

# Nutrigenomica en nutrigenetica: de intelligente communicatie tussen voedselmoleculen en genen

## Het post-genomisch medisch paradigma van nutritioneel biochemicus Jeffrey Bland

DÉSIRÉE L. RÖVER

**Nutrigenomica behelst de interactie tussen genen en voedingsstoffen.**

**Nutrigenetica is de preventieve en curatieve toepassing daarvan op een persoon, rekening houdend met de interindividuele variabiliteit van de genen vanuit het polymorfisme binnen het menselijk genoom. Sinds Crick en Watson op 28 februari 1953 de lineair reductionistische alleenheerschappij van het DNA suggereerden, is gebleken dat we geenszins hulpeloos slachtoffer van onze genen zijn.**

**Een post-genomisch seminar met Jeffrey Bland over de rol van voeding als mederegisseur van individuele genexpressie en gezondheid bij inflammatoire stoornissen.**



In retrospectief zal de medische geschiedenis worden aangeduid in termen van het pre-, en post-genomisch tijdperk. Het besef hierover is op dit moment nog maar mondjesmaat doorgedrongen, want, zoals Max Planck zei "De wetenschap ontwikkelt zich met de snelheid van één professorale begrafenis tegelijk". In werkelijkheid is wat Jeffrey Bland ronduit 'de genomische revolutie' noemt, al lang begonnen. Ook voor diegenen die niet over de scheidslijn ervan willen of kunnen stappen, weg van het vertrouwde huidige medische model waarin iedere patiënt wordt beschouwd als een percentage van een blanke man van 70 kilo,

in wiens lichaam de functies en processen los staan van elkaar en wiens symptomen uniform dienen te worden benaderd vanuit het comfort van een diagnose waarbinnen iedere ziekte haar eigen unieke, en van de andere ziektebeelden te (onder)scheiden kenmerken vertoont. De realiteit is dat veel van de huidige fysieke ontsparingen – niet op elkaar gelijkende ziekten, manifest in verschillende delen van het lichaam – onderliggende moleculaire mechanismen delen. Al het goede dat de westerse medische wetenschap tot nu toe heeft voortgebracht, niet te na gesproken, het huidige, algemeen georiënteerde, ziekenhuisgebaseerde

crisismanagement zal in de voorkoming en behandeling van chronische ziekten het veld moeten ruimen voor een diverse, genomisch gepersonaliseerde benadering in de ondersteuning van gezondheid. De basis daarvan is de vertaling naar de klinische praktijk van de nieuwste wetenschappelijke ontwikkelingen in de cellulaire en moleculaire biologie. Dat dit beslist niet te vroeg is, blijkt uit wat *the New England Journal of Medicine* in 2005 publiceerde: wanneer de trend in overgewicht en chronische ziekten niet wordt gestopt, zal de eeuwenlange gestage toename in de levensverwachting terugvallen, en zullen de kinderen van

de huidige generatie voor het eerst weer een korter en minder gezond leven genieten dan hun ouders. In februari 2004 meldde *Time* op de voorpagina de 'verrassende' schakel tussen inflammatie, hartaanvallen, kanker, Alzheimer en andere ziekten. In feite is een regelmatige behoefte aan aspirine, maagzuurregelaars, laxeer-, kalmerende-, en slaapmiddelen, etc. al het signaal dat het lichaam niet in optimale balans is: het fenotype weerspiegelt een niet-optimale genexpressie, en -functie.

Zeij eerder "Voeding is informatie voor het lichaam", nu preciseert Bland dat: "voeding is informatie voor de genen". Ofwel: micro- en macronutriënten zijn krachtige signalen vanuit de voeding, die door hun invloed op de metabole programmering van de cellen, de patronen van genexpressie veranderen, en zo een belangrijke rol vervullen in de homeostase. Ingrijpend gevolg van deze nieuwe benadering is overigens dat deze de verantwoordelijkheid voor de eigen gezondheid geheel teruglegt in handen van de patiënt. En een sein tot vervanging van een 'gezondheids'zorg die toegankelijk geld verkwist aan het gladstrijken van kwalen voortkomend uit de huidige MacDonaldehypnose, voor een benadering uitgaande van een bewuste en juiste samenwerking met de genen.

### Voeding – (mede)oorzaak, en oplossing

De laatste 10.000 jaar, sinds de paleolithische tijd, is het menselijk genoom niet significant veranderd. De omstandigheden waaraan de moderne mens zijn sinds millennia overgeleverde fysieke blauwdruk blootstelt, zijn daarentegen ingrijpend gewijzigd. Naast lichaamsbeweging, een tegenwoordig bijna verdwenen entiteit, maakt voeding een groot deel uit van die veranderingen. Een recent rapport laat zien dat ten opzichte van het paleolithisch dieet – met daarin een onregelmatige aanvoer van fruit, groente, mager vlees – de inhoud van het huidige voedingspakket drastisch is verschoven. Terwijl het aantal koolhydraten is gelijk gebleven, is de hoeveelheid eiwitten met tweedertede afgenomen, en zijn de vetten niet alleen verdubbeld, maar is hun karakter grotendeels verschoven naar dat van verzadigde vetten en transvetzuren. Calcium ging van 1500 tot 2000 mg naar 740, de hoeveelheid natrium is vervijfvoudigd, terwijl kalium met meer dan driekwart is verminderd. Daarmee is de kalium/natrium ratio veranderd van 16:1 naar 0,7:1. Hierbij blijven de 'new to nature' substanties nog buiten beschouwing, de kunstmatige voedseladditieven zoals het dodelijke aspartaam. Wanneer men ervan uit gaat dat voeding informa-

tie is voor de genen, zijn daarvan dus zowel de taal, als de boodschap dramatisch anders geworden. En ziedaar 'beschavingsziekten' als hypertensie, diabetes en arteriosclerose.

Deze weg terug te lopen via intelligente voedingsinterventies is een simpele, en tegelijk geen gemakkelijke oplossing. Het met de kleine moleculen uit de voeding in de 46 hoofdstukken (chromosomen) van het 'boek van het leven' (het menselijk genoom) de verhalen (genen) het meest positief tot expressie te brengen, is absoluut een kunst. Want vanwege het genetisch polymorfisme – meer varianten van één gen – reageert niet iedereen daarop op dezelfde manier: de voedingsstof die voor de één gezond is, kan voor een ander een belastende, of zelfs gevaarlijke moleculaire boodschap zijn. Nutrigenetica is de tot op dat niveau genuanceerde, preventieve en curatieve aanpak van disbalans in het lichaam.

### Van deterministisch naar bespeelbaar

Het fatalistische George Mendel prin- →



cipe van het deterministische gen heeft de Westerse geneeskunde belet verder te kijken dan het met chirurgie, medicatie en vervangende onderdelen rechtbreien van de ziektesymptomen door 'slechte genen'. Doorslaggevender dan het genetisch erfgoed blijkt echter het fenotype: het eindresultaat van expressie en functie van deze genen. Omgeving, levensstijl, blootstelling aan toxische substanties en dieet werken in de kwaliteit daarvan samen. Met veranderingen in de desbetreffende omstandigheden, creëert men veranderingen in de genexpressie. Voedingmoleculen hebben met de genen op verschillende manieren, niveaus

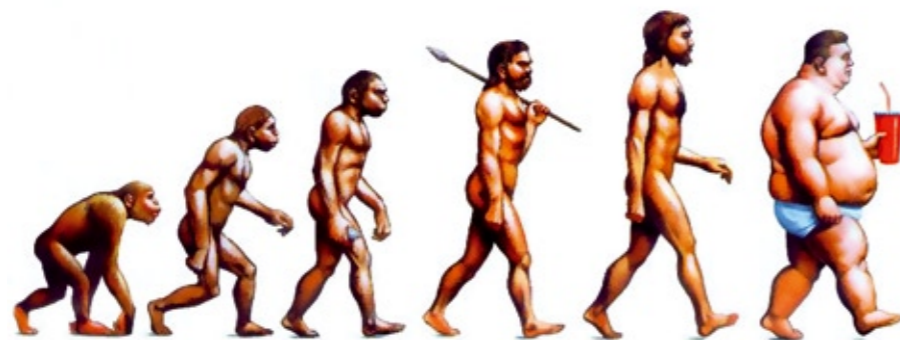
via de activering van PPAR. De transcriptiecontrole van de genexpressie is een samenspel tussen:

- ▶ **activatoren** – proteïnen bindend aan genen en plaatsen die als *enhancers* te boek staan en die de transcriptiesnelheid verhogen,
- ▶ **repressoren** – eiwitten die de transcriptie vertragen door te binden aan genselecties bekend als *silencers*,
- ▶ **co-activatoren** – adaptormoleculen die de signalen integreren van activatoren, en wellicht ook die van repressoren,
- ▶ **basale transcriptiefactoren** – factoren die in antwoord op de orders van

Genpolymorfisme wil zeggen dat één gen verschillende versies kan hebben. Van deze zogeheten 10 miljoen 'snips' (SNP, *single nucleotide polymorphism*) lijken er zo'n 200.000 relevant; van deze beïnvloedbare genvarianten zijn er nu enkele daadwerkelijk te testen. Er zijn nu minstens 150 genvarianten bekend die aanleiding kunnen geven tot type 2 diabetes, en meer dan 300 die in verband staan met obesitas.

### Inflammatie

De oorsprong van vele chronische ziektes houdt verband met ontstekingen in bepaalde weefsels. Deze kunnen zijn



de plaatsen interactie. De vraag is, hoe worden deze boodschappen in de genen binnengescreven (*transcription*), en wat gebeurt er met de cellen van het lichaam na vertaling van deze genen (*post-transcription*)? Voedingseiwitten passeren het celmembraan, splitsen in aminozuren en interfereren met de promotor van een bepaald gen, ofwel specifiek onderdeel van het DNA, en schakelen deze als het ware in-, of uit. PPARs (*peroxisome proliferator geactiveerde receptoren*) werken als ligandgeactiveerde transcriptiefactoren. PPAR controleert de genen betrokken bij het transport en de oxidatie van vetten in de lever, PPAR $\alpha$ , geactiveerd door prostaglandinen en leukotriënen, reguleert de genexpressie van proteïnen betrokken bij de opslag van vetzuren. Via de opslag van lipiden in de vetweefsels kan er differentiatie in de vetcellen optreden en een gevoeligheid voor insuline ontstaan. Omega-3-vetzuren activeren de lipolyse

de activatoren RNA-polymerase positioneren aan het begin van de transcriptie, en het transcriptieproces starten. DNA ligt compact opgerold in de nucleosomen, voor het lezen ervan moeten deze met behulp van enzymen worden geopend. Hypoacetylering betreft de sterke interacties van de nucleosomen, waarbij histonstaarten het 'inpakken' van het DNA op het nucleosoomoppervlak onderdrukken. Hyperacetylering betreft zwakke nucleosoominteracties, waarbij de histonstaarten het DNA niet weerhouden voor transcriptiefactoren. In deze processen speelt de elektrische lading een rol, met respectievelijk acetylering of deacetylering verandert deze lading en wordt het DNA al of niet toegankelijk voor transcriptiefactoren. DNA-methylering controleert genexpressie doordat dit een rol speelt in het 't zwijgen opleggen van genen. Dit proces is voor een belangrijk deel afhankelijk van voeding, met name van de B-vitamines, B $_6$ , B $_9$  en B $_{12}$ .

ontstaan na de geboorte, maar kunnen ook al dateren vanuit de tijd in de baarmoeder, en zelfs uit de periode daarvoor – door factoren in de leefomstandigheden van de ouders met een epigenetisch effect op de genexpressie van het kind. Nutrigenomica zoekt naar methoden deze ontstekingsmechanismen preventief en curatief aan te pakken.

De traditionele kijk op de ontstekingscascade is hoe omega-6-vetzuren vanuit arachidonzuur PGE $_2$  (prostaglandines-2) doen ontstaan, stoffen die pijn en ontsteking doen toenemen en vaatvernauwend werken. De verhouding in het dieet tussen deze omega-6-vetzuren en de anti-inflammatoire omega-3-vetzuren bedroeg oorspronkelijk 1:1, tegenwoordig varieert deze grofweg van 15 tot zelfs 25:1. Na roken, is het tekort aan omega-3-vetzuren een opdringerige tweede op de lijst van oorzaken voor hart-, en vaatziekten. Zijn deze effecten terug te draaien?

En kan het werkelijk zo eenvoudig zijn als de modulatie van de arachidonzuurcascade? Nee, in het nieuwe model voor het signaleren van ontstekingen bevinden zich daarvoor nog veel meer oorzakelijke elementen: bedreigingen vanuit leefomgeving en micro-organismen, ultraviolette straling, cytokinen. Daarom: er is geen eenduidige benadering, en ook geen 'één kuur voor allen'.

In zijn boek *The Anti Inflammation Zone* geeft Barry Sears aan dat de verhouding tussen eiwitten en koolhydraten in de voeding een belangrijke factor is bij suikermetabolisme (insuline) en ontsteking. Door de inname te verhogen van zuivere visoliën (omega-3-vetzuren afkomstig van koud water diepzeevis), en die van (zwaarlijvigheid bevorderende) koolhydraten te verlagen, kan men de ontstekingsproblemen doen afnemen.

### Hart-, en vaatziekten

In een onderzoek onder 543 ogenschijnlijk gezonde mannen bleek de baseline plasmaconcentratie van hsCRP (*high sensitivity C-reactive protein*, reactiecomponent geproduceerd door de lever in de acute fase van ontsteking) een voorspellende factor voor hartinfarct en beroerte. Omdat het incidenteel gebruik van aspirine het CRP-niveau deed dalen, concludeerde men verder dat anti-inflammatoire middelen klinisch ten voordele inzetbaar zijn in het voorkomen van hart-, en vaatziekten. Een andere studie wijst ontstekingsprocessen in de vaatwand aan als onderliggende factor voor syndromen van de kransslagaders. Andere studies voegen daaraan toe dat terwijl plasma lipiden niveaus steeds zeer sterk worden geassocieerd met een risicotoename op hart-, en vaatziekten, de beurt nu duidelijk toevalt aan CRP. Anderen twijfelen daar weer aan, er wordt wat afgekibeld in de medische literatuur. Ten slotte blijkt het te gaan om een combinatie: afname van CRP, in combinatie met een afname van LDL-cholesterolniveaus en arteriosclerose, onderwijl oog houdend op IL-6 (interleukine-6), een andere inflammatoire marker voor hartziekten. En dan ligt de oplossing niet in het bedenken van een nieuw farmaceutisch product,



maar in de inzet van een klinische nutrigenomische aanpak: *remove, replace, re-noculate, repair*.

### Systemische lupus erythematosus

Voorbeeld daarvan is de casus van een 40-jarige blanke vrouw die 10 jaar eerder via ANA (*anti-nuclear antibody*, autoantibody) de diagnose SLE kreeg. Uit de vroegere medische geschiedenis blijkt osteo-arthritis en astma, verder is zij op de rand van anemisch; bij een lengte van 1.66m bedraagt haar gewicht 78 kilo, BMI is 28.6 kg/m $^2$ , bloeddruk is 120/72 mmHg. Op de MSQ (*mental status questionnaire*) scoort zij 91. Voorgeschiedenis van moederszijde vermeldt allergieën en Lupus. Het laboratorium stelt een licht versnelde bezinking vast en een verhoogd hsCRP (4.0 mg/L). Pijn in rechtsonder in de buik wijst op een gastroïntestinale ontsteking, mogelijk secundair aan bacteriële dysbiose, voedselallergenen en/of voedselintoleranties. Er wordt begonnen met een darmreiniging en een anti-inflammatoir eliminatiedieet met meer eiwitten en minder koolhydraten, echter zonder zuivel en vlees. Als supplementen worden omega-3-vetzuren gegeven, en verschillende pre-, en biotica. Na 4 weken blijkt de gastroïntestinale problematiek aanzienlijk te zijn verbeterd, de patiënte meldt ook minder gewrichtspijnen en minder vermoeidheid. Na 9 weken is de gastroïntestinale verbetering uitstekend, is er sprake van meer energie en is de gewrichtspijn in duur en intensiteit afgenomen. Men herintroduceert nu enkele voedingsstoffen, terwijl suppletie wordt toegevoegd die het maagdarmkanaal ondersteunt in barrière-, en absorp-

tiefuncties, in het glucosemetabolisme en bij de bestrijding van vrije radicalen. De follow-up na 24 weken laat een gewicht zien van 70 kg, een bloeddruk van 100/50 mmHg, en een BMI van 25.6kg/m $^2$ ; hsCRP is 1.8mg/L; MSQ-score bedraagt 41. Patiënte meldt een 80% verbetering van de verteringssymptomen en een 40% verbetering van de pijn. Terwijl het officiële programma nu is afgelopen, blijft deze patiënte op de ingeslagen weg doorgaan.

### Artritis en cardiovasculaire gevolgen

Prostacycline gaat de aggregatie van trombocyten tegen en werkt vaatverwijdend. De prostacyclinesynthese lijkt differentieel te worden geregeld door de inductie van endotheliale COX-2 (cyclooxygenase-2), aldus *the Journal of Immunology* in 2001(167:2831-38). Een jaar later meldt *the Journal of the American College of Cardiology* (2002;39:521-22) dat de relatieve toename van tromboxaan (Tx) tezamen met de afname van prostacycline kan leiden tot de ontwikkeling van trombose in hart en bloedvaten. Tx is de in trombocyten gevormde prostaglandine – in het bijzonder TxA $_2$  – die trombocyten doet agglutineren en spasmen veroorzaakt in de kransslagaders. Dit is de opmaat naar het Vioxx schandaal, typisch voorbeeld van het korte termijn testen van 'new to nature' substanties, bedoeld voor gebruik op eveneens de korte termijn – en die in de praktijk echter vaak jaren achtereen worden voorgeschreven. In NEJM (2004;351:1709-10) concluderen Garret en Fitzgerald dat men van het simpel tegenhouden van →

de vorming van prostacycline (PG I<sub>2</sub>) kennelijk een stijging in de bloeddruk en een versnelling van de arteriosclerose kan verwachten, en dat dit patiënten die coxibs krijgen tot een overdreven trombotische respons predisponeert op het losscheuren van arteriosclerotische plaque. Twee pagina's daarvoor eist Topol onverholven een hoorzitting in het Congres over hoe zowel Merck, als de FDA commerciële belangen hebben laten prevaleren boven het zich bekommeren om de cardiovasculaire toxiciteit van de COX-2-inhibitor, rofecoxib. In de correspondentie op pagina 2677 van dezelfde NEJM-351-uitgave verwijt EJ Topol Merck dat men de in 2001 gevraagde risicostudies nooit heeft uitgevoerd. In JAMA publiceert Topol 'Het kaartenhuis van de Coxibs', de onrealistische verwachtingen van Merck's DTC (direct to consumer) massamarketing. En terwijl NEJM terecht blijft doormorren, mengen zich nu ook *Science* en *the Lancet* in het gekrakeel, en brengt *Time* het schandaal in februari 2005 onder de aandacht van het grote publiek.

### Plaqueruptuur

Een klasseneffect van het blokkeren van COX-2 is het samenklonteren van bloedplaatjes. Het mechanisme van plaqueruptuur omvat een combinatie van factoren. Onstabiele plaque bestaat uit een dunne buitenwand, met daarin een groot aantal inflammatoire cellen en een grote lipide kern. Het omhullend collageen dat door synthese door de gladde spiercellen wordt geproduceerd, wordt echter afgebroken doordat de macrofagen en T-lymfocyten, afgekomen op de ontstekingen in de plaque, op hun beurt matrix metalloproteinases (MMPs) aantrekken die het collageenverteren en zo de omhulling dunner maken. De necrotische vetkern groeit als gevolg van vetten in de extracellulaire matrix, en van met lipiden gevulde dode macrofagen. Zuurstofradicalen van verschillende komaf, waaronder die uit NADPH-oxidase en inflammatoire cellen, oxideren LDL en veroorzaken necrose van de cellen. Deze zich herhalende cycli van plaqueruptuur en heling produceren lagen in de voort-

schrijdende plaque.

*Science* publiceert hoe oestrogeen in pre-menopauzale vrouwen bescherming biedt tegen hart-, en vaatziekten, door dat ER-alfa de productie van het bloedvaten beschermend prostacycline (PGI<sub>2</sub>) up-reguleert via activering van constitutieve COX-2.

### Hop

"De klinische presentatie van chronische ziekte is het netto resultaat van oorzakelijke factoren in genetische en omgevingsomstandigheden, van invloed op de genexpressie betrokken bij de activering van het ontstekingsproces." Aldus Komman et al in *Nutrition*, 2004;20:44-49.

Waar het orthodoxe antwoord is: 'Schakel de ontstekingsbevorderende stoffen uit', luidt het nutrigenomische: 'Schakel de ontstekingsbevorderende genen uit.' Van alle natuurlijke voedings-, en fytotherapeutische stoffen die werden onderzocht op PGE<sub>2</sub>-inhibitie bij analyse in RAW 264.7 cellen, kwamen de moleculen van een zeer speciale hopvariëteit als veruit het meest succesvol uit de bus. In deze tests werden vele honderden natuurlijke substanties getest in vitro onderzoek, op synergie, op veiligheid (voor dieren), in ex-vivo studies op biobeschikbaarheid, op actiemechanisme, en ten slotte op veiligheid voor de mens en in klinische onderzoekin-

gen. De Yakima-vallei in de staat Washington kent de grootste hopvelden ter wereld. De specifieke hopsoort die daar groeit, blijkt gemakkelijk te karakteriseren moleculen te bevatten – RIAAs (*reduced-Iso-Alfa-Acid*), actieve nutrigenomische ontstekingsmodulators van hoge potentie en veiligheid. In ex-vivo tests bleken deze in het bloed even lang (6 uur) anti-inflammatoir actief te zijn als Celebrex. De respectieve werkingsmechanismen van beide stoffen verschillen echter essentieel. De 'new to nature' substanties als NSAIDs en selectieve COX-2-inhibitoren stoppen COX-2, ondertussen schade aanrichtend aan darmen, lever, nieren en bloedvaten. In een gecompliceerd, natuurlijk proces moduleren de hopRIAAs 'stroomopwaarts' de transductiewegen van de ontstekingsignalen en richten zij zich met subtiele boodschappen uitsluitend op ontstoken cellen, onder andere door de insulinesignalering te reguleren – hyperinsulinemie is een toestand die met ontsteking wordt geassocieerd. Zonder zich te bemoeien met COX-1 en COX-2. Hun veiligheid en effectiviteit zijn inmiddels in vele studies bewezen.

Hoe hoger de fecale calprotectine niveaus, des te ernstiger de inflammatie. Met deze non-invasieve serumindicator voor inflammatie en carcinomen vergeleek men in een klinische studie de effecten van Naproxen met die van de hopRIAAs. Na wash out en cross-over bleken beide dezelfde resultaten te boeken, met dien verstande dat hop geen ongewenste negatieve effecten geeft op bloeddruk. In een studie met patiënten met osteoartritis bleek de klinische effectiviteit van de hopmoleculen eenderde hoger te liggen dan die van de niet-natuurlijke middelen – 74% (hop) versus 46% (Celecoxib) en 45% (Rofecoxib).

### Ontsteking en osteoporose

De weg van botverlies loopt via het immuunsysteem naar ontsteking – lokaal en systemisch. In JAMA van 28 juli 2004 stellen Hofbauer en Schoppel "De activator van de NFκB ligand (RANKL) is geïdentificeerd als een essentiële cytokine voor zowel botformatie, als –resorptie.



Activering van RANKL doet botverlies toenemen. NTx, de N-Telopeptide van het type I-collageen is een marker van botverlies in de urine.

In onderstaande afbeelding is te zien hoe osteoprotegerine een rol speelt in zowel het botmetabolisme, het immuunsysteem, als in de hart-, en bloedvaten.

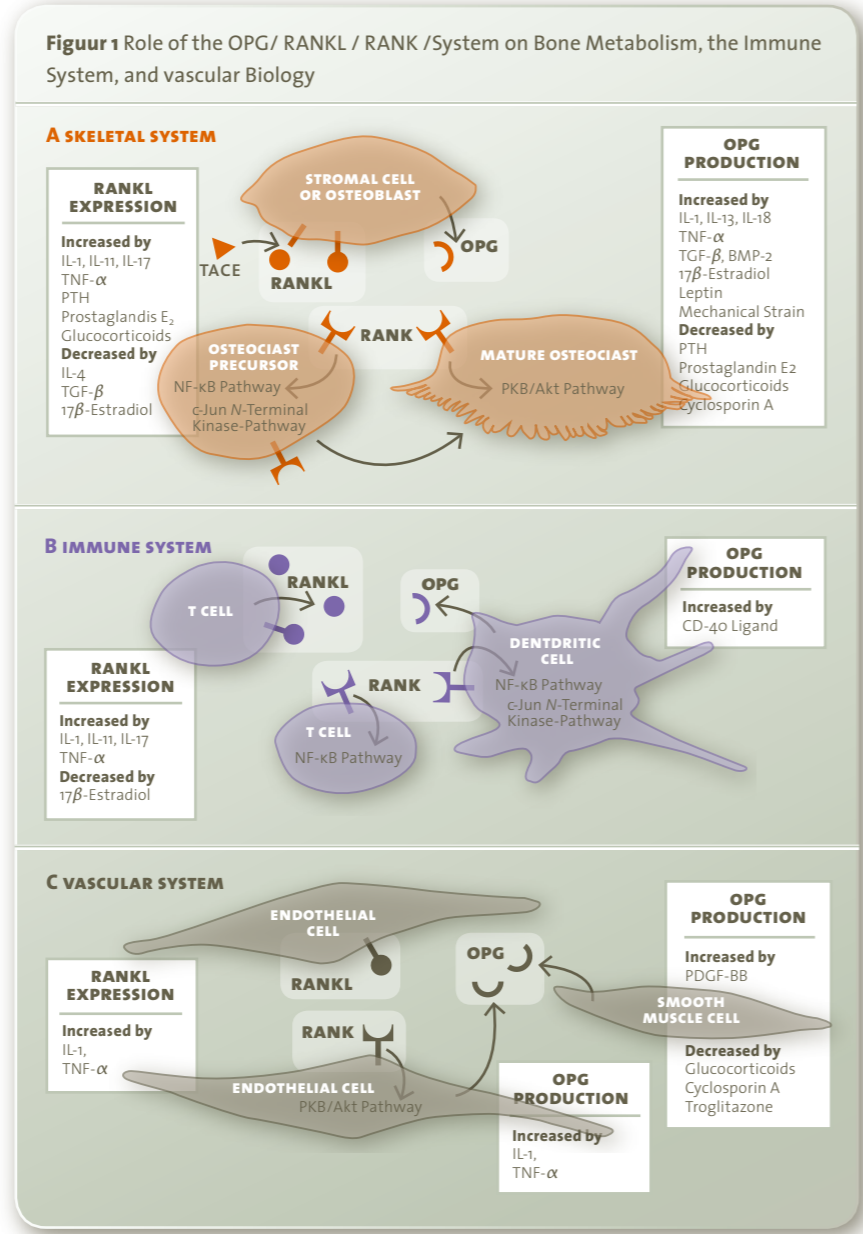
Gebrek aan lichaamsbeweging, calcium, alsook aan oestrogeen, werkt naast inflammatie extra mee aan botverlies. Japanse onderzoekers stellen vast dat reumatoïde artritis patiënten vaker een verdikte vaatwand hebben. Ontsteking en calciummobiliteit zijn factoren die nauw samenhangen met de versnelling hiervan. Neemt door het mechanisme het risico op deze symptomen toe, de onderliggende oorzaak ervan is de ontsteking. *Calciphylaxis*, een syndroom door Hans Selye in 1962 benoemd en in beeld gebracht en door een rapportage van Gipsstein et al pas sinds 1976 erkend als van klinisch belang, behelst het deponeren van calcium in het lichaam onder druk van een uitdager, met als resultaat aderverkalking en huidnecrose. Inflammatie is zo'n uitdager. *Calciphylaxis* is een indicator dat de bloedvaten 'in brand staan'. Vrouwen zijn daar driemaal zoveel gevoeliger voor dan mannen. Wanneer zij zich ervan bewust zijn hoe daarnaar te moeten kijken, kunnen tandartsen op OPG's (panoramische röntgenopnamen van de kaak) aan de hand van de microarchitectonische achteruitgang in het kaakbot, vrouwen met een verhoogd risico op osteopenie en osteoporose identificeren. Omega-3-vetzuren blijken een positief effect te hebben op zowel de functie

van de osteoblasten, als op het botmetabolisme.

### Vitamine D

Vitamine D<sub>3</sub> is geen vitamine, maar een bio-actief hormoon. De veronderstelling als zouden vitamine D<sub>2</sub> en D<sub>3</sub> dezelfde nutritionele waarde hebben, is meer dan vermoedelijk onterecht, en zou vanwege de verhoogde bioconversie van vitamine D<sub>3</sub> naar 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> moeten worden genormaliseerd (Trang). Vitamine D<sub>3</sub> is een gentransductie agens, en daarmee van invloed op iedere cel in het lichaam.

Robert P. Heany, de vader van de vitamine D/calcium connectie, houdt in *the American Journal of Clinical Nutrition* (2003;78:912-9) de ontrechte vanzelfsprekendheid tegen het licht waarmee de ADH voor vitamine D ter voorkoming van de respectieve indexziekten, wordt geplakt op die voor het voorkomen van lang sluimerende ziektes. Om die laatste te voorkomen, zijn immers aanzienlijk hogere doses benodigd. Bij onvoldoende zonlicht blijkt de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid te weinig voor een gezonde concentratie 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub> in het bloed. En verder is er een positieve correlatie tussen 25-hydroxyD<sub>3</sub> en insulinesensitiviteit, en een negatief effect van hypovitaminose D op de functie van bètacellen. Dit laatste geeft een verhoogd risico op insulineresistentie en het metabool syndroom (Chui). Een andere zeer interessante connectie is die tussen vitamine D en MS, een ziekte van de hogere breedtegraden. In Zwitserland is het aantal MS-gevallen op grote hoogte laag, en in →



lage gebieden hoog; in Noorwegen is de incidentie van MS hoog in het binnenland en laag aan de kust. Ultraviolette straling is de verbindende factor tussen deze geografische bijzonderheden. Hayes et al vermoeden dat in voor MS genetisch kwetsbare personen de connectie tussen ultraviolet licht en de aanmaak van vitamine D<sub>3</sub> ter voorkoming zou kunnen worden ingezet.

### Polypil – polymaal

In 2003 verscheen in BMJ een artikel over een polypil die hartziekten met 80% zou terugdringen. Men doelde op een combinatie van statines, foliumzuur, kinderasperine, ACE-inhibitor (*angiotensine converterende enzyminhibitor*), bloedverdunner, bètablokkers en een diureticum. Zes verschillende mechanismen die – een stuk smakelijker – zich ook met nutrigenomica laten modifieren.

Cardiovasculaire ziektes zijn de voornaamste doodsoorzaak voor vrouwen – na de menopauze blijken zij daarvoor het meest vatbaar. Hyperlipidemie is daarbij een belangrijke risicofactor. De meeste diëten, waaronder het AHA-Step-1-dieet (*step-1 dieet van de American Heart Association*), leiden echter niet alleen tot een afname van het totaal cholesterol en LDL-cholesterol in het bloed, maar verminderen tevens het HDL-cholesterol. Daarnaast resulteren de weinige vetten en toegenomen koolhydraten in deze diëten in een verhoogde glykemische lading. Soja-eiwitten en fytosterolen hebben bewezen vetten in het bloed statisch significant te verminderen.

### Een nutrigenomische studie

Er werd een onderzoek opgezet voor de ontwikkeling van een breed programma om het risico op cardiovasculaire ziektes voor postmenopauzale vrouwen te verminderen. De nutrigenomische aanpak werd vergeleken met de 'placebo' van het AHA-Step-1-dieet. Gegevens van bloed, urine en antropometrie werden verzameld aan het begin, en na 8 en 12 weken.

Dat er inmiddels verschillende publicaties zijn verschenen die de therapeutische waarde van de nutrigenomische

59 Postmenopauzale vrouwen met een BMI van 27 tot 39 kg/m<sup>2</sup> en een LDL-cholesterol van 130-200 mg/dl werden gedurende 12 weken gevolgd. Groep 1 volgde een willekeurig dieet met een lage glykemische index, groep 2 volgde het AHA-step-1-dieet

	Nutrigenomicagroep	AHA-dieet groep
functionele voeding	drank met soja en fytosterolen	geen
koolhydraten	44-47 en%	50-60 en%
vetten	25-27 en%,	<30 en% (<10 en% verzadigd)
glykemische lading	65 of minder	20-30 en%
calorieën	1300-1400 of 1600-1700 kcal afhankelijk van de individuele behoefte tot afvallen	id.
lichaamsbeweging	150min per week wandelen op vlakke grond	id.

Diverse resultaten na 12 weken

	Nutrigenomicagroep	AHA-dieet groep
HDL-cholesterol	↑ 2,8 mg/dl (+5,8%; p=0,05)	↑ 0,5 mg/dl (ns)
totaal cholesterol/HDL-C	↓ 1,2 (p<0,0001)	↓ 0,2 (p=ns)
Triglyceriden	↓ 95 mg/dl (-44,8%; p=0,0001)	↓ 49 mg/dl (-23,7%; p=0,06)
<i>insulineresistentie, metabool syndroom</i>		
Ratio triglyc./chol.	↓ tot 2,23 (p=0,0001)	↓ tot 1,56 (p=0,06)
bloeddruk		
systolisch	124 (-4,6%; p<0,02)	125 (-2,3%; p = ns)
diastolisch	77 (-8,3%; p<0,01)	78 (-6,0%; p<0,02)
<i>ontsteking i.v.m. metabool syndroom, hartziekten</i>		
insuline (nuchter)	8,29 tot 6,61 (p>0,0001)	8,24 tot 7,40 (ns)
glycohemoglobine	5,59 tot 5,40 (p>0,0006)	5,47 tot 5,39 (ns)
Hs CRP	4,99 tot 3,31 (p>0,5)	3,02 tot 2,80 (ns)
sICAM*)	400 tot 350 (p>0,04)	395 tot 403 (ns)

\*) soluble intracellular adhesion molecule

aanpak van insulineresistentie, het metabool syndroom en hartziekten bevestigen, is niet verbazingwekkend. Ook is inmiddels het succes van de klinische nutrigenomische benadering vastgesteld in vergelijking met de orthodoxe inzet van statines, middelen tegen diabetes, en medicatie ter regulering van de ratio van triglyceriden/HDL. Drastische maatregelen tegen overgewicht zoals liposuctie en maagverkleiningen waarbij de helft van het intestinale traject wordt uitgeschakeld, geven bedenkelijke resultaten. Liposuctie van de buik verandert niets aan de inflammatoire activiteiten die de adiposyten binnenin de organen uitoefenen op de rest van het lichaam. Een maagverkleining is een zeer ingrijpende procedure die niet zonder risico's, met bovendien verregaande gevolgen voor de fysiologie van het gehele lichaam vanwege het feit dat de darm, via de daar aanwezige neurotransmitters, een zeer belangrijk signaalorgaan is. Overigens is één op de 12 patiënten een jaar na de ingreep overleden.

### Tot slot

Functionele voeding, individueel tot op genetisch niveau aangepast, is in staat ziekte te voorkomen en te genezen. Niet alleen lichamelijke ziekten, maar ook psychische en psychiatrische aandoeningen. Om deze benadering volledig succesvol te laten zijn, is naast de bereidheid om oude medische axioma's te verlaten en een holistisch nutrigenomisch paradigma te aanvaarden, een brede kennis nodig over de biochemische lichaamsprocessen, en de wijzen waarop deze onderling met elkaar verband houden. ←

### Literatuur op aanvraag bij de redactie