

laten zien dat de methylering van DNA gevoelig is voor het folaatgehalte van onze voeding en voor andere factoren in het 1-koolstofmetabolisme. De vroege folaatstatus van patiënten met schizofrenie is mogelijk gecompromitteerd, zoals gesuggereerd wordt door i) de samenvallende incidenties van schizofrenie en neuralebuisdefecten (NTDs) in Nederlandse hongerwintercohorten, ii) samenvallende seizoensfluctuaties in de geboorte-incidenties van patiënten met schizofrenie en NTDs, en iii) de hogere incidentie van schizofrenie in methyleentetrahydrofolaatdehydrogenase-677C→T-homozygoten. Recente studies in zowel patiënten met schizofrenie als autisme duiden op epigenetische disregulatie door middel van een veranderde methylering van de onderzochte genen of chromosomale loci. Arachidonzuur (AA, uit vlees) en docosahexaëenzuur (uit vis) zijn belangrijke structurele componenten van de fosfolipiden in onze hersenen, alsmede modulators van de signaaltransductie en de genexpressie. Patiënten met schizofrenie, en mogelijk autistische kinderen, vertonen abnormaliteiten in het fosfolipidenmetabolisme die een lokale AA-depletie en een verlaagde eicosanoid-gemedieerde signaaltransductie kunnen veroorzaken. Er bestaat een sterke omgekeerde relatie tussen

de nationale visinneming en de incidentie van depressie in engere zin en postpartumdepressie. Vier van de 5 gerandomiseerde gecontroleerde studies met het visolievetzuur eicosapentaëenzuur in patiënten met schizofrenie hebben tot dusver positieve resultaten laten zien, terwijl 3/3 studies effecten lieten zien bij depressie en bipolaire ziekten. Patiënten met schizofrenie kunnen ook baat hebben bij foliumzuur- en visolie-supplementen om hun hoge risico op hart- en vaatziekten te verlagen. De conclusie is dat folaat, andere micronutriënten in het 1-koolstofmetabolisme en LCP een belangrijke rol spelen in de etiologie van tenminste een aantal psychiatrische ziekten in hun functie als modulators van genexpressie via epigenetische mechanismen (folaat) en als structurele componenten van de hersenen, precursors van eicosanoiden en liganden van nucleaire transcriptiefactoren (LCP). Er is dringende behoefte aan meer aandacht voor de as tussen voeding, darm en de hersenen tijdens de zwangerschap en in psychiatrische patiënten.  
*Trefwoorden: schizofrenie; autisme, depressie; folaat; 1-koolstofmetabolisme; meervoudig onverzadigde langeketenvetzuren; epigenetica*

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2005; 30: 234-237

## Plantensterolen en voedingsvezels: trendsetters voor 'functionele voedingsmiddelen'

E. THEUWISSEN, A. DE JONG, J. PLAT en R.P. MENSINK

'Functionele voedingsmiddelen' ('functional foods') zijn voedingsmiddelen waarin de aard of de beschikbaarheid van een component is gemodificeerd, of waaraan een component is toegevoegd, dan wel waaruit een component is verwijderd, door middel van (bio)technologische technieken. De consumptie van een dergelijke voeding kan leiden tot een verbeterde gezondheid of toestand van welbevinden en/of een verminderd risico op ziekte. Voorbeelden van functionele voedingsmiddelen om het LDL-cholesterol te verlagen zijn producten die verrijkt zijn met plantensterolen of plantenstanolen, of met de wateroplosbare vezel  $\beta$ -glucan. Deze stoffen verlagen de cholesterol- en/of galzoutopname in de dunne darm. Geschat wordt dat het LDL-cholesterolgehalte met ca. 9% daalt bij een dagelijkse consumptie van 2 gram plantensterolen/stanolen. Deze reductie bedraagt ca. 6% bij een dagelijkse inname van 5 gram  $\beta$ -glucan.

*Trefwoorden: Functionele voedingsmiddelen; plantensterolen; plantenstanolen; voedingsvezel;  $\beta$ -glucan; LDL-cholesterol*

De huidige voedingsrichtlijnen om het risico voor hart- en vaatziekten te verlagen zijn met name gericht op de reductie van het cholesterolgehalte in de atherogene LDL-deeltjes, of de reductie van de verhouding totaal cholesterol/HDL-cholesterol. Echter, ondanks strikte dieetrouw, zal het lipoproteïnenprofiel van een groot deel van de bevolking ongunstig blijven. Voor deze mensen bieden de zogenaamde 'functionele voedingsmiddelen' (functional foods) nieuwe mogelijkheden. Er is geen éénduidige definitie van een functioneel voedingsmiddel. Volgens Diplock et al. is het een voedingsmiddel, waarin door (bio)technologische technieken het gehalte van een bepaalde component is verhoogd, dan wel een voedingsmiddel waaraan een component is toegevoegd of waaruit een component is verwijderd (1). De consumptie hiervan heeft tot doel de gezondheid te behouden dan wel te bevorderen en/of zorgt voor een verlaging van het risico op bepaalde ziekten. Voorbeelden van functionele voedingsmiddelen die het LDL-cholesterol verlagen zijn margarines, yoghurt en melk die verrijkt zijn met plantensterolen of plantenstanolen, of muesli

---

*Vakgroep Humane Biologie, Universiteit Maastricht*

Correspondentie: Prof. Dr. Ronald P. Mensink, Vakgroep Humane Biologie, Universiteit Maastricht, Postbus 616, 6200 MD Maastricht  
E-mail: r.mensink@hb.unimaas.nl

en mueslirepen die verrijkt zijn met de vezel  $\beta$ -glucan. Op deze voorbeelden zal in dit artikel verder worden ingegaan.

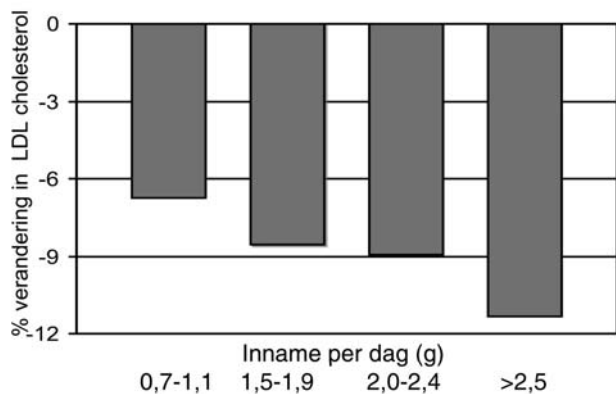
### Plantensterolen en plantenstanolen

Plantensterolen zijn stoffen die niet door de mens gemaakt kunnen worden en dus alleen via de voeding in het lichaam terecht kunnen komen. De voornaamste bronnen zijn granen, plantaardige oliën, zaden en noten. Afhankelijk van het voedingspatroon, krijgt men via een 'westerse' voeding dagelijks gemiddeld zo'n 130-360 mg plantensterolen binnen (2). De structuur van deze stoffen lijkt op die van cholesterol, zij het dat plantensterolen een extra methyl (campesterol) of ethylgroep ( $\beta$ -sitosterol) hebben op de C-24-positie. Plantensterolen worden verkregen uit sterolen door verzadiging van de dubbele binding. De meest voorkomende plantensterolen zijn campesterol en  $\beta$ -sitosterol; voor de plantenstanolen zijn dit hun verzadigde producten campestanol en  $\beta$ -sitostanol.

#### *De cholesterolverlagende werking van plantensterolen en plantenstanolen*

Al sinds de jaren '50 is de cholesterolverlagende werking van plantensterolen bekend. Een probleem was, dat de sterolen moeilijk in voedingsmiddelen konden worden ingebouwd. In 1995 werd echter door Miettinen en collega's aangetoond dat het veresteren van plantenstanolen met vetzuren het verwerken van de plantenstanolen in margarines vergemakkelijkte, terwijl het LDL-cholesterolverlagend effect behouden bleef. Hierna zijn nog vele studies uitgevoerd, die gebruikt zijn in een recent uitgevoerde meta-analyse (3). Uit deze analyse bleek, dat een dagelijkse consumptie van 2,0-2,4 gram plantensterolen of plantenstanolen het LDL-cholesterol met gemiddeld 9% doet dalen. Indien de consumptie 1,5-1,9 gram per dag bedraagt, is de geschatte daling in het LDL-cholesterol 8,5% (figuur 1).

Het is niet noodzakelijk om plantenstanolen bij elke maaltijd te consumeren. Hiervoor is een studie uitgevoerd, waarin de deelnemers verschillende margarines en bak- en braadvetten kregen. De samenstelling van deze producten was zodanig, dat er of geen extra plantenstanolen werden gegeten, dan wel 2,5 gram extra plantenstanolen bij de lunch, of 2,5 gram extra plantenstanolen verdeeld over de drie maaltijden van



**Figuur 1.** Effecten van plantensterolen en plantenstanolen op het LDL-cholesterol (3).

de dag (0,42 gram bij het ontbijt, 0,84 gram bij de lunch, en 1,25 gram bij het diner). Gedurende deze laatste voeding was de stanol/cholesterolverhouding in de drie maaltijden vergelijkbaar. Het bleek dat het LDL-cholesterolgehalte met 9,4% daalde, indien de stanolen alleen bij de lunch werden gegeten, hetgeen vergelijkbaar was met de daling van 10,4%, indien de stanolen bij alle maaltijden werden gegeten.

De consumptie van plantensterolen of plantenstanolen heeft geen invloed op de HDL-cholesterol- en de triglycerideconcentraties van het bloed. Verder zijn de effecten voor beide stoffen vergelijkbaar (4). Ook voor mensen die cholesterolverlagende medicatie gebruiken, geeft de consumptie van een voeding die verrijkt is met plantensterolen of plantenstanolen nog een extra cholesterol daling.

#### *Werkingsmechanisme*

Plantensterolen en plantenstanolen verlagen de opname van het cholesterol in de darm. Dit cholesterol kan afkomstig zijn uit de voeding, maar kan ook via de gal in de darm terecht zijn gekomen. Dit verklaart waarom deze stoffen ook effectief zijn als de voeding weinig cholesterol bevat. In eerste instantie werd gedacht dat plantensterolen ten koste van cholesterol in de micellen werden ingebouwd. Aangezien cholesterol alleen wordt opgenomen als het in een micel is ingebouwd, zou dit inderdaad een mogelijke verklaring voor de cholesterolverlagende werking van plantensterolen kunnen zijn. Echter, toen werd aangetoond, dat plantenstanolen ook effectief zijn als ze alleen met de lunch worden ingenomen, werd dit mechanisme ter discussie gesteld. Enige tijd geleden hebben wij dan ook de hypothese opgesteld dat plantensterolen door de darmcel worden opgenomen en hier de expressie van ABC-transporters verhogen. Deze transporters verhogen de excretie van cholesterol vanuit de darmcel naar het darmlumen. Omdat de cholesterolopname in de darm wordt verlaagd, zal de cholesterolconcentratie in de levercellen afnemen. Omdat de cellen deze concentratie toch constant willen houden, zal het lichaam als reactie de eigen synthese van cholesterol verhogen. Ondanks deze toegenomen cholesterol synthese zal het netto-effect toch een daling van het serum LDL-cholesterolgehalte zijn, omdat ook de hoeveelheid LDL-receptoren zal toenemen. Door een verhoogde LDL-opname neemt immers ook de hoeveel cholesterol in de levercellen toe.

Normaal gesproken komt maximaal 5% van de plantensterolen in het serum terecht en voor plantenstanolen is dit nog minder. Echter bij een zeldzame (slechts 40 patiënten zijn wereldwijd gediagnosticeerd) erfelijke aandoening, sitosterolemie genaamd, zijn de serumconcentraties wel tot 50 à 60 keer verhoogd (5). Deze aandoening wordt veroorzaakt door een defect in het ABCG5/ABCG8-gen. Dit toont aan dat ABCG5/G8-receptoren een belangrijke rol spelen bij het transport van plantensterolen en plantenstanolen uit de darmcellen. Ondanks slechts licht verhoogde LDL-cholesterolconcentraties in het bloed overlijden patiënten met sitosterolemie al op zeer jonge leeftijd aan atherosclerose (6).

## Voedingsvezels

Voedingsvezels komen met name voor in de celwanden van planten. Zij worden niet in de dunne darm verteerd en opgenomen, maar volledig of gedeeltelijk gefermenteerd door de bacteriën in de dikke darm. Er zijn vele soorten voedingsvezels, die kunnen worden onderverdeeld als wateroplosbaar en wateroplosbaar. De structurele of niet-visceuze vezels (lignine, cellulose en enkele hemicelluloses) zijn wateroplosbaar en zijn terug te vinden in groenten, tarwe en maïs. De gelvormende of visceuze vezels ( $\beta$ -glucanen, psyllium, pectine en guargom) zijn wateroplosbaar. Bonen, haver, gerst en diverse groenten en fruit zijn rijk aan deze wateroplosbare vezels.

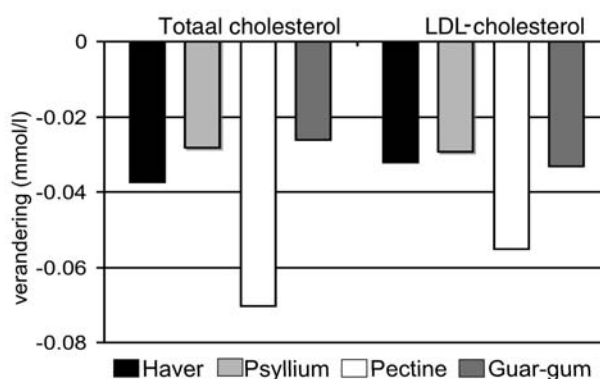
### De cholesterolverlagende werking van $\beta$ -glucanen

$\beta$ -Glucanen zijn wateroplosbare vezels die onder andere voorkomen in haver en gerst. Ook gist, bacteriën, algen en paddestoelen zijn belangrijke bronnen van deze vezels. Alhoewel alle  $\beta$ -glucanen zijn samengesteld uit glucosemoleculen, zijn de structuren van het  $\beta$ -glucan afkomstig uit de verschillende bronnen niet gelijk.

In 1963 ontdekten De Groot en collega's uit Nederland als eersten dat de consumptie van brood dat rijk is aan haver het serumcholesterolgehalte van gezonde personen verlaagde (7). In 1994 bleek dat deze effecten toegeschreven konden worden aan de belangrijkste wateroplosbare voedingsvezel in haver:  $\beta$ -glucan (8).

Hoewel de meeste interventiestudies significante cholesterolverlagende effecten rapporteerden, vonden een aantal studies nauwelijks een effect. Deze tegenstrijdigheden in de gerapporteerde effecten van haverproducten kunnen door verschillende factoren worden veroorzaakt. Het voedingsmiddel waarin de vezel verwerkt is kan een belangrijke factor zijn. Zo onderzochten Kerckhoffs en collega's de effecten van  $\beta$ -glucan in brood plus koekjes (studie 1) en in sinaasappelsap (studie 2) (9). In studie 1 consumeerden 48 hypercholesterolemische personen gedurende 3 weken brood plus koekjes rijk aan tarwevezel of brood plus koekjes rijk aan  $\beta$ -glucan (5,9 gram per dag). De serum-LDL-cholesterolconcentraties daalden met 3% in de  $\beta$ -glucangroep. In studie 2 dronken 25 personen gedurende 2 weken sinaasappelsap verrijkt met dezelfde tarwevezel of  $\beta$ -glucan. Het serum-LDL-cholesterol daalde significant met 6,7%. Dus uit deze studie kan geconcludeerd worden dat de matrix van het voedingsmiddel mogelijk van invloed is op de cholesterolverlagende eigenschappen van  $\beta$ -glucan.

Alhoewel enkele interventiestudies bijna geen effect vonden, blijkt uit meerdere meta-analyses dat wateroplosbare voedingsvezels van haverproducten het serum-LDL-cholesterol verlagen. In een recente meta-analyse toonden Brown en collega's aan, dat 1 gram oplosbare vezel uit haver de totaal- en LDL-cholesterolconcentraties verlaagt met respectievelijk -0,037 mmol/l en -0,032 mmol/l (10). De interventiestudies, die in de meta-analyse werden gebruikt, werden uitgevoerd bij gezonde personen, personen met hypercholesterolemie, personen met hypertensie, diabetici en bij personen met een ileostoma. De voedingsvezel



**Figuur 2.** Effecten van een dagelijkse inname van 1 gram wateroplosbare vezels op het totaal en LDL-cholesterol (10).

werd verwerkt in brood, (warme) ontbijtgranen, muffins, biscuits, (milk)-shakes en in drankjes. De gevonden effecten waren niet uniek voor  $\beta$ -glucan. Vergelijkbare effecten werden ook gevonden voor andere wateroplosbare vezels (figuur 2).

### Werkingsmechanisme

Het exacte mechanisme, waardoor wateroplosbare vezels het serum-LDL-cholesterolgehalte verlagen, is niet bekend. Wel hebben invitrostudies laten zien dat de vezelfractie van graan stoffen bevat die galzouten binden. Ook is gesuggereerd dat de visceuze wateroplosbare vezels in de darm een fysieke barrière vormen waardoor de (re)absorptie van cholesterol en galzouten wordt verlaagd met een verhoogde fecale excretie tot gevolg. Dit is inderdaad in meerdere humane interventiestudies aangetoond. Deze verhoogde galzoutexcretie zal de galzoutsynthese in de lever uit cholesterol stimuleren. Dit heeft weer tot gevolg dat de LDL-receptoractiviteit zal toenemen, hetgeen een daling van het serum-LDL-cholesterol tot gevolg zal hebben. Ter ondersteuning van deze hypothese zijn de bevindingen dat de consumptie van haverzemelen de serumconcentraties van  $7\alpha$ -hydroxy-4-cholesten-3-one ( $\alpha$ -HC) kort na inname bijna verdubbelden (12).  $\alpha$ -HC wordt gemaakt uit  $7\alpha$ -hydroxycholesterol en serum- $\alpha$ -HC-concentraties correleren sterk met de activiteit van het cholesterol- $7\alpha$ -hydroxylase, een enzym betrokken bij de omzetting van cholesterol in galzouten.

### Conclusie

Als onderdeel van een verantwoord voedingspatroon, kunnen voedingsmiddelen verrijkt met plantensterolen of plantenstanolen of met wateroplosbare voedingsvezels een bijdrage leveren tot het verbeteren van een ongunstig lipoproteïenprofiel.

### Literatuur

1. Diplock AT, Aggett PJ, Ashwell M, Bornet F, Fern EB, Roberfroid MB. Scientific concept of functionele foods in Europe: Consensus document. *Br J Nutr* 1999; 81: S1-S27.
2. Miettinen TA, Tilvis RS, Kesäniemi YA. Serum plant sterols and cholesterol precursors reflect cholesterol absorption and syntheses in volunteers of a randomly selected male population. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 20-31.

3. Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 965-978.
4. Normen L, Dutta P., Lia A, Andersson H. Soy sterol esters and b-sitostanol ester as initiators of cholesterol absorption in human small bowel. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 908-913.
5. Bjorkhem I, Boberg KM. Inborn errors in bile acid syntheses and storage of sterols other than cholesterol, in: *The metabolic basis of inherited diseases*. Sciver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valee D (editors). New York, NY: McGraw Hill, 1994; 2073-2100.
6. Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J, Kwiterovich P, Shan B, Barnes R, Hobbs HH. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in *afjagend ABC transporters* 2000; 290: 1771-1775.
7. De Groot AP, Luyken R, Pikaar NA. Cholesterol-lowering effect of rolled oats. *Lancet* 1963; 2: 303-304.
8. Braaten JT, Wood PJ, Scott FW, Wolynetz MS, Lowe MK, Bradley-White P, Collins MW. Oat beta-glucan reduces blood cholesterol concentration in hypercholesterolemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1994; 48: 465-474.
9. Kerckhoffs DA, Hornstra G, Mensink RP. Cholesterol-lowering effect of beta-glucan from oat bran in mildly hypercholesterolemic subjects may decrease when beta-glucan is incorporated into bread and cookies. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 221-227.
10. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 30-42.
11. Kirby RW, Anderson JW, Sieling B, Rees ED, Chen WJ, Miller RE, Kay RM. Oat-bran intake selectively lowers serum low-density lipoprotein cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 824-829.
12. Andersson M, Ellegard L, Andersson H. Oat bran stimulates bile acid synthesis within 8 h as measured by 7 $\alpha$ -hydroxy-4-cholesten-3-one. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1111-1116.

### Summary

*Plant sterols and dietary fibers: trendsetters in functional foods. Theuwissen E, Jong A de, Plat J and Mensink RP. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2005; 30: 234-237*

Functional foods are foods in which the nature or bioavailability of a component has been modified, or foods to which a component has been added, or from which a component has been removed, by (bio)technical means. The consumption of such a food can lead to either an improved state of health or well-being and/or a reduction of disease risk. Examples of functional foods to lower LDL-cholesterol are products enriched with plant sterols or plant stanols, or with the water-soluble fibre  $\beta$ -glucan. These components lower cholesterol and/or bile acid absorption in the small intestine. It is estimated that LDL-cholesterol decreases with about 9% at a daily intake of 2 grams plant sterols/stanols. This reduction amounts to about 6% at a daily intake of 5 grams  $\beta$ -glucan.

*Keywords: Functional food; plant sterols; plant stanols; dietary fiber;  $\beta$ -glucan; LDL-cholesterol*

*Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2005; 30: 237-240*

## Voeding en voedingssupplementen bij de preventie en behandeling van diabetes mellitus: een bloemlezing

H.J.G. BILO en N. KLEEFSTRA

Diabetes mellitus type 2 (T2DM) wordt erkend als een wereldwijde epidemie, waarvan de stijging van de prevalentie samenhangt met de explosieve toename van overgewicht en obesitas. Gewichtsverlies nastreven is een logische stap in de preventie en de behandeling van T2DM. Dit kan worden bewerkstelligd door een combinatie van verminderde energieopname (dieet) en meer energieverbruik (toename van lichamelijke beweging). Uit recente studies blijkt dat er op dit gebied nog veel winst valt te behalen. Andere opties zijn bijvoorbeeld chroomsupplementen en visolie. Van beide zijn er onvoldoende gegevens

om te rechtvaardigen dat deze kunnen worden geadviseerd aan patiënten met T2DM, hoewel er wel meer bewijs lijkt te komen voor een gunstige invloed van visolie bij patiënten met een hartinfarct in het verleden of patiënten waarbij een duidelijk verhoogde triglyceridenconcentratie bestaat. Al met al is er veel mogelijk op dit terrein, maar er is vooral nog veel te leren.

*Trefwoorden: Diabetes mellitus type 2; voeding; voedingsupplementen; chroom; visolie*

De Wereldgezondheidsorganisatie heeft diabetes mellitus (DM) erkend als een wereldwijde epidemie. Met name type-2-diabetes-mellitus (T2DM) wordt gezien als een grote en groeiende last voor de wereldwijde gezondheidszorg (1). Er wordt vanuit gegaan, dat er momenteel 171 miljoen mensen bekend zijn met T2DM, met een geschatte verdubbeling tegen het jaar 2030 (2).

*Afdeling Inwendige Geneeskunde, Isala Klinieken, Zwolle*

Correspondentie: Dr. H.J.G. Bilo, internist, Afdeling Inwendige Geneeskunde, Isala Klinieken, locatie Weezenlanden, Postbus 10500, 8000 GM Zwolle  
Email: h.j.g.bilo@isala.nl