ter verdediging en herstel van fysiologische functies, wanneer de homeostatische mechanismen ontoereikend zijn. Na een succesvolle inflammatie volgt de oplossingsfase, die leidt tot het herstel van de homeostase.

In tegenstelling tot het eiwitmetabolisme kan het vet- en glucosemetabolisme zich aanpassen aan veranderingen in aanbod uit de omgeving, functionele behoefte en biologische prioriteiten. Dit kan echter leiden tot langdurige veranderingen in vet- en/of glucosewaarden, met als gevolg een verhoogde kans op verstoringen van de homeostase in de vorm van inflammaties. Als deze conditie blijft bestaan, is de kans groot dat een eenmaal ontstane inflammatie niet oplost, waardoor weefsels beschadigen en herstel uitblijft. Deze situatie draagt bij aan de ontwikkeling en instandhouding van ziekten als obesitas en diabetes mellitus, die worden gekenmerkt door chronische inflammaties. Andere chronische inflammatoire ziekten die kunnen ontstaan zijn cardiovasculaire (CVD's) en neurodegeneratieve ziekten, kanker en aandoeningen van de luchtwegen, darmen, huid en gewrichten (*zie figuur 1 op pag. 14*).^[1-5]

>

Gedurende de afgelopen eeuw is er, met name in de geïndustrialiseerde landen, een verschuiving ontstaan naar deze ziekten, met opvallend veel overeenkomsten qua cellulaire en moleculaire disregulaties.^[4, 6] Mogelijke evolutionaire verklaringen hiervoor zijn antagonistische pleiotropie, waarbij genen geselecteerd worden die vroeg in het leven gunstig zijn voor voortplanting, maar op latere leeftijd de gezondheid juist schaden.^[7] Daarnaast is er sprake van een mismatch tussen de moderne leefomgeving en het menselijke genoom, dat gericht is op bescherming tegen bedreigende factoren als verhongering, infecties, verwondingen en vijanden.^[8]

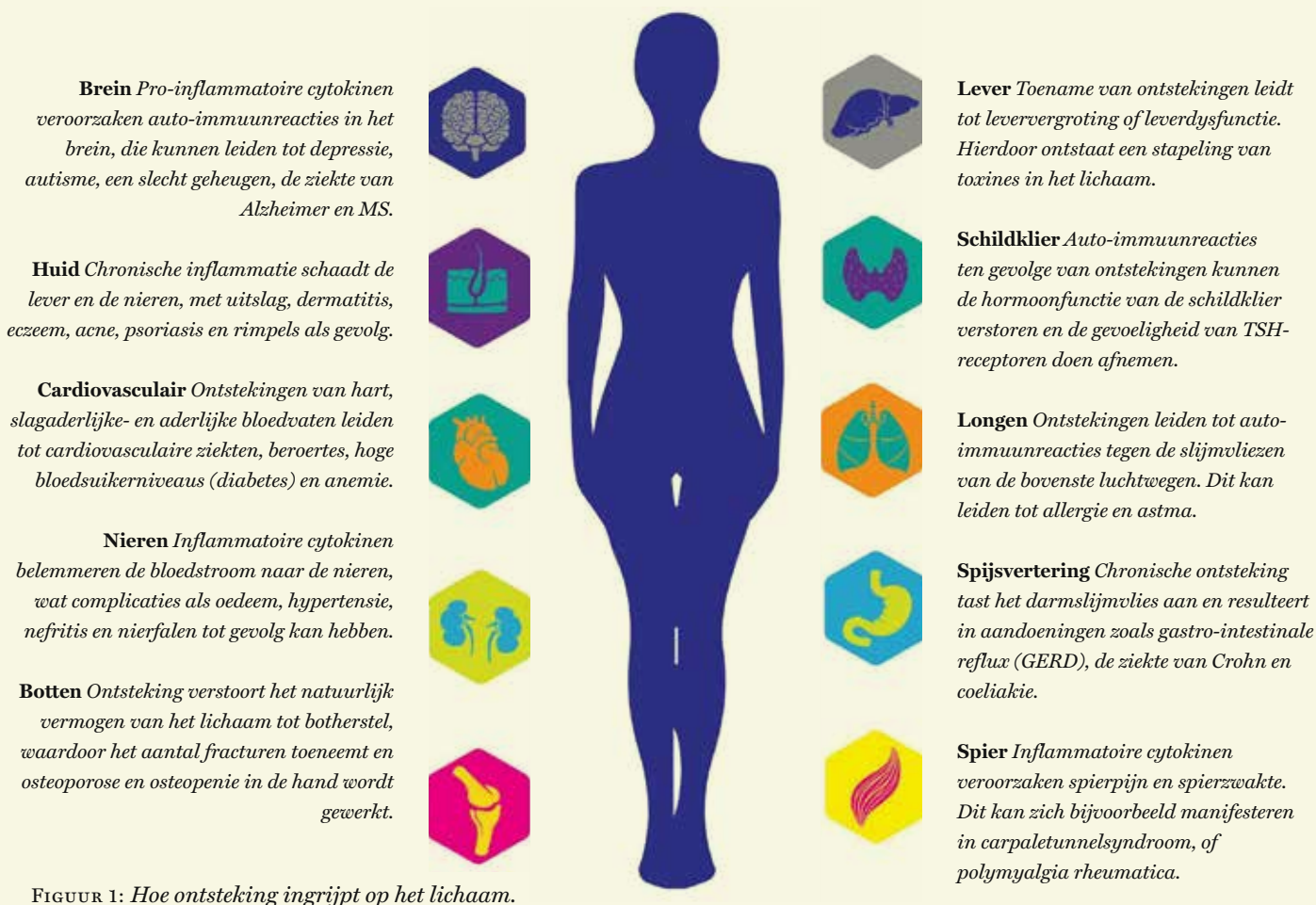
Van meerdere micronutriënten is bewezen dat ze een beschermende werking hebben bij chronische inflammatoire ziekten, vanwege hun antioxidatieve, anti-inflamma-

toire en/of immuunmodulerende en mogelijk andere, nog onbekende, beschermende eigenschappen. Voorbeelden hiervan zijn omega 3 langketenige meervoudig onverzadigde vetzuren (*long-chain polyunsaturated fatty acids*; *LCPUFA's*), vitamine C, D en E, en fytonutriënten, waaronder β -caroteen.

Omega 3-LCPUFA's, met name eicosapentaenzuur (*EPA*) en docosahexaenzuur (*DHA*), spelen een rol bij de transcriptie van genen en de aanmaak van vetzuurmediatoren die betrokken zijn bij de reductie van oxidatieve stress en de oplossing van inflammaties.^[9, 10] Metabolieten van arachidonzuur (*AA, een omega 6-LCPUFA*) zijn vooral betrokken bij het ontstaan van inflammaties. Door supplementie van omega 3-LCPUFA's kan hun aandeel ten opzichte van omega 6-LCPUFA's toenemen in de membra-

Hoe ontsteking het lichaam beïnvloedt

'Ontsteking ligt aan de basis van vrijwel alle chronische ziekten'



FIGUUR 1: Hoe ontsteking ingrijpt op het lichaam.

‘de oxidatieve stress en chronische inflammatie zijn kip en ei’

nen van cellen die betrokken zijn bij inflammaties, waardoor de oplossing van de inflammatie wordt gestimuleerd en chronische inflammatie kan worden voorkomen.^[11, 12] Omega 3-LCPUFA's verbeteren pijn en stijfheid bij reumatoïde artritis (RA) en reduceren het risico op sterfte aan CVD's.^[11] Bij mensen met de ziekte van Alzheimer is er sprake van een voortdurend onopgelost neuro-inflammatoir proces, waardoor zenuwen kunnen beschadigen, met een afname van cognitieve en functionele vermogens als gevolg. Omega 3-LCPUFA's kunnen, als precursors van mediators die betrokken zijn bij de oplossing van dit inflammatieproces, bijdragen aan de verbetering van cognitieve functies en mogelijk de ziekte voorkomen.^[13] Dierstudies wijzen op een verbetering van 'inflammatory bowel disease' (IBD) en astma, mogelijk vanwege de anti-inflammatoire eigenschappen, maar de resultaten van klinische studies zijn onverklaard niet eenduidig.^[12]

De wateroplosbare vitamine C (ascorbinezuur) heeft anti-oxidatieve, anti-inflammatoire, immuunstimulerende, antivirale en ook antibacteriële eigenschappen en is zowel intra- als extracellulair actief. Haar immuunstimulerende rol is vooral van belang om het lichaam te beschermen bij stressvolle condities in relatie tot inflammatoire processen.^[14] Vitamine C kan doorbloedingsproblemen in kleine en grote vaten voorkomen en herstellen, onder andere door remming van de activatie van nicotinamide adenine dinucleotide fosfaat oxidase (*NADPH oxidase*), stimulering van de productie van stikstofoxide synthase en tetrahydrobiopterine (*BH4*), het reduceren van de productie van superoxide en de neutralisatie ervan.^[15] Daarmee wordt membraanschade en lipidenperoxidatie in plasma en 'low density lipoprotein' (*LDL*) voorkomen.^[16] Als antioxidant kan vitamine C geoxideerd vitamine E regenereren.^[17] Een hogere vitamine C-inname verlaagt de 'C-reactive protein' (*CRP*)-concentratie in plasma. Mensen met doorbloedingsproblemen in de perifere vaten hebben ook aanzienlijk lagere vitamine C- en hoge *CRP*-plasmaconcentraties. Lage vitamine C- en hoge *CRP*-concentraties zijn geassocieerd met het proces van inflammatie en atherosclerose dat kan leiden tot CVD's.^[17, 18] Ondanks eerdere positieve onderzoeksresultaten van observationele studies, toonden latere gerandomiseerde gecontroleerde interventiestudies naar vitamine C en de preventie van CVD's geen duidelijke effecten aan.^[19] Mogelijk, omdat de deelnemers al voldoende vitamine C innamen. Verbeteringen zijn te verwachten bij mensen met een verlaagde bloedspiegel ($< 50 \mu\text{mol/l}$).^[20]

De vetoplosbare vitamine D staat als sleutelhormoon bekend bij de regulatie van de calcium/fosforbalans en een goede botmineralisatie. Vitamine D speelt echter ook een belangrijke modulerende rol bij immuun- en inflammatoire reacties, mogelijk via de vele vitamine D-receptoren in dendritische cellen, T- en B-lymfocyten en macrofagen.^[21] Ze heeft bovendien invloed op insulineresistentie en -secretie, bij de pathogenese van obesitas, metabool syndroom

en diabetes mellitus type 2.^[22] Epidemiologische studies tonen aan dat een tekort aan vitamine D geassocieerd is met veel acute en chronische inflammatoire ziekten als CVD's, diabetes mellitus type 2, auto-immuunziekten (RA, 'chronic obstructive pulmonary disease' (COPD)) en infectieziekten^[21-23] en dat een hogere vitamine D-status een preventief effect heeft op het ontstaan van diabetes mellitus type 1^[24], multiple sclerose (*MS*) en de kans op het krijgen van een terugval ervan^[25], RA^[26] en inflammatoire darmziekten^[27]. Vitamine D kan pijn verminderen bij artritis en – in combinatie met een goede nachtrust – ook pijn in het algemeen.^[28] Humane observationele studies wijzen uit dat een hogere vitamine D-status geassocieerd is met lagere inflammatiebiomarkers, waaronder *CRP*, interleukine 6 (*IL-6*) en tumornecrosefactor- α (*TNF α*). Bij mensen met een verhoogd risico op diabetes mellitus type 2 blijkt vitamine D-suppletie een positief effect te hebben.^[22] Mede vanwege het advies om zonlicht te vermijden ter preventie van huidkanker, zijn steeds meer mensen vitamine D-deficiënt. In Groot-Brittannië is dit 20 tot 60 procent en in de Verenigde Staten 10 tot 40 procent van de bevolking.^[29] Als adequate inname (*AI*) wordt 15 μg /dag geadviseerd, met als doel een status van tenminste 50 nmol/l te handhaven.^[20]

Van de vetoplosbare vitamine E bestaan acht vormen, α -, β -, γ - en δ -tocoferol en α -, β -, γ - en δ -tocotriënol. Hiervan heeft α -tocoferol de hoogste biologische activiteit.^[30-32] Vitamine E heeft zowel antioxidatieve, anti-inflammatoire als celsignaal en genregulerende eigenschappen.^[33-35] Ze opereert als een antioxidant door het wegvangen van vrije radicalen bij de lipidenperoxidatie, waardoor schade aan membranen van bijvoorbeeld erythrocyten en zenuwweefsel wordt voorkomen.^[36] De niet-antioxidatieve eigenschappen verlopen vooral via vitamine E-metabolieten en via binding aan eiwitten, waarbij de antioxidatieve eigenschappen lijken te worden uitgeschakeld.^[30, 33, 35] Suppletie die uitstijgt boven de fysiologische waarden kan resulteren in vrije vitamine E-moleculen met antioxidantwerking.^[30]

Mogelijk vormt enzymremming, van onder andere proteïne kinase C (*PKC*), 5-lipoxygenase, tyrosine kinase, cyclo-oxygenase en fosfolipase A2, de basis van de anti-inflammatoire eigenschappen van vitamine E.^[30, 37] Ze ondersteunt het behoud van de endotheliale functie en voorkomt atherosclerose. Dit wordt bevestigd door meta-analyses van humane interventiestudies die aantonen dat de *CRP*-concentratie onder invloed van vitamine E significant wordt verlaagd.^[31, 38] Suppletie van Vitamine E kan CVD's en reumatische aandoeningen vooral voorkomen bij mensen met een suboptimale antioxidatieve bescherming ($< 3 \text{ mg/l}$)^[31, 36, 39] en mensen die gedurende langere periodes aan veel oxidatieve stress blootgesteld staan.^[40]

Carotenoïden, polyfenolen, anthocyanen, alkaloiden, glycosiden, saponinen en terpenen behoren tot de fytonutriënten. Dit zijn actieve bestanddelen in fruit, groente en kruiden, waaraan anti-inflammatoire en antioxidatieve >

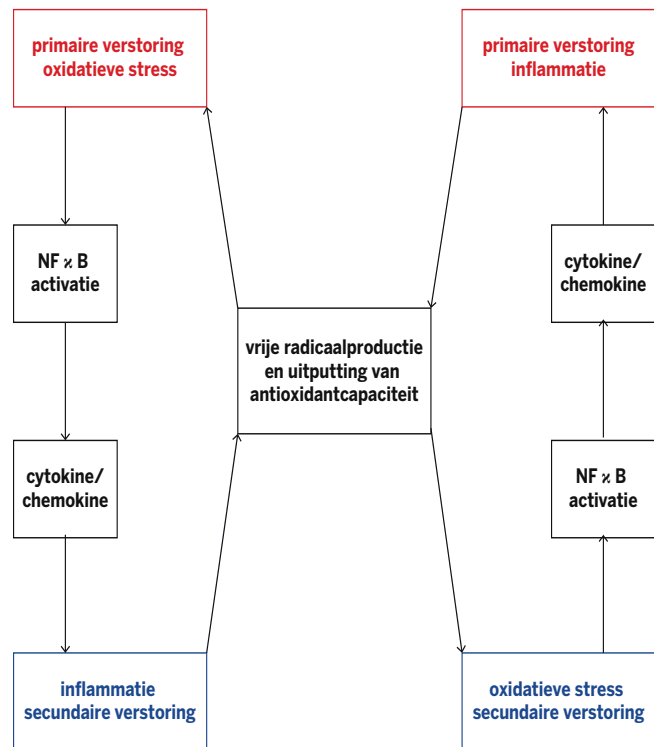
eigenschappen worden toegeschreven.^[41] Recente studies tonen de associatie tussen zes carotenoiden (*lycopeen, α -en β -caroteen, luteïne, zeaxanthine en astaxanthine*) en een verlaagd risico op een beroerte en andere CVD's aan. Hierbij waren, behalve antioxidantactiviteit, meerdere, nog onbekende, mechanismen betrokken.^[42] Suppletie met lycopene heeft een positief effect op de lipidensamenstelling in bloed, de bloeddruk en de endotheliale functie en verlaagt daarmee het risico op CVD's.^[43] Curcumine, een polyfenol, kan complicaties bij RA verminderen.^[44] De polyfenolen in gedroogde pruimen, de anthocyanen (*flavonoïden*) in kersen en resveratrol in rode druiven kunnen inflammaties en/of oxidatieve stress bij RA verminderen.^[41] Gember reduceerde in meerdere studies inflammatoire parameters bij diabetes mellitus.^[45, 46]

Ook zink en selenium hebben positieve effecten bij chronische inflammatoire ziekten. Klinische studies wijzen uit dat lage plasmaconcentraties zink geassocieerd zijn met hogere waarden van oxidatieve stress- en inflammatieparameters.^[47] Observatoire studies wijzen op een inverse associatie tussen de seleniumstatus en het risico op CVD's. Suppletie heeft vooral een preventief effect bij een populatie met een lage seleniumstatus.^[48]

'de mismatch tussen de moderne leefomgeving en het menselijke genoom veroorzaakt chronische inflammatie'

Uit bovenstaand overzicht blijkt het belang van een goede nutriëntenstatus ter preventie van chronische inflammatoire ziekten. Van genoemde nutriënten is vooral de werkzaamheid op moleculair en cellulair niveau beschreven. Veel mechanismen zijn echter nog onbekend. Dit blijkt uit het feit dat wij mensen vaak anders op nutriënten reageren dan dieren en cellijnen. Mogelijk behoeven eerst andere verstoorde homeostatische systemen herstel, of kan van een combinatie van meerdere nutriënten meer effect verwacht worden. Een algehele verbetering van de lichamelijke conditie kan bereikt worden als er zowel op moleculair, cellulair, weefsel- en orgaaniveau herstel plaatsgevonden heeft. Daarbij zijn optimale randvoorwaarden van belang, zoals voldoende beweging, slaap, in- en ontspanning in een gezond leefmilieu, om ons lichaam de mogelijkheid te bieden om, met gebruikmaking van de benodigde nutriënten, zichzelf te herstellen.

Mogelijke belangenverstremgeling: niets aangegeven



FIGUUR 2: Overzicht van de wederzijdse afhankelijkheid van oxidatieve stress en inflammatie. Als oxidatieve stress als eerste aanwezig is, lokt deze inflammatie uit, die weer leidt tot meer oxidatieve stress. Als inflammatie als eerste aanwezig is, ontstaat oxidatieve stress, die op haar beurt weer inflammatie uitlokt. NF- κ B is Nuclear Factor Kappa B, ROS is Reactive Oxygen Species (vrije radicalen).

Oxidatieve stress en inflammatie:

Oxidatieve stress wordt gedefinieerd als de verstoring van de balans tussen de productie van vrije zuurstofradicalen en antioxidatieve verdedigingsmechanismen, waarbij de vrije radicalen de overhand hebben en weefsel schade aanrichten.^[49]

Inflammatie treedt op als beschermende reactie ten opzichte van infecties en verwondingen, maar tevens als reactie op (oxidatieve) weefselstress en -disfunctie.^[50] Hierbij ontstaan vrije (zuurstof)radicalen. Bij een voortdurende inflammatie ontstaat oxidatieve stress. Beide mechanismen reageren op elkaar (zie figuur 2).

BRONVERMELDING

1. Nasef NA, Mehta S, Ferguson LR. *Susceptibility to chronic inflammation: an update*. Archives of Toxicology. 2017;91(3):1131-41.
12. Calder PC. *Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: effects, mechanisms and clinical relevance*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids. 2015;1851(4):469-84.
28. de Oliveira DL, Hirotsu C, Tufik S, Andersen ML. *The interfaces between vitamin D, sleep and pain*. Journal of Endocrinology. 2017;234(1):R23-R36.
30. Azzi A, Meydani SN, Meydani M, Zingg JM. *The rise, the fall and the renaissance of vitamin E*. Archives of Biochemistry and Biophysics. 2016;595(Supplement C):100-8.
42. Bahonar A, Saadatnia M, Khorvash F, Maracy M, Khosravi A. *Carotenoids as Potential Antioxidant Agents in Stroke Prevention: A Systematic Review*. International Journal of Preventive Medicine. 2017;8:70.

De volledige bronvermelding bevat hyperlinks. Reden dat u deze op de website www.orthofyto.com vindt bij het betreffende artikel. Abonnees kunnen hier inloggen.