

5de workshop van NICE

De jaarlijkse workshop van NICE wordt stilaan een traditie. Op 30 november had de vijfde editie plaats. NICE beschouwt het als haar opdracht om als informatiecentrum wetenschappers, voedingsdeskundigen en diverse gezondheids- en overheidsinstellingen een forum te bieden waar zij zich kunnen informeren over een actueel onderwerp en met elkaar in dialoog kunnen treden. Dit jaar was het thema "Antioxidantia in de voeding", een onderwerp dat nog volop in beweging is. Twee experts ter zake belichtten elk een verschillend facet van de materie. Prof. C. Rice-Evans, co-director van het International Antioxidant Research Center te Londen, lichtte de vermoedelijke rol van voedingsantioxidantia in de preventie van chronische aandoeningen toe en gaf een stand van zaken van de beschikbare kennis op dit gebied. Prof. Dr. A. Bast, hoogleraar humane toxicologie aan de Capaciteitsgroep Farmacologie en Toxicologie van de Universiteit Maastricht, besprak de therapeutische waarde van voedingsantioxidantia. Nutrineds brengt voor u een samenvatting van de 2 lezingen en het daarop volgende debat.



v.l.n.r.: Prof. Dr. A. Bast, Prof. C. Rice-Evans en Prof. Dr. G. De Backer

De term antioxidant is afgeleid van de mogelijkheid om oxidatie te voorkomen. In de voedingsindustrie wordt oxidatie reeds lang als een probleem onderkend. Recent zijn oxidatieve processen in vivo, te wijten aan een verhoogde vorming van vrije radicalen, eveneens in verband gebracht met het ontstaan van ziekten bij de mens. Coronaire hartziekten en bepaalde kankers (de twee belangrijkste doodsoorzaken in de westerse maatschappij) bijvoorbeeld worden geassocieerd met een verhoogde oxidatieve stress in de biomoleculaire delen van cellen en weefsels, met name in DNA, lipiden en eiwitten. De beschermende effecten van een voeding rijk aan groenten en fruit tegen cardiovasculaire ziekten en bepaalde kankers worden deels toegeschreven aan de aanwezigheid van antioxidantia (tabel 1). Antioxidantia zijn stoffen die de oxidatiesnelheid van een voor oxidatie gevoelige stof afremmen of vertragen. De belangrijkste antioxidantia in de voeding zijn: vitamine C, vitamine E, carotenoïden en flavonoïden.

Tabel 1: Vermoed beschermend effect van voedingsantioxidantia tegen chronische ziekten

Ziekte	Antioxidant
Coronaire hartziekten	α -tocoferol, flavonoïden, carotenoïden
Beroerte	ascorbinezuur
Diabetes	α -tocoferol
Alzheimer	α -tocoferol
Ademhalingsziekten	ascorbinezuur
Cataract	carotenoïden
Longkanker	β -caroteen

Oxidanten en vrije radicalen

Wij kunnen niet overleven zonder zuurstof. Maar zuurstof is tegelijk een agressieve stof die grote schade aan onze cellen kan toebrengen. Zuurstof (O_2) wordt immers gemakkelijk omgezet naar verschillende reactieve vormen (zie tabel 2) die optreden als oxidanten of stoffen die zuurstofverbindingen doen ontstaan.

Verschillende van deze oxidanten gevormd uit zuurstof zijn vrije radicalen. Een vrij radicaal is een chemische verbinding die een ongepaard elektron bevat. Stabiele verbindingen bevatten steeds gepaarde elektronen. Een vrij radicaal is daarom zeer reactief. Het tracht zo snel mogelijk een elektron aan een andere verbinding te onttrekken om zo opnieuw gepaarde elektronen te hebben en een stabiele verbinding te worden. Het molecuule dat een elektron moet afstaan, verandert op haar beurt in een vrij radicaal en wordt hierdoor eveneens zeer reactief. Wanneer het elektron onttrokken wordt aan DNA, lipiden of eiwitten kan dit de start betekenen van een reeks degeneratieve reacties met onherstelbare schade in de cellen of weefsels in ons lichaam tot gevolg.

Tabel 2: Enkele reactieve vormen van zuurstof in levende organismen

Vrije radicalen	
- Hydroxyl radicaal	OH^\bullet
- Superoxide-anion radicaal	$O_2^{\bullet-}$
- Stikstofmonoxide radicaal	NO^\bullet
- Lipid (vetzuur) peroxy radicaal	LOO^\bullet
Niet-radicalen	
- Waterstofperoxide	H_2O_2
- Zuurstof singlet	1O_2
- Hypochloor zuur	$HOCl$
- Ozon	O_3

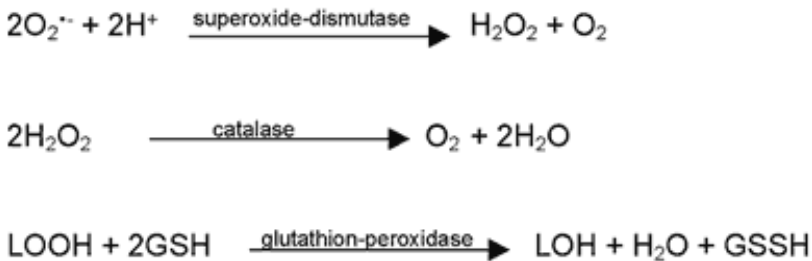
Het is echter een misverstand dat alle vrije radicalen schadelijk zouden zijn. Vrije radicalen spelen vaak ook een essentiële rol in het lichaam. Geactiveerde fagocyten vormen superoxide-anionen via een membraangebonden NADPH-oxidase. Uit superoxide-anionradicalen wordt H_2O_2 gevormd. Via het enzym myeloperoxidase wordt vervolgens uit H_2O_2 het sterk oxiderende hypochloorzuur ($HOCl$) geproduceerd. Recent werd ontdekt dat fagocyten ook het stikstofmonoxidradicaal (NO^\bullet) aanmaken. Uit de reactie van NO^\bullet met superoxide-anionradicalen ontstaat het sterk oxiderende peroxyntriet ($ONOOH$). Deze cytotoxische combinatie van reactieve zuurstofspecies wordt door een fagocyterende cel aangewend om micro-organismen te doden die de cel zijn binnengedrongen.

In het vasculair endotheel wordt na stimulatie met bijvoorbeeld acetylcholine of bradykinine eveneens NO^\bullet gevormd dat een vasodilatoir effect induceert. Het NO^\bullet dat ontstaat uit l-arginine activeert in de gladde spieren van de bloedvaten het guanylyl-cyclase waardoor guanosine-trifosfaat (GTP) wordt omgezet in cyclisch guanosine-monofosfaat (c-GMP) dat zorgt voor relaxatie.

Enzymatische en niet-enzymatische scavengers

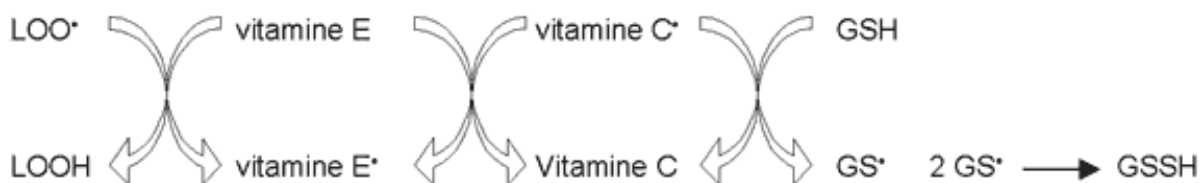
Het menselijk lichaam beschikt over verschillende verdedigingsmechanismen om de ongecontroleerde kettingreacties als gevolg van radicaalvorming te beteugelen. Deze verschillende mechanismen werken complementair aan elkaar, d.w.z. zij richten zich tegen verschillende oxidanten of zijn actief in verschillende celcompartimenten. De verdedigingsmechanismen functioneren via enzymatische en niet-enzymatische scavengers. Tot de enzymatische scavengers behoren ondermeer het enzym superoxide-dismutase, het catalase en het glutathion-peroxidase. Figuur 1 toont de belangrijkste werking van deze enzymen.

Figuur 1: Werking van enzymatische scavengers



Wat de niet-enzymatische scavengers of antioxidantia betreft, speelt de voeding als leverancier van deze stoffen een belangrijke rol. Het lipofiele vitamine E vangt vrije elektronen op van de lipidperoxyradicalen (LOO^{\cdot}) in het membraan (figuur 2). Het vitamine E-radicaal geeft het elektron vervolgens af aan de wateroplosbare antioxidantia ascorbinezuur en glutathion. Het ascorbinezuurradicaal dat hierbij ontstaat, wordt nadien opnieuw tot ascorbinezuur gereduceerd, en dit eveneens via glutathion. De glutathionthylradicalen termineren ten slotte de radicaalreacties door omzetting naar het geoxideerde GSSG. Via het NADPH-afhankelijke enzym GSSG-reductase wordt uiteindelijk weer glutathion gevormd.

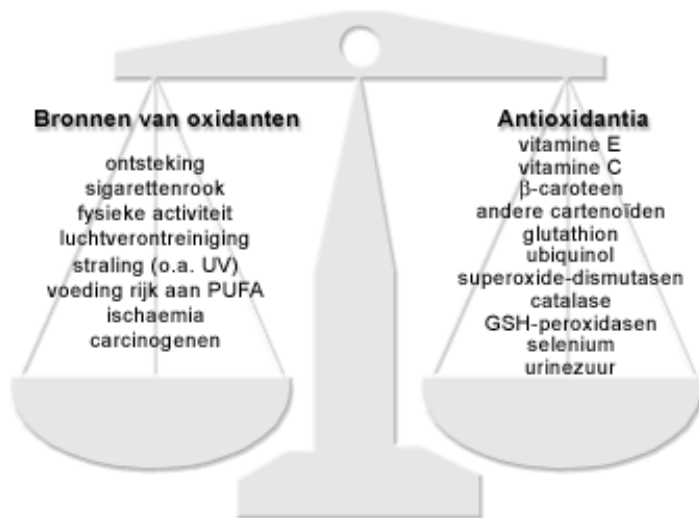
Figuur 2 : Voorbeeld van de werking van antioxidantia



Dankzij dit netwerk van antioxidantia wordt de schade aan belangrijke biomoleculen zoals het DNA, onverzadigde vetzuren en eiwitten, voorkomen. Mocht er toch enige schade ontstaan, dan kan het lichaam nog beroep doen op specifieke reparatiesystemen om geoxideerde eiwitten, vetzuren of DNA te herstellen.

Blijvende oxidatieve schade treedt op als er een teveel aan vrije radicalen in het lichaam ontstaat en de verdedigingsmechanismen niet meer volstaan. Infectieziekten, arteriosclerose, arthritis rheumatica en kanker zijn aandoeningen die vaak geassocieerd zijn met een overmatige aanmaak van vrije radicalen. Naast de aanmaak van vrije radicalen in het lichaam staan wij bovendien bloot aan externe bronnen zoals sigarettenrook (1 trekje bevat 10^{15} vrije radicalen), UV-straling en andere (figuur 3).

Figuur 3: Balans tussen pro-oxidatieve factoren en antioxidatieve verdediging



Bron: Langseth L. Oxidants, antioxidants, and disease prevention. ILSI Europe concise monograph series (1995)

Antioxidantia en preventie

De voeding bevat een brede waaier aan stoffen met antioxyderende eigenschappen. Tot op heden werden in hoofdzaak de rol van vitamine E in de preventie van hart- en vaatziekten en de rol van vitamine C en β -caroteen bij het verminderen van de kans op de ontwikkeling van bepaalde soorten kanker onderzocht. Tabel 3 en 4 vatten de belangrijkste conclusies van de verschillende studies samen.

Het feit dat de resultaten niet eensluidend zijn, heeft mogelijk te maken met de sterk verschillende opzet van de studies: zij gebruiken verschillende combinaties, concentraties en populaties, bestuderen andere ziekte-toestanden en lopen over verschillende periodes. Dit gebrek aan eenduidigheid maakt het moeilijk om op basis van de huidige kennis algemene richtlijnen aan het publiek te geven. Toch kan men stellen dat een gevarieerde voeding met elke dag minstens 5 porties groenten en fruit (en dus rijk aan antioxidantia) belangrijk is voor het behoud van een goede gezondheid, ook op oudere leeftijd. Voor de meeste antioxidantia zouden de dosissen die in de voeding aanwezig zijn, volstaan. Alleen voor vitamine E zijn er aanwijzingen dat een beschermend effect slechts door supplementatie kan worden bekomen. Alvorens supplementatie evenwel als algemene richtlijn kan gelden, moeten nog vele vragen inzake de veiligheid van dergelijke hoge dosissen worden onderzocht. Er moet zekerheid zijn over het feit of antioxidantia zich in vivo niet als pro-oxidant gaan gedragen, wat in vitro wel reeds is vastgesteld. Ten slotte moeten ook de precieze mechanismen van de beschermende werking van antioxidantia verder worden uitgeklaard. Een verhoogd vitamine C-plasmagehalte wordt in verband gebracht met een verlaagd risico op maagkanker. Dit beschermend effect zou te maken kunnen hebben met de antioxidantwerking van vitamine C maar ook met het feit dat vitamine C de vorming van kankerverwekkende nitrosamines tegengaat.

Tabel 3: Overzicht van enkele epidemiologische studies met betrekking tot het mogelijk beschermende effect van vitamine E

Studie	Conclusies
Health Professionals-studie	<ul style="list-style-type: none"> • supplementatie met ≥ 100 IU (75 mg)/dag gedurende 2 jaar • ± 40 % vermindering van het risico op coronaire hartziekten • < 100 IU biedt weinig voordeel

CHAOS-studie (<i>Cambridge Heart Antioxidant Study</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • supplementatie met 400 of 800 IU/dag gedurende gemiddeld 510 dagen • 77 % significante vermindering van niet-dodelijke myocardinfarcten • niet-significante stijging van de cardiovasculaire sterfte • geen neveneffecten zoals hersenbloedingen
GISSI-Prevenzione-studie	<ul style="list-style-type: none"> • dagelijkse supplementatie met n-3 PUFA met of zonder vitamine E gedurende 3 tot 5 jaar • een duidelijke vermindering van de mortaliteit en de morbiditeit bij overlevers van een myocardinfarct op middellange termijn • grootste vermindering van de cardiovasculaire sterfte • geen significante bescherming met vitamine E alleen
HOPE-studie (<i>Heart Outcomes Prevention Evaluation</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • geen effect van vitamine E op de sterfte door coronaire hartziekte, myocardinfarct en beroerte bij hoog-risico patiënten

Tabel 4: Groenten en fruit, rijk aan vitamine C en *b*-caroteen, als bescherming tegen enkele soorten kanker (Block, 1992)

Epitheelkankers	Aandeel van de studies die een beschermend effect aantonen
Long	24 van de 25
Mond	9 van de 9
Strottenhoofd	4 van de 4
Slokdarm	15 van de 16
Maag	17 van de 19
Pancreas	9 van de 11
Baarmoederhals	7 van de 8
Blaas	3 van de 5
Colorectaal	20 van de 35
Diverse	6 van de 8
Hormoonafhankelijke kankers	
Borst	8 van de 14
Eierstok/Endometrium	3 van de 4
Prostaat	4 van de 14

Flavonoïden

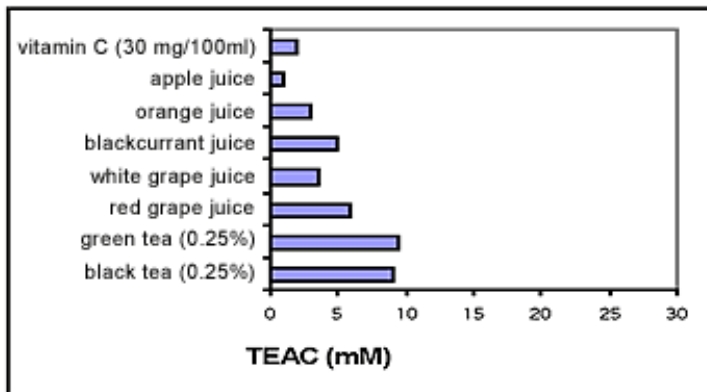
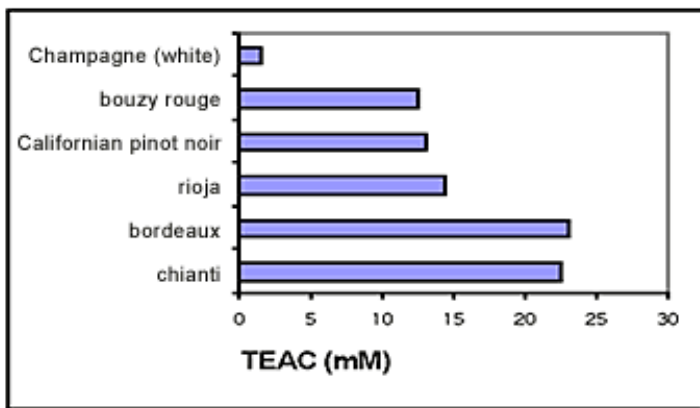
Recente studies (epidemiologisch, klinisch, biochemisch en chemisch) werpen de schijnwerpers op de belangrijke bijdrage die flavonoïden kunnen leveren tot de antioxidantstatus van de voeding en daarmee mogelijk ook tot de gezondheid. Tabel 5 geeft een overzicht van de verschillende studies. Flavonoïden komen vooral voor in fruit, groenten, granen en dranken zoals rode wijn en thee.

Tabel 5: Overzicht van recente studies met betrekking tot het mogelijk beschermende effect van flavonoïden tegen coronaire hartziekten

Beschermende effecten van flavonoïden tegen coronaire hartziekten		
Rode wijnconsumptie	Lage frequentie coronaire hartziekten	<i>Renaud + de Logeril, 1992</i>
Hoge flavonolconsumptie (uien, appels, thee, wijn) (<i>Zutphen</i>)	Omgekeerde associatie met sterfte door coronaire hartziekten en de incidentie van myocardinfarct	<i>Hertog et al, 1993</i>
Flavonoïdeconsumptie (<i>Zeven landen-studie</i>)	Omgekeerde associatie met sterfte door coronaire hartziekten	<i>Hertog et al, 1995</i>
Thee- en flavonolconsumptie	Omgekeerde associatie met de incidentie van beroerte	<i>Keli et al, 1996</i>
Flavonolconsumptie (uien, appels) (<i>Finland</i>)	Omgekeerde associatie met kans op coronaire hartziekten	<i>Knekt et al, 1996</i>
Theeconsumptie (<i>Boston Area Health Study sub group</i>)	Omgekeerde associatie met het risico op een myocardinfarct	<i>Sesso et al, 1999</i>
Geen associatie tussen flavonoïden en coronaire hartziekten		
Hoge theeconsumptie (<i>Caerphilly-studie</i>)	Verhoogde kans op sterfte door coronaire hartziekten	<i>Hertog et al, 1997</i>
Flavonolconsumptie (<i>Health Professional Study - mannen</i>)	Geen associatie met sterfte door coronaire hartziekten of niet-fataal myocardinfarct	<i>Rimm et al, 1996</i>

Flavonoïden zijn erg krachtige polyfenolische antioxidanten, zoals blijkt uit de screening van de antioxidantactiviteit. Voedsel en dranken rijk aan antioxidanten, waaronder ook flavonoïden en vitamine C, vertonen een hiërarchie in antioxidantactiviteit (zie figuur 4)

Figuur 4: De antioxidantactiviteit van verschillende dranken



TEAC (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity) geldt als parameter om de antioxidantactiviteit te definiëren

**1 glas rode wijn = 12 glazen witte wijn
 = 2 kopjes thee = 3,5 glazen zwarte bessensap
 = 7 glazen sinaasappelsap = 12 glazen bier
 = 4 appels = 5 porties uien = 5,5 porties aubergine**

alle dranken : per 150 ml
 fruit en groenten : per portie van 150 g

Het relatief antioxiderend potentieel van onze voeding kan worden gedefinieerd, maar hoe verhouden de hoeveelheden flavonoïden in de voeding, waarvan wordt gezegd dat zij de kans op ziekte verminderen, zich tot de hoeveelheden die in vivo circuleren? En onder welke vorm komen de actieve bestanddelen voor? Over de biobeschikbaarheid en de farmacokinetiek van de flavonoïdenabsorptie in vivo is nog maar weinig bekend. Omtrent de absorptie van bepaalde flavonoïdenbestanddelen zijn onderzoeksgegevens beschikbaar maar het is bijvoorbeeld nog onduidelijk of grotere flavonoïden en hun polymeren (zoals bepaalde bestanddelen in thee, chocolade enz.) in het maag-darmkanaal worden gesplitst alvorens zij worden geabsorbeerd, dan wel of zij als dusdanig worden geabsorbeerd. Verder onderzoek is dan ook nodig om meer inzicht te verwerven in het moleculaire mechanisme van de beschermende effecten van fenolen in de voeding. Op basis hiervan kan vervolgens de precieze bioactieve metabool in vivo worden geïdentificeerd.

Antioxidanten als therapie?

Verschillende ouderdomsziekten zouden verband houden met reactieve zuurstofvormen. In dit kader lijkt een supplementie met antioxidanten als therapie dan ook voor de hand te liggen. Om een rationele therapie te kunnen uitvoeren dient echter eerst bekend te zijn of, en indien dat zo is, hoe het antioxidantnetwerk verandert onder invloed van een bepaalde pathologie. Hierover is nog maar weinig

geweten. Wel is vastgesteld dat het netwerk verschilt in de verschillende organen en cellulaire en subcellulaire compartimenten (zie voorbeeld 1 en 2). Dit impliceert dat elk antioxidantonderzoek en -toepassing mogelijk een andere opzet vraagt naargelang de locatie in het lichaam. De uiteenlopende onderzoeksresultaten inzake de gezondheidseffecten van antioxidantia vinden mogelijk ook hierin en in het feit dat men de onderzoeken te weinig rationeel heeft aangepakt, hun oorzaak.

Voorbeeld 1:

De vergelijking tussen de extracellulaire vloeistofcompartimenten bloedplasma en de 'epithelial lining fluid' (ELF) in de longen.

Plasma bevat 1,5 μM glutathion, terwijl er in de ELF 100 — 400 μM glutathion wordt teruggevonden. Dit doet vermoeden dat glutathion een belangrijke rol speelt in de long. Bij verschillende pulmonologische aandoeningen blijkt dat het glutathion in de ELF is verlaagd. Door toediening van de glutathion-precursor N-acetylcysteïne is het mogelijk om de glutathionconcentratie in de ELF te verhogen.

Biomarkers voor oxidatieve stress - een disbalans tussen oxidanten en antioxidanten - tonen aan dat er bijvoorbeeld bij COPD (chronic obstructive pulmonary disease) of bij IPF (idiopathic pulmonary fibrosis) effectief sprake is van oxidatieve stress. COPD-patiënten ademen naargelang de ernst van de COPD H_2O_2 uit. Dit wordt bij controlepersonen niet waargenomen. Een behandeling met N-acetylcysteïne vermindert het aantal exacerbaties. Biochemische veranderingen vertalen zich hier dus in therapeutische, functionele verbeteringen. Ook bij IPF verbetert de longfunctie na toediening van N-acetylcysteïne. Andere markers voor oxidatieve stress, zoals het methionine-sulfoxide, reageren eveneens op een antioxidantbehandeling.

Voorbeeld 2:

Bij diabetes type 2 zijn er diverse bronnen van oxidantvorming. De autoxidatie van glucose leidt tot radicalen. Bij normale glucoseconcentraties vormt glucose het NADPH. Te hoge glucoseconcentraties leiden echter tot NADPH-verbruik. Omdat NADPH nodig is voor de reductie van GSSG, is een verhoogde gevoeligheid voor oxidatieve stress bij deze patiënten te verwachten. Ook hier lijkt de behandeling met een antioxidant, het dithiol-lipoïnezuur, effectief.

Andere toepassingen van antioxidanten situeren zich in het voorkómen van radicaalschade die door bepaalde radicaalvormende farmaca wordt veroorzaakt. Het cytostaticum-doxorubicine, aangewend in de behandeling van kanker, leidt bijvoorbeeld tot cardiotoxiciteit. Met flavonoiden die zowel een ijzerchelerende als een antioxidantwerking hebben kan de toxische bijwerking van doxorubicine worden voorkomen.

Besluit

Het onderzoek naar de werking van een functionele voeding met antioxidanten heeft nog een lange weg voor zich. Specifieke vragen bij de toepassing van antioxidanten zijn nog onbeantwoord. Hoe reageren bijvoorbeeld de metabolieten van antioxidanten? Wat is de exacte kinetiek, de opname en de optimale dosering van antioxidanten? Hoe verandert het antioxidantnetwerk bij radicaalgemedieerde ziekten? Hoe veilig is een chronische toepassing van antioxidanten? Slechts nadat de antwoorden op deze vragen goed bekend zijn, kan een therapie met antioxidanten worden overwogen. In afwachting maar ook daarna blijft een evenwichtige en gevarieerde voeding rijk aan groenten en fruit een goed gezondheidsadvies. Antioxidantia zullen een goede voeding in de toekomst immers misschien wel kunnen aanvullen maar nooit vervangen.

Literatuur

1. Bast A., G.R.M.M. Haenen and C.J.A. Doelman. Oxidants and antioxidants: State of the art. Am. J. Med. 91 (Suppl. 3C), 2-13 (1991).

2. Bast A. Antioxidant pharmacotherapy. *Drug News & Perspectives* 7, 465-472 (1994).
3. Biewenga G. Ph., G.R.M.M. Haenen and A. Bast. The role of lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Drug Metab. Rev.* 29, 1025-1054 (1998).
4. Hageman J.J., A. Bast and N.P.E. Vermeulen. Monitoring of oxidative free radical damage in vivo: Analytical aspects. *Chem.-Biol. Interact.* 82, 243-293 (1992).
5. Langseth L. Oxidants, antioxidants, and disease prevention. ILSI Europe concise monograph series. (1995)
6. Repine J.E., A. Bast and I.L.M. Lankhorst. (on behalf of the international oxidative stress study club) Oxidative stress in COPD. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 156, 341-358 (1997).
7. van Acker S.A.B.E., D.-J. van den Berg, M.N.J.L. Tromp, D.H. Griffioen, W.P. van Bennekom, W. J.F. van der Vijgh and A. Bast. Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. *Free Rad. Biol. Med.* 20, 331-342 (1996).