

Effect van acetyl-salicylaatrijke voeding op de thromboxaanproductie

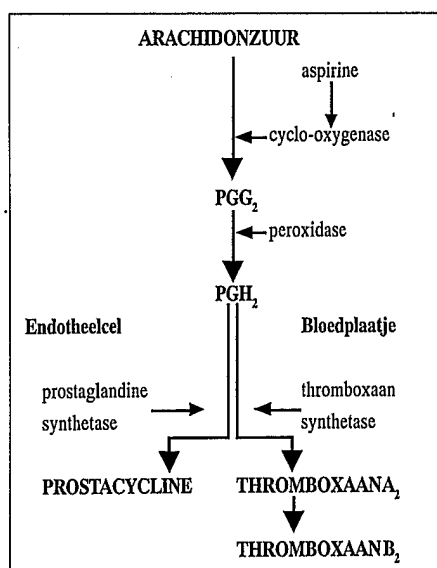
P.L.T.M.K. Janssen*, J.W.N. Akkerman**, P.C.H. Hollman***, W.A. van Staveren*, M.B. Katan*

ACETYL-SALICYLZUUR, de werkzame stof in aspirine, blijkt effectief bij de preventie van hart- en vaatziekten. Acetyl-salicylzuur vermindert de thromboxaan-synthese en daardoor de aggregatie van de bloedplaatjes. Het verlaagt echter ook de productie van prostacycline door de bloedvatwand. Prostacycline remt de aggregatie van bloedplaatjes. Remming van thromboxaan- en prostacycline-productie door aspirine wordt veroorzaakt door irreversibele acetylering van het enzym cyclo-oxygenase (figuur 1). Wanneer de dosis acetyl-salicylzuur lager is dan 40 mg per dag, overheerst echter de remming van thromboxaansynthese door de bloedplaatjes (1). De *in vitro*-meting van thromboxaan-synthese door maximaal gestimuleerde bloedplaatjes is een goede maat voor de resterende hoeveelheid actief cyclo-oxygenase. Ook zeer geringe afnames van cyclo-oxygenase-activiteit leiden tot verminderde thromboxaanproductie (2,3). De inname van kleine hoeveelheden cyclo-oxygenaseremmers via de voeding zou dus kunnen leiden tot reductie van haemostase en daarmee van hart- en vaatziekten.

Voedingsmiddelen

Er zijn aanwijzingen dat verschillende voedingsmiddelen acetyl-salicylaat bevatten. Binnen dit project zullen wij een methode ontwikkelen en valideren om gehalten aan acetyl-salicylaat in voedingsmiddelen te meten. Met deze gegevens zullen we onderzoeken of een voeding rijk aan acetyl-salicylaat hetzelfde effect heeft op thromboxaanproductie door de bloedplaatjes als een lage dosis acetyl-salicylzuur. Over gehalten van acetyl-salicylaat in voedingsmiddelen is weinig bekend. Swain (4,5) bepaalde van 333 voedingsmiddelen het totaal salicylaatgehalte. Belangrijke bronnen van totaal salicylaat blijken fruit,

groenten, kruiden en specerijen, koffie en thee. De gehalten van totaal salicylaat in deze voedingsmiddelen lopen uiteen van 0,08 tot 218 mg per 100 gram. Swain bekeek van 56 van bovengenoemde 333 voedingsmiddelen of er acetyl-salicylaat in voorkwam. In 37 van de 56 voedingsmiddelen trof zij acetyl-salicylaat aan, namelijk in fruit, groenten, kruiden en specerijen, drop en thee. Kwantificeren van acetyl-salicylaat was onmogelijk vanwege de instabiliteit



Figuur 1: Arachidonzuurmetabolisme (6)

van de extracten. De gebruikte dunne-laagchromatografie gaf echter een goede scheiding tussen acetyl-salicylzuur en salicylzuur. Bovendien bleek dat acetyl-salicylaat in de extracten van de voedingsmiddelen op de dunne-laagplaten werd omgezet in salicylzuur. Op basis van deze resultaten is het verwachte gehalte van acetyl-salicylaat in voedingsmiddelen 0,1 tot 1,0 mg per 100 gram (4,5).

Pilot

We hebben eerst een pilot-studie uitgevoerd. Het doel hiervan was om te onderzoeken of een zeer lage dagelijkse dosis acetyl-salicylzuur van 3 mg per dag de thromboxaanproductie door de bloedplaatjes statistisch significant doet dalen. (Ter vergelijking: een aspirine bevat 500 mg acetyl-salicylzuur). Vijf mannen en vijf vrouwen namen deel aan deze dubbelblinde cross-overstudie van tweemaal 14 dagen. Op dag 0 werden de proefpersonen

willekeurig ingedeeld in twee groepen. De behandeling bestond uit dagelijks een capsule met daarin ofwel 3 mg acetyl-salicylzuur ofwel een placebo.

Aan het einde van de twee behandelingsperiodes (dag 11, 14, 25 en 28) werd er 20 ml veneus bloed afgenomen na een nacht vasten. Van het citraatbloed werd plaatjesrijk plasma gemaakt. Hierin werd de maximale thromboxaanproductie bepaald na stimulatie met verzadigende concentratie arachidonzuur. De thromboxaanproductie werd gemeten met een radio-immuno assay.

Behandeling met 3 mg acetyl-salicylzuur per dag gedurende 14 dagen resulteerde in een significante daling van de thromboxaanproductie met 783 ± 77 nmol/10¹¹ plaatjes ofwel $39 \pm 8\%$. De gemiddelde binnenpersoonsvariatie na zorgvuldige standaardisatie van de analysemethode was slechts 9%.

Conclusie

Een extreem lage dosis acetyl-salicylzuur (3 mg/dag) gedurende 14 dagen leidt tot een significante daling van maximaal gestimuleerde thromboxaanproductie door de bloedplaatjes. Bij een identieke proefopzet (onderscheidingsvermogen 90%, onbetrouwbaarheid 5%) moet een daling in de thromboxaanproductie van 10% te detecteren zijn. Deze daling komt overeen met het effect van minder dan 1 mg acetyl-salicylzuur per dag (3). De effecten van een voeding rijk aan acetyl-salicylaat op de maximale thromboxaanproductie moeten dus te meten zijn.

Literatuur

1. Fuster V, Dyken ML, Vokonas PS, Hennekens C (Special Writing Group). Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease. *Circulation* 1993;87:659-675.
2. Kallman R, Nieuwenhuis HK, de Groot PG, van Gijn J, Sixma JJ. Effects of low doses of aspirin, 10 mg and 30 mg daily, on bleeding time, thromboxane production and 6-keto-PGF1 excretion in healthy subjects. *Thromb Res* 1987;45:355-361.
3. Toivanen J, Ylikorkala O, Viinikka L. One milligram of acetylsalicylic acid daily inhibits platelet thromboxane A₂ production. *Thromb Res* 1984;35:681-687.
4. Swain AR, Dutton SP, Truswell AS. Salicylates in foods. *J Am Diet Assoc* 1985;85:950-960.
5. Swain AR. Thesis. Sidney (Australia): University of Sydney, 1984.
6. Ogston D. The physiology of hemostasis. London: Croom Helm, 1983.

* Landbouwniversiteit Wageningen, Vakgroep Humane Voeding, Postbus 8129, 6700 EV Wageningen

** Academische Ziekenhuis Utrecht, Afdeling Hematologie

*** Rijkskwaliiteitsinstituut Land- en Tuinbouwprodukten (Rikilt-DLO)