

Bewijs voor bescherming tegen hart- en vaatziekten het sterkst

Flavonoïden en preventie van chronische ziekten: waar staan we nu?

Er zijn steeds meer aanwijzingen dat flavonoïden in de voeding, die veel voorkomen in thee, wijn, groente en fruit, beschermen tegen hart- en vaatziekten en kanker. De aanwijzingen zijn het sterkst als het gaat om hart- en vaatziekten, maar zijn indirect. Tot nu toe is met geïsoleerde flavonoïden alleen op ruime schaal in vitro-onderzoek gedaan, maar de tijd lijkt rijp te zijn voor een grote interventiestudie bij mensen.

ILJA ARTS EN
PETER HOLLMAN
RIKILT, WAGENINGEN

ROND HET JAAR 1980 werd voor het eerst duidelijk dat Franse mannen relatief weinig stierven aan ischemische hartziekten, terwijl de risicofactoren hiervoor vergelijkbaar waren met die in andere westerse landen en hun voeding rijk was aan verzadigde vetten. Dit fenomeen, de Franse Paradox genoemd, werd vrij snel in verband gebracht met de hoge consumptie van rode wijn in Frankrijk. Een aantal epidemiologische studies laat inderdaad zien dat

rode wijn sterker is geassocieerd met een lager risico op ischemische hartziekten dan andere alcoholhoudende dranken. Rode wijn is, in tegenstelling tot andere alcoholhoudende dranken, een rijke bron van flavonoïden, stoffen die van nature voorkomen in plantaardige voedingsmiddelen en die in vitro zeer sterke antioxidanten zijn. Ook werd steeds duidelijker dat een hoge consumptie van groente en fruit, die ook rijk zijn aan flavonoïden, beschermt tegen hart- en vaatziekten en kanker. Dit vormde begin jaren negentig een belangrijke aanleiding voor onderzoek naar flavonoïden als gezondheidsbevorderende stoffen.

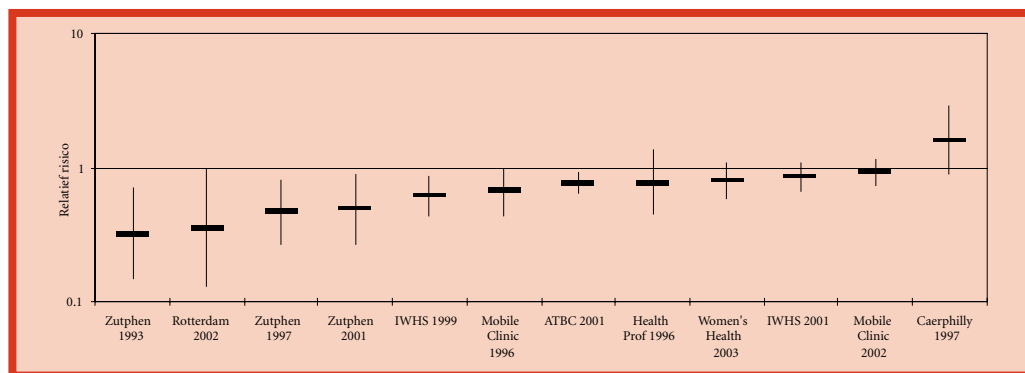
Epidemiologie Het epidemiologisch bewijs voor een beschermend verband tussen de inname van flavonoïden en het risico op hart- en vaatziekten wordt steeds sterker (1). Tot nu toe is in twaalf prospectieve cohortstudies de relatie tussen de inname van flavonolen, flavonen, catechines en/of flavanonen en ischemische hartziekten bekeken. Van deze twaalf studies lieten zeven een significant beschermend verband zien, met een risicoreductie tot 65 procent (afbeelding 1). Hierbij moet worden aangetekend dat drie van deze studies analyses op hetzelfde cohort betref-

fen, dat van de Nederlandse Zutphen Ouderen Studie. De Caerphilly Studie, onder 1900 mijnwerkers uit Wales, liet als enige een niet-significante trend voor een verhoogd risico zien. In eerste instantie werd gesuggereerd dat de Engelse gewoonte om melk in de thee te doen dit kon verklaren. Flavonoïden binden namelijk sterk aan eiwitten. Uit nader onderzoek bleek echter dat melk geen invloed heeft op de opname van flavonoïden uit thee. Waarschijnlijk is het in de Caerphilly Studie niet goed gelukt de versturende effecten van de ongezonde leefstijl (onder andere roken) eruit te filteren. Naar cerebrovasculaire infarcten is veel minder onderzoek gedaan. Van de vijf gepubliceerde prospectieve studies rapporteerden er twee, in Finland en Nederland, een statistisch significant beschermend verband.

Verbanden tussen de inname van flavonoïden en kankerincidentie zijn veel minder sterk. In zeven prospectieve cohortstudies en vier case-controlstudies naar een groot aantal typen kanker, werden alleen significante associaties gevonden met longkanker. Een associatie met rectaalkanker kwam in één studie naar voren. Van de zes studies naar longkanker rapporteerden er drie, alle uit Finland, een lager risico op longkanker voor flavonolen en flavonen. Opvallend is dat de inname van flavonolen en flavonen in deze studies erg laag was. Het effect van roken, de voornaamste risicofactor voor longkanker, is in deze studies moeilijk uit te sluiten als verklaring, omdat roken samengaat met de laagste inname aan flavonolen en flavonen. In twee Nederlandse studies werd geen ver-



De Franse paradox is in verband gebracht met rode wijn.



Afbeelding 1: Inname van flavonoïden en risico op ischemische hartziekten in prospectieve cohortstudies (hoogste versus laagste innamecategorie met 95% betrouwbaarheidsinterval).

band gevonden. Het epidemiologische bewijs voor een verband tussen flavonoïden en kanker is dus zwak en wijst tot dusverre alleen op een mogelijke relatie met longkanker.

Interessant in dit verband is dat ook andere longaandoeningen gunstig geassocieerd lijken te zijn met een hoge inname van flavonoïden. In een cross-sectionele analyse van de MORGEN-studie in Nederland was een hoge inname geassocieerd met een verbeterde longfunctie en met minder symptomen van COPD.

Humane interventiestudies Een aantal recente, methodologisch solide interventiestudies ondersteunen mogelijk het epidemiologisch bewijs voor een beschermende rol van flavonoïden bij hart- en vaatziekten (2), en leiden tot een lichte mediahype over chocolade. Maar de bewijskracht voor de gunstige rol van flavonoïden voor de gezondheid is zeker nog niet slui-

Rode wijn sterk geassocieerd met lager risico hartziekten

tend. De studies zijn vooral uitgevoerd met flavonoidenrijke voedingsmiddelen als thee, wijn, druivensap en cacao-producten. Deze voedingsmiddelen bevatten naast flavonoiden nog een scala aan andere componenten, waarvan een effect niet is uit te sluiten. Bij deze interventiestudies is bovendien alleen nog gekeken naar

biomarkers voor hart- en vaatziekten, zoals plasmalipiden, aggregatie van bloedplaatjes, ontstekingsparameters en endotheelfunctie.

Werkingsmechanisme Hoewel epidemiologische studies en in vivo-onderzoeken wijzen op een mogelijke rol voor flavonoiden bij de preventie van hart- en vaatziekten, is over de werkingsmechanismen nog heel weinig bekend. Dit is verwonderlijk, gezien de duizenden artikelen waarin gedurende de afgelopen twintig jaar een groot aantal werkingsmechanismen van flavonoiden is beschreven. Het probleem is echter duidelijk. De enige manier waarop organen en weefsels, uitgezonderd het maag-darmkanaal, aan flavonoiden kunnen worden blootgesteld, is via het bloed. Terwijl de meeste in vitro-studies zijn uitgevoerd met vrije flavonoiden (zogenoemde aglyconen) komen deze stoffen nauwelijks als zodanig voor in het bloed. Catechines zijn de enige uitzondering. Van de theecatechine EGCG circuleert een behoorlijk deel als aglycon in het bloed. De beschreven in vitro-studies zijn dus mogelijk alleen relevant voor processen die zich lokaal in de darm afspelen of wanneer het catechines betreft. Een bijkomend probleem met deze in vitro-studies is, dat meestal zeer hoge, naar we nu weten, onfysiologische concentraties zijn gebruikt.

Biobeschikbaarheid In de afgelopen jaren is wel een duidelijk beeld ontstaan van de absorptie, het meta-

bolisme en de excretie van flavonoïden. Flavonoïden worden opgenomen in de dunne of dikke darm. De mate waarin dat gebeurt, verschilt van component tot component, zij het dat flavonoïdenconcentraties in het bloed vrijwel nooit 10 µmol/l overschrijden.

Voordat flavonoïden kunnen worden opgenomen, moeten eventuele suikermoleculen worden verwijderd. Vrijwel alle flavonoïden, uitgezonderd de catechines, zijn in voedingsmiddelen gebonden aan suikers. Een enzym in de dunne darmwand (lactose-phlorizine hydrolase, LPH) is in staat een aantal van deze suikers te verwijderen. Vervolgens worden de flavonoïden in darmepitheelcellen en in de lever door fase 2-enzymen geconjugeerd met sulfaat- en/of glucuronzuurgroepen, terwijl ook methylering kan plaatsvinden. Conjugatie maakt de moleculen beter wateroplosbaar waardoor ze sneller via de urine of de gal worden uitgescheiden. De halfwaardetijd voor excretie van de meeste flavonoïden ligt tussen de 1 en 20 uur.

Flavonoïden die niet in de dunne darm worden opgenomen, bijvoorbeeld omdat ze zijn gebonden aan suikers die geen substraat zijn voor LPH, komen in de dikke darm terecht. Daar kunnen ze alsnog worden geabsorbeerd na afsplitsing van de suikergroep door darmbacteriën, die de vrijgemaakte flavonoïden echter ook voor een belangrijk deel afbreken tot fenolische zuren. Fenolische zuren worden vanuit de dikke darm opgenomen in het bloed en circuleren daar in hoge concentraties. Over de activiteit van deze verbindingen is nog weinig bekend.

Activiteit De conjugatie van flavonoiden verandert niet alleen de wateroplosbaarheid, maar ook hun activiteit. Slechts in een handvol studies is de in vitro-activiteit van geconjugeerde verbindingen gemeten, maar het beeld dat daaruit naar voren komt, is dat geconjugeerde flavonoïden een lagere activiteit hebben dan

Flavonoïden

Flavonoïden vormen een zeer grote groep van meer dan 6.000 verbindingen die worden gekenmerkt door ten minste twee aromatische ringen met ten minste één hydroxylgroep (afbeelding 2). Flavonoïden worden ingedeeld in zes hoofdklassen, waarvan elke typisch is voor een aantal voedingsmiddelen: 1. flavonolen (thee, uien, appels, koolsoorten) 2. flavonen (peterselie) 3. catechines, ook wel flavanolen genoemd (thee, chocola, appels) 4. flavanonen (citrusfruit) 5. isoflavonen (soja) en 6. anthocyanen (rood en blauw fruit).

In de jaren negentig heeft het

RIKILT als eerste de gehalten van flavonolen, flavonen en catechines in een compleet (Nederlands) voedingsmiddelenpakket bepaald. Hierdoor werd epidemiologisch onderzoek naar de rol van flavonoïden mogelijk. Een database met flavonoïdegehalten van voedingsmiddelen, gebaseerd op een uitgebreide literatuurstudie, waarin ook ons onderzoek is opgenomen, is in 2003 door de USDA via internet beschikbaar gesteld (5). In dit artikel worden isoflavonen, zogenoemde fyto-oestrogenen, en de zeer slecht absorbeerbare anthocyanen, buiten beschouwing gelaten.

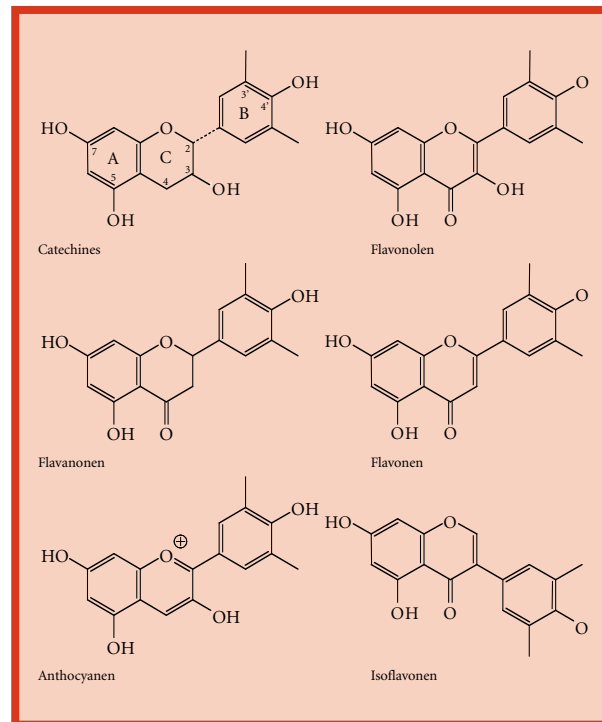
aglyconen (3). Zo is de antioxidantactiviteit van quercetineglucuronides ongeveer de helft van quercetineaglyconen. Conjugatie betekent echter niet in alle gevallen inactivatie (4). Zo is bijvoorbeeld van morfine bekend dat de activiteit juist wordt verhoogd door conjugatie met glucuronzuur, een proces dat ook voor flavonoïden niet kan worden uitgesloten. Catechineglucuronides, maar niet de catechineaglyconen, blijken in vitro bijvoorbeeld een atherosclerotisch proces te verminderden, waarbij het onder andere gaat om de adhesie van monocytten aan bloedvaten.

Bovendien zou het conjugatieproces wel eens reversibel kunnen zijn. Hier ligt mogelijk een rol voor het enzym β -glucuronidase dat aanwezig is in vrijwel alle cellen van zoogdieren. β -Glucuronidase is in staat om de glucuronzuurgroep van flavonoïden te verwijderen, waardoor weer actieve aglyconen ontstaan. Hoge concentraties bevinden zich in de lever en in witte bloedcellen (neutrofielen). Tijdens ontstekingsreacties komt het β -glucuronidase uit neutrofielen vrij in de bloedbaan en weefsels. Dit kan leiden tot lokaal verhoogde concentraties van het enzym en mogelijk tot hogere concentraties van vrije flavonoïden. Naar dit deconjugatieproces

en de effecten hiervan op de activiteit van flavonoïden wordt momenteel onderzoek gedaan op het RIKILT.

Interventieonderzoek Hoever zijn we nu met het flavonoïdenonderzoek? Er is van een aantal belangrijke flavonoïden uit alle klassen gedetailleerde kennis over het voorkomen in levensmiddelen en daardoor over de inneming via de voeding. Ook weten we inmiddels redelijk veel over hun biobeschikbaarheid en metabolisme. Informatie over weefselverdeling, belangrijk voor het identificeren van doelorganen, komt momenteel beschikbaar. Duidelijk is dat de aanwijzingen voor een beschermend effect op hart- en vaatziekten het sterkst zijn.

Interventiestudies met geïsoleerde flavonoïden zijn nu nodig. Zorgvuldig opgezette invitro-studies waarbij gebruik wordt gemaakt van kennis over de biobeschikbaarheid, metabolisme en weefselverdeling van flavonoïden zijn essentieel om data uit die interventiestudies een mechanistische basis te geven. De grote vraag is echter of de tijd al rijp is voor een langdurige gerandomiseerde humane interventiestudie, met bijvoorbeeld thee, en klinische eindpunten. Omdat een dergelijke studie het flavonoïden-



onderzoek significant verder zou helpen en er inmiddels sterke epidemiologische en invivoaanwijzingen zijn dat flavonoïden een rol kunnen spelen in de preventie van hart- en vaatziekten, zouden wij daarop bevestigend willen antwoorden.

Referenties

1. Arts ICW, Hollman PCH. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 2005;81:317S-25S.
2. Manach C, Mazur A, Scalbert A. Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases. *Curr Opin Lipidol* 2005;16:77-84.
3. Kroon PA, Clifford MN, Crozier A, Day AJ, Donovan JL, Manach C, Williamson G. How should we assess the effects of exposure to dietary polyphenols in vitro? *Am J Clin Nutr* 2004;80:15-21.
4. Williamson G, Barron D, Shimoi K, Terao J. In vitro biological properties of flavonoid conjugates found in vivo. *Free Radic Res* 2005;39:457-69.
5. US Department of Agriculture. USDA database for the flavonoid content of selected foods. www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/Flav/flav.html.

Afbeelding 2: Molecuulstructuren van de belangrijkste flavonoïdklassen.