

Flavonoïden: non-nutriënten of nutriënten?

M.G.L. Hertog*, P.C.H. Hollman**,
 M.B. Katan***, E.J.M. Feskens*,
 D. Kromhout*

FLAVONOÏDEN ZIJN polyfenolen die van nature in plantaardige voedingsmiddelen voorkomen. Zij behoren tot de zogenoemde non-nutritieve stoffen, omdat van deze stoffen geen duidelijke voedingswaarde voor de mens is aangetoond (1).

Ze hebben echter wel aanwijsbare biologische effecten. Een aantal flavonoïden, waaronder de flavonolen quercetine en kaempferol, remmen de chemische inductie van tumoren in proefdieren (2). Flavonoïden zijn sterke antioxidanten en quercetine remt tevens *in vitro* de oxydatie en cytotoxiciteit van LDL-cholesterol (3). Geoxydeerd LDL-cholesterol is atherogeen en lijkt betrokken te zijn bij de vorming van atherosclerotische plaques (4).

Flavonoïden remmen ook de bloedplaatjesaggregatie en daarmee trombosevorming (5). De consumptie van flavonoïden uit groente en fruit zou dus zowel het kankerrisico als het risico op coronaire hartziekten kunnen verlagen.

De effecten van flavonoïden in de mens zijn echter niet bekend. Wij hebben daarop besloten het flavonoïdegehalte van diverse voedingsmiddelen te bepalen en vervolgens de relatie tussen flavonoïdinname en het risico op kanker en coronaire hartziekten te onderzoeken. De ontwikkeling en toepassing van een analysemethode berustend op de hoge-drukvlloeistofchromatografie voor de bepaling van de vijf flavonoïden quercetine, kaempferol, myricetine, luteoline en apigenine in ongeveer vijftig voedingsmiddelen is al eerder beschreven (6).

Quercetine kwam in de meeste produkten voor, terwijl kaempferol, myricetine, luteoline en apigenine alleen in enkele afzonderlijke voedingsmiddelen gemeten werden. De hoogste flavonoïdegehalten werden gemeten in uien, boerenkool, andijvie, appels, thee en rode wijn. De gemiddelde flavonoï-

dinname van 4112 volwassenen in Nederland was 23 mg per dag, waarvan quercetine het grootste deel uitmaakte (16 mg/dag). De belangrijkste voedingsbronnen van flavonoïden was thee (48% van totale inname), gevolgd door ui

(29%) en appels (7%) (6). De flavonoïdinname van 805 mannen tussen de 65 en 84 jaar, die participeerden aan de Zutphen Studie in 1985, is daarna berekend. De gemiddelde flavonoïdinname was 26 mg/dag en de belangrijkste bronnen waren thee (61%), en groente en fruit (38%) (vooral uien, appels, boerenkool en andijvie). De flavonoïdinname in 1985 is vervolgens in survivalana-

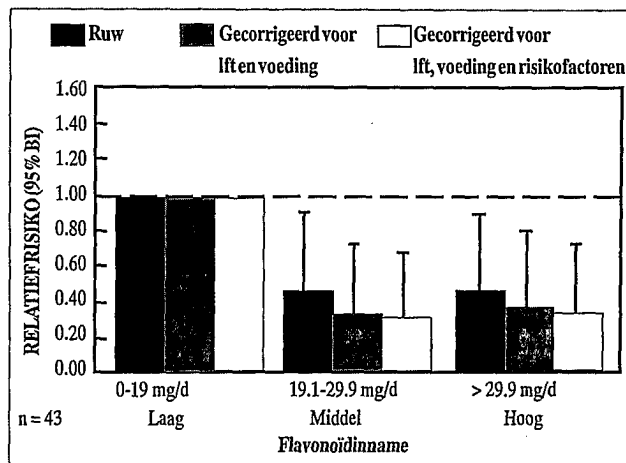
lyses gerelateerd aan zowel het kankerrisico als het risico op coronaire hartziekten gedurende vijf jaar follow-up. Tussen 1985 en 1990 ontwikkelde 75 van de 738 mannen zonder kanker in de voorgeschiedenis een vorm van kanker en 34 overleden daaraan. Zesentwintig mannen kregen longkanker. De flavonoïdinname, in 1985 uitgedrukt in tertielen, was niet gerelateerd aan het risico om kanker te krijgen (*p*-trend = 0,58), of om hieraan te overlijden (*p*-trend = 0,51).

Mannen in het tertiel met de hoogste flavonoïdinname hadden een voor leeftijd, roken en andere risicofactoren gecorrigeerd relatief risico van 1,20 (95% BI 0,66-2,21) om kanker te krijgen vergeleken met de mannen uit het laagste tertiel van flavonoïdinname. De flavonoïdinname was ook niet gerelateerd aan het risico om longkanker te krijgen (*p*-trend = 0,43) of om hieraan te overlijden (*p*-trend = 0,58).

Gedurende de vijf jaar follow-up kregen 38 mannen een eerste myocardinfarct en overleden 43 mannen aan coronaire hartaandoeningen. De inname van flavonoïden in 1985 was invers gerelateerd aan zowel het optreden van een myocardinfarct (*p*-trend = 0,08) als aan de sterfte aan coronaire hartziekten (*p*-trend = 0,015).

Het risico om aan een coronaire aandoening te overlijden, was in het hoogste tertiel van flavonoïdinname ongeveer 60% lager dan in het laagste tertiel (figuur 1). Dit re-

sultaat was onafhankelijk van bekende risicofactoren zoals leeftijd, Quetelet Index, roken, serumcholesterol, bloeddruk, lichamelijke activiteit, koffieconsumptie, en inname van energie, vitamine C, vitamine E,



Figuur 1: Flavonoïdinname en sterfte aan coronaire hartziekten (relatieve risico's en 95% BI)

betacaroteen en voedingsvezel. De flavonoïdinname in 1985 was ook zwak, maar onafhankelijk, invers gerelateerd aan de totale sterfte in deze populatie (7).

De gemiddelde flavonoïdinname rond 1960 in 16 cohorten die participeerden aan de Zeven Landen Studie is vervolgens berekend met behulp van chemische analyses van voedselcomposities en vervolgens gerelateerd aan de sterfte aan verschillende aandoeningen gedurende 25 jaar follow-up. De belangrijkste voedingsbronnen voor flavonoïden waren thee in Japan en Nederland, rode wijn in Italië en uien in de Verenigde Staten, voormalig Joegoslavië, Griekenland en Finland.

Voorlopige resultaten laten zien dat de gemiddelde flavonoïdinname in de 16 cohorten onafhankelijk en invers gerelateerd was aan de sterfte aan coronaire hartziekten, maar niet onafhankelijk aan sterfte door andere aandoeningen.

Conclusie

De consumptie van flavonoïden biedt mogelijk bescherming tegen coronaire hartaandoeningen maar lijkt geen belangrijke determinant te zijn van het kankerrisico. Het is dus voorstelbaar dat flavonoïden wel voedingswaarde hebben doordat zij een belangrijke rol als beschermende stoffen in de voeding van de mens spelen.

Er is echter maar weinig informatie be-

* Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM), Postbus 1, 3720 BA Bilthoven

** DLO-Rijks-Kwaliteitsinstituut voor Land en Tuinbouwproducten (Rikilt-DLO), Wageningen

*** Vakgroep Humane Voeding, Landbouwuniversiteit Wageningen

schikbaar over de absorptie en omzettingen van flavonoïden in het lichaam. Resultaten van aanvullend klinisch, epidemiologisch en experimenteel onderzoek zijn nodig voordat er harde conclusies over de gezondheidseffecten van flavonoïden getrokken kunnen worden.

Literatuur

1. Kühnau J. The flavonoids: a class of semi-essential food components: their role in human

nutrition. *World Rev Nutr Diet* 1976;24:117-20

2. Huang M-T and Ferraro T. Phenolic compounds in food and cancer prevention. In: Phenolic compounds in food and their effects on health II. Antioxidants and cancer prevention. Huang M-T, Ho C-T, Lee CY (eds) American Chemical Society Symposium series 507, Washington, DC 1992
3. De Whalley CV, Rankin SM, Hoult JRS, Jessup W, Leake DS. Flavonoids inhibit the oxidative modification of low density lipoproteins. *Biochem Pharmacol* 1990;39:1743-49
4. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Modifications of low-density

lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915-24

5. Gryglewski RJ, Korbut R, Robak J, Swies. On the mechanism of antithrombotic action of flavonoids. *Biochem Pharmacol* 1987;36:317-21
6. Hertog MGL, Hollman PCH, Katan MB, Kromhout D. Flavonoïden: 23 milligram potentiële anticarcinogenen in onze dagelijkse voeding. *Voeding* 1993;4:29
7. Hertog MGL, Feskens EJM, Hollman PCH, Katan, MB, Kromhout, D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease. The Zutphen Elderly Study. *Lancet* 1993;342:1007-11

Invloed van verschillende vetzuurinnames op eiwitsynthesesnelheden

O. Rooyackers, G. Hornstra*,
A. Wagenmakers**

ENDOTOXEMIE EN SEPSIS gaan beide gepaard met vele veranderingen in het eiwit- en aminozuurmetabolisme. Een kenmerkend verschijnsel, dat ook bij andere ernstige ziekten voorkomt, is verlies van spiermassa, onder andere veroorzaakt door een daling in de eiwitsynthesesnelheid. Een toename van levereiwitsynthesesnelheden zorgt voor een extra productie van acute-fase-eiwitten en mogelijk endogene levereiwitten. Gesuggereerd is dat de spier op deze manier aminozuren levert voor de toename in levereiwitsynthese.

De veranderingen in eiwitmetabolisme worden waarschijnlijk voor een belangrijk deel gereguleerd door cytokines, zoals interleukines en TNF. De productie van deze cytokines wordt gemoduleerd door het eicosanoïdemetabolisme. Eicosanoïden (bijvoorbeeld prostaglandines en leukotrienen) worden geproduceerd uit membraan-gebonden meervoudig onverzadigde vetzuren, met name arachidonzuur.

De productie van eicosanoïden is daardoor sterk afhankelijk van de beschikbaarheid van arachidonzuur in de membranen. Dit opent de mogelijkheid dat de mate van spiermassaverlies tijdens endotoxemie te moduleren is door de vetzuursamenstelling van membranen te veranderen via diëten die verschillen in vetzuursamenstelling.

Diëten verrijkt met zonnebloemolie (veel n-6 vetzuren) of met visolie (laag in n-6; hoog in n-3 vetzuren) zijn vergeleken met een standaard rattenvoer. Het visoliever-

rijkte dieet levert minder precursors voor arachidonzuur en zal hierdoor mogelijk een verminderde productie van eicosanoïden en cytokines tot gevolg hebben.

Het is bekend dat *in vitro* gestimuleerde macrofagen en monocytten van met visolie gevoerde ratten minder cytokines produceren (1). Verder zijn verlaagde sterftcijfers en een verminderd spiermassaverlies gerapporteerd in studies met endotoxinegeïnjecteerde proefdieren gevoed met een visolieverrijkt dieet (2).

Methoden

Vijf weken oude Wistar-ratten zijn gevoed met een standaard rattenvoer (n=12), een dieet rijk aan n-6 vetzuren (n=12) of een dieet rijk aan n-3 vetzuren (n=12). Het dieet rijk aan n-6 vetzuren bevat 50% van de energie in de vorm van zonnebloemolie. Het dieet rijk aan n-3 vetzuren bevat 45% van de energie in de vorm van visolie en 5% als zonnebloemolie. De zonnebloemolie wordt toegevoegd om een deficiëntie van essentiële vetzuren te voorkomen.

Na acht weken wordt per groep de helft van het aantal ratten subcutaan geïnjecteerd met endotoxine (3 mg in 3 ml fysiologisch zout per 100 g lichaamsgewicht). De andere helft wordt geïnjecteerd met fysiologisch zout en dient als controlegroep.

Eiwitsynthesesnelheden in spier (gastrocnemius), lever en hart zijn gemeten 24 uur na endotoxine-injectie met de 'flooding dose'-techniek. Voor deze bepaling worden de ratten intraperitoneaal geïnjecteerd met een grote dosis L-[4-³H]phenylalanine. Spier, lever en hart zijn 15 minuten later uitgeprepareerd, onmiddellijk ingevroren en bewaard bij -80°C.

De specifieke activiteit (dpm/nmol) van phenylalanine is bepaald in de vrije aminozuurpool (SA_p) en in het eiwit (SA_e). Frac-

tionele eiwitsynthesesnelheden (FSR) zijn berekend (3):

$$FSR = \frac{SA_p \times 100 [\%/dag]}{SA_e \times tijd}$$

Resultaten

Injectie met endotoxine verlaagt de eiwitsynthesesnelheden in de spier in alle dieetgroepen. Er zijn geen verschillen gevonden tussen de diëten. Levereiwitsynthesesnelheden zijn verhoogd 24 uur na endotoxine. In de zonnebloemolie-groep is deze verhoging groter dan in de groep met het visolieverrijkte dieet en het controlevoer.

Eiwitsynthesesnelheden in het hart zijn 24 uur na de endotoxine-injectie niet veranderd in de visolie- en controlediëetgroepen en verhoogd in de zonnebloemoliegroep. Harteiwitsynthesesnelheden zijn verlaagd in de zonnebloemoliegevoerde ratten geïnjecteerd met fysiologisch zout.

Discussie en conclusies

De sterkere verhoging van de eiwitsynthesesnelheid in de lever in de zonnebloemoliegevoerde groep duidt op een versnelde aanmaak van levereiwitten (acute-fase-eiwitten en endogene eiwitten) als meer precursors voor eicosanoïden aanwezig zijn. Een verlaagde contractiliteit van het hart is kenmerkend voor endotoxemie en sepsis en daarom is ook het effect van endotoxine-injectie op harteiwitsynthesesnelheden bestudeerd. Er zijn geen veranderingen in harteiwitsynthesesnelheden waargenomen in de visolie- en controlegevoerde ratten 24 uur na endotoxine-injectie. In de zonnebloemoliegevoerde groep veroorzaakt endotoxine-injectie een verhoging van de eiwitsynthesesnelheid van het hart. Het lijkt erop dat harteiwit wordt beschermd tegen netto afbraak tijdens endotoxemie.

Ondanks dat een verminderde productie

* Rijksuniversiteit Limburg, Vakgroep Humane Biologie, Postbus 616, 6200 MD Maastricht