

NATUURLIJKE OXIDANTEN

Om te kunnen overleven zijn we afhankelijk van zuurstof. Mitochondria gebruiken zuurstof om bij de omzetting van brandstofmoleculen naar kooldioxide de energieopbrengst te maximaliseren. Aan de andere kant is zuurstof zo'n sterke reactant dat het, als gevolg van het ontstaan van zuurstofradicalen, cellulaire functies en homeostatische mechanismen kan ontregelen. Recente studies wijzen erop dat de cumulatieve oxidatieve schade, die ontstaat als gevolg van de niet aflatende aanvallen van vrije radicalen, verband houdt met het ontstaan van vele degeneratieve aandoeningen, waaronder kanker, atherosclerose, staar, ontstekingen en auto-immuunziekten, longziekten, neurologische aandoeningen, verouderingsprocessen en celdood. Vrije radicalen kunnen zowel de oorzaak van een ziekteproces zijn als het gevolg daarvan.

Wat zijn vrije radicalen?

Vrije radicalen zijn hoog reactieve moleculen. In tegenstelling tot de meeste moleculen, die paren van elektronen bevatten, bezitten vrije radicalen ten minste één ongepaard elektron, waardoor dit molecuul zeer instabiel is. Om aan deze instabiele toestand een einde te maken zullen vrije radicalen elektronen wegpakken van willekeurige moleculen in hun omgeving – zo hun elektrontekort aan te vullen. Door een elektron weg te pakken wordt het “bestolen” molecuul zelf ook instabiel. Dit proces kan zich vele malen herhalen en zo ontstaat een sneeuwbal effect dat alleen onderbroken kan worden door het antioxidant verdedigingssysteem.

Wat zijn ROS (reactive oxygen species)?

Behalve vrije radicalen ontstaan er in het lichaam ook andere krachtige oxiderende moleculen. Deze moleculen worden onder de collectieve noemer van reactieve zuurstofmetabolieten (reactive oxygen species: ROS) gerangschikt, waaronder alle meer of minder reactieve oxiderende stoffen vallen, of ze nu vrije radicalen in de letterlijke zin zijn of niet. Tot deze ROS behoren o.a. waterstofperoxide (H_2O_2), lipideperoxide ($ROOH$), hypochloriet (OCl^-) en chlooraminen ($RNHCl$). Superoxide en waterstofperoxide kunnen het hydroxylradicaal – een zeer krachtige reactant – voortbrengen, terwijl lipideperoxiden het peroxyradicaal ($RO\cdot$) kunnen voortbrengen. IJzer katalyseert de omzetting van superoxide in singlet zuurstof, een geactiveerd zuurstofmolecuul met een instabiele elektronenconfiguratie. Een overschot aan stikstofoxide en superoxide kan aanleiding geven tot de vorming van peroxynitriet ($ONOO^-$), wat een uitermate krachtige oxiderende stof is. Tot de makkelijkste doelwitten van vrije radicalen en ROS behoren de meervoudig onverzadigde vetzuren in membranen, serum lipoproteïnen, proteïnen en DNA. De producten die uit de getroffen doelwitten ontstaan zijn o.a. lipideperoxyden, proteïne-carbonyls en gemodificeerde purinen zoals 8-oxo-2-deoxyguanosine. De consequenties hiervan zijn meestal subtiel: schade aan membraanreceptorproteïnen kan cellulaire regulatiesystemen als signaaloverdracht verstoren.

Hoe worden vrije radicalen en ROS gevormd?

Hoewel ze niet in zeer grote getale aanwezig zijn, komen vrije radicalen toch verrassend algemeen voor in het lichaam. Vrije radicalen en ROS ontstaan door verschillende mechanismen. Soms door spontane reacties: bijvoorbeeld vrije radicalen voortgebracht door luchtverontreinigingen als ozon en stikstofdioxide. Aan de andere kant kan zuurstof reageren met haemproteïnen zoals myoglobine, hemoglobine en cytochroom C, zowel als met ijzer (Fe^{2+}), waardoor superoxide kan worden gevormd, wat op zijn beurt kan leiden tot de vorming van waterstofperoxide. Het hoog reactieve hydroxylradicaal kan worden gevormd uit superoxide en waterstofperoxide in de aanwezigheid van Fe^{2+} of Cu^{2+} . Daarom kan het vrijkomen van deze ionen tijdens ontstekingen en blessures de spontane productie van vrije radicalen in de hand werken. Ook worden er vrije radicalen en ROS gevormd bij normale metabolische processen:

- Ca. 2% van de zuurstofmoleculen die de mitochondria passeert eindigt als superoxide als gevolg van lekkage van elektronen uit de elektronentransportketen. Hierdoor wordt ca. 10 gram superoxide per dag gevormd.
- Cellen bevatten peroxisomen, organellen die vetzuren oxideren en daarbij waterstofperoxide produceren. Geneesmiddelen als clofibrat (bij te hoog van cholesterol en bloedvetten), die de proliferatie van peroxisomen stimuleren, kunnen daardoor de productie van waterstofperoxide opvoeren.
- Bij de oxidatie van purinen uit DNA, RNA en ATP is xanthine oxidase nodig, een proces dat superoxide oplevert. Verschillende cytoplasmatische oxidasen bevorderen de productie van ROS, waaronder dopamine, betahydroxylase

en uraatoxidase.

- De detoxificatie van metabolieten en xenobiotica door microsomale “mixed function oxidases” (het cytochroom P450 systeem) kan ROS voortbrengen. Geneesmiddelen als penicilline en fenylbutazon kunnen metabolisch omgezet worden tot vrije radicalen. Ook kunnen verschillende xenobiotica, zoals bijvoorbeeld paraquat (herbicide) en alloxan, de vorming van superoxide katalyseren via cyclische reacties (redox-recycling), waardoor de kans op autooxidatie toeneemt. Om deze reden zijn een aantal pesticiden en geneesmiddelen hepatotoxisch.
- Fagocyterende cellen creëren ROS als onderdeel van hun defensiemechanisme.

Wat is een antioxidant?

Antioxidanten zijn substanties die de oxidatie van moleculen door vrije radicalen en ROS belemmeren. Antioxidanten kunnen water- of vet oplosbaar zijn. Er bestaat een “pikorde” onder de antioxidant; de ene soort wordt eerder geoxideerd dan de andere en sommige worden vlugger opgebruikt dan andere, tenzij ze worden aangevuld of gerecycled. Tabel II bevat een lijst van primaire en secundaire antioxidant die tegen vrije radicalen en ROS beschermen, waaronder enzymen, voedingsstoffen en metabolieten.

Bepaalde antioxidant zijn “preventieve remmers”, die de initiatie van een aanval van vrije radicalen blokkeren. Tot deze preventieve remmers behoren defensieve enzymen als superoxide dismutase (SOD), catalase, peroxidasen en glutathion. Betacaroteen, chelerende stoffen als organische zuren, en polyfenolen uit planten, behoren eveneens tot de preventieve antioxidant, wanneer ze singlet zuurstof vernietigen of metaalionen afscheren. Andere antioxidant zijn “brekers van kettingreacties”. Zij zetten vrije radicalen om in stabiele moleculen en doorbreken zo het sneeuwbal effect dat zo kenmerkend is voor de vorming van vrije radicalen. Vitamine E en C zijn antioxidant die fungeren als essentiële doorbrekers van kettingreacties.

PREVENTIEVE ANTIOXIDANTEN

Detoxificatie enzymsystemen

Deze enzymen komen overal in het lichaam voor in cellen, weefsels en lichaamsvocht. Drie typen hebben een detoxifierende werking op ROS: superoxide dismutase (SOD), catalase en glutathion peroxidase. SOD kan zeer snel superoxide omzetten in waterstofperoxide (2 miljard omzettingen per seconde!). Omdat waterstofperoxide zelf de gevaarlijke hydroxylradicalen kan voortbrengen, werkt SOD samen met catalase, dat waterstofperoxide afbreekt, en met glutathion peroxidase dat zowel waterstofperoxiden als lipideperoxyden onschadelijk maakt.

Superoxide dismutase (SOD)

Door superoxide te dismuteren tot waterstofperoxide grijpt SOD in voordat ROS schade kunnen veroorzaken. De SOD die in mitochondriën voorkomt heeft mangaan nodig, terwijl de cytoplasma-tische vorm van SOD koper en zink nodig heeft; vandaar dat deze sporelementen soms als antioxidant worden aangemerkt, terwijl in feite alleen de SOD waar ze deel van uitmaken deze classificatie verdient. In het algemeen kan gesteld worden dat SOD ingezet kan worden bij alle degeneratieve aandoeningen, waarbij vrije radicalen pathologie een rol speelt. Bewijzen voor de rol van SOD bij de preventie van oxidatieve schade komen uit een grote verscheidenheid van bronnen.

Catalase

Dit ijzer-bevattende enzym komt zeer algemeen voor in cellen en is onderdeel van peroxisomen. De specifieke taak van catalase is de belemmering van een ophoping aan waterstofperoxide.

Glutathion peroxidasen

Deze groep van enzymen heeft gereduceerde glutathion nodig om zijn taak -het onschadelijk maken van peroxiden- te kunnen vervullen. Glutathion peroxidasen bevatten het spoelement selenium in de vorm van selenocysteïne. Daarom wordt selenium wel aangemerkt als antioxidant. Glutathion peroxidasen komen voor als verschillende isoforme structuren. Een onlangs geïdentificeerde phospholipide hydroperoxide glutathion peroxidase kan lipideperoxyden in membranen snel en efficiënt omzetten in niet-toxische vette alcoholen. De productie van deze defensieve enzymen kan onder bepaalde omstandigheden extra worden gestimuleerd. Bijvoorbeeld, uitputtende inspanning veroorzaakt oxidatieve stress, wat op zijn beurt weer leidt tot verhoogde spiegels van SOD, glutathion peroxidase en glutathion transferase. Aan de andere kant leidt suppletie vooraf met vitamine E en selenium tot verminderde ROS-productie en een verminderde aanmaak van deze enzymen. Selenium is onontbeerlijk bij de inductie van enzymen die glutathion bevatten, waaronder de peroxidasen.

ANTIOXIDANT NUTRIENTEN

Vitamine E (tocopherol)

Vitamine E is de verzamelnaam van acht verschillende tocopherols, waarvan alpha-tocopherol het meest actief is in biologische testsystemen. Vitamine E wordt beschouwd als de primaire kettingreactie doorbrekende antioxidant voor vetten en membranen. Vitamine E draagt bij aan het herstel van membranen, vitamine E blokkeert de vorming van nitrosaminen, beschermt LDL-cholesterol tegen oxidatieve schade en vermindert trombocytanaggregatie en de vorming van bloedstolsels. Vitamine E vermindert het risico op mortaliteit als gevolg van ischemische hartziekten. Volgens de "oxidatie hypothese" is de oxidatie van LDL-cholesterol en andere lipoproteïnen mede verantwoordelijk voor de initiatie van atherosclerose en een preventieve rol van vitamine E als antioxidant bij hart- en vaatziekten is geopperd. De inname van vitamine E in de westerse wereld ligt echter onder de ADH of is in het gunstigste geval marginaal. Verschillende studies hebben aangetoond dat bij gezonde mensen, die eten volgens de richtlijnen voor gezonde voeding en de ADH voor vitamine E halen, de oxidatieve schade vermindert bij suppletie van vitamine E in hoeveelheden van 10 x de ADH. Met andere woorden: de ADH voor vitamine E is niet hoog genoeg om oxidatieve schade te beperken. De dagelijkse behoefte aan vitamine E vertoont uitermate grote schommelingen al naar gelang de factoren die oxidatieve stress bevorderen. Tot deze factoren behoort o.a. een verhoogde consumptie van meervoudig onverzadigde vetzuren, zelfs bij zo weinig als 2,5 gram visolie per dag. De beste bronnen van vitamine E (ongeraffineerde plantaardige oliën, tarwekiemen, lever en eieren) zijn voedingsmiddelen met een hoog vetgehalte. Het is dan ook moeilijk voldoende vitamine E via de voeding tot zich te nemen zonder zijn toevlucht te nemen tot een hoge vetconsumptie. Wil men een hoge vetconsumptie vermijden en toch gewaarborgd zijn van voldoende vitamine E dan is suppletie in feite de enige uitweg. Synthetische vitamine E is een mengsel van de d- en l-isomeren* (dl-tocopherol); alleen de natuurlijke d-vorm van vitamine E is echter actief in het lichaam. Vitamine E en andere kettingreactie doorbrekende antioxidanten worden zelf radicalen (pro-oxidanten) als zij potentieel toxische stoffen deactiveren. Deze pro-oxidantwerking van vitamine E is echter aanzienlijk minder krachtig dan de antioxidantwerking. Het tocopherylradicaal (chromanoxylradicaal) valt niet gauw vetten en eiwitten aan en zal snel uiteenvallen of terug omgezet worden in tocopherol met behulp van vitamine C, glutathion, liponzuur en coenzym Q10.

Vitamine C

Deze prominente, wateroplosbare antioxidant komt voor in lichaamsvloeistoffen en het cytoplasma. Vitamine C is de meest efficiënte kettingreactie doorbrekende antioxidant in het menselijk plasma en is actief bij een breed scala aan ROS en vrije radicalen, waaronder superoxyde, singlet zuurstof, hypochloriet en zwavelradicalen. Vitamine C beschermt vetten en membranen tegen oxidatieve schade door het

wegvangen van peroxy- en hydroxylradicalen. Vitamine C kan ook het risico op staar en netvlieschade verminderen, de immuunfunctie en detoxificatieprocessen verbeteren en zware metalen onschadelijk maken. Suppletie van vitamine C kan tevens de oxidatie van plasma LDL-cholesterol verminderen. Oraal ingenomen vitamine C vermindert de gastro-intestinale productie van nitrosaminen en faecale mutagenen. Deze bevindingen dragen bij tot een beter begrip over de beschermende werking van een hoge inname van vitamine C bij kanker van de baarmoederhals, maag, dikke darm en longen. Evenals vitamine E kan ook vitamine C een pro-oxidant worden na het deactiveren van vrije radicalen en ROS, en evenals het tocopherylradicaal is ook het ascorbylradicaal relatief stabiel en vertoont het weinig neiging tot het aanvallen van cellen. Het ascorbylradicaal kan terug omgezet worden in ascorbinezuur met behulp van glutathion en NADPH via redox-recycling. In diernodellen kunnen hoge spiegels van vitamine C een lage glutathion productie compenseren, en vice versa. Wanneer vitamine C wordt blootgesteld aan katalyserende hoeveelheden ijzer of koper ionen, dan kan de vorming van waterstofperoxide en hydroxylradicalen worden bevorderd. In vivo is er voor dit pro-oxidant effect echter een hoog ascorbaat peil en depletie van vitamine E nodig. Het is mogelijk dat tijdens ontstekingsprocessen vrijgekomen ijzer en ascorbaat een pro-oxidant rol spelen. Excessieve ijzerinname of ijzerstapeling kunnen ook ascorbaat-geïnduceerde oxidatie bevorderen.

Carotenoiden

De groep van carotenoiden omvat meer dan 500 verschillende plantaardige pigmenten, die onderverdeeld zijn in carotenen en xanthophyllen (geoxigeneerde carotenen). De bekendste carenotoide is betacaroteen. Hoewel het de meest voorkomende carenotoide in de natuur is, is beta-caroteen niet altijd de meest voorkomende in alle planten, dierlijke weefsels of lichaamsvloeistoffen. Zo bestaat 90% van de carotenoiden in groene bladgroenten uit xanthophyllen en vertegenwoordigt betacaroteen slechts 25 à 30% van de carotenoiden in het plasma. Betacaroteen is de belangrijkste carenotoide in de lever, bijnieren, nieren, eierstokken en vetweefsels. Daarentegen is de carenotoide lycopene, een rode pigmentstof uit tomaten, overheersend in testikels en het menselijk plasma. De gunstige effecten van carotenoiden bij de preventie van kanker lijken toegeschreven te kunnen worden aan de bescherming tegen oxidatieve stress en een verbetering van immuunfuncties. In het algemeen zijn carotenoiden zeer veelzijdige antioxidanten; lycopene, luteïne, zeaxanthine en andere, vormen een extra aanvulling op de antioxidantwerking van beta-caroteen. Betacaroteen absorbeert energie van singlet zuurstof en geeft dat weer vrij als hitte. Het is vooral effectief bij lage oxidatieve belasting zoals dat voorkomt in weefsels, waar het peroxy- en alkoxyradicalen kan wegvangen.

DOOR HET LICHAAM GEPRODUCEERDE ANTIOXIDANTEN

Glutathion (GSH)

Dit sulfhydryl reducerende molecuul komt in hoge concentratie voor in de meeste cellen en vervult vele verschillende functies. Het werkt als detoxificerende stof; het is behulpzaam bij het transport van aminozuren en het is behulpzaam bij de regulering van het interne redox-milieu. Als substraat voor glutathion peroxidasen speelt glutathion een sleutelrol bij het antioxidant verdedigingssysteem. Bovendien reageert glutathion rechtstreeks met singlet zuurstof, hydroxylradicalen en superoxideradicalen, waarbij geoxideerde glutathion (GSSH) wordt gevormd. Glutathion reductase regeneert geoxideerde glutathion. De verhouding tussen GSH en GSSH is normaal > 100:1.(70) Oxidatieve stress verlaagt deze verhouding. N-acetylcysteïne is een effectieve precursor voor glutathion. Suppletie met N-acetylcysteïne kan het peil van intracellulair glutathion doen toenemen. Samen met vitamine C is glutathion betrokken bij de regeneratie van vitamine E, een gegeven dat de nauwe samenwerking tussen antioxidanten benadrukt. Glutathion uit de voeding wordt intact opgenomen en kan de plasma glutathion concentraties doen toenemen. De dosering bij oraal gebruik van glutathion-supplementen voor algemene bescherming tegen oxidatieve schade varieert van 5 tot 15 mg per kg lichaamsgewicht.

Coenzym Q10 (ubiquinon)

De ubiquinonen zijn een groep van vetoplosbare antioxidanten, die 1 à 12 isopreneenheden bevatten. De predominante vorm bij de mens is ubiquinon-10,

oftewel coenzym Q10 (CoQ10). Van CoQ10 is reeds lange tijd bekend dat het een belangrijke rol vervult bij het elektronentransport in mitochondriën voor de productie van het energiedragende molecuul ATP. CoQ10 is echter ook een belangrijke antioxidant, die o.a. kan zorgen voor recycling van vitamine E. CoQ10 versterkt het immuunsysteem en verbetert de conditie bij patiënten met angina pectoris, cardiomyopathie en hartziekten in het algemeen. Ubiquinol, de gereduceerde vorm van CoQ10, beschermt LDL-cholesterol tegen lipideperoxidatie. Bij de biosynthese van CoQ10 zijn vitamine B2, B6, B12 en foliumzuur nodig. Wanneer de inname van deze vitamines laag is kan de aanmaak van CoQ10 niet optimaal verlopen. In het plasma komt CoQ10 vooral voor in de gereduceerde vorm. Ubiquinol is instabiel; in voeding komt CoQ voor als ubiquinonen, die na inname zeer snel gereduceerd worden tot ubiquinol.

Zijn de antioxidant verdedigingssystemen adequaat?

Bescherming door antioxidant enzymsystemen is beperkt en geen enkele cel heeft voldoende enzymatische verdediging tegen het hydroxylradikaal, wat de meest agressieve soort is. Als de productie van vrije radicalen het antioxidant verdedigingssysteem overtreft, kunnen hydroxylradicalen de overhand krijgen en ernstige cellulaire schade veroorzaken. Het vermogen van het lichaam om zich te weer te stellen tegen oxidatieve stress wordt in hoge mate bepaald door leeftijd, erfelijkheid, medische geschiedenis en de mate van blootstelling aan schadelijke stoffen.

Leeftijd

Omdat reparatiemechanismen afnemen met de leeftijd, verliest het lichaam geleidelijk zijn functionele herstellingsvermogen, vooral wanneer blootgesteld aan oxidatieve stress. Volgens de verouderingstheorie gebaseerd op vrije radicalen, is veroudering het gevolg van progressieve oxidatieve schade. Hoewel de meeste schade weer wordt gerepareerd, vindt er met het verstrijken van de jaren een opeenstapeling van niet herstelde beschadigingen plaats.

Erfelijkheid

Door erfelijke aanleg kan het peil van beschermende enzymen individueel sterk verschillen. Mensen met een laag peil van deze enzymen lopen een groter risico op alle ziekten waarbij de vrije radicalen pathologie een rol speelt. In welke mate erfelijkheid een rol speelt is echter moeilijk vast te stellen, omdat bepaalde biologische gebeurtenissen de enzymaanmaak kunnen doen toenemen. Deze verhoogde enzymaanmaak kan plaats vinden in verschillende organen, zoals lever, longen en darmen, wanneer deze zich aanpassen aan een verhoogde oxidatieve belasting. Medische geschiedenis en blootstelling aan milieu-invloeden. Processen als trauma, ontstekingen, infecties en medicijngebruik leiden in de regel tot een verhoogde ROS-productie. Sigarettenrook, ozon, oplosmiddelen en pesticiden kunnen aanleiding geven tot toxiciteit, wanneer vrije radicalen worden gevormd tijdens de detoxificatieprocessen. Het darmepitheel lijkt zich niet goed aan te passen, via een opvoering van de aanmaak van antioxidantenzymen, aan oxidatieve stress. Daarom is het darmepitheel uitermate gevoelig voor oxidatieve schade, zelfs al bij een eenvoudige ontsteking. Intensieve lichamelijke inspanning of zware training verhoogt de ROS-productie, en suppletie met antioxidanten als vitamine E en C vermindert de oxidatieve schade die daarvan het gevolg is, vooral bij oudere mensen.

Nutritionele status

In westerse landen worden niet genoeg antioxidanten geconsumeerd via de voeding en dit zal in de nabije toekomst zeker niet veel veranderen. Minder dan 10% van de Amerikanen eet de door de gezondheidsinstanties aanbevolen 5 porties van groente of fruit per dag. Gemiddelde inname van antioxidant nutriënten als vitamine C en E, betacarotene, selenium, zink, koper en mangaan zijn laag voor grote delen van de bevolking, vaak zelfs onder de aanbevolen dagelijkse hoeveelheden. Dit geldt ook voor Nederland. De dagelijks aanbevolen hoeveelheden van vitaminen en mineralen houden geen rekening met zaken als chronische ziekten, levensstijl, medische geschiedenis, noch met de elkaar ondersteunende rollen van antioxidanten. Vooral het immuunsysteem heeft een ruime aanvoer van antioxidant nutriënten nodig. Zij beschermen immuunsysteemcellen tegen oxidatieve schade en beperken de productie van eicosanoiden. Als voorbeeld moge dienen dat ouderen (die

overigens een normaal eetpatroon hadden), die 800 i.e. vitamine E gesuppleerd kregen, binnen de 30 dagen een verbeterde cellulaire immuniteit vertoonden. Onderzoeksgegevens wijzen erop dat de aanbevolen dagelijkse hoeveelheden voor deze en andere antioxidant nutriënten inadequaat zijn voor een optimale immuunfunctie.

Samenvatting

Samenvattend kan worden gesteld dat de consumptie van een breed spectrum van antioxidanten, in hoeveelheden die toegespitst zijn op de individuele oxidatieve belasting en nutritionele status, essentieel is om een optimale gezondheid te bevorderen en te handhaven en bovendien de effecten van veroudering, degeneratieve ziekten en blootstelling aan toxines te minimaliseren.