

Nederlands Tijdschrift voor

Fytotherapie

werking en werkzaamheid
van natuurproducten

Voorjaar 2014
27^e jaargang, nr. 2

Diabetes en
metabool
syndroom

Casus Ayurveda

Orthosiphon

Resveratrol

Verslag diabetes-
werkconferentie

NADES-techniek

Saffraan bij depressie

Interacties met
oncolytica



Orthosiphon stamineus Benth., kattesnor

Inhoud

Ten geleide	2
<i>L.K. de Munck-Khoe</i>	
Diabetes mellitus vanuit de optiek van de Ayurveda	3
<i>C.J.M. Peters</i>	
<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth. (Javathee) bij obesitas en diabetes	7
<i>N.D. Yuliana</i>	
Resveratrol en obesitas	10
<i>M. de Ligt, P. Schrauwen, S. Timmers</i>	
Verslag van de NVF diabeteswerkconferentie	13
<i>A.G.M. van Asseldonk</i>	
Promotie van Yuntao Dai in Leiden: de NADES-extractiemethode	15
<i>A.G.M. van Asseldonk, R. Verpoorte</i>	
Saffraankrokus in de fytotherapie opnieuw belicht	18
<i>A.S. Nijhuis-Bouma</i>	
Promotieonderzoek naar interacties tussen fytotherapeutica en oncolytica	20
<i>A.K.L. Goey</i>	
Vaste rubrieken	
Agenda	1
NVF-nieuws	22
Korte berichten	23

Illustraties

Voorkant: Scott Zona, Fairchild Tropical Botanic Garden, Miami, Florida, USA (Wikimedia), H.A.L. Albers, IEZ.
Overige: als aangegeven bij de illustraties.

WBP-verklaring

Indien u geen NVF-lid of NTvF-abonnee bent, ontvangt u deze editie van dit tijdschrift omdat u als relatie in onze database staat. Het NVF-bestuur vindt het belangrijk dat u op de hoogte wordt gehouden van onze activiteiten en van de ontwikkelingen die in deze editie beschreven staan. U ontvangt alle edities of incidenteel een editie van het NTvF gratis. De toezending kan onregelmatig zijn. Wilt u verzekerd zijn van tijdige toezending en/of de vereniging steunen dan vragen we u abonnee of lid te worden. Mocht u geen prijs stellen op deze toezending of wilt u helemaal uit ons bestand verwijderd worden, geef dit dan door aan het NVF-bureau (adres hierboven). De NVF stelt haar adressenbestand nooit ter beschikking aan derden.

Agenda

11-14 mei 2014

Joint Conference Society for Economic Botany & Society of Ethnobiology: The Energy of People, Places, and Life

Plaats: Cherokee, North Carolina, Verenigde Staten

Informatie: <http://cms.gogrid.econbot.org/index.php?module=content&type=user&func=view&pid=46>

1-7 juni 2014

14th Congress of the International Society of Ethnobiology

Plaats: Lamai Gompa, Bumthang, Bhutan

Informatie: <http://isecongress2014bhutan.org>

13 juni 2014

100 jaar NVGO – 25 jaar NVF; gezamenlijk congres NVF-NVGO

Plaats: Arnhem

Informatie: nvf@fyto.nl

18-21 juni 2014

29. Schweizerische Jahrestagung für Phytotherapie

Plaats: Winterthur, Zwitserland

Informatie: <http://phytotherapie2014.smgp.ch>

23-25 juni 2014

Trends in Natural Products Research 2014; Phytochemical Society of Europe (PSE) young scientists meeting

Plaats: Olomouc, Tsjechië

Informatie: www.tnpr2014.com

3-5 juli 2014

18e Internationaal congres Phytopharm

Plaats: St-Petersburg, Rusland

Informatie: www.ipharm.sp.ru/Phyto14/index.htm

Colofon



Het Nederlands Tijdschrift voor Fytotherapie (NTvF) wordt uitgegeven door de Nederlandse Vereniging voor Fytotherapie (NVF). Een abonnement kost per jaar (vier uitgaven) € 45,50 (prijs 2014) en is kosteloos voor leden van de NVF. Prijs buitenlands abonnement op aanvraag. Zie voor redactiestatuut en auteursrichtlijnen www.fyto.nl, onder Tijdschrift.

Redactie: drs. A.S. van der Aa, drs. A.G.M. van Asseldonk, dr. S.B.A. Halkes, M. de Jong MSc, drs. L.K. de Munck-Khoe, ir. A.S. Nijhuis-Bouma, N. Tode-Gottenbos.
Bureauredactie: M.N. Zijlstra.

NVF-bestuur: dr. C.J. Beukelman, dr. S.F.A.J. Horsten, drs. L.K. de Munck-Khoe, dr. M.T.I.W. Schüsler-van Hees.

Redactie- en administratieadres: NVF-bureau, Rijksweg 158, 6573 DG Beek-Ubbergen. Tel. 024-6844301/06-53593509; e-mail: nvf@fyto.nl; www.fyto.nl

ISSN 1384-8925

Advertentie-exploitatie: JN/Media Sales, Deventer. Tel. 0570-516873; e-mail: info@jnmediasales.nl

Druk: Oranje/van Loon, Den Haag

© NVF, 2014

Artikelen in het NTvF of gedeelten daarvan mogen uitsluitend na schriftelijke toestemming van de redactie worden overgenomen.

Ten geleide

In dit voorjaarsnummer is een drietal artikelen opgenomen rondom het nog steeds wereldwijd groeiende probleem van overgewicht en diabetes type 2. Van talloze traditioneel gebruikte planten is bekend dat ze op de een of andere wijze een gunstige invloed kunnen hebben op de glucose-homeostase of het lichaamsgewicht. Hier ligt nog een schat aan mogelijkheden waarvan in de praktijk nog relatief weinig gebruik wordt gemaakt. Het toekennen van een grotere rol voor medicinale planten of stoffen uit voeding voor het voorkomen of onder controle krijgen van deze problemen, zou helemaal in lijn zijn met de nieuw opgestelde strategie (2014-2023) van de WHO aangaande traditionele geneeskunde. U leest hierover in een van de nieuwsberichten.

In maart jl. hield de Nederlandse Diabetes Federatie (NDF) de Nationale Diabetes Dag 2014. Daar werd naar voren gebracht dat dé patiënt met diabetes niet bestaat. De NDF heeft als eerste organisatie in West-Europa patiëntprofielen geïntroduceerd, waarmee individualisering van de behandeling van patiënten met diabetes type 1, diabetes type 2 en hoogrisicogroepen nagestreefd wordt. In de Ayurveda worden 'diabetes'-patiënten al eeuwenlang onderverdeeld in maar liefst twintig subtypen of patiëntprofielen, die onder het collectieve begrip Prameha vallen, waaronder ook mensen met overgewicht gerekend worden. U kunt dit lezen in het artikel van Cornelis Peters. Daarin staat ook te lezen dat in de pathogenese van Prameha toxische intermediaire metabolieten, ontstaan door een onjuist metabolisme, een belangrijke rol spelen. Interessant is dat systeembiooloog Bas Teusink van de VU (Amsterdam) recent een soortgelijke ontdekking heeft gedaan. Teusink heeft met zijn team ontdekt dat wanneer er veel glucose beschikbaar is, de cellulaire afbraak van glucose (glycolyse) misgaat bij een bepaald percentage van de cellen. Doordat deze cellen als het ware overbelast raken hopen tussenproducten van de glycolyse zich op waardoor de cellen sterven [1,2].

Bij mensen met overgewicht is vaak de rem op het hongersignaal verstoord. Een scala aan medicinale planten grijpt hierop aan en remt het hongergevoel. Een bekend voorbeeld is groene thee dat het verzadigingssignaal activeert. Nancy Yuliana beschrijft dat Javathoe (Orthosiphon), in Nederland vooral bekend als nierthee, ook een invloed blijkt te hebben op het honger- en verzadigingsgevoel en in potentie van nut zou kunnen zijn voor gewichtsvermindering bij mensen met overgewicht. Zij vond in haar eigen onderzoek een aantal polymethoxyflavonen met een bepaalde anti-obese activiteit. Yuliana bespreekt verder de werkingsmechanismen waarmee de antidiabetische activiteit van Orthosiphon mogelijk te verklaren is.

Uit het artikel van Marlies de Lig, Patrick Schrauwen en Silvie Timmers krijgt u een indruk van wat we van resveratrol kunnen verwachten in de strijd tegen overgewicht en diabetes. Via activering van SIRT1, dat betrokken is bij cellulaire overlevings- en anti-agings-mechanismen, heeft resveratrol positieve effecten op de stofwisseling en het energiemetabolisme. Het zou interessant zijn om te onderzoeken of resveratrol cellen kan beschermen tegen afsterven door een vastlopende glycolyse met ophoping van tussenproducten, zoals beschreven door Teusink. Japanse onderzoekers opperen dat activering van SIRT1 een beschermend effect zou kunnen hebben tegen nierschade door diabetes [3]. Of resveratrol een anti-diabetische werking heeft moeten we nog even afwachten, maar het zou mooi zijn als resveratrol tegelijkertijd ook kan beschermen tegen diabetische nefropathie.

Verder in dit nummer een verslag van de diabeteswerkconferentie gehouden door de NVF, een artikel over de klinische relevantie van interacties tussen kruidenproducten en oncolytica, over de nieuw ontwikkelde NADES-extractiemethode en over saffraan bij depressie en zoals altijd de nieuwsrubriek.

De redactie wenst u veel genoegen bij het lezen van dit nummer.

*Lan Kiauw de Munck-Khoe
Redacteur en thema-coördinator*

REFERENTIES:

1. Van Heerden JH, Wortel MT, Bruggeman FJ, Heijnen JJ, Bollen YJ, Planqué R, Hulshof J, O'Toole TG, Wahl SA, Teusink B. Lost in transition: start-up of glycolysis yields subpopulations of nongrowing cells. *Science*. 2014 Feb 28;343(6174):1245-114.
2. Afbraak suiker kan cel slopen. *De Volkskrant*, 04-03-2014.
3. Kitada M, Kume S, Takeda-Watanabe A, Kanasaki K, Koya D. Sirtuins and renal diseases: relationship with aging and diabetic nephropathy. *Clin Sci (Lond)*. 2013 Feb;124(3):153-64

Diabetes mellitus vanuit de optiek van de Ayurveda

C.J.M. Peters

Diabetes is een belangrijke metabole stoornis. Wereldwijd gezien wordt het een steeds groter probleem vanwege de almaar toenemende aantallen patiënten. De WHO schat het aantal diabetici rond de 347 miljoen mensen met landen als China, de Verenigde Staten en India als landen met het hoogste aantal patiënten [1]. De Ayurveda behandelt diabetes met een persoonsspecifieke combinatie van reinigingskuren, dieetadviezen, kruiden en mentale begeleiding.

PRAMEHA

De Ayurveda beschrijft een set van complexe klinische aandoeningen met frequente, abnormale mictie, collectief genaamd *Prameha*, die in vele opzichten correleren met obesitas, metabool syndroom en diabetes mellitus. Obesitas, metabool syndroom en diabetes mellitus hebben met elkaar gemeen dat het alle drie metabole verstoringen zijn. In de pathogenese van *Prameha* is de rol van intermediaire metabolieten zeer belangrijk omdat het een verworven ziekte is als gevolg van onjuiste metabolisme van voedingsstoffen. In de Ayurveda verwijst *Ama* naar toxische tussenproducten van de spijsvertering en metabolisme als gevolg van onvolledig verteerd voedsel.

Diabetes mellitus valt onder de *Prameha*-categorie. *Prameha* komt van het basiswoord *Mih sechane* en dat betekent 'water dat alles in het lichaam verdunt'. Het is een ziekte waarbij de *Dosha's* uit evenwicht zijn. *Prameha* is een verzamelwoord van 20 aandoeningen waarbij het hele urinestelsel betrokken is met als kenmerk overmatig urineren met abnormale waarden.

Van oudsher zijn er honderden kruiden gebruikt in de Ayurveda. Volgens ethobotanische informatie zijn er wel 800 verschillende planten die gebruikt worden in de traditionele behandeling van diabetes mellitus [2]. Het behandelen van diabetes zonder nadelige bijwerkingen blijft een grote uitdaging en de Ayurveda kan daar een belangrijke rol in spelen. De verregaande differentiatie in primaire en secundaire *Dosha*-typeringen in de Ayurveda maken het mogelijk om de therapie nauwkeurig af te stemmen op de persoon.

GEZONDHEID VOLGENS DE AYURVEDA

Om ziekten te begrijpen en te behandelen is het belangrijk om te weten wat er onder gezondheid verstaan wordt in de Ayurveda. Onder gezondheid wordt verstaan dat lichaam, geest en ziel in harmonie zijn met zichzelf en met hun omgeving. De persoon is vrij van ziekten en is gelukkig met wat hij of zij doet. Dat betekent dat de drie bio-energieën *Vata*, *Pitta* en *Kapha* in balans moeten zijn, het spijsverteringsvuur goed moet zijn, alle weefsels, organen en systemen goed moeten functioneren en dat ook de uitscheiding probleemloos verloopt (zie het kader voor een beknopte toelichting op begrippen in de Ayurveda). Op mentaal niveau ervaart de mens een staat van welbevinden met zichzelf en met de wereld om hem heen. Er is harmonie op alle niveaus. Ongezondheid is het tegenovergestelde van een of meerdere van bovenstaande begrippen. Iemands constitutie

bepaalt hoe vatbaar die persoon is voor ziekten en voor welke ziekten in eerste instantie. Een *Vata*-persoon is het meest vatbaar voor *Vata*-ziekten, een *Pitta*-persoon voor *Pitta*-ziekten en een *Kapha*-persoon voor *Kapha*-ziekten. Vaak is immers de *Dosha* die prominent aanwezig is, ook de eerste die verhoogd raakt en deze kan – als hij niet tijdig gecorrigeerd wordt – aanleiding geven tot ziekte. Dit is overigens geen gouden regel maar het komt wel het meeste voor.

VIER FUNDAMENTELE PROCESSEN BIJ HET ONTSTAAN VAN ZIEKTE
Voordat iemand ziek wordt, zijn er al heel wat processen ontregeld. Toch kun je duidelijk vier fundamentele processen aanwijzen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van een ziekte:

- Verhoging van de *Dosha's* – *Dosha Utpādaka*;
- Achteruitgang van het spijsverteringsvuur – *Agnimandya*;
- Aanmaken van *Ama* – onverteerde producten, toxinen;
- Het verdere verloop van de inmiddels aanwezige ziekte – *Samprāpti*.

VERSTORING VAN DE DOSHA'S BIJ PRAMEHA

Als gevolg van de specifieke *Dosha* die ontregeld is, onderscheiden we bij *Prameha* drie groepen, te weten *Kaphaja Prameha*, *Pittaja Prameha* en *Vataja Prameha* (tabel 1).

Tabel 1. Indeling van *Prameha*-groepen

<i>Prameha</i>	Aantal subtypen	Stadium
<i>Kaphaja</i>	10	te genezen
<i>Pittaja</i>	6	onder controle te houden
<i>Vataja</i>	4	moeilijk te behandelen

Prameha wordt ingedeeld bij de verschillende *Dosha's* afhankelijk van het stadium waarin de verstoring plaatsvindt. In de allereerste fase is *Kapha* uit balans. Als *Kapha* 'verhoogt', hebben de andere *Dosha's* daar onmiddellijk onder te lijden. Door de toename van *Kapha* neemt het vetgehalte toe en ontstaat er oedeemvorming in het lichaam. In dit stadium spreken we van *Kaphaja Prameha*. De eerste stap naar een ontregeling is begonnen. Wanneer er geen stappen genomen worden om de oorzaak van de ontregeling aan te pakken verzwakt *Kapha* en neemt *Pitta* toe. Dit is de tweede *Dosha* die invloed uitoefent op het verloop van de disbalans in het lichaam. *Pitta* neemt toe en veroorzaakt een verstoring in het bloed. Dit stadium wordt *Pittaja Prameha* genoemd. Als er dan nog niets

gedaan wordt aan de oorzaak dan verslechtert de situatie steeds verder. *Pitta* neemt af en *Vata* gaat toenemen. Door de druk van *Vata* belanden vitale stoffen in het bloed en worden via de urine uitgescheiden. De situatie verslechtert nu snel en er moet onmiddellijk ingegrepen worden. Dit is het stadium van *Vataja Prameha*.

COMPLICATIES OP TERMIJN

Diabetes mellitus kan op termijn allerlei complicaties geven zoals nierfalen, verlamingsverschijnselen en gangreenvorming. Daarom behandelt men vanuit de Ayurveda vanaf de eerste dag niet alleen de hyperglycemie maar de gehele mens: fysiek, geestelijk en spiritueel. De Ayurvedische anatomie van de grofstoffelijke weefsels en de fijnstoffelijke lagen worden meegenomen in de behandeling omdat al deze weefsels en lagen aangedaan zijn door deze ziekte. We onderscheiden de zeven lichaamsweefsels: bloed, plasma, spieren, botten, merg, ligamenten en de voortplantingsweefsels. Dit is ons fysieke lichaam oftewel de voedsellaag.

- 1) voedsellaag – *Annamaya Kosha*;
- 2) energiolaag – *Pranamaya Kosha*;
- 3) de geestelijke laag – *Manomaya Kosha*;
- 4) de intellectuele laag – *Vijnanamaya Kosha*;
- 5) en de spirituele laag – *Anandamaya Kosha*.

DIABETESBEHANDELPROGRAMMA VAN HET EUROPA AYURVEDA CENTRUM

Door de jaren heen hebben wij in ons centrum een behandelprogramma ontwikkeld waarbij wij gebruik maken van de indeling van *Prameha* volgens de *Dosha's* en aangevuld met de behandeling van alle *Kosha's*. Bij constatering van *Kaphaja Prameha's* beginnen we met dieetadviezen en kruidensupplementen. Bij *Pittaja Prameha's* doen wij ook reinigingskuren erbij. Wanneer wij het stadium *Vataja Prameha's* aantreffen doen wij het hele programma waarbij alle *Kosha's* betrokken zijn. Bij de eerste *Kosha*, het fysieke lichaam, houden we rekening met een verandering in de voeding en het voorschrijven van kruiden. De precieze verandering hangt af van de mate van ontregeling van de betreffende *Dosha*. Dat is dus van persoon tot persoon verschillend. Bij de tweede laag leren we onze cliënten speciale ademhalingsoefeningen, zodat verse zuurstof overal in het lichaam goed verdeeld wordt. Iedere cel in ons lichaam heeft zuurstof nodig, dus een goede aan- en afvoer is erg belangrijk. Wanneer de lichaamsweefsels vervuild zijn door toxinen doen we reinigingskuren zodat het lichaam op celniveau gereinigd wordt. Bij de derde laag sturen we aan op een verandering in het denken zodat stress in het juiste perspectief gezien wordt. Oorzaken van stress worden individueel uitgezocht en in overleg met eventuele andere zorgverleners aangepakt. Bij de vierde laag sturen we aan op een blijvende mentale verandering door nieuwe denkpatronen te ontwikkelen zodat de nieuwe leefstijl als passend ervaren wordt. Bij de vijfde laag bespreken wij met de mensen het doel van ziekten en wat je hiervan kunt leren. De zin van ziekzijn. Niet de slachtofferpositie 'waarom overkomt mij dit', maar 'hoe kan ik hier het beste mee omgaan' en 'wat betekent deze ziekte in mijn leven' zijn uitgangspunten voor de behandeling van deze laag.

CASUS: DE HEER JANSEN

Op 26 mei 2010 bezocht de heer Jansen onze praktijk. De heer Jansen (56 jaar) is zelfstandig ondernemer. Sinds twee jaar was bij hem diabetes type 2 vastgesteld en kreeg hij medicatie hiervoor. Hij gebruikte vanaf de allereerste diagnose metformine en sinds enkele weken kreeg hij er pioglitazon bij. Zijn glucosegehalte in het bloed schommelde nogal en hij kreeg last van erectiestoornissen. Het is bekend dat erectiele dysfunctie vaak voorkomt bij de combinatie van metformine met pioglitazon. Daarnaast was hij lusteloos en vaak moe. Bovendien nam zijn gewicht het laatste jaar toe terwijl hij volgens hem niet meer at. Op advies van zijn broer bezocht hij onze praktijk, met weinig enthousiasme overigens, omdat hij niet veel geloof hechtte aan 'kruidendokters'.

Na het achtvoudig Ayurvedisch onderzoek – gelaat, tong, ogen, huid, nagels, polsdiagnose, stem, en urineonderzoek – constateerde ik een *Pitta* als geboortestructuur. De verworven constitutie of *Vikrutie* gaf *Pittaja Prameha* aan en verder urineonderzoek indiceerde dit als *Kshaara Meha* (alkalische urine). Van tevoren had de heer Jansen een vragenlijst ingevuld en een constitutietest gedaan, zodat ik al aardig wat wist over hem voordat hij kwam. Eén van de vragen die in mijn anamneselijst voorkomt is de vraag: 'Wat wilt u graag bereiken in termen van uw gezondheid en van welbevinden en wat zou het voor verschil maken met uw huidige leven als u dit zou bereiken?' Ook al is de definitie voor gezondheid in de Ayurveda een schoolvoorbeeld van hoe het zou moeten. Leven met een chronische ziekte kan ook heel zinvol zijn als je het maximale eruit haalt dat in je mogelijkheden ligt. Een belangrijke vraag dus. Gezien zijn terughoudende houding ten opzichte van alternatieve geneeswijzen gaf ik hem in eerste instantie een kruidenpreparaat en duidelijke dieetadviezen.

Twee jaar later is de heer Jansen van twee metformine-tabletten naar een halve metformine-tablet per dag gegaan en heeft hij de pioglitazon al twee weken na het eerste consult volledig gestopt. Dit in nauw overleg met zijn behandelend arts. Zijn levensenergie is toegenomen, zijn bedrijf heeft zich ondanks de moeilijke economische tijden staande weten te houden en is zelfs in omvang gegroeid. Door meer persoonlijke gesprekken met zijn partner en door de afbouw van zijn medicatie en gebruik van de *Rasayana*-kruiden zijn de erectieproblemen verleden tijd. *Rasayana* betekent herstel van vitaliteit. *Rasayana*-kruiden bevatten een hoog gehalte aan vitamines en spoorelementen. De heer Jansen gaat nog trouw voor de diabetescontrole naar zijn huisarts. Zijn glucosewaarden zijn binnen de marges en zijn gewicht is met zeven kilo afgenomen. De voedingsadviezen volgt hij nauwkeurig, omdat hij zich daar heel goed bij voelt. Het is ook niet echt een dieet maar meer een aanpassing aan de combinatie van voeding. De combinatie van eiwitten/zetmeel, eiwitten/suikers, eiwitten/zuren en zetmeel/suikers, zetmeel/zuren en vetten/suikers moeten bijvoorbeeld zoveel mogelijk vermeden worden. Aardappels of graanproducten in combinatie met fruit of tomaten is geen goede keuze. Noten met rozijnen – het bekende studentenhaver – kan ook beter vermeden worden. Groenten samen met fruit is ook af te raden. Verder wordt ijskoud drinken bij de

maaltijd sterk afgeraden in de Ayurveda omdat dit het spijsverteringsproces hevig verstoort. Het is dus meer een zaak van anders omgaan met je voeding.

De *Rasayana*-kruiden gebruikt hij nog steeds in een minimale dosis. Er is nu overleg om de metformine en ook de *Rasayana*-kruiden te stoppen en alleen door te gaan met de veranderende manier van omgaan met voeding. De totaal andere manier van benadering van ziekten vanuit de Ayurveda heeft hem op persoonlijk vlak ook veranderd. Dat goede voeding invloed heeft op je lichaam is nog wel te bevatten, maar dat je geboortestitutie bepalend is voor veel keuzes in je leven, was en is nog steeds een openbaring in positieve zin voor hem.

In *Mohana Choorna*, het kruidenpreparaat dat ik voorschreef zijn een aantal kruiden actief in het verlagen van het glucosegehalte, een aantal zijn actief in het verwijden van de bloedvaten, een aantal in het kalmeren van de geest en een aantal *Rasayana*-kruiden om de algehele conditie te versterken. In totaal gaat het om 20 kruiden. Dit preparaat wordt momenteel onderzocht in een consortium met Wageningen Universiteit, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis en Europroxima op werkzaamheid en contaminanten. Vier van de twintig kruiden die ieder op hun eigen manier op het biologisch systeem werkzaam zijn, zullen hierna besproken worden.

KALMOES (*ACORUS CALAMUS*)

Asaron is een verbinding die voorkomt in bepaalde planten, waaronder kalmoes. Van deze plant wordt de wortel traditioneel gebruikt voor de behandeling van diabetes. In vitro verhinderde asaron de vorming van vetcellen. Het gaf een significante remming van de differentiatie van 3T3-L1 pre-adipocyten door onderdrukking van de aanmaak van transcriptiefactoren die adipogenese activeren [3]. Bovendien verminderde asaron de cellulaire vetophoping. Dit kwam tot stand door verlaging van de intracellulaire triglyceridgehalten, op dosisafhankelijke wijze, en door stimulatie van (hormoongevoelige) vetafbraak [3].

BOEKWEIT (*FAGOPYRUM ESCULENTUM*)

Van boekweit worden de zaden (korrels) gebruikt. Experimentele studies (zowel bij proefdieren als bij mensen) wijzen er op dat boekweitmeel verbetering kan geven van diabetes, overgewicht, hoge bloeddruk en een verhoogd cholesterolgehalte [4]. Boekweit bevat *D-chiro*-inositol dat is geïdentificeerd als een belangrijke component in de secundaire boodschapperroute voor insuline signaaltransductie (*insulin second messenger*). Type 2 diabetespatiënten hebben een tekort aan *D-chiro*-inositol [5]. In een proefopzet met ratten is aangetoond dat *D-chiro*-inositol experimenteel verhoogde glucosebloedspiegels verlaagt [6]. Er is gemeld dat syringinezuur, p-hydroxybenzoëzuur, vanillinezuur, p-coumarinezuur en proanthocyanidinen in de aleuronlaag van de zemelen zijn waargenomen [7]. Het eiwit van boekweit heeft een hoge biologische waarde [8] en heeft een nauwe relatie met cholesterol [4]. Dat is ook gebleken in een lagere plasma-cholesterolwaarde bij een onderzoek met ratten [9]. Boekweit bevat rutine dat effectief is bij de behandeling van hypertensie doordat het de capillaire bloedvaten versterkt en dat kan weer resulteren in het voorkomen van cerebrale apoplexie [10], zoals geïdentificeerd in een klinisch onderzoek [11]. Het

zaad van boekweit bevat een overvloed aan vitamine B1 en B2 [10]. Het extract van zowel de schillen als de zaden vertonen een antioxidantische werking [12]. Fenolische verbindingen van de extracten draagt bij aan deze activiteit [13]. Flavonen zoals vitexine, isovitexin, orientin en isoorientin zijn aangetoond in de zaailingen [14]. De flavonolen, zoals rutine, hyperine, quercitrin en quercetine kunnen worden geïsoleerd uit de onrijpe zaden [15].

KORIANDER (*CORIANDRUM SATIVUM*)

In *Mohana Choorna* wordt het zaad van koriander gebruikt. Opname van gedroogde en gemalen korianderzaad in het dieet heeft een verlaging van de bloedsuikerspiegel aangetoond bij gezonde ratten die gevoerd werden met een dieet met hoog cholesterolgehalte [18] en in streptozotocine geïnduceerde diabetische muizen [16]. Verder onderzoek in spier- en leverweefsel toonde aan dat hypoglycemische effecten te verklaren zijn door verhoogde glycogenvorming, zowel in lever [18] als in spieren [16], verminderde hepatische gluconeogenese en verhoogde hepatische glycolyse [18]. Incubatie van klonale β -cellen met een waterig extract van koriander resulteerde in een verhoogde insulinesecretie [16]. Dit effect werd ook waargenomen bij andere studie waarbij peritoneale toediening van een ethanolextract koriander in streptozotocine geïnduceerde diabetische ratten resulteerde in een verlaagde bloedsuikerspiegel en een verhoogde insuline afgifte van de β -cellen [21]. Naast deze effecten op de bloedglucosespiegel heeft korianderzaad ook aangetoond dat het de plasmalipidenprofiel kan beïnvloeden. Uit een studie bij ratten – gevoed met een vetrijk dieet waar extra cholesterol aan was toegevoegd – bleek dat toevoeging van gemalen korianderzaad aan de voeding het niveau van serum triglyceride en serum LDL- en VLDL-cholesterol aanzienlijk verminderde terwijl het HDL-cholesterol toenam [17]. Hetzelfde effect werd waargenomen bij een andere studie na verwerking van korianderzaadolie in de voeding van ratten gevoed met een dieet met cholesterol [19]. Verder bleek dat ethanol extract van korianderzaad antioxidantische werking te vertonen en een levensvatbaarheid onderzoek van klonale β -cellen toonde aan dat een waterig extract van koriander niet toxisch is voor deze cellen [20].

BITTERMELOEN (*MOMORDICA CHARANTIA*)

In *Mohana Choorna* wordt de vrucht gebruikt. Een wetenschappelijke studie uitgevoerd op een muismodel heeft aangetoond dat bittermeloen de gevoeligheid voor insuline verhoogt en daardoor het bloedglucose verlaagt [22]. Bittermeloen kan nuttig zijn bij mensen met een trage spijsvertering, dyspepsie, en constipatie. Het bevat vier veelbelovende bioactieve verbindingen die het enzym AMP-geactiveerd proteïne kinase (AMPK) activeren, dat een centrale sleutelrol vervult voor onder andere het reguleren van de energiestofwisseling en de glucoseopname [23]. AMPK verhoogt ook de insulinegevoeligheid en stimuleert de activiteit van mitochondriën [24]. Dit zijn processen die ontregeld zijn bij patiënten met diabetes.

BEGRIPPEN IN DE AYURVEDA

Ayurveda gaat ervan uit dat de mens is opgebouwd uit vijf elementen: aarde, water, vuur, lucht en ether. Dit zijn de bouwstenen van alles wat er is: het heelal

met zijn sterren en planeten, de aarde, de planten, de dieren en de mens zijn allemaal opgebouwd uit deze vijf elementen. Alles wat vast is wordt beschouwd als aarde, zoals botten. Alles wat vloeibaar is wordt beschouwd als water, zoals bloed en lymfevocht. Alles wat stoffen kan omzetten zoals bij een verbranding wordt beschouwd als vuur, zoals de spijsvertering. Alles wat gasachtig is zoals zuurstof en stikstof wordt beschouwd als lucht, de mens ademt zuurstof in. Ether is de ijlste van de vijf en wordt beschouwd als het element waar alle andere elementen in voorkomen. In iedere cel van het lichaam is de mens verbonden met ether of het veld om zich heen.

DE DRIE BIOLOGISCHE KRACHTEN (*Tri-Dosha's*)

De vijf elementen in levende organismen worden bestuurd door drie psychofysiologische principes of bio-energieën. Deze drie energieën beheersen alle biologische processen. Samen worden zij vaak *Tri-Dosha's* genoemd. *Dosha* betekent in het Sanskriet 'Dat wat verandert'. Ether en lucht worden bestuurd door de bio-energie *Vata*; vuur en water door de bio-energie *Pitta*; aarde door de bio-energie *Kapha*. *Vata* is de meest subtiele vorm, zij regeert alle gevoelens en bewegingsprocessen in het lichaam. *Pitta* is verantwoordelijk voor alle reacties waarbij warmte ontstaat. *Pitta* heeft als eigenschap dat het materie transformeert. *Pitta* regeert alle stofwisselingsprocessen en alle veranderingen die het voedsel in het lichaam ondergaat. *Kapha* is een vormende kracht. *Kapha* bepaalt de structuur van een cel en geeft het lichaam stevigheid en kracht. *Kapha* versnelt genezingsprocessen en maakt resistent tegen ziekten. Ieder mens wordt geboren met een eigen unieke combinatie (constitutie) van deze vijf elementen en deze drie bio-energetische krachten. Wanneer deze combinatie door onze manier van leven verstoord wordt, raken wij uit balans. Ayurveda is er erop gericht om de balans tussen de drie bio-energetische krachten, de *Tri-Dosha's*, te herstellen.

AUTEURSGEGEVENS:

C.J.M. (Cornelis) Peters is directeur van het Europa Ayurveda Centrum. Peters (M.D.) werd opgeleid aan de International Open University for Traditional Ayurveda, Siddha, Tribal Art and Medicines, Thiruvananthapuram, India South.

REFERENTIES:

1. Wereld Gezondheids Organisatie – Factsheet Diabetes, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>, geraadpleegt 02-04-2014.
2. Gulati V, Harding IH, Palombo EA. Enzyme inhibitory and antioxidant activities of traditional medicinal plants: potential application in the management of hyperglycemia. *BMC Complement Altern Med* 2012 Jun 19;12:77.
3. Lee SH, Kim KY, Ryu SY, Yoon Y, Hahm DH, Kang SA, Cho SH, Lim JS, Moon EY, Yoon SR, Lee HG, Yoon DY, Yang Y. Asarone inhibits adipogenesis and stimulates lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2010 Jan 24;56
4. Li SQ, Zhang QH. Advances in the development of functional foods from buckwheat. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2001 Sep;41(6):451-64.
5. Kawa JM, Taylor CG, Przybylski R. Buckwheat concentrate reduces serum glucose in streptozotocin-diabetic rats. *J Agric Food Chem* 2003 Dec 3;51(25):7287-91.
6. Asplin I, Galasko G, Lamer J. chiro-Inositol deficiency and insulin resistance: a comparison of the chiro-inositol- and the myo-inositol-containing insulin mediators isolated from urine, hemodialysate, and muscle of control and type II diabetic subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90:5924–5928
7. Durkee AB. Polyphenols of the bran-aleurone fraction of buckwheat seed

8. Sure B. Nutritive value of proteins in buckwheat and their role as supplements to proteins in cereal grains. *J. Agric. Food Chem.*, 1955;3 (9):793–795
9. Tomotake, H., et al., Stronger suppression of plasma cholesterol and enhancement of the fecal excretion of steroids by a buckwheat protein product than by a soy protein isolate in rats fed on a cholesterol-free diet. *Biosci Biotechnol and Biochem* 2001;65:1412-4.
10. Watanabe M. Catechins as Antioxidants from Buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench) Groats. *J. Agr Food Chem* 02/1998; 46(3):839-845.
11. Ihme N, Kieseewetter H, Jung F, Hoffmann KH, Birk A, Müller A, Grütznier KL. Leg oedema protection from a buckwheat herb tea in patients with chronic venous insufficiency: a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;50(6):443-7.
12. Watanabe M, Sato A, Osawa R, Terao J. Antioxidative activity of Buckwheat seed extracts and its rapid estimate for evaluation of breeding materials. *J. Jpn. Soc. Food Sci. Technol*, 1995; 42:649-655
13. Watanabe M, Ohshita Y, Tshuida T. Antioxidant compounds from Buckwheat hulls. *J. Agric. Food Chem.*, 1997;45(4):1039–1044
14. Margna UV, Margna ER. Differential nature of quantitative shifts in flavonoid accumulation in buckwheat seedlings of different ages. *Soviet Plant Physiol*, 1982;29:223-230.
15. Sato H, Sakamura S. Isolation and identification of flavonoids in immature buckwheat seed. *Agric. Chem. Soc. Jpn*, 1975;49:53-55.
16. Gray AM, Flatt PR. Insulin-releasing and insulin-like activity of the traditional anti-diabetic plant *Coriandrum sativum* (coriander). *Br J Nutr* 1999 Mar;81(3):203-9.
17. Chithra V1, Leelamma S. Hypolipidemic effect of coriander seeds (*Coriandrum sativum*): mechanism of action. *Plant Foods Hum Nutr* 1997;51(2):167-72.
18. Chithra V, Leelamma S. *Coriandrum sativum* – mechanism of hypoglycemic action. *Food Chem*, 1999;67(3):229-231.
19. Ramadan MF, Amer MMA, and Awad AE. Coriander seed oil improves plasma lipid profile in rats fed a diet containing cholesterol. *Eur. Food Res. and Technol*, 2008; 227(4):1173-1182.
20. Wangsteen H, Samuelsen AB and Malterud KE. Antioxidant activity in extracts from coriander. *Food Chem.* 2004;88(2):293-297
21. Eidi M, Eidi A, Saeidi A, Molanaei S, Sadeghipour A, Bahar M, Bahar K. Effect of coriander seed ethanol extract on insulin release from pancreatic beta cells in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytother Res.* 2009;23(3):404-6.
22. Viridi J, Sivakami S, Shahani S, Suthar AC, Banavalikar MM, Biyani MK. Antihyperglycemic effects of three extracts from *Momordica charantia*. *J Ethnopharmacol*. 2003 Sep;88(1):107-11.
23. Tan MJ, Ye JM, Turner N, Hohnen-Behrens C, Ke CQ, Tang CP, Chen T, Weiss HC, Gesing ER, Rowland A, James DE, Ye Y. Antidiabetic activities of triterpenoids isolated from bitter melon associated with activation of the AMPK pathway. *Chem Biol*. 2008 Mar;15(3):263-73.
24. Chaturvedi P. Antidiabetic potentials of *Momordica charantia*: multiple mechanisms behind the effects. *J Med Food*. 2012 Feb;15(2):101-7.

DE CRUYDHOF

KRUIDEN SPECIALITEITEN

Nieuwstraat 8
7814 PX Weerdinge
telefoon: 0591-648793
telefax: 0591-514908
e-mail: info@cruydhof.nl
website: www.cruydhof.nl



Orthosiphon stamineus Benth. (Javathee) bij obesitas en diabetes

N.D. Yuliana

Obesitas (vetzucht) is wereldwijd een ernstig gezondheidsprobleem geworden in zowel de Westerse landen als in ontwikkelingslanden. Het is ook een gezondheidsprobleem dat hoge kosten met zich meebrengt, omdat het vaak leidt tot hart- en vaatziekten en diabetes type 2. *Orthosiphon stamineus* is een van de vele medicinale planten die getest zijn op een anti-obesitas werking om geneesmiddelen tegen obesitas te vinden. In dit artikel beschrijft Nancy Yuliana (Indonesië) wat er in recent onderzoek is gevonden over *Orthosiphon* als potentieel middel tegen obesitas en diabetes. Yuliana promoveerde in 2011 bij professor Rob Verpoorte in Leiden op de toepassing van metabolomics om snel de biologische actieve stoffen te identificeren in extracten van planten. Dit resulteerde onder meer in de isolatie en identificatie van meerdere methoxyflavonen uit *Orthosiphon stamineus* met een anti-obese activiteit.

ORTHOSIPHON STAMINEUS (LAMIACEAE)

Orthosiphon stamineus Benth. (synoniemen: *Orthosiphon grandiflorus* Bold en *Clerodendranthus spicatus* Thunb.) is een veelgebruikt medicinaal kruid in Indonesië en wordt toegepast bij nierstenen, diabetes, reuma en als diureticum. In het traditionele gebruik wordt twee maal daags thee van de bladeren gedronken. Deze lipbloemige met prachtige witte of lichtpaarse bloemen is ook als sierplant in gebruik en staat in Nederland bekend als kattesnor of koemis koetjing vanwege de karakteristieke lange meeldraden. *Orthosiphonis folium* werd in 1887 voor het eerst in Europa (Frankrijk) geïntroduceerd en in 1905 werd in de vierde editie van

de Nederlandse Farmacopee een monografie van *O. stamineus* opgenomen. Sindsdien heeft *O. stamineus*, in Europa bekend als Javathee, vele onderzoekers aangetrokken om de gunstige gezondheidseffecten te bestuderen, met name van de witte *O. stamineus*, die het meest voorkomt. Vele inhoudsstoffen en bioactieve functies zijn van de plant gevonden. Resultaten van verschillende studies geven wetenschappelijke onderbouwing van het traditionele gebruik van *O. stamineus* als diureticum, anti-diabeticum, antioxidant en antikankermiddel. In Europa wordt het vooral bij nier- en blaasziekten toegepast.



Maagzuur
Misselijkheid
Vol gevoel
Maagpijn
Maagkrampen
Darmkrampen

Ontdek het multi-target geneesmiddel bij maag- en darmklachten!

Iberogast®
Doeltreffend geneesmiddel bij maag- en darmklachten



Iberogast®
Wanneer voor oraal gebruik

Voor de symptomatische behandeling van dyspepsie in volwassenen, met name voor de klachten:

- maagpijn
- misselijkheid
- een vol gevoel
- maag/darmkrampen
- maagzuur

100 ml
STIEGERWALD



Distributeur: Bayer B.V.; Bayer HealthCare Consumer Care
Kijk voor meer informatie op www.iberogast.nl

Iberogast® RVG 103997
Z-index: 50 ml 15633535
Z-index: 100 ml 15633543

ANTI-DIABETISCHE EIGENSCHAPPEN

Het voorkomen van diabetes type 2 neemt wereldwijd toe, zowel in ontwikkelde als in onontwikkelde landen. Volgens schattingen van de WHO zijn er wereldwijd ongeveer 347 miljoen mensen met diabetes type 2. Tachtig procent van door diabetes veroorzaakte sterfte vindt plaats in landen met lage- en middellage inkomensklassen, vanwege onjuiste behandeling en late diagnose. Indonesië en de Verenigde Staten behoren tot de top 10 van landen met de hoogste prevalentie van diabetes type 2 (resp. nummer 4 en 3 in 2000, met een verwachte verdubbeling in 2030). Het primaire doel voor diabetesmanagement is de regulatie van de glucosespiegel naar een normale bloedspiegel.

Het waterig extract van de gedroogde, hele plant van *O. stamineus* (0,5 g/kg lichaamsgewicht) was in een proefdiermodel voor diabetes (streptozotocine-geïnduceerde diabetes bij ratten) na 7-14 dagen toediening, even effectief als glibenclamide (5 mg/kg) in het verlagen van de glucosebloedspiegel [1]. *In situ*-perfusie van de pancreas met het extract (10 en 100 µM) gaf geen significante toename van de insulinesecretie bij een normale glucoseconcentratie (5,5 mM), maar bij een glucoseconcentratie van 15 mM nam de insulinesecretie met het 12-voudige toe. Verder hadden de met het *O. stamineus*-extract behandelde proefdieren lagere triglyceridenpiegels en hogere spiegels van HDL-cholesterol dan de diabetische proefdieren die geen behandeling kregen [1]. De totale cholesterolspiegels waren echter in alle groepen gelijk. Patiënten met diabetes hebben vaak verhoogde triglyceriden- en cholesterolspiegels (dyslipidemie), wat kan leiden tot micro- en macrovasculaire complicaties. Welke stoffen verantwoordelijk waren voor de effecten die in deze studie werden gevonden, werd niet gerapporteerd.

De identificatie van hypoglycemische en antihyperglycemische stoffen in *O. stamineus* en hun werkingsmechanismen is uitgevoerd door andere onderzoekers. *O. stamineus*-bladeren werden achtereenvolgens geëxtraheerd met petroleumether, chloroform, methanol en water en werden oraal toegediend aan normale ratten om het acute bloedglucose-verlagende effect te bekijken [2]. Er werd geen duidelijke verandering in de glucosespiegel waargenomen. Echter na een glucose-load was er wel een effect te zien. Het chloroformextract (1 mg/kg lichaamsgewicht) gaf bij gezonde ratten een significante remming van de toename van de glucosespiegel na een subcutane glucose-load met 150 mg/kg, vergeleken met de controleproefdieren. Nader onderzoek (bioassay-geleide fractionering) resulteerde in een terpenoïden- en bioflavonoïdenrijke fractie waarin de methoxyflavonen sinensetin, eupatorin en 3'-hydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxyflavon werden gedetecteerd [2,3].

De auteurs concluderen dat *O. stamineus* een antihyperglycemische activiteit heeft, maar geen hypoglycemische activiteit (wat gunstig is voor een anti-diabetisch middel). Hiermee lijkt de werking van dit *O. stamineus*-extract op die van metformine. Geneesmiddelen zoals glibenclamide kunnen de glucosebloedspiegel tot onder de nuchtere glucosespiegel verlagen en daarmee (ernstige) hypoglycemie veroorzaken, terwijl metformine verhoogde glucosespiegels verlaagt, zonder deze onder de nuchtere spiegel te laten dalen [2]. In een vervolgonderzoek werd de terpenoïden- en bioflavonoïdenrijke fractie (1 g/kg lichaamsgewicht) 14 dagen lang, twee maal daags gegeven aan ratten met experimenteel opgewekte diabetes (streptozotocine-geïnduceerde diabetes). Na 14 dagen waren de glucosespiegels significant verlaagd, terwijl de plasmaspiegels van insuline onveranderd bleven [3]. *In vitro* werd aangetoond dat de *O. stamineus*-fractie een toename gaf van de glucose-opname in spierweefsel en anderzijds de opname uit de dunne darm (jejunum) verminderde.

Niet alleen de bladeren, maar ook het methanolextract van de wortels heeft een anti-diabetische werking, zoals werd aangetoond in een zeer recente studie [4]. Het extract werd in verschillende concentraties toegediend aan experimenteel geïnduceerde (streptozotocine) diabetische ratten. Alle doses (200, 400 en 800 mg/kg lichaamsgewicht) resulteerden in een significante verlaging van de glucosebloedspiegel, vergeleken met de spiegels in de diabetische controlegroep. Daarbij was het effect van 400 mg/kg vergelijkbaar met het effect van glibenclamide (600 µg/kg) en gaf 800 mg/kg een nog sterker effect. De plasmaspiegels van insuline waren niet verschillend van de spiegels in de diabetische controlegroep. In deze studie bleek verder dat behandeling met het methanolextract tevens de spiegels had verlaagd van glucose-6-fosfatase, een enzym in lever en nieren dat via verhoging van de glucosebloedspiegel belangrijk is voor de instandhouding van de glucose-homeostase [5]. Bij de diabetische controlegroepen waren de concentraties van het glucose-6-fosfatase aanzienlijk verhoogd [4]. De resultaten van de twee bovengenoemde studies wijzen er op dat de anti-diabetische werking van *O. stamineus*-extract waarschijnlijk verloopt via mechanismen buiten de pancreas om.

Nog weer een mogelijk ander werkingsmechanisme komt naar voren uit een *in vitro*-onderzoek [6]. Zowel een (50%) methanolextract van de bladeren als uit *O. stamineus* geïsoleerd sinensetin vertoonden een α -glucosidase- en α -amylase-remmende activiteit. Vergeleken met acarbose, een α -glucosidase-remmend geneesmiddel bij diabetes type 2, was de remmende werking van het methanolisch extract bijna tien maal zwakker, terwijl die van sinensetin vier maal sterker was. Dit zou kunnen betekenen dat remming van de laatste stap in de koolhydraatvertering, waarbij glucose afgesplitst wordt uit disacchariden, betrokken is bij de werking van *O. stamineus*-extract. Dit mechanisme vermindert de hoeveelheid glucose die in de dunne darm beschikbaar komt voor opname in de bloedbaan.

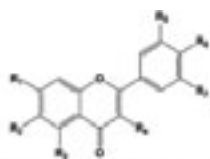
ANTI-OBESITAS EIGENSCHAPPEN

Momenteel zijn er nog geen effectieve en veilige geneesmiddelen beschikbaar tegen obesitas. Het afgelopen decennium zijn diverse middelen met een effect tegen vetzucht, zij het van synthetische of natuurlijke oorsprong, in opspraak geraakt wegens ernstige bijwerkingen. Hierdoor moesten trials afgebroken worden of middelen van de markt gehaald worden. Voor de ontwikkeling van middelen tegen obesitas komen verschillende aangrijpingspunten in aanmerking: reductie van energie-inname, stimulatie van energieverbruik of beïnvloeding van het vetmetabolisme. *Orthosiphon stamineus* wordt in Indonesië als ingrediënt in bepaalde kruidenproducten als afslankmiddel gebruikt, ook al zijn er niet veel studies die dit rechtvaardigen.

Zeven methoxyflavonen werden door ons gevonden in het *O. stamineus*-extract. Deze bleken allemaal een sterke antagonistische activiteit te bezitten tegen de adenosine A1-receptor [7] (figuur 2). Antagonisme tegen deze receptor is in verband gebracht met een diuretische en tot op zekere hoogte met een vetafbrekende werking. Inderdaad is het gebruik als diureticum de bekendste traditionele toepassing van *O. stamineus*. Sommigen nemen een diureticum om snel gewicht te verliezen, ook al is dit geen effectieve manier voor de lange duur, omdat er simpelweg alleen water en geen vet verwijderd wordt. Bovendien is het nemen van diuretica om af te vallen niet aanbevolen vanwege de mogelijke negatieve effecten op de nieren en urinewegen. Als diureticum hebben adenosine A1-antagonisten echter minder bijwerkingen dan furosemide. Van furosemide, het meest gebruikte diureticum, is vermindering van de glomerulaire filtratiesnelheid bekend als ongewenste bijwerking. De combinatie van een A1-receptorantagonist met furosemide

gaf diurese zonder de achteruitgang van de nierfunctie, die wel bij furosemide met placebo werd gezien [8].

Recente studies hebben andere mechanismen voor een gewichts-reducerende werking van *O. stamineus* aan het licht gebracht. In een proefdierstudie kregen ratten twee weken lang een oraal toegediende oplossing van gedroogd *O. stamineus*-poeder (450 mg/kg lichaamsgewicht) [9]. De totale voedselinname, viscerale vetmassa en toename van het lichaamsgewicht was minder in de *O. stamineus*-behandelde ratten dan in de controleratten. De plasmaspiegel van leptine was eveneens toegenomen. Vervolgens werden verschillende doses ethanolisch *O. stamineus*-extract parenteraal toegediend (45, 450, 4500 mg/kg) om effecten op de centraal gereguleerde honger/verzadigingssignalen te bekijken. Hiertoe werden de expressie in de hypothalamus van neuropeptide Y (NPY) en pro-opiomelanocortine (POMC) gemeten. Het extract liet een toename zien van POMC-expressie en een vermindering van de expressie van NPY. Leptine en insuline worden samen beschouwd als de belangrijkste signalen in de centrale en perifere regulatie van het honger/verzadigingsgevoel. Beide hormonen reguleren de activiteit van NPY en POMC. Een toename van leptine stimuleert de POMC-afgifte, maar remt die van NPY, resulterend in onderdrukking van het hongersignaal en opwekking van het verzadigingssignaal [10]. Een andere studie liet iets andere resultaten zien. Hoewel een ethanolextract van *O. stamineus* het leptine op dosis-afhankelijke wijze deed toenemen in 3T3-L1-vetcellen en in muizen, gaf het geen afname van het lichaamsgewicht bij obese muizen [11]. Echter in combinatie met betulinezuur (een veel voorkomend zuur in fytotherapeutica) gaf *O. stamineus*-extract een significante gewichtsafname bij obese muizen in vergelijking met obese muizen die alleen betuline of *O. stamineus*-extract kregen [11].



Compound	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄	R ₁₅	R ₁₆	R ₁₇	R ₁₈	R ₁₉	R ₂₀	
1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
3	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
4	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
6	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
7	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
8	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
9	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
10	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
11	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
12	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
13	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃

Figuur 2. Structuren van de 7 geïsoleerde methoxyflavonen

VEILIGHEID

Verschillende in-vitro- en in-vivo-onderzoeken (muizen) zijn uitgevoerd naar de genotoxiciteit, mutageniteit en myelotoxiciteit van *O. stamineus*-extract. In deze testen zijn geen afwijkingen gevonden [12]. Er werden bij proefdieren (muizen) verder ook geen veranderingen waargenomen in de activiteit van de leverenzymen CYP1A en CYP2B [12], wat relevant kan zijn voor het voorspellen van interacties met geneesmiddelen. Bij ratten is van het gestandaardiseerde 50% ethanolextract van *O. stamineus* een NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) vastgesteld van 5000 mg/kg lichaamsgewicht per dag, ingenomen gedurende 28 dagen [13]. De NOAEL is de hoogste dosering waarbij geen waarneembare schadelijke effecten optreden.

CONCLUSIE

Anti-diabetische en anti-obesitas eigenschappen van *Orthosiphon stamineus* Benth, of Javathoe, zijn wetenschappelijk bestudeerd in experimenteel onderzoek. Verondersteld wordt dat het werkings-

mechanisme zich afspeelt buiten de pancreas om, omdat in dierproeven de insulinespiegels niet veranderden. Het gewichtsreducerende effect van de plant werd aanvankelijk gezien als een tijdelijk gevolg van de diuretische werking. Recentere studies laten zien dat mogelijk ook andere werkingsmechanismen een rol spelen, met name die de regulatie van het hongersignaal en de vetafbraak beïnvloeden. Er zijn geen toxische effecten waargenomen met de bij proefdieren geteste doses die opliepen tot 5000 mg/kg. Meer en grotere studies dienen uitgevoerd te worden naar de effecten bij diabetes type 2 en obesitas om het traditionele gebruik verder te onderbouwen.

AUTEURSgegevens:

Dr. N.D. (Nancy Dewi) Yuliana is docent en onderzoeker aan de afdeling Food Science and Technology van de Bogor Agricultural University (Bogor) in Indonesië. Ze verkreeg haar doctorstitel in 2011 aan het Natural Products Laboratory, Institute of Biology (IBL) van de Universiteit Leiden. Haar promotieonderzoek betrof de isolatie en identificatie van obesitasremmende verbindingen in *Orthosiphon stamineus*. Daarbij trad prof. dr. Rob Verpoorte op als haar promotor (co-promotoren: dr. Young Hae Choi en dr. Henrie Korthout).

Het proefschrift was getiteld: *Comprehensive extraction and NMR-based metabolomics: Novel approaches to natural products lead finding in drug discovery*

REFERENTIES

- Sriplang K, Adisakwattana S, Rungsipipat A, Yibchok-anun S. Effects of *Orthosiphon stamineus* aqueous extract on plasma glucose concentration and lipid profile in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2007;109:510-514.
- Mohamed EAH, Mohamed AJ, Asmawi MZ, Sadikun A, Ebrika OS, Yam MF. Antihyperglycemic effect of *Orthosiphon stamineus* Benth leaves extract and its bioassayed fractions. *Molecules* 2011;16:3787-3801.
- Mohamed EAH, Yam MF, Ang LF, Mohamed AJ, Asmawi, MZ. Antidiabetic properties and mechanism of action of *Orthosiphon stamineus* Benth bioactive sub-fraction in Streptozotocin-induced diabetic rats. *J Acupunct Meridian Stud* 2013;6:31-40.
- Rao NK, Bethala K, Sisinthy SP, Rajeswari KS. Antidiabetic activity of *Orthosiphon stamineus* Benth roots in streptozotocin induced type 2 diabetic rats. *Asian J Pharm Clin Res* 2014;7(1):149-153.
- Van Schaftingen E, Gerin I. The glucose-6-phosphatase system. *Biochem J* 2002;362:513-532.
- Mohamed EAH, Siddiqui MJA, Ang LF, Sadikun A, Chan SH, Tan SC, Asmawi MZ, Yam MF. Potent alpha-glucosidase and alpha-amylase inhibitory activities of standardized 50% ethanolic extracts and sinensetin from *Orthosiphon stamineus* Benth as anti-diabetic mechanism. *BMC Complement Altern Med* 2012;12:176.
- Yuliana ND, Khatib A, Link-Struensee AM, Uzerman AP, Rungkat-Zakaria F, Choi YH, Verpoorte R. Adenosine A1 receptor binding activity of methoxy flavonoids from *Orthosiphonstamineus*. *PlantaMed* 2009;75(2):132-136.
- Givertz MM, Massie BM, Fields TK, Pearson LL, Dittrich HC. The effects of KW-3902, an adenosine A1-receptor antagonist, on diuresis and renal function in patients with decompensated heart failure and renal importance or diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1551-60.
- Son JY, Park SY, Kim JY, Won KC, Kim YD, Choi YZ, Zheng MS, Son JK, Kim YW. *Orthosiphon stamineus* reduces appetite and visceral fat in rats. *J Korean Soc Appl Biol Chem* 2011;54(2):200-205.
- Näslund E, Hellström PM. Appetite signaling: From gut peptides and enteric nerves to brain. *Physiol Behav* 2007;92:256-262.
- Choi YJ, Park SY, Kim JY, Won KC, Kim BR, Son JK, Lee SH, Kim YW. Combined treatment of betulinic acid, a PTP1B inhibitor, with *Orthosiphon stamineus* extract decreases body weight in high-fat fed mice. *J Med Food* 2013;16:2-8.
- Muhammad H, Gomes-Carneiro MR, Poça KS, De-Oliveira ACAX, Afzan A, Sulaiman SA, Ismail Z, Paumgarten FJR. Evaluation of the genotoxicity of *Orthosiphon stamineus* aqueous extract. *J Ethnopharmacol* 2011;133:647-653.
- Mohamed EAH, Lim CP, Ebrika OS, Asmawi MZ, Sadikun A, Yam MF. Toxicity evaluation of a standardised 50% ethanol extract of *Orthosiphon stamineus*. *J Ethnopharmacol* 2011;133:358-363.
- Yuliana ND. *Comprehensive extraction and NMR-based metabolomics: Novel approaches to natural products lead finding in drug discovery*. Leiden: Universiteit Leiden; 2011.

Resveratrol en obesitas

M. de Ligt, P. Schrauwen, S. Timmers

Resveratrol is een polyfenol dat van nature voorkomt in onder andere druiven, bramen en pinda's. Resveratrol staat tegenwoordig veel in de belangstelling vanwege zijn potentiële gezondheidsbevorderende effecten bij mensen met een verstoorde stofwisseling, bijvoorbeeld door obesitas of diabetes type 2. Zo zou resveratrol insuline en glucose in het bloed kunnen verlagen, vervetting van de lever verminderen en de mitochondriële functie verbeteren. Helaas zijn er nog maar weinig klinische studies verricht met resveratrol die deze bevindingen kunnen bevestigen of ontkrachten. Dit artikel zal ingaan op humaan onderzoek verricht binnen ons onderzoeksteam naar de effecten van resveratrol in obesitas en diabetes mellitus type 2.

INLEIDING

Wereldwijd is er een grote toename in het aantal mensen dat leidt aan stofwisselingsziekten zoals obesitas en diabetes mellitus type 2, ook wel bekend als ouderdomsuikerziekte. In 2030 verwacht de Wereldgezondheidsorganisatie zelfs dat er 350 tot 400 miljoen mensen zullen lijden aan diabetes type 2 [1]. Deze enorme stijging kan voornamelijk toegeschreven worden aan het toenemend aantal mensen met obesitas. Verandering in levensstijl en voedingsgewoonten, zoals het consumeren van vette of energierijke voeding, is een van de belangrijkste factoren die bijdraagt aan dit (letterlijk) groeiend obesitasprobleem.

Verminderde insulinegevoeligheid leidt vaak tot de ontwikkeling van diabetes type 2. Insulineresistentie wordt gekenmerkt door overmatige vetopslag in andere organen dan het vetweefsel. Zo is bijvoorbeeld bij inactieve mensen ophoping van vet in skeletspieren en lever sterk geassocieerd met insulineresistentie [2]. Naast overmatige vetopslag wordt insulineresistentie ook gekenmerkt door inefficiënte verbranding van voedingsstoffen in de mitochondriën van de spieren. Meerdere onderzoeken hebben zowel in vivo [3, 4] als ex vivo [5-7] aangetoond dat een verminderde mitochondriële functie karakteristiek is voor patiënten met diabetes type 2 en ook voor hun familieleden zonder diabetes. Het is derhalve uitermate belangrijk om manieren te ontwikkelen die de verbrandingscapaciteit van mitochondriën in spieren verbeteren. Bewezen effectieve manieren om insulineresistentie en dus diabetes type 2 tegen te kunnen gaan, zijn bij uitstek sporten [8] en beperking van de energie-inname, oftewel calorierestrictie [9]. Alhoewel dit zeer effectieve strategieën zijn, voor zowel preventie als behandeling, vinden ze weinig positieve respons onder de samenleving omdat men over het algemeen moeite heeft met het naleven van dergelijke interventies. Om deze reden is de afgelopen jaren de zoektocht begonnen naar natuurlijke stoffen die de positieve gezondheidseffecten van calorierestrictie kunnen nabootsen en makkelijk als voedingssupplement kunnen worden geconsumeerd. De zogenaamde sirtuïnes (SIRT) vormen een veelbelovend moleculair doelwit voor het ontwikkelen van dergelijke voedingssupplementen.

SIRT1

SIRT vormen een groep cellulaire eiwitten (enzymen) die een belangrijke rol spelen in het reguleren van de energiestofwisseling. Verder staan SIRT centraal in de reactie van het lichaam op de productie van cellulaire reactieve zuurstofmetabolieten. SIRT zijn NAD⁺-afhankelijke deace-

tylasen, wat hun activiteit direct koppelt aan cellulaire energieniveaus [10], omdat door veranderingen in cellulaire energieniveaus de hoeveelheid NAD⁺ verandert. In zoogdieren komen zeven isovormen voor: SIRT1 tot SIRT7. SIRT1 wordt gezien als het belangrijkste molecuul voor de regulatie van mitochondriële ontwikkeling, energiehomeostase en insulinegevoeligheid [11]. Calorierestrictie en sporten zorgen onder andere voor activatie van SIRT1 [12], door verhoging van NAD⁺-niveaus in de cellen. Stoffen die SIRT1 direct of indirect kunnen activeren zouden ondersteuning kunnen bieden bij het bestrijden van stofwisselingsziekten. In 2003 ontdekten Howitz en collega's dat resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbeen) SIRT1 kan activeren [13]. Sindsdien is veel onderzoek verricht naar de potentie van resveratrol om gezondheid te kunnen verbeteren.

RESVERATROL

Resveratrol is een natuurlijk polyfenol dat in 1940 voor het eerst geïsoleerd werd uit de wortels van de *Veratrum grandiflorum* O. Loes [14]. De rijkste bron van resveratrol is de Japanse duizendknoop (*Polygonum cuspidatum*), een plant die gebruikt wordt in de traditionele Chinese en Japanse geneeskunde [15]. Kleine hoeveelheden resveratrol zitten ook in onder andere blauwe druiven, rode wijn, bramen en pinda's. Verscheidene studies met muizen die vet- of energierijke voeding kregen, laten positieve effecten zien van resveratrol, zoals verbeterde insulinegevoeligheid, afname van levervet, verbeterde mitochondriële functie en vermindering van ontsteking en reactieve zuurstofmetabolieten [16-19]. Helaas zijn er maar weinig klinische studies uitgevoerd naar effecten van resveratrol op de stofwisseling. Hierdoor blijven vele vragen onbeantwoord. Zo bestaat er tot op heden nog veel onenigheid over de vraag of alle resveratrolgeïnduceerde positieve gezondheidseffecten in muizen direct vertaalbaar zijn naar de humane situatie. Om deze en andere vragen te kunnen beantwoorden onderzoekt onze onderzoeksgroep de effecten van resveratrolsupplementen in mensen. Hieronder zal ingegaan worden op onderzoek van ons onderzoeksteam naar effecten van resveratrol bij obesitas en diabetes type 2.

RESVERATROL EN OBESITAS

Onze eerste humane studie naar effecten van resveratrol, uitgevoerd door Timmers en collega's, is afgerond in 2011 [20]. Elf obese (BMI \geq 30 kg/m²), maar verder gezonde mannen namen deel aan deze studie. De deelnemers doorliepen twee experimentele periodes van elk 30 dagen: (1) placebo, (2) 150 mg resveratrol per dag. De

onderzoekers en deelnemers waren geblindeerd voor de volgorde van de twee periodes. De deelnemers kregen de instructie gedurende de twee periodes geen producten te consumeren die resveratrol bevatten, zoals rode wijn, druiven en pinda's. Aan het eind van de 30 dagen verbleven de proefpersonen in een zogenaamde respiratiekamer. Gedurende 24 uur werden verscheidene componenten gemeten gerelateerd aan energieverbruik, zoals *diet induced thermogenesis* (de warmteproductie na een maaltijd), fysieke activiteit van de proefpersoon en rust- en slaapmetabolisme.

Dertig dagen inname van het resveratrolsupplement leidde tot een verlaging van het energieverbruik in rust. In situaties van caloriereductie vindt ook een dergelijke verlaging van het rustmetabolisme plaats, maar in tegenstelling tot caloriereductie bleef het lichaamsgewicht stabiel. Verder namen door resveratrol de nuchtere plasmaspiegels af van glucose en insuline. Deze insuline- en glucosewaarden geven door middel van het *homeostatic model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR) beperkte informatie over de insulinegevoeligheid van het gehele lichaam. De HOMA-index was in dit geval verbeterd, wat duidt op een verbeterde algehele insulinegevoeligheid door resveratrolinname. Ook zagen we een significante verlaging van de systolische bloeddruk met 5 mmHg. Aan het eind van de testperiodes werd ook een ³¹phosphorus MRS (³¹P-MRS)-scan uitgevoerd. Aan de hand van deze scan kan in vivo de mitochondriële functie worden bepaald door het meten van fosfocreatine voor, tijdens en na inspanning [4]. Uit deze scan kwamen geen significante verschillen naar voren tussen de resveratrol- en placeboconditie.

Om ook ex vivo mitochondriële verbrandingscapaciteit te kunnen meten en expressie van bepaalde genen gerelateerd aan mitochondriële functie en energiestofwisseling, werd een spierbiopt genomen uit de bovenbeenspier, de *Vastus lateralis*. De ex vivo gemeten functie van de mitochondriën in de skeletspier en de vetverbrandingscapaciteit van deze mitochondriën was significant verbeterd na 30 dagen inname van resveratrol. De verbeterde vetverbrandingscapaciteit van de mitochondriën in combinatie met andere positieve metabole veranderingen gezien in het bloedplasma, zoals lagere plasmawaarden van triglyceriden en glucose, komt overeen met effecten gezien in duursporters [8, 21]. Bovendien was de hoeveelheid vet in de lever, gemeten met ¹proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS), verlaagd in de resveratrolconditie. Duursport kan een dergelijke verlaging van levervet ook teweeg brengen [22].

De combinatie van deze resultaten leidde tot de hypothese dat resveratrol mogelijk er voor zorgt dat vet vrij wordt gemaakt uit perifere depots om vervolgens gebruikt te worden in de spieren. Ten slotte bevestigde de genexpressie-analyse, gemeten in het spierbiopt, bovenstaande bevindingen. Zo zagen we dat mitochondriële systemen gerelateerd aan ATP-productie en oxidatieve fosforylering gestimuleerd waren. Tegelijkertijd namen componenten gerelateerd aan ontsteking af na 30 dagen resveratrol. Vergelijking van onze genexpressie-analyses met die van muizenstudies, lieten zien dat resveratrol soortgelijke systemen activeert in mensen als in muizen [16, 17]. Daarnaast, ook in overeenstemming met resul-

taten uit knaagdierstudies, maten we een toename van SIRT1-eiwitniveaus in de skeletspier na resveratrolinname, wat aantoont dat de activiteit van SIRT1 inderdaad was toegenomen.

De gevonden resultaten leidden tot de conclusie dat de 30 dagen inname van het resveratrolsupplement veranderingen induceert in obese mannen die vergelijkbaar zijn met effecten van caloriereductie en/of duursport.

LOPEND EN TOEKOMSTIG ONDERZOEK

Momenteel zijn we bezig met een zelfde soort onderzoek, maar dan bij mannen met diabetes mellitus type 2. Ook in deze studie krijgen de deelnemers 30 dagen 150 mg resveratrol per dag en 30 dagen placebo. Er wordt in deze studie een extra test uitgevoerd om ook nauwkeurig de insulinegevoeligheid van het gehele lichaam te kunnen bepalen. Dit gebeurt door middel van de *hyperinsulinemic-euglycemic clamp*-techniek. Helaas zijn er van deze studie nog geen resultaten bekend. Daarnaast werken we aan het opstarten van een onderzoek naar de effecten van resveratrol bij pre-diabetici, mannen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van suikerziekte. Pre-diabetes is een conditie waarbij nuchter plasma glucose en HbA1c (een parameter voor de lange-termijn plasmagluco-sewaarde) verhoogd zijn, maar nog niet dusdanig dat gesproken kan worden van diabetes. Deze groep is met name interessant omdat ze een verslechterde metabole gezondheid hebben, maar nog geen medicatie gebruiken. Medicatiegebruik zou mogelijk de effecten van resveratrol kunnen overschaduwen.

Het identificeren van mensen met een verhoogd risico op diabetes voor onderzoek is minder gemakkelijk dan het identificeren van diabetespatiënten. Deze mensen weten namelijk in principe niet dat ze een verhoogd risico lopen. Voor ons onderzoek zullen we dan ook mannen voor een screening uitnodigen met directe familieleden (ouders, broers en/of zussen) met type 2 diabetes, die zelf geen diabetes hebben. Mensen met familieleden met diabetes hebben namelijk een 2 tot 6 keer zo hoog risico zelf ook diabetes te worden in vergelijking tot mensen zonder familiale geschiedenis van diabetes [23]. Daarnaast spelen BMI en leeftijd ook een belangrijke rol in het ontwikkelen van diabetes. Deze factoren zullen ook meegenomen worden als criteria om geselecteerd te kunnen worden. Bij de screening zal vervolgens bepaald worden of hun insuline gevoeligheid en glucose tolerantie daadwerkelijk verslechterd zijn door middel van een zogenaamde orale glucosetolerantietest en door het meten van HbA1c in het bloed.

CONCLUSIE

We hebben gezien dat 30 dagen resveratrol positieve effecten heeft op de stofwisseling in gezonde mannen met obesitas. Deze effecten lijken overeen te komen met effecten die gezien worden tijdens caloriereductie. De meeste waargenomen effecten van resveratrol waren weliswaar klein, maar wijzen wel in de richting van positieve metabole veranderingen. Meer klinisch onderzoek is echter nodig om te zien of de resultaten reproduceerbaar zijn en ook gevonden kunnen worden in andere groepen zoals mensen met diabetes type 2 of pre-diabetes. Daarnaast is onderzoek nodig waarin wordt gekeken naar de lange-termijneffecten van resveratrol en waarin de dosisafhan-

kelijkheid van resveratrol wordt bestudeerd. Pas als meer onderzoek is verricht kan een echte uitspraak gedaan worden over de potentie van resveratrol supplementen voor preventie en behandeling van stofwisselingsziekten. Ter conclusie: ondanks de positieve resultaten van ons onderzoeksteam is er eerst nog meer onderzoek nodig om te bevestigen dat resveratrol de metabole gezondheid van mensen kan verbeteren.

AUTEURSGEGEVENS

M. (Marlies) de Ligt werkt aan haar promotieonderzoek bij de afdeling Humane Biologie van de Universiteit Maastricht. Zij doet onderzoek naar de effecten van resveratrol op de energie in mensen met een verhoogd risico op diabetes. Emailadres voor correspondentie: marlies.deligt@maastrichtuniversity.nl. Prof. dr. P. (Patrick) Schrauwen is professor aan de Universiteit van Maastricht met als leerstoel metabole aspecten van diabetes mellitus type 2. Hij doet al jaren onderzoek naar metabole ziekten zoals diabetes. Dr. S. (Silvie) Timmers is werkzaam als postdoc bij de afdeling Humane Biologie aan de Universiteit van Maastricht. Ze heeft tijdens haar promotieonderzoek de effecten van resveratrol onderzocht op de metabole gezondheid van mensen met obesitas. Momenteel doet ze onderzoek naar de effecten van resveratrol in mensen met diabetes type 2.

REFERENTIES

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(5):1047-53.
2. McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51(1):7-18.
3. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;350(7):664-71.
4. Schrauwen-Hinderling VB, Kooi ME, Hesselink MK, Jensen JA, Backes WH, Van Echteld CJ, Van Engelshoven JM, Mensink M, Schrauwen P. Impaired in vivo mitochondrial function but similar intramyocellular lipid content in patients with type 2 diabetes mellitus and BMI-matched control subjects. *Diabetologia* 2007;50(1):113-20.
5. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006;444(7121):840-6.
6. Morino K, Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Frattini J, Shatzkes N, Neschen S, White MF, Bilz S, Sono S, Pypaert M, Shulman GI. Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents. *J Clin Invest* 2005;115(12):3587-93.
7. Phielix E, Schrauwen-Hinderling VB, Mensink M, Lenaers E, Meex R, Hoeks J, Kooi ME, Moonen-Kornips E, Sels JP, Hesselink MK, Schrauwen P. Lower intrinsic ADP-stimulated mitochondrial respiration underlies in vivo mitochondrial dysfunction in muscle of male type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008;57(11):2943-9.
8. Meex RC, Schrauwen-Hinderling VB, Moonen-Kornips E, Schaart G, Mensink M, Phielix E, Van de Weijer T, Sels JP, Schrauwen P, Hesselink MK. Restoration of muscle mitochondrial function and metabolic flexibility in type 2 diabetes by exercise training is paralleled by increased myocellular fat storage and improved insulin sensitivity. *Diabetes* 2010;59(3):572-9.
9. Civitarese AE, Carling S, Heilbronn LK, Hulver MH, Ukropcova B, Deutsch WA, Smith SR, Ravussin E, Team CP. Calorie restriction increases muscle mitochondrial biogenesis in healthy humans. *PLoS Med* 2007;4(3):e76.
10. Sauve AA, Wolberger C, Schramm VL, Boeke JD. The biochemistry of sirtuins. *Annu Rev Biochem* 2006;75:435-65.
11. Rodgers JT, Lerin C, Gerhart-Hines Z, Puigserver P. Metabolic adaptations through the PGC-1 alpha and SIRT1 pathways. *FEBS Lett* 2008;582(1):46-53.
12. Ruderman NB, Xu XJ, Nelson L, Cacicedo JM, Saha AK, Lan F, Ido Y. AMPK and SIRT1: a long-standing partnership? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;298(4):751-60.
13. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, Zipkin RE, Chung P, Kisielewski A, Zhang LL, Scherer B, Sinclair DA. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 2003;425(6954):191-6.
14. Takaoka MJ. Of the phenolic substances of white hellebore (*Veratrum grandiflorum* Loes. fil.). *J Faculty Sci Hokkaido Imperial University* 1940;3:1-16.
15. Nonomura S, Kanagawa H, Makimoto A. Chemical Constituents of Polygonaceous Plants. I. Studies on the Components of Ko-J O-Kon. (*Polygonum Cuspidatum* Sieb. Et Zucc.). *Yakugaku Zasshi* 1963;83:988-90.
16. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, Prabhu VV, Allard JS, Lopez-Lluch G, Lewis K, Pistell PJ, Poosala S, Becker KG, Boss O, Gwinn D, Wang M, Ramaswamy S, Fishbein KW, Spencer RG, Lakatta EG, Le Couteur D, Shaw RJ, Navas P, Puigserver P, Ingram DK, de Cabo R, Sinclair DA. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006;444(7117):337-42.
17. JS, Lopez-Lluch G, Lewis K, Pistell PJ, Poosala S, Becker KG, Boss O, Gwinn D, Wang M, Ramaswamy S, Fishbein KW, Spencer RG, Lakatta EG, Le Couteur D, Shaw RJ, Navas P, Puigserver P, Ingram DK, de Cabo R, Sinclair DA. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006;444(7117):337-42.
18. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, Messadeq N, Milne J, Lambert P, Elliott P, Geny B, Laakso M, Puigserver P, Auwerx J. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell* 2006;127(6):1109-22.
19. Sun C, Zhang F, Ge X, Yan T, Chen X, Shi X, Zhai Q. SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B. *Cell Metab* 2007;6(4):307-19.
20. Um JH, Park SJ, Kang H, Yang S, Foretz M, McBurney MW, Kim MK, Viollet B, Chung JH. AMP-activated protein kinase-deficient mice are resistant to the metabolic effects of resveratrol. *Diabetes* 2010;59(3):554-63.
21. Timmers S, Konings E, Bilet L, Houtkooper RH, Van de Weijer T, Goossens GH, Hoeks J, Van der Krieken S, Ryu D, Kersten S, Moonen-Kornips E, Hesselink MK, Kunz I, Schrauwen-Hinderling VB, Blaak EE, Auwerx J, Schrauwen P. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab* 2011;14(5):612-22.
22. Dube JJ, Amati F, Stefanovic-Racic M, Toledo FG, Sauers SE, Goodpaster BH. Exercise-induced alterations in intramyocellular lipids and insulin resistance: the athlete's paradox revisited. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;294(5):882-8.
23. Kantartzis K, Thamer C, Peter A, Machann J, Schick F, Schraml C, Konigsrainer A, Konigsrainer I, Krober S, Niess A, Fritsche A, Haring HU, Stefan N. High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2009;58(9):1281-8.
24. Harrison TA, Hindorff LA, Kim H, Wines RC, Bowen DJ, McGrath BB, Edwards KL. Family history of diabetes as a potential public health tool. *Am J Prev Med* 2003;24(2):152-9.

Verslag van de NVF-diabeteswerkconferentie

A.G.M. van Asseldonk

Op 28 november 2013 hield de NVF, aansluitend aan haar ledenvergadering in Bunnik, een werkconferentie. Vragen die centraal stonden waren: hoe ziet de diabeteszorg in de toekomst er uit; wat kunnen wij als sector bijdragen aan de oplossing van dit naar verwachting heel groot wordend gezondheidsprobleem en hoe geven we onze bijdragen vorm? Er werden vier inleidingen gehouden en er was volop gelegenheid tot discussie. Het NVF-bestuur hoopt dat deze bijeenkomst bijdraagt aan toekomstige innovaties en samenwerkingsverbanden op dit gebied.

DIABETESZORG IN 2020: DE PARTICIPERENDE CLIËNT

Gerdie van Asseldonk, diëtist met veel ervaring in diverse diabetesgremia, werkt momenteel op de afdeling implementatie van ZonMw. Zij verzorgde de aftrap van de conferentie met een schets van de omvang van de problematiek en de focus in de reguliere aanpak van de diabeteszorg. Op de werelddiabetesdag 14 november 2013 werd door de Diabetesvereniging actie gevoerd om de groeiende problematiek onder de aandacht te brengen. Bij een steekproef in 2009 bleek een kwart van de patiënten zich niet bewust te zijn van zijn/haar aandoening. In 2011 waren er ruim 834.000 patiënten en per jaar komen er ruim 50.000 bij. Naar verwachting neemt de prevalentie in de jaren 2011-2030 met circa een derde toe. Hiervan is 90% diabetes type 2, de zogenaamde ouderdomsdiabetes, die echter ook steeds vaker bij kinderen en adolescenten voorkomt. Met name de complicaties hiervan (zoals hart- en vaataandoeningen) zullen de maatschappij zeer veel gaan kosten. Preventie door middel van onder andere lifestyle-interventies is dus belangrijk, maar deze kunnen de groei slechts beperkt temperen [1].

De huidige beleidsperiode van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft als thema *Van systemen naar mensen* en kenmerkt zich onder meer door stimuleren van zelfredzaamheid en versoering van de zorg [2]. Er wordt gewerkt met een zorgstandaard. Deze beschrijft vanuit het patiëntenperspectief waar kwalitatief goede zorg aan moet voldoen, niet alleen voor de inhoud van de zorg maar ook voor de organisatie ervan en de ondersteuning van zelfmanagement. Zorggroepen en zorgaanbieders stellen op basis van de standaard hun zorgprogramma vast en voor elke patiënt wordt een individueel zorgplan opgemaakt [3]. Over strategieën die zorgverleners kunnen helpen bij het bieden van zelfmanagementondersteuning (zmo) is nog weinig bekend.

Het model dat het zorgcontinuüm van zmo voor diabetes in vier fasen indeelt, biedt inzicht om ontwikkeling ervan mogelijk te maken (zie figuur 1). De rol van de behandelaar wordt eerder een coachende. E-health kan hierbij een belangrijke rol gaan spelen. De kenmerken van patiënten zijn vooral overgewicht (39%), hoge bloeddruk (38%), een hoog cholesterolgehalte (32%), voet-(31%) en oogaandoeningen (26%) en 42% van de mannen heeft erectiestoornissen [5]. Er is nog veel werk aan de winkel, veel patiënten voelen zich nog niet zelfredzaam of hebben nog geen individueel zorgplan.

Figure 1: continuum strategies to support selfmanagement



Figuur 1: continuüm aan strategieën voor zelfmanagement (overgenomen uit [4])

DIABETESZORG EN VOEDINGSSUPPLETIE: CURCUMIN EN VITAMINE K2 ALS VOORBEELDEN

Kiauw de Munck-Khoe, apotheker, is naast bestuurslid van de NVF tevens werkzaam als wetenschappelijk medewerker bij Springfield Nutraceuticals. Zij besprak de kenmerken van prediabetes (tabel 1). In dit stadium kan er al een verlies van 30-40% zijn van beta-cellen in de pancreas (insulineproducerende cellen) en 40-50% van de mensen met prediabetes krijgt uiteindelijk diabetes [6]. Omdat in de prediabetische fase de inzet van voedingssupplementen goed past bij de gewenste lifestyle-interventies, loont het de moeite eens te kijken of hiermee gezondheidswinst te behalen is. Om de ontwikkeling van diabetes te voorkomen of de complicaties daarvan, is het belangrijk de voedingsstatus van chroom, magnesium, zink, de vitamines B6, K en D en co-enzym Q10 in de gaten te houden.

Daarnaast zijn er de laatste jaren diverse onderzoeken geweest met onder meer curcumin en vitamine K2, die veelbelovend lijken ter preventie van diabetes of bij mensen met prediabetes. In een universitair medisch centrum in Thailand werd in een gerandomiseerde studie aan 237 personen met prediabetes naast andere lifestylemaatregelen driemaal daags 500 mg curcumin uit een gestandaardiseerd geelwortelextract of placebo toegediend [7]. De negen maanden durende studie werd door 201 deelnemers voltooid. In de verumgroep kreeg niemand diabetes, in de placebogroep 19 personen (16,4%). Daarnaast normaliseerden de waarden voor de nuchtere glucosespiegel, de glucosetolerantie en HbA1c-gehalten in de curcumingroep, niet in de placebogroep. De insulineresistentie nam af, de beta-celfunctie verbeterde en het lichaamsgewicht en de buikomtrek namen af.

Vitamine K2 is niet alleen vanwege een remmend effect op hart- en vaatziekten – zoals eerder in dit tijdschrift besproken [8] – van belang voor patiënten met diabetes, maar blijkt tevens het risico op de ontwikkeling van diabetes te verminderen. Een Nederlands cohort-onderzoek laat een lineaire dosis-responsrelatie zien in de afname van het risico op diabetes. Bij elke 10 µg inname van vitamine K2 was er een vermindering van 7% van het risico op diabetes. De gemiddelde inname van vitamine K2 was in deze studie 31 µg per dag, hetgeen neerkomt op 21% risicoreductie [9]. Voor een relevante remming van verkalking van bloedvaten zou men minstens 45 µg vitamine K2 per dag nodig hebben [8]. Bij deze hoeveelheid is dan het risico op diabetes met 30% verlaagd. In Nederland is nog geen aanbevolen dagelijkse hoeveelheid vastgesteld voor vitamine K2, maar onderzoekers aan de Universiteit Maastricht suggereren dat minimaal 45 µg vitamine K2 per dag voorlopig een goede aanbeveling zou zijn.

De Munck-Khoe schetste als toekomstbeeld een actievere screening op prediabetes en een standaard screening op voedingstekorten en tevens een actievere interventie met voedingssupplementen en/of fytotherapeutica. Naast de hierboven besproken middelen zijn interessante resultaten behaald met onder meer Amerikaanse ginseng, *Coccoloba indica*, *Gymnema sylvestre*, *Momordica charantia*, *Ipomoea batatas*, *Opuntia* spp, biergist, groene thee, fenegriek en mariadistel [10, 11]. Als pluspunten van de bijdragen vanuit deze sector zijn te beschouwen: een veilige behandeling van het 'kostbare' traject van prediabetes; door beter maatwerk een betere kans van slagen bieden; de omkeerbaarheid van een verstoorde glucose-homeostase (deels) haalbaar maken en kostenbesparend werken.

MULTIDISCIPLINAIRE ONDERZOEKEN NAAR TEELT, KWALITEIT EN EFFECTIVITEIT VAN EEN AYURVEDISCH COMPLEX KRUIDENMIDDEL BIJ DIABETES: DE LANGE WEG VAN VOEDINGS- NAAR GENEESMIDDEL
Cornelis Peters, Ayurveda-geneeskundige en directeur van het Europa Ayurveda Centrum in Witharen, besprak zijn betrokkenheid bij het onderzoeksproject, waarbij *Plant Research International* (Wageningen Universiteit en Researchcentrum, WUR), Humane Voeding (WUR), het Canisius Wilhelmina Ziekenhuis (Nijmegen) en het analysebedrijf Europroxima een recept van dit centrum onderzoeken op kwaliteit, veiligheid en effectiviteit bij diabetes 2-patiënten.

De Ayurveda is een Indiase geneeswijze die in Europa al vele jaren wordt toegepast. Er is echter vanuit de Europese Geneesmiddelen Autoriteit EMA geen ondersteuning in de vorm van monografieën voor traditionele kruidengeneesmiddelen uit India, zoals die wel bestaat voor Europese kruiden. Uitzonderingen vormen enkele planten met een beperkte indicatie (zoals *Curcuma* voor indigestie). Toch zijn betrokken partijen van plan een complexe kruidenformule, die nu als voedingssupplement gebruikt wordt en een uitstekend effect heeft bij de patiënten van het Ayurvedacentrum, de status van kruidengeneesmiddel te bezorgen. Dat dit een lange en moeizame weg zal zijn, hoeft geen betoog. Door een meerjarige samenwerking met WUR lijkt deze ambitie nu beter bereikbaar te worden.

In het Ayurvedacentrum, waarvan de aanwezigen door de vele dia's een kleurrijke indruk kregen, worden zo veel mogelijk alle planten geteeld die in de therapie gebruikt worden. Daarbij worden specifieke Vedische teelttechnieken gebruikt die nog weinig bekend of onderzocht zijn in Europa. Verschillende bijdragen van dieren, zoals van de koe niet alleen de mest maar ook boter, melk, urine en yoghurt in een bepaalde verhouding hebben een rol bij de plantenteelt. Vanuit het publiek werd de vraag gesteld of de ontwikkeling van een dergelijk middel, dat zonder omschrijving van de persoonspecifieke constitutie wordt onderzocht, niet in tegenspraak is met de Ayurvedische principes. Peters gaf aan dat dit middel zo is samengesteld dat het bij alle constituties wel iets zal doen, maar dat in de therapeutische setting zeker een persoonspecifieke aanpassing op zijn plaats is.

PERSOONSSPECIEKE TRADITIONELE CHINESE GENEESKUNDIGE (TCG) DIAGNOSES IN RELATIE TOT DIEET EN GEBRUIK VAN KRUIDEN DOOR DIABETICI.

Herman van Wietmarschen, systeembiooloog, werkt bij TNO met professor Van der Greef en dr. Wang aan de validering van persoonspecifieke kruidenprescripties uit de TCG. Op dit moment is hij betrokken bij een groot onderzoek van TNO en een academisch ziekenhuis naar het effect van dieet op diabetes 2 patiënten. Van Wietmarschen benadrukte dat de diagnose de sleutel vormt tot de persoonspecifieke behandeling. Wat is de winst indien een uniforme behandeling wordt vervangen door twee typen behandelingen die passen bij twee subgroepen? In de TCG wordt gesproken over 'Qi-Yin tekort met vocht en stagnatie' maar kun je dit ook relateren aan wetenschappelijke meetresultaten? Om dit te onderzoeken is een indeling van patiënten gerealiseerd in twee groepen aan de hand van de TCG-diagnose. Dit bleek een herhaalbaar en objectiveerbaar proces. De als zodanig gekarakteriseerde patiënten hadden ook andere metaboliëten in de urine [12].

Er zijn bij TNO onderzoeken gedaan naar antidiabeteseffecten van ginseng. De leeftijd van de gebruikte ginsengwortels had een grote invloed op de werkzame stoffen die in de wortel werden aangetroffen en zo ook had een extract van een wortel van een zes jaar oude ginsengplant in een proef met ratten met diabetes een veel groter effect dan preparaten van jongere planten [13]. Van Wietmarschen besprak een nog lopende klinische studie in samenwerking met een academisch ziekenhuis waarbij het effect van een dieet op het gewicht van proefpersonen onder meer wordt gerelateerd aan de TCG-diagnose. In een andere studie wordt het effect onderzocht van de *Rehmannia Six Formula* (R6), een traditionele TCG-formule bestaande uit radix *Rehmannia glutinosa* Libosch (*Shu Di Huang*), rhizoma *Dioscorea opposita* Thunb. (*Shan Yao*), fructus *Corni officinalis*, Sieb. et Zucc. (*Shan Zhu Yu*), sclerotium *Poriae cocos* (Schw.) Wolf (*Fu Ling*), rhizoma *Alisma orientalis* (Sam) Juzep. (*Ze Xie*) en cortex radices *Moutan suffruticosa* Andr. (*Dan Pi*). Dit middel wordt veel gebruikt om Yin-deficiënties te herstellen. Door de inzet van dit middel werd het lipidenprofiel van de patiënten duidelijk gunstiger. Het verloop van de therapie werd ook gevolgd door enkele TCG-diagnostici. Daarbij bleek dat in acht weken de Qi-deficiëntie van 6 naar 4 en de Yin-deficiëntie van 5 naar 2

afnam. Eerst nam de *Yin*-deficiëntie af, en als dat niet of minder speelde bij die patiënten, ging de *Qi*-deficiëntie weg. Het verschil in respons op de therapie tussen deze beide patiëntengroepen was zichtbaar in diverse symptomen en chemische parameters [14].

TOEKOMSTBEELDEN

Tijdens de bijeenkomst werd via een bijdrage van Ellen Willemse van de Stichting Toekomstbeeld der Techniek (STT) via een prikkelend scenario een mogelijk toekomstbeeld geschetst. Dit lokte veel reacties uit. Ook op de lezingen volgde een levendige forumdiscussie, die evenals alle presentaties door dr. Marij Schüsler-van Hees (NVF-bestuur) in goede banen werd geleid. De toekomst lijkt te zijn aan de persoonsspecifieke benaderingen. Er is echter nog veel (onderzoeks)werk te verzetten voordat de traditionele praktijk op dit punt voldoende onderbouwd is om met inzet van moderne wetenschappelijke technieken praktische vooruitgang te kunnen boeken. Het was boeiend om te zien hoe hier op verschillende plaatsen in Nederland aan wordt gewerkt.

AUTEURSGEGEVENS:

Drs. A.G.M. (Tedje) van Asseldonk is bioloog, lid van de redactie van dit tijdschrift en hoofd van het NVF-bureau. Reacties naar nvf@fyto.nl.

REFERENTIES

1. Baan CA. Diabetes tot 2025, RIVM rapport 260322004, 2004 en RIVM: Kosteneffectiviteit van preventie (<http://kosteneffectiviteit-preventie.rivm.nl/interventies/endocriene-ziekten-en-voedings-en-stofwisselingsziekten-en-immuniteitsstoornissen/diabetes-mellitus/>).
2. Voorbeelden zijn: Nationaal Actieprogramma Diabetes – NAD, 2009-2013 gecoördineerd door de Nederlandse Diabetes Federatie; het Landelijk Actieprogramma Zelfmanagement 2008-2012, gecoördineerd door NPCF-CBO-patiëntenorganisaties; en de programma's van ZonMw Diabetes Ketenzorg 2005-2010 en Disease Management Chronische Ziekten 2007-2012.
3. www.ndfzorgstandaard.nl/ en <http://www.actieprogrammadiabetes.nl/>
4. Silva DD. Evidence: helping people to help themselves. A review of the evidence considering whether it is worthwhile to support selfmanagement. London: The Health Foundation, 2011.
5. Diabetes Vereniging Nederland en Nationaal Actieprogramma Diabetes. Diabetes Zorg Monitor 2012, 2013 (www.dvn.nl/files/site/12.19.%20DVN.%20Diabeteszorgonderzoek%20rapportage%20TOTAAL.pdf)
6. DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Preservation of beta-cell function: the key to diabetes prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(8):2354-66.
7. Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechapudiporn R, Phisalaphong C, Jirawatnotai S. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35(11):2121-7.
8. Vermeer C, Theuvsen E. Het belang van vitamine K2 voor de preventie van hart- en vaatziekten. *Ned Tijdschr Fytoth* 2012;25(3):13-5.
9. Beulens JWJ, Van der A DL, Grobbee DE, Sluijs I, Spijkerman AMW, Van der Schouw YT. Dietary phyloquinone and menaquinone intakes and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1699-1705.
10. Suksomboon N, Poolsup N, Boonkaew S, Suthisang CC. Meta-analysis of the effect of herbal supplements on glycemic control in Type 2 diabetes. *Journal of Ethnopharmacology* 2011;137:1328-33.
11. Yeh GY, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ, Phillips RS. Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1277-94.
12. Wei H, Pasman W, Rubingh C, Wopereis S, Tienstra M, Schroen J, Wang M, Verheij E, Van de Greef J. Urine metabolomics combined with the personalized diagnosis guided by Chinese medicine reveals subtypes of pre-diabetes. *Molecular BioSystems* 2012;8(5):1482-91.
13. Hu C, Wei H, Kong H, Bouwman J, Gonzalez, Covarrubias V, Van der Heijden R, Reijmers TH, Bao X, Verheij ER, Hankemeier T, Xu G, Van der Greef J, Wang M. Linking biological activity with herbal constituents by systems biology-based approaches: effects of Panax ginseng in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Molecular BioSystems* 2011;7(11):3094-103.
14. Wietmarschen HA, Van der Greef J, Schroen Y, Wang M. Evaluation of symptom, clinical chemistry and metabolomics profiles during Rehmannia Six Formula (R6) treatment: An integrated and personalized data analysis approach. *J Ethnopharmacol* 2013;150(3):851-9.

Promotie van Yuntao Dai in Leiden: de NADES-extractiemethode

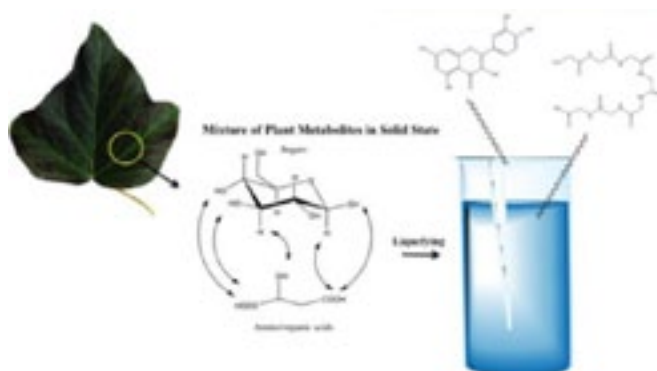
A.G.M. van Asseldonk, R. Verpoorte

Op 24 september 2013 verdedigde de Chinese promovenda Yuntao Dai haar proefschrift [1] in Leiden. De promotie kreeg direct veel aandacht in de media; zo wijdde de NRC er een hele pagina aan in de wetenschappelijke bijlage. De verwachtingen rond de introductie van de nieuwe extractiemethode NADES (Natural Deep Eutectic Solvents) in de wereld van de voedingssupplementen en de kruidengeneesmiddelen zijn hoog gespannen. Uiteindelijk moeten deze extracten zich nog wel in de praktijk bewijzen.

Diep eutectische oplosmiddelen (DES) en ionische vloeistoffen (ILs) worden nu al industrieel veel toegepast. Ze gelden als milieuvriendelijk omdat ze vrijwel niet verdampen. Maar de samenstelling is vaak op imidazolium gebaseerd en dat is vrij giftig. Alhoewel dit wordt teruggewonnen en hergebruikt is dit toch minder wenselijk voor toepassingen in de gezondheids- of medische sfeer. De Universiteit Leiden heeft een patent geregistreerd voor een methode om dezelfde technische

eigenschappen te realiseren met in cellen voorkomende stoffen. Er is veel belangstelling vanuit de industrie getoond om deze techniek toe te passen. Het ging de Leidse vakgroep Natural Products Laboratory om de ontwikkeling van goedkope en onschadelijke groene oplosmiddelen met een lage viscositeit en de mogelijkheid om deze toe te passen in gezondheid-gerelateerde werkvelden. De term NADES wordt voor zowel natuurlijke ILs als DES gebruikt.

NADES zijn vloeistoffen die bestaan uit moleculen die zijn samengesteld uit veel voorkomende primaire metabolieten (bijvoorbeeld organische zuren zoals citroenzuur en appelzuur, aminozuren zoals proline en alanine, organische basen zoals choline en betaine en suikers) in een specifieke molaire verhouding en, in sommige gevallen, water. Mengsels van dergelijke stoffen vervloeien bij kamertemperatuur of kunnen vloeibaar gemaakt worden door te verwarmen bij een relatief lage temperatuur (50 °C) en ze blijven dan vloeibaar tot temperaturen ver beneden 0 °C. Zij kunnen zowel lipofiele als hydrofiele stoffen in oplossing brengen terwijl bij de huidige extractiemethoden een keuze wordt gemaakt voor één van de twee. De nieuwe extractiemogelijkheid kan dus leiden tot een betere benutting van het volledige spectrum aan werkzame inhoudsstoffen in een plant. De procedure is daarbij goedkoop, zowel qua samenstellende delen als qua verbruik aan verwarmingsapparatuur, en kan dus al op kleine schaal economisch interessant zijn.



Figuur 1: NADES-principe (uit [2])

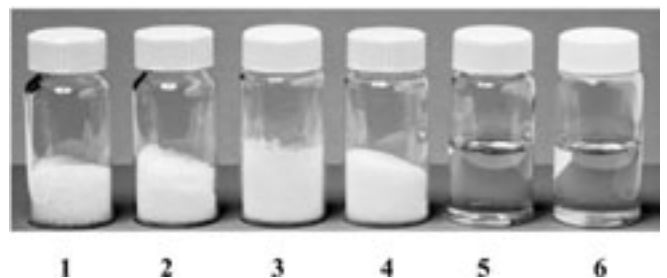
Bij het meten van het metabooloom van planten, dierlijke materialen en micro-organismen vonden de Leidse onderzoekers steeds grote hoeveelheden van genoemde moleculen terug. Veel grotere hoeveelheden dan op grond van het normale metabolisme verklaard kan worden. Ook werden er bepaalde molaire verhoudingen tussen deze stoffen gevonden. Dat leidde tot de hypothese dat overal in de natuur ionische vloeistoffen en diep eutectische mengsels voorkomen.

Het eerste experiment, zo'n zeven jaar geleden, met appelzuur en cholinechloride was meteen raak: in 1:1 molaire verhouding geeft dat een bij kamertemperatuur vloeibare ionische vloeistof. Vervolgens werden vele andere combinaties geprobeerd en werden ook de diep eutectische mengsels ontdekt, zoals sucrose-glucose-fructose (1:1:1 molaire ratio). De aanwezigheid van zo'n bijzondere matrix in de plantencel kan verklaren waarom plantenwortels, ook als de vorst in de grond zit, vrijwel nooit bevroren en wintergroene planten ook bovengronds niet bevroren. Ook geeft deze matrix bescherming tegen uitdroging van een cactus, een resurrectieplant of een zaad [3]. Zo verdampen de kleverige druppels op de zonnedauwblaadjes nooit, al is het nog zo heet.

Nectar is een ander voorbeeld van een NADES waarin ook water voorkomt, maar zelfs als dat verdampt blijft de NADES eeuwig vloeibaar met een dampspanning die ongeveer nul is. Ook enzymen die bijvoorbeeld hun werk

doen als een plant na een koude winter gaat kiemen, zijn tijdens de hevige vorstperiode ingebed in deze matrix. In een zaad liggen enzymen waarschijnlijk opgeslagen in een NADES waarna deze, bij verdunning met water, worden geactiveerd en de kieming op gang komt. Het zaad dat na 30.000 jaar in de permafrost gelegen te hebben vervolgens gewoon ontkiemt is een mooi voorbeeld van de betekenis van NADES in de natuur. De NADES worden dan ook door de Leidse onderzoekers [3] voorgesteld als een derde vloeibare fase in alle levende cellen. Dat medium kan allerlei zaken verklaren, zoals bovengenoemde overleving onder extreme omstandigheden, maar ook hoe water-onoplosbare stoffen zoals taxol of cellulose gemaakt kunnen worden in een vloeistof. De publicatie [3] die dit beschrijft werd door de *Faculty of 1000* (F1000) in 2011 geplaatst binnen de 2% belangrijkste publicaties op het gebied van de biologische en medische wetenschappen.

De Universiteit Leiden ontdekte het principe achter de opbouw van deze matrix en documenteerde diverse methoden om deze visceuze vloeistoffen zelf samen te stellen op basis van natuurlijke (uiterst mens- en milieuvriendelijke) stoffen, die kunnen worden gebruikt om vanuit planten specifieke gewenste componenten te extraheren of stoffen – inclusief macromoleculen – in oplossing te brengen. Deze vinding is neergelegd in een wereldwijd patent dat de basis vormt voor het ontwikkelen van verschillende toepassingen. Het proefschrift van Dai betreft met name het verder ontwikkelen van de NADES en de toepassingen ervan.



Figuur 2: Voorbeelden van natuurlijke eutectische vloeistoffen. 1: sucrose; 2: fructose; 3: glucose; 4: appelzuur; 5: sucrose en fructose en glucose (1:1:1 molaire); 6: sucrose en appelzuur (1:1 molaire) (naar [3])

Meer dan 100 NADES-combinaties zijn gevonden en deze kunnen worden onderverdeeld in vijf groepen:

- ionische vloeistoffen gevormd uit een organisch zuur en een organische base;
- NADES gebaseerd op polyalcoholen zoals suikers;
- NADES gebaseerd op polyalcoholen zoals suikers met basen;
- NADES gebaseerd op polyalcoholen zoals suikers met zuren;
- NADES gebaseerd op polyalcoholen zoals suikers met aminozuren.

Deze NADES zijn eenvoudig te bereiden door een mengsel van de verbindingen te roeren bij een temperatuur van 50 °C. Uit de fysische eigenschappen van typische NADES bleek dat NADES een dichtheid hebben die groter is dan water. Daarnaast beschikken ze over een hoge viscositeit en een hoge thermische stabiliteit. Ze blijven vloeibaar tot ver onder 0 °C. Ze hebben een polariteitsbereik van meer polair dan water tot gelijk aan methanol. Qua

toepassingen bleken NADES een uitstekend oplosmiddel voor een breed scala van natuurlijke producten met een lage tot gemiddelde polariteit die niet of slecht oplosbaar zijn in water. Macromoleculen zoals DNA, eiwitten en polysacchariden zijn ook goed oplosbaar in NADES. Bij het extraheren van stoffen uit planten spelen waterstofbruggen en ionische aantrekking een belangrijke rol. Van de NADES is vastgesteld dat als ze verdund worden met water, de waterstofbruggen sterk veranderen en de elektrische geleidbaarheid sterk (tot wel 100 keer de uitgangswaarde) wordt verhoogd. Dit beïnvloedt ook de oplosbaarheid van sommige chemische verbindingen. Al deze effecten van water op de structuur en eigenschappen van NADES bieden een basis voor het moduleren van NADES voor specifieke toepassingen. Dai heeft ook gekeken naar het stabiliserend vermogen van NADES. Hiervoor werd het instabiele pigment carthamin als model gebruikt. In NADES die op suiker gebaseerd zijn, werd een hogere stabiliteit van carthamin waargenomen dan in water of 40% ethanoloplossing. Dit geldt voor alle geteste omstandigheden zoals hoge temperatuur, blootstelling aan licht, en bewaartijd.

Het hoge stabiliserend vermogen van NADES wordt toegeschreven aan de waterstofbruginteracties tussen opgeloste stoffen en NADES-moleculen. Hierdoor wordt de beweging van opgeloste stoffen beperkt, waardoor contact met zuurstof uit de lucht boven de vloeistof wordt beperkt. Daarnaast wordt de afbraaksnelheid van opgeloste stoffen nog gereduceerd door de lage oplosbaarheid van zuurstof in NADES. Dit stabiliserend vermogen van NADES wordt groter naarmate de viscositeit toeneemt en kleiner naarmate het watergehalte toeneemt. Er zijn in het laboratorium voorbeelden te zien van frisse plantenweefsels (bloembladeren) na een lange bewaartijd, hetgeen geheel zonder giftige stoffen is bereikt. Op suiker gebaseerde NADES met een hoge viscositeit zijn bijzonder efficiënt voor het stabiliseren van fenolische verbindingen. Dai heeft experimenten gedaan met anthocyanen uit de bloembladeren van *Catharanthus roseus* (roze maagdenpalm) om dit nader te onderzoeken. De verschillende extracten werden gekarakteriseerd door *reversed phase HPLC* (*high pressure liquid chromatography*). Hierbij is het wel nodig om de visceuze vloeistoffen met water te verdunnen (1:1) om ze injecteerbaar te maken. Om de extractie van fenolen met NADES te vergelijken met conventionele oplosmiddelen, koos de promovenda saffloer (*Carthamus tinctorius*) als modelplant omdat hierin aromatische pigmenten zitten die een breed scala van polariteiten vertonen, zoals de polaire fenolische verbindingen *hydroxysafflor yellow A* (HSYA), cartormin en de minder polaire verbindingen carthamin en tri-p-coumaroyl spermidinen [4].

Extracten met acht NADES en met water en ethanol werden geanalyseerd met HPLC-UV. NADES gaven een hogere opbrengst en breder spectrum van zowel polaire als minder polaire verbindingen dan de conventionele oplosmiddelen. De extractieopbrengst van fenolische verbindingen werd sterk beïnvloed door het watergehalte in NADES. Onder geoptimaliseerde omstandigheden werden met sommige NADES hogere opbrengsten verkregen dan met water voor polaire verbindingen en hogere opbrengsten dan met ethanol voor minder polaire verbindingen. Met Diaion hars (HP-20) werden de meeste

fenolische verbindingen terug gewonnen uit de NADES, met een rendement van 75-97%.

Tot slot besteedde Dai aandacht aan de mogelijke rol die natuurlijk voorkomende NADES in de plant zouden kunnen spelen. Een relatief hogere hoeveelheid van de samenstellende ingrediënten van NADES komt voor in droog mos in vergelijking met vers mos en in het episperm van gerst in vergelijking met het embryo. Een hoog gehalte aan suikers, polyolen of glycine-betaïne is te vinden in plantenexcreties zoals nectar, esdoornsiroop of de druppels op de zonnedauw.

NADES vertonen naast een soortgelijke samenstelling dezelfde fysisch-chemische eigenschappen zoals gevonden worden in het cytoplasma van planten. Dit vormt een mogelijk bewijs voor het bestaan van NADES in planten. NADES vertonen daarnaast een vergelijkbare hygroscopiciteit als plantaardige materialen, wat een water-aanpassingsrol van NADES in planten suggereert. Het mengen van NADES en water resulteert in vloeistoffen met verschillende samenstellingen en eigenschappen, die goede oplosmiddelen zijn om metabolieten van diverse polariteiten te extraheren uit planten. Bovendien kunnen NADES zich rond membranen ophopen en ze daardoor stabiliseren, zoals blijkt uit experimenten met liposomen. Verdere studies naar de biologische rol van NADES in cellen en organismen zullen mogelijk ons beeld van de celfysiologie, evenals van de fysiologie van hele organismen compleet veranderen. Zo is bijvoorbeeld voor veel planten de resistentie tegen droogte en koude uitgebreid gerapporteerd. Hierbij zijn metabolieten betrokken die de bouwstenen van NADES vormen. Zo krijgen we nu misschien een andere kijk op de ouderwetse (hoest)stropen, waarin suiker mogelijk een belangrijke rol speelt in het extraheren van stoffen uit de medicinale planten. Suiker is tenslotte een uitstekend oplosmiddel.

AUTEURSgegevens:

Drs. A.G.M. (Tedje) van Asseldonk is hoofd van het NVF-bureau en lid van de redactie van dit tijdschrift. E-mail: nvf@fyto.nl. Prof. dr. Rob Verpoorte is verbonden aan het Natural Products Laboratory, IBL, Universiteit Leiden.

REFERENTIES:

1. Dai Y. Natural deep eutectic solvents and their application in natural product research and development. Leiden; Leiden Universiteit, 2013.
2. Dai Y, Van Spronsen J, Witkamp GJ, Verpoorte R, Choi YH. Natural deep eutectic solvents as new potential media for green technology. *Anal Chim Acta* 2013;766:61-8.
3. Choi YH, Van Spronsen J, Dai Y, Verberne M, Hollmann F, Arends IWCE, Witkamp GJ, Verpoorte R. Are natural deep eutectic solvents the missing link in understanding cellular metabolism and physiology? *Plant Physiol* 2011;156:1701-5.
4. Dai Y, Witkamp GJ, Verpoorte R, Choi YH. Natural deep eutectic solvents as a new extraction media for phenolic metabolites in *Carthamus tinctorius* L. *Anal Chem* 2013;85:6272-8.

Saffraankrokus in de fytotherapie opnieuw belicht

A.S. Nijhuis-Bouma

Uit de gedroogde stempels van de saffraankrokus wordt saffraan verkregen dat naast een kleurende werking ook geneeskrachtige eigenschappen heeft. Recent onderzoek over het effect van saffraan op depressies bij aandoeningen van de kransslagader heeft interessante resultaten opgeleverd. Als opmaat voor de bespreking van dit onderzoek wordt een samenvatting gegeven van reeds bekende feiten over de medicinale werking van saffraan.

In 2010 schreef Raphael Schulte in het Nederlands Tijdschrift voor Fytotherapie over onder andere saffraankrokus (*Crocus sativus* L.) [1]. Het ging daarbij om de werkzaamheid van saffraan bij depressies, premenstrueel syndroom en de ziekte van Alzheimer. In dat artikel refereert Schulte met betrekking tot de saffraankrokus diverse keren aan onderzoek van Shahin Akhondzadeh van de Universiteit van Teheran.

Akhondzadeh publiceerde in 2013 opnieuw over saffraankrokus [2]. Hij noemt in dat artikel vier toepassingsgebieden:

- bij milde tot matige depressies is saffraan (2x15 mg/dag) even effectief als imipramine (100 mg/dag) of fluoxetine (20 mg/dag) en significant effectiever dan een placebo,
- bij premenstruele symptomen, zoals depressieve gevoelens, werkt saffraan (2x15 mg/dag) significant beter dan een placebo,
- bij seksuele problemen ontstaan door onder andere gebruik van fluoxetine, werden deze voor een groot deel verholpen met saffraan (2x15 mg/dag),
- en bij milde tot matige vormen van de ziekte van Alzheimer was saffraan (2x15 mg/dag) even effectief als donepezil (2x5 mg/dag), maar met minder bijwerkingen.

Als ongewenste bijwerking van saffraan worden verlagen van de bloeddruk genoemd. Deze traden alleen op bij een dosis van 400 mg/dag en het ging daarbij om een verlaging van 10 mmHg bij de bovendruk, respectievelijk 5 mmHg bij de onderdruk.

Dat het meeste onderzoek naar saffraan wordt uitgevoerd aan de Universiteit van Teheran, wordt overigens verklaard door het feit dat 90% van de saffraanproductie in Iran plaatsvindt.



Crocus sativus L., saffraankrokus

ONDERZOEK NAAR HET EFFECT VAN SAFFRAAN BIJ DEPRESSIES NA EEN DOTTERBEHANDELING

Akhondzadeh is een van de twaalf auteurs van een artikel dat recent is gepubliceerd in het *Journal of Affective Disorders* [3]. Hierin wordt ingegaan op de werkzaamheid van saffraan met als belangrijkste bestanddelen crocin, picrocrocine en safranal, bij milde tot matige depressies na een dotterbehandeling via de lies of arm. Het doel van dit onderzoek was om de werkzaamheid en veiligheid van saffraan te vergelijken met die van fluoxetine bij toenevende depressieve symptomen na zo'n dotterbehandeling.

Zo'n 50% van de patiënten met een aandoening van de kransslagader (CAD) heeft namelijk last van depressieve symptomen, waarvan 20% een aanzienlijke depressie heeft. Dit betekent een extra gezondheidsrisico met daarbij ook een langzamere terugkeer in het gewone leven en algeheel een langzamer herstel. Tot nu toe worden milde tot matige depressies na een dotterbehandeling behandeld met selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's).

SSRI's zijn bij langdurig gebruik echter niet vrij van vervelende bijwerkingen. De toepassing van saffraan bij milde depressies na een dotterbehandeling zou op de lange termijn minder vervelende bijwerkingen hebben. Een van de belangrijkste vervelende bijwerkingen van fluoxetine is de vermindering van de seksuele prestatie. Van saffraan is bekend dat het deze bijwerking niet heeft. Bovendien lijken SSRI's en overige antidepressiva geen gunstige invloed te hebben op sterftecijfers bij CAD-patiënten.

Aan het volledige onderzoek deden uiteindelijk 40 personen (20 mannen en 20 vrouwen) mee. Deze voldeden allen aan de volgende criteria:

- leeftijd tussen 20 en 65 jaar,
- lijdend aan een milde tot matige depressie met een *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) score tussen 14 en 22,
- en minder dan zes maanden geleden een dotterbehandeling ondergaan.

De deelnemers aan het dubbelblind onderzoek werden willekeurig verdeeld over twee onderzoeksgroepen, waarbij de ene een saffraanbehandeling kreeg en de andere een fluoxetinebehandeling. De groepen bleken wat betreft gezondheid en gezondheidsklachten vergelijkbaar te zijn. Ook wat betreft andere eigenschappen zoals opleiding, burgerlijke status, enzovoort, leken de groepen op elkaar. Ze verschilden alleen in het aantal mannen en

vrouwen. De saffraangroep bestond uit 11 vrouwen en 9 mannen, de fluoxetinegroep uit 14 vrouwen en 6 mannen. Het onderzoek duurde zes weken. In drie weken werd de uiteindelijke dosis saffraan (30 mg/dag) en fluoxetine (40 mg/dag) opgebouwd.

Bij de deelnemers werd aan het begin van het onderzoek en na drie en zes weken de HDRS-score bepaald en de (negatieve) bijwerkingen tijdens de onderzoeksperiode werden systematisch vastgelegd.

De teruggang in de HDRS-score gedurende het onderzoek was voor de fluoxetinegroep iets sneller en sterker dan bij de saffraangroep, maar deze verschillen waren niet significant ($P < 0,05$). In beide gevallen liep de score terug van 17 naar 5. De bijwerkingen bij beide groepen waren mild en verdwenen vanzelf weer. Ook hier waren er geen significante verschillen tussen beide groepen. Een kortdurende behandeling met saffraancapsules bij patiënten die leden aan een depressie na een dotterbehandeling, liet dus dezelfde antidepressieve werking zien als bij een behandeling met fluoxetine.

De auteurs noemen zelf de relatief kleine groep en korte observatieperiode als de grootste beperkingen van hun onderzoek. Hoewel het langetermijneffect van saffraan dus nog moet worden onderzocht, zijn de resultaten van het onderzoek naar de werking van saffraan bij depressies na een dotterbehandeling, veelbelovend en kan saffraan wellicht een alternatief zijn voor SSRI's en tricyclische antidepressiva.

Ook is nog niet geheel bekend waarop de antidepressieve werking van saffraan precies berust, al lijkt het in te grijpen op verschillende neurotransmittersystemen zoals die van serotonine, dopamine, glutamaat en norepinefrine.

Naast bovengenoemde uitbreiding van het onderzoek naar de werking van saffraan bij depressies na een dotterbehandeling, is ook de toepassing van saffraan bij depressies in combinatie met andere kransslagaderandoeningen nog het onderzoeken waard. Behalve de antidepressieve effecten, heeft saffraan nog andere gunstige eigenschappen voor patiënten met CAD, zoals verbetering van het bloedlipiden-profiel, verlaging van de bloeddruk en remming van atherosclerotische plaquevorming [3].

AUTEURSGEGEVENS

Ir. A.S. (Sophieke) Nijhuis-Bouma studeerde tuinbouwplantenteelt en plantenveredeling in Wageningen. Ze publiceerde van 1982 tot 1989 in diverse vakbladen over de veredeling van houtige siergewassen. Sinds 1999 is ze lid van de Kruidentuincommissie van het Nederlands Openluchtmuseum; vanaf 2009 tevens secretaris.

REFERENTIES:

1. Schulte PFJ. Ten geleide, een gast-redactioneel commentaar – reguliere geneeskunde en fytotherapie. NTvF. 2010;23(2):2-4.
2. Modabbernia A, Akhondzadeh S. Saffron, passionflower, valerian and sage for mental health. Psychiatr Clin North Am. 2013;36(1):85-91.
3. Shahmansouri N, Farokhnia M, Abbasi SH, Kassaian SE, Noorbala Tafti AA, Gougol A, Yekehtaz H, Forghani S, Mahmoodian M, Saroukhani S, Arjmandi-Beglar A, Akhondzadeh S. A randomized, double-blind, clinical trial comparing the efficacy and safety of *Crocus sativus* L. with fluoxetine for improving mild to moderate depression in post percutaneous coronary intervention patients. J Affect Disord 2014;155:216-22.



**Natuurlijk,
maar dan beter!**

Al het beste uit de natuur, in een unieke serie hoogwaardige kwaliteitsextracten. Onze **gestandaardiseerde fytotherapie** biedt uw cliënt een gegarandeerde concentratie werkzame bestanddelen, ongeacht de herkomst, teelt en oogst van plant of kruid.

Bekijk vandaag ons uitgebreide assortiment op www.bonusan.nl.

BONUSAN
www.bonusan.nl | info@bonusan.nl | 0186 - 745 001

Promotieonderzoek naar interacties tussen fytotherapeutica en oncolytica

A.K.L. Goey

Andrew Goey verrichtte een promotieonderzoek naar farmacokinetische interacties tussen fytotherapeutica en oncolytica aan de Universiteit Utrecht (afdeling Farmaco-epidemiologie & Klinische Farmacologie) en het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek (AVL) te Amsterdam (afdeling Klinische Farmacologie) [1].

Dit onderzoek (2008-2013) werd verricht in het kader van een KWF-project op initiatief van co-promotor dr. ir. Irma Meijerman, universitair hoofddocent Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht. Goey bespreekt hier in het kort de resultaten van zijn promotieonderzoek en beantwoordt enkele vragen die de redactie hem stelde naar aanleiding van zijn promotie in 2013.

INLEIDING

De effecten van een behandeling met antikanker-geneesmiddelen zijn vaak lastig te voorspellen: het anti-kanker-geneesmiddel dat bij de ene patiënt een gunstig effect heeft, kan bij een andere patiënt onvoldoende werkzaam zijn of juist tot meer bijwerkingen leiden. Het toenemende gebruik van fytotherapeutica zoals sint-janskruid en *Echinacea purpurea* zou een van de redenen kunnen zijn voor deze variatie in respons. Doorgaans worden kruidenproducten door patiënten als veilig beschouwd en vaak zijn artsen ook niet op de hoogte van het gebruik van kruidenproducten. Om deze redenen wordt het gebruik van kruidenproducten door kankerpatiënten meestal niet in verband gebracht met een verminderde werking van chemotherapie of een verhoogd risico op bijwerkingen. In-vitro-onderzoek en klinische studies hebben echter aangetoond dat bepaalde kruidenproducten het metabolisme van anti-kankergeneesmiddelen in het lichaam kunnen remmen of stimuleren via effecten op cytochroom P450 (CYP) enzymen, zoals CYP3A4, CYP2C9 en CYP2D6. Inhibitie of inductie van CYP-enzymen kan de bloedconcentraties van anti-kankergeneesmiddelen beïnvloeden waardoor de werking van deze geneesmiddelen kan worden versterkt of verminderd. Om het risico op deze ernstige gevolgen te verlagen, is het van belang om potentiële farmacokinetische interacties tussen kruidenproducten en anti-kankergeneesmiddelen in kankerpatiënten te bestuderen. Tot op heden zijn er echter nog weinig van dergelijke studies uitgevoerd. Het doel van het onderzoek beschreven in het proefschrift was daarom om de klinische effecten van een aantal veelgebruikte kruidenproducten op het metabolisme van anti-kankergeneesmiddelen te onderzoeken. Aan de hand van de verkregen resultaten moeten artsen en apothekers beter in staat zijn om hun patiënten te adviseren over gelijktijdig gebruik van fytotherapeutica tijdens chemotherapie.

RESULTATEN

Op basis van significante in-vitro-effecten op CYP-enzymen werden de volgende kruidenproducten geselecteerd voor klinische interactiestudies: *E. purpurea*, sint-janskruid, druivenpitextract en mariadistel. In deze klinische crossover studies kregen de proefpersonen vóór en ná een periode van gebruik van het kruidenmiddel een CYP-substraat toegediend. Na elke toediening van het

CYP-substraat werd bloed of urine verzameld voor farmacokinetische analyse.

De eerste klinische studie werd uitgevoerd in het AVL en onderzocht het effect van *E. purpurea* (Echinaforce®) op de farmacokinetiek van docetaxel [2]. Omdat *E. purpurea* in vitro CYP3A4 induceerde, werd verwacht dat plasmaspiegels van het CYP3A4-substraat docetaxel zouden worden verlaagd bij gelijktijdig gebruik van *E. purpurea*. In de klinische studie had inname van Echinaforce® gedurende 14 dagen volgens de geadviseerde dosering van driemaal daags 20 druppels echter geen significant effect op de plasmaconcentraties van docetaxel [3]. Gelijktijdig gebruik van Echinaforce® volgens de geadviseerde dosering en docetaxel kan daarom als veilig worden beschouwd.

In de tweede klinische studie leidde inname van sint-janskruid (Hyperiplant®, driemaal daags één tablet gedurende 14 dagen) wél tot een significante verlaging van de plasmaconcentratie van docetaxel. Dit effect was verwacht op basis van eerder gerapporteerde inductie van het docetaxelmetabolisme door sint-janskruid in hepatocyten. Om mogelijke onderbehandeling van kankerpatiënten te voorkomen, wordt gelijktijdig gebruik van Hyperiplant® en docetaxel afgeraden.

Een ander product, mariadistel, veroorzaakte in-vitroremming van CYP2C9 en CYP3A4. De klinische relevantie van deze in-vitroresultaten wordt momenteel onderzocht bij kankerpatiënten, bij wie mariadistel (driemaal daags 180 mg Siliphos® gedurende vier dagen) in combinatie met docetaxel (CYP3A4-substraat) en tolbutamide (CYP2C9-substraat) wordt toegediend. Deze klinische studie is nog lopende in het AVL. Voorlopige resultaten wijzen uit dat de plasmaconcentraties van docetaxel en tolbutamide niet significant veranderen na inname van mariadistel. Definitieve conclusies over deze farmacokinetische interacties kunnen echter pas worden getrokken na evaluatie van de laatste patiënten.

Druivenpitextract is een ander populair kruidenproduct en wordt gebruikt bij de behandeling van onder andere atherosclerose, hypertensie en hypercholesterolemie. In-vitro-resultaten hebben aangetoond dat druivenpitextract een krachtige remmer is van CYP2D6, hetgeen van belang zou kunnen zijn voor borstkankerpatiënten die tamoxifen gebruiken. CYP2D6 speelt namelijk een belangrijke rol bij de biotransformatie van tamoxifen naar de actieve meta-

boliet endoxifen. Inhibitie van CYP2D6 zou kunnen leiden tot een verminderde vorming van endoxifen waardoor mogelijk de therapie onvoldoende effectief is. Om het klinische belang van deze interactie te bestuderen, is aan de Universiteit Utrecht het effect van druivenpitextract (driemaal daags 100 mg O.P.C. 100° gedurende drie dagen) op het metabolisme van het hoestprikkeldempend middel dextromethorfan onderzocht in gezonde vrijwilligers [4]. In deze studie fungeerde dextromethorfan als CYP2D6-substraat, aangezien dit medicijn op vergelijkbare wijze als tamoxifen wordt gemetaboliseerd. Omdat dextromethorfan veilig door vrijwilligers kan worden ingenomen, was de verwachting dat de inclusie van proefpersonen met dit middel sneller zou verlopen dan wanneer tamoxifen-gebruiksters zouden moeten worden geïncludeerd. Daarnaast is bekend dat de blootstelling aan dextromethorfan een goede voorspeller is voor de blootstelling aan endoxifen. De vrijwilligersstudie liet zien dat druivenpitextract geen significant effect had op het metabolisme van dextromethorfan. De conclusie van deze studie luidt dan ook dat druivenpitextract veilig te combineren is met dextromethorfan en waarschijnlijk ook met andere geneesmiddelen die voornamelijk door CYP2D6 worden gemetaboliseerd, zoals tamoxifen.

INTERVIEW MET ANDREW GOEY

L.K. de Munck-Khoe

Hoe zijn de onderzochte planten en kruiden-producten voor dit onderzoek geselecteerd?

We hebben gekeken naar de meest verkochte kruiden-producten. We wilden namelijk farmacokinetische interacties tussen kruiden en oncolytica onderzoeken die in de praktijk het meeste voorkomen.

Bij de keuze voor de kruidenproducten hebben verschillende factoren een rol gespeeld. Echinaforce® was gekozen omdat dit het meest bekende merk is onder de *Echinacea purpurea* producten. Hyperiplant® is als een van de weinige sint-janskruidproducten geregistreerd als regulier geneesmiddel en daarom was de standaardisatie voor dit preparaat het beste gewaarborgd. Siliphos® en O.P.C. 100° werden geselecteerd, omdat deze producten door hun formulering een hogere biologische beschikbaarheid hebben dan vergelijkbare producten met mariadistel en druivenpitextract. Zodoende was de kans groter om met Siliphos® en O.P.C. 100° significante farmacokinetische interacties te vinden.

Waarom omvat deze selectie geen natuurproducten die juist bij kanker toegepast zouden kunnen worden? Denk bijvoorbeeld aan curcumin, groene thee, paddenstoelen (onder andere shiitake, maitake, agaricus, reishi), spirulina, soja-isoflavonen, en anderen.

In dit KFW-project hebben wij ervoor gekozen om de 15 meest verkochte Westerse fytotherapeutica te testen. Deze producten werden eerst in vitro getest op remming of inductie van CYP-enzymen, waarna de meest potente producten in de klinische studies zijn onderzocht. Kruidenproducten zoals curcumin en paddenstoelen behoorden niet tot de meest verkochte producten. Desalniettemin zou het zeker interessant zijn om farmacokinetische interacties met deze producten te bestuderen in vervolgonderzoek.

Wat zijn de meest voorkomende redenen voor kankerpatiënten om kruidenproducten gebruiken?

Kankerpatiënten kunnen hiervoor verschillende redenen hebben, zoals het behandelen van de bijwerkingen van chemotherapie, het afremmen van de ziekteprogressie en het verbeteren van hun kwaliteit van leven.

Kan kanker zelf al een invloed hebben op de activiteit van leverenzymen en daardoor een verandering geven van de farmacokinetiek van anti-kankermiddelen?

Kanker (vooral levermetastasen) en ook bepaalde oncolytica zouden tot een verslechtering van de leverfunctie kunnen leiden waardoor het metabolisme van hepatisch geklaarde oncolytica kan worden vertraagd. Om te corrigeren voor een mogelijk veranderde leverfunctie (door kanker of andere oorzaken) werd in het onderzoek voor aanvang van elke kuur gecontroleerd of de leverfunctie nog voldeed aan de inclusiecriteria. De patiënten kregen pas hun chemotherapie als aan deze criteria werd voldaan. De leverfuncties van de patiënten in de eerste en tweede kuur van het onderzoek kan daarom als vergelijkbaar worden beschouwd.

Je hebt veel werk gedaan in korte tijd. Is er iets wat je nog had willen doen, maar waar je niet aan bent toegekomen?

In de klinische studies lag de focus op interacties met CYP-enzymen. Als ik meer tijd had gehad, zou ik ook graag hebben gekeken naar de effecten van kruidenproducten op *drug transporters*, zoals P-glycoproteïne en *Breast Cancer Resistance Protein*. Verder zou het ook interessant zijn om farmacokinetische interacties tussen kruiden en oraal toegediende oncolytica te onderzoeken. Door de aanwezigheid van CYP-enzymen in de darmen zou een kruidenproduct namelijk een groter effect kunnen hebben op plasmaconcentraties van een oraal ingenomen oncolyticum dan op die van een intraveneus gegeven middel.

Zijn de resultaten van het onderzoek naar het Lareb en de farmacovigilantiedatabase van het WHO gestuurd?

Nee, omdat de meeste kruidenproducten geen significante farmacokinetische interacties veroorzaakten in mijn studies. In het geval van sint-janskruid was er weliswaar sprake van een statistisch significante interactie, maar het aantal patiënten was te laag om uitspraken te kunnen doen over de klinische relevantie van een gemiddelde afname van 12% van de *area under the curve* van docetaxel.

Hebben polymorfismen (in CYP450-enzymfamilies) niet een grotere invloed op variabiliteit in respons op oncolytica dan het gebruik van kruidenproducten?

Ja dat denk ik wel. Afgezien van sint-janskruid hadden de geteste kruiden een zeer beperkt effect op de farmacokinetiek van oncolytica. Wel zou een mogelijk additief effect een rol kunnen spelen. Dus als een patiënt met een minder actief CYP-enzym ook nog een kruid gebruikt dat dat enzym enigszins remt, dan zouden plasmaspiegels van substraten extra sterk beïnvloed kunnen worden. Het is dus wel van belang om te weten of kruiden farmacokinetische interacties met oncolytica kunnen veroorzaken.

Wat waren de grootste uitdagingen, moeilijkheden of verrassingen die je in je promotieonderzoek bent tegengekomen?

Overtuigende resultaten in vitro krijgen niet altijd navolging in klinische studies. Zo bleek druivenpitextract in vitro een krachtige remmer van CYP2D6, maar kwam dit niet naar voren in de vrijwilligersstudie met het selectieve CYP2D6-substraat dextromethorfan.

Waar ik verder tegenaan ben gelopen, is de strenge regelgeving omtrent klinisch onderzoek waardoor de uitvoering van interactiestudies tussen kruiden en reguliere geneesmiddelen wordt bemoeilijkt. Medisch-ethische toetsingscommissies verlangen doorgaans een dossier met informatie omtrent preklinische en klinische ervaring, en de farmaceutische kwaliteit van het kruidenpreparaat. Juist dat laatste aspect is vaak onvolledig beschreven of moeilijk te achterhalen.

Goedkeuring van een klinisch protocol met een kruidenpreparaat is daarom doorgaans een langdurig proces en soms zijn studies zelfs onuitvoerbaar.

Welke boodschap wil je meegeven aan de lezers van het NTvF?

Uit mijn onderzoek is gebleken dat met uitzondering van sint-janskruid de geteste kruidenpreparaten (*E. purpurea* en druivenpitextract), ingenomen volgens de standaarddosering, geen significante farmacokinetische interacties hadden met oncolytica. Gelijktijdig gebruik van deze veelgebruikte kruiden naast chemotherapie lijkt dus veilig. Deze bevinding staat haaks op de vaak significante effecten van kruiden op CYP-enzymen in vitro. Extrapolatie van in-vitroresultaten naar de klinische situatie is dus gecompliceerd. Daarom dient de klinische relevantie van significante in-vitro-interacties met kruiden altijd kritisch te worden beoordeeld. De matige voorspellende waarde van in-vitro-onderzoeken heeft te maken met een aantal factoren, zoals een lage biologische beschikbaarheid van de plantaardige inhoudsstoffen, grote variabiliteit in gehalten in en tussen producten en het gebrek aan standaardisatie bij de

meeste kruidenpreparaten.

Waar moeten kankerpatiënten die naast de reguliere behandeling ook fytotherapeutica willen gebruiken rekening mee houden?

Kankerpatiënten dienen in ieder geval hun arts en apotheker in te lichten over hun plannen om fytotherapeutica te gebruiken en advies te vragen. Ook dienen arts en apotheker op de hoogte te zijn van eventueel huidig gebruik van fytotherapeutica zodat zij op basis van wetenschappelijke literatuur tot een goed onderbouwd advies kunnen komen.

AUTEURSgegevens:

Dr. A.K.L. (Andrew) Goey (apotheker en klinisch farmacoloog) studeerde farmacie aan de Universiteit Utrecht. Goey promoveerde 15 mei 2013 op het proefschrift *Clinical pharmacokinetic interactions between herbal supplements and anticancer drugs*. Daarbij waren prof. dr. Jan Schellens en prof. dr. Jos Beijnen zijn promotoren; dr. ir. Irma Meijerman was co-promotor. Gelijktijdig met zijn promotieonderzoek (2008-2013) voltooide Goey de opleiding tot klinisch farmacoloog. Momenteel is Goey als postdoc-onderzoeker werkzaam bij het National Cancer Institute te Bethesda (Maryland, Verenigde Staten).

REFERENTIES:

1. Goey AKL. Clinical pharmacokinetic interactions between herbal supplements and anticancer drugs. Utrecht: Universiteit Utrecht, 2013.
2. Goey AKL, Meijerman I, Rosing H, Burgers JA, Mergui-Roelvink M, Keessen M, Marchetti S, Beijnen JH, Schellens JH. The effect of *Echinacea purpurea* on the pharmacokinetics of docetaxel. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:467-74.
3. Goey AKL, Meijerman I, Rosing H, Marchetti S, Mergui-Roelvink M, Keessen M, Burgers JA, Beijnen JH, Schellens JH. The effect of St John's wort on the pharmacokinetics of docetaxel. *Clin Pharmacokin* 2014;53:103-10.
4. Goey AKL, Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JH. The effect of grape seed extract on the pharmacokinetics of dextromethorphan in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1883-90.
5. Sparreboom A, Cox MC, Acharya MR, Figg WD. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. *J Clin Oncol* 2004;22:2489-2503.

NVF-nieuws

JUBILEUMCONFERENTIE 13 JUNI 2014

Dit jaar bestaat de Nederlandse Vereniging voor GeneeskruidenOnderzoek (NVGO) 100 jaar. De NVF bestond afgelopen november 25 jaar. De verenigingen vieren hun jubilea gezamenlijk met een congres in de Kilimanjaro-zaal van Burgers Dierenpark in Arnhem onder de titel: *Ontwikkeling en toekomst van geneeskruidenonderzoek en fytotherapie*. Als sprekers staan op het programma: professor Rob van Haren van de Rijksuniversiteit Groningen (project Phytosana); professor Nina Hermans van de Universiteit van Antwerpen (Nutrition and Functional Food Science); dr. Ingrid van der Meer van PRI-WUR (Plant Research Institute Wageningen Universiteit en Research) (project Diabayu); dr. Raymond Pieters van de Hogeschool Utrecht (Projecten NatTest en Green Health), professor Rob Verpoorte en de kandidaten voor de Van Os-prijs (promovendi van de Universiteiten Leiden en Antwerpen).

Wilt u deelnemen aan dit congres, dan graag tijdig aanmelden bij het NVF-bureau of bij de NVGO.

AAN ALLE NVF-LEDEN

Indien u op 13 mei de eerstvolgende openbare NVF-bestuursvergadering wilt bijwonen (Arnhem, 17-18 uur), of de vergaderstukken wenst te ontvangen (met onder meer het concept jaarverslag 2013), laat u dit dan even horen aan het NVF-bureau (nvf@fyto.nl).

UITWISSELING NEDERLAND-INDIA OVER KRUIDEN BIJ MELKVEE VAN START

Dierenarts en ontwikkelingsexpert Katrien van 't Hooft heeft een project geschreven dat de NVF samen met OxfamNovib binnen haar *E-motive* project en met de provincie Overijssel in 2014 gaat uitvoeren: *Indian-Dutch exchange on reduction of antibiotic use in dairy farming*. In dit project ontmoeten veehouders, dierenartsen en andere betrokkenen bij de melkveehouderij uit beide landen elkaar om te bespreken wat er gedaan kan worden om antibioticumvrij te werken en resistentievorming tegen te gaan. Het gaat hierbij om een gelijkwaardige kennisuitwisseling waarbij de Nederlanders met name de

kringloopbenadering zullen toelichten en de Indiërs met name het gebruik van kruiden en de methodologie om dat te evalueren. Vanuit Nederland zijn diverse bedrijven en het RIKILT betrokken. In april gaat er een delegatie uit Nederland naar India en in november komt er een delegatie uit India naar Nederland. Hieromheen worden diverse activiteiten georganiseerd. Ook nieuwe geïnteresseerde partijen kunnen zich nog aanmelden. Kijk voor meer informatie op www.dutchfarmexperience.nl.

EIGEN WEBSITE STUDIEGROEP DIER EN KRUID

Wie meer wil weten over de NVF-Studiegroep Dier en Kruid kan sinds februari 2014 terecht op de eigen website van deze werkgroep: www.dier-en-kruid.nl. De site wordt beheerd door dierenartsen Maria Groot en Anette van der Aa, voorzitter en secretaris van de werkgroep. Op de website staan zowel actuele zaken vermeld, zoals de komende NVF- en andere interessante bijeenkomsten, als de geschiedenis van de werkgroep. Ook kunnen via links websites van leden bezocht worden.

NIEUWE BANNER OP NVF-WEBSITE

De verenigingswebsite van de NVF www.fyto.nl heeft een nieuwe banner gekregen. Na 15 jaar was het tijd voor een nieuwe look. De banner is een geschenk van het IEZ en is gemaakt door de jonge kunstenaars Jordei Galindor (tekening van de paardenbloem) en Eva van Asseldonk (grafisch/kleur) onder regie van Herman Albers. De oude banner (goudsbloem met erlenmeyer en capsules) was ontworpen door Herman Albers. Wilt u die nog eens zien? Hij staat afgebeeld in de oude jaarverslagen van de NVF die ook op de website te raadplegen zijn. De paardenbloem is een voor iedereen herkenbare geneesplant die in vele landen zowel medicinaal als qua voedingsplant, zowel voor mens als dier een grote rol speelt.

BESTUURSVERKIEZING NAJAAR 2014

Dit najaar is er weer bestuurs(her)verkiezing; de NVF zou het bestuur gezien de samenstelling graag uitbreiden met een arts. Maar ook andere belangstellenden willen we vragen contact op te nemen met het NVF-bureau.

Korte berichten

LAREB INVENTARISEERDE BIJWERKINGEN MET KRUIDEN

Sinds een aantal jaren heeft Lareb de mogelijkheid om bijwerkingen te melden uitgebreid naar meldingen door patiënten en consumenten in plaats van alleen door artsen en apothekers. Tevens kunnen nu ook over voedingssupplementen en andere zelfzorgmiddelen bijwerkingen worden gemeld. De consument ziet een pil immers als een geneesmiddel en is niet geïnteresseerd in de achterliggende finesses in de wetgeving (supplement of geregistreerd). Recent werd door Van Hunsel en Van Grootheest een overzicht gepubliceerd van alle meldingen over kruiden die Lareb ontving in de periode 1991-2013. Hierbij zijn ook meldingen over minder dan 100 x verdunde planten in homeopathische middelen meegenomen, maar niet de honing- en mineralenpreparaten uit de antroposofie. Het betrof in totaal 336 meldingen over vermoedelijke bijwerkingen van kruidenpreparaten. Dit is 0,3% van het totaal aantal meldingen. Van de 336 meldingen betrof het in 247 gevallen een enkelvoudig preparaat. In totaal bevatten de kruidenpreparaten 221 verschillende kruiden, waarbij een aantal ingrediënten meerdere malen voorkwam.

Er werden 518 bijwerkingen gemeld bij het gebruik van de verschillende kruidenpreparaten. 55 meldingen werden als 'ernstig' geclassificeerd. Jammer genoeg kan dit aantal niet gerelateerd worden aan cijfers over de omvang van het gebruik. Vermoed wordt echter dat de incidentie laag is, omdat in het algemeen kruidenpreparaten veel gebruikt worden. Exacte omzetcijfers zijn niet bekend, maar een onderzoek bij patiënten in een pediatrische kliniek liet zien dat van de kinderen 30% alternatieve producten gebruikte; 45% van deze groep gebruikte fytotherapie. De producten die ernstige problemen gaven, waren vaak via internet bestelde kruiden, zoals in afslankproducten. In dit tijdschrift en op www.infofyto.nl is hier al eerder voor gewaarschuwd naar aanleiding van een Lareb-persbericht. Niet zelden betrof het daarbij in Nederland verboden ingrediënten zoals *Ephedra*-soorten.

Ook werden problemen veroorzaakt doordat reguliere geneesmiddelen in producten verwerkt waren. Lareb geeft de door haar geanalyseerde bijwerkingen door aan het WHO-farmacovigilantiecentrum in Uppsala. Qua frequentie zijn wereldwijd allergische reacties die zich tonen in huidklachten de meest gemelde bijwerking, gevolgd door spijsverteringsklachten.

Bronnen:

Ned Tijdschr Geneeskd 2013;157:A6615 en diverse andere artikelen over kruiden op de website www.lareb.nl.

SENAAT VS ERKENT NATUURGENEESKUNDE

De Senaat van de Verenigde Staten heeft op 10 september 2013 een resolutie (S. RES. 221) aangenomen die gaat over de volgende punten:

- de week van 7-13 oktober 2013 is uitgeroepen tot week van de natuurgeneeskunde;
- de waarde van de natuurgeneeskunde als een methode die veilig, effectief en betaalbaar is, wordt erkend; en
- Amerikanen worden aangemoedigd zich op de hoogte te stellen van de natuurgeneeskunde en welke rol natuurgeneeskundigen kunnen spelen in de preventie van chronische en verzwakkende aandoeningen.

Aan deze resolutie liggen onder andere de volgende overwegingen ten grondslag:

- 70% van de bevolking lijdt aan lichamelijke of psychische stress die kan bijdragen aan allerlei aandoeningen zoals hart- en vaatziekten, depressie en diabetes;
- natuurgeneeskunde voorziet in een holistische behandeling zonder fysieke ingrepen die het herstellend vermogen van het lichaam ondersteunt en de eigen verantwoordelijkheid voor de gezondheidszorg aanmoedigt;
- natuurgeneeskunde is gericht op de preventie van chronische ziekten en vroege behandeling daarvan,

- waarbij de zorg voor de patiënt centraal staat;
- van natuurgeneeskunde is aangetoond dat ze de risico's met betrekking tot hart- en vaatandoeningen en diabetes verkleint; en
- natuurgeneeskunde in de Verenigde Staten geeft de consument meer keuzemogelijkheden in de gezondheidszorg.

De resolutie werd ingediend door senator Barbara Mikulski.

Bron:

www.gpo.gov/fdsys/pkg/BILLS-113sres221ats/pdf/BILLS-113sres221ats.pdf.

NIEUWE STRATEGIE WHO VOOR T&CM

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft voor de periode 2014-2023 nieuw beleid vastgesteld voor traditionele en complementaire geneeswijzen (T&CM). Na twee jaar overleg hierover ligt er nu een beleidsstuk dat landen moet ondersteunen bij de ontwikkeling van pro-actief beleid en actieplannen voor implementatie, zodat de rol versterkt kan worden die traditionele geneeswijzen kunnen spelen voor het gezond houden van de bevolking. In dit nieuwe beleid wordt het belangrijk geacht dat gezondheidszorginstanties en -systemen traditionele en complementaire medicinale producten, behandelmethoden en behandelaars opnemen. Ook is het bedoeld om veilig gebruik van T&CM een onderdeel te laten zijn van een geïntegreerd gezondheidszorgsysteem. De herziening van de richtlijn uit 2002 was nodig omdat de afgelopen tien jaar de inzichten met betrekking tot T&CM zijn veranderd en de bijdrage van T&CM aan gezondheid en welzijn meer en meer wordt onderkend. Met het nieuwe beleid komt de richtlijn uit 2002 te vervallen.

Bron:

WHO Traditional Medicine Strategy 2014–2023 (www.who.int/medicines/publications/traditional/trm_strategy14_23/en/).

VERVALSINGEN KRUIDENCAPSULES

Kruidensupplementen zijn *booming business* in de Verenigde Staten. Helaas is de andere kant van de medaille dat omzet soms boven kwaliteit gesteld wordt. Een van de kwalijkste zaken hierbij is vervanging van een duur kruid door een goedkoper of gemakkelijker verkrijgbaar ingrediënt, al dan niet chemisch gesynthetiseerd. De *American Botanical Council* (ABC) heeft al enige tijd geleden samen met de Amerikaanse *Herbal Pharmacopoeia* en het *National Center for Natural Products Research* van de universiteit van Mississippi een project geformuleerd dat dergelijke zaken moet gaan controleren: het *ABC-AHP-NCNPR Botanical Adulterants Program*. Het wordt door meer dan 100 andere Amerikaanse en internationale organisaties, waaronder de *American Society of Pharmacognosy* ondersteund. In januari 2014 maakte de ABC bekend dat de *Duitse Society of Medicinal Plant Research* ook haar steun heeft toegezegd aan dit programma. Verschillende voorbeelden van zaken die spelen, zoals met soorten van *Scutellaria*, *Cimicifuga* en *Vaccinium*, zijn te vinden op de website van de ABC (herbalgram.org).

Bronnen:

www.rivendell.eu, www.herbalgram.org/adulterants.

BLAUWE BOSBESSEN ALS BESCHERMING TEGEN HET METABOOL SYNDROOM?

De onderzoeksgroep van prof. dr. Dorothy Klimis-Zacas van de Universiteit van Maine publiceerde in november 2013 in *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism* over de kans op hartaandoeningen en diabetes als gevolg van het metabool syndroom. Kenmerken van het metabool syndroom zijn onder andere zwaarlijvigheid (obesitas), verhoogde bloeddruk, ontstekingsprocessen, glucose-intolerantie en insulineresistentie, endotheeldysfunctie en dyslipidemie. Het onderzoek werd uitgevoerd met 36 zwaarlijvige ratten met een verstoorde vaatfunctie (diermodel voor metabool syndroom) en even zoveel normale ratten, en bekeek het effect van een dieet verrijkt met blauwe bosbessen op de vaatfunctie (aorta). De ratten kregen acht weken lang een dieet met een hoeveelheid blauwe bosbessen equivalent aan twee kopjes blauwe bosbessen voor mensen, of een controledieet. Door het dieet met de bessen verbeterde de endotheelfunctie van de aorta van de obese ratten. Op basis van de verkregen resultaten denkt Klimis-Zacas dan ook dat een dieet met blauwe bosbessen, door normalisering van een oxidatieve en inflammatoire respons en van de endotheelfunctie, kan helpen bij de pathologische aspecten van het metabool syndroom.

Bron:

Vendrame S, Kristo AS, Schuschke DA, Klimis-Zacas D. Wild blueberry consumption affects aortic vascular function in the obese Zucker rat. *Appl Physiol Nutr Metab* 2014;39(2):255-61.

ROZEMARIJNEXTRACT VEELBELOVEND VOOR GEHEUGENVERBETERING

Aan de universiteit van Saint Louis heeft dr. Susan Farr bij muizen onderzoek gedaan naar de invloed van rozemarijnextract op geheugenverlies. Het extract bevat antioxidanten die de leeftijdgebonden oxidatieve stress verminderen. Deze stress zou bijdragen aan de cognitieve achteruitgang die optreedt tijdens het klimmen der jaren. In het onderzoek is gewerkt met drie verschillende doseringen van twee rozemarijnextracten met 60 resp. 10 % carnosinezuur. Daarnaast zijn drie doseringen van een kruisemuntextract gebruikt dat 5 % rozemarijnzuur bevatte. De groep muizen die de hoogste dosering van het 60%-extract had gekregen, liet na 90 dagen het sterkste effect op de geheugenverbetering zien. Ook de andere extracten zorgden bij alle muizen voor vermindering van oxidatieve stress in vergelijking met de controlegroep. De marker die hiervoor werd gebruikt, speelt ook een rol bij de ziekte van Alzheimer. Hoewel het onderzoek is uitgevoerd met dieren zou het eten van kruisemunt en rozemarijn waarschijnlijk goed zijn voor de mens, aldus dr. Farr. Aanvullend onderzoek naar de positieve effecten van deze extracten op achteruitgang van het geheugen bij ouderen is dan ook zeker de moeite waard.

Bron:

Farr SA, Niehoff ML, Ceddia MA, Herrlinger KA, Lewis BJ, Feng S, Morley JE. Antioxidant extracts from rosemary and spearmint improve learning, memory and reduce oxidative stress in samp8 mice. Posterpresentatie *Neuroscience* 2013, 436.14/T12.