

## FYTOSTEROLEN EN FYTOSTEROLINEN VOOR EEN IMMUNUSYSTEEM IN BALANS

Een goede gezondheid valt of staat met een goed werkend immuunsysteem. Het immuunsysteem zorgt voor de afweer tegen lichaamsvreemde stoffen en ziekmakende micro-organismen (bacteriën, schimmels, virussen). Echter, wanneer het immuunsysteem niet in balans is, kan een overreactie optreden, zoals het geval is bij allergieën en auto-immuunziektes.



### HET IMMUNUSYSTEEM

Het immuunsysteem bestaat uit een complexe verzameling van vele soorten cellen, die met elkaar samenwerken. De eerste verdedigingslijn tegen ziekteverwekkers of lichaamsvreemde deeltjes die het lichaam zijn binnengedrongen, wordt gevormd door het aspecifieke immuunsysteem. Het aspecifieke immuunsysteem heeft zich ontwikkeld om zo snel mogelijk een enorm breed scala aan pathogenen te kunnen herkennen. Het aspecifieke immuunsysteem reageert binnen enkele seconden tot minuten. Als ziekteverwekkers niet kunnen worden uitgeschakeld door het aspecifieke deel van de afweer, dan komt het specifieke deel van de afweer in actie. Dit deel van het afweersysteem zorgt voor een sterkere en specifiekere respons. B-cellen en T-cellen zijn de voornaamste witte bloedcellen die deel uitmaken van het specifieke afweersysteem. B-cellen produceren specifieke antilichamen die aan een lichaamsvreemd deeltje of organisme binden, waarna deze onschadelijk gemaakt kunnen worden. Omdat bij de afweerreactie van B-lymfocyten ook zogeheten geheugencellen worden gevormd, zal bij een volgend contact dezelfde indringer sneller herkend worden.

T-cellen hebben een belangrijke rol in het uitschakelen van geïnfecteerde cellen. Tevens reguleren deze cellen de immuunrespons. T-lymfocyten zijn betrokken bij de productie van antilichamen door hun rol bij de activatie van B-lymfocyten, maar kunnen ook zelf actief een stof elimineren en een ontstekingsreactie opwekken. De T-lymfocyten omvatten meerdere klassen met verschillende eigenschappen en functies. T-helpercellen spelen een belangrijke rol bij een allergische reactie.

### T-HELPERLYMFOCYTEN

T-helperlymfocyten ( $T_H$ ) worden gekenmerkt door het CD4-eiwit in hun celmembraan. Deze cellen worden daarom ook wel CD4+ cellen genoemd. T-helpercellen kunnen onderverdeeld worden in de  $T_H1$ - en de  $T_H2$ -groep. De  $T_H1$ -cellen zijn betrokken bij de productie van interleukine-2 (IL2) en interferon-gamma (IFN $\gamma$ ), signaalstoffen die B-lymfocyten en andere T-lymfocyten activeren. Ook zorgen  $T_H1$ -cellen ervoor dat het immuunsysteem weer tot rust komt als de lichaamsvreemde stoffen zijn geëlimineerd.

$T_H2$ -cellen produceren onder andere interleukines (met name IL4, IL5, IL6 en IL10), die een ontstekingsreactie mediëren. Behalve de gunstige effecten van de reactie van het immuunsysteem, zoals de activatie en differentiatie van B-lymfocyten, zijn de  $T_H2$ -cellen betrokken bij allergische reacties en auto-immuunziekten.

### GEVOLGEN VAN EEN DISBALANS IN HET IMMUNUSYSTEEM

Bij een allergische respons is er sprake van een onjuiste reactie van het immuunsysteem, waarbij er een disbalans is tussen  $T_H1$ - en  $T_H2$ -cellen, met een overactivering van  $T_H2$ -cellen. Dit leidt tot een overheersing van de productie van ontstekings-gerelateerde cytokines door  $T_H2$ -cellen.

## FYTOSTEROLEN EN FYTOSTEROLINEN

Plantensterolen (fytosterolen) zijn vetachtige stoffen die in kleine hoeveelheden voorkomen in de meeste hogere plantensoorten, zoals noten, zaden en *Aloë vera*. Deze sterolen hebben vaak de vorm van bèta-sitosterol. Ongeveer 1% van de sterolen komt voor als bèta-sitosteroline. Dit is de glucosidevorm van sitosterol en versterkt de werking van sitosterol. Chemisch lijkt de structuur van de sterolen veel op cholesterol. Omdat ze gebonden zijn aan de vezels van de plant, worden plantensterolen slecht opgenomen uit de darm, voornamelijk bij mensen met een verminderde darmfunctie<sup>[1]</sup>. Vermoedelijk wordt slechts 5% van de totale ingenomen hoeveelheid bèta-sitosterol uit voeding opgenomen uit de darm. Het voordeel van bèta-sitosterol als supplement is dat het gaat om een goed opneembare vorm van bèta-sitosterol, dat niet meer gebonden is aan vezels.

In de jaren '90 is gestart met in-vitro onderzoek met plantensterolen. Zowel bèta-sitosterol als bèta-sitosteroline stimuleert en moduleert het immuunsysteem. Een combinatie van bèta-sitosterol en bèta-sitosteroline heeft meer effect. Een verhouding van 100:1 beta-sitosterol:beta-sitosteroline bleek het meest optimale effect te geven<sup>[3]</sup>. Deze combinatie verhoogt onder meer het aantal  $T_H1$ -lymfocyten en heeft geen of soms een verlagend effect op het aantal  $T_H2$ -lymfocyten<sup>[2]</sup>.

Een verhoogde concentratie van IL2, en van IFN $\gamma$  als gevolg daarvan, verhoogt de activiteit van NK-cellen. Door de remming van TH2-cellen dalen de concentraties van IL4, IL6 en IL10. B-lymfocyten worden als gevolg hiervan minder geactiveerd, waardoor ontstekingsprocessen worden gedempt<sup>[2]</sup>.

Omdat de concentratie van plantensterolen in het lichaam over het algemeen laag is, kan een grotere inname van verse groenten en fruit of supplementen met fytosterolen een positieve bijdrage leveren aan het herstel van de balans in het immuunsysteem. Het herstel van deze balans kan ten goede komen aan de behandeling van verschillende aandoeningen waarbij de respons van het immuunsysteem verstoord is, zoals chronische virale infecties, stressgeïnduceerde immuunsuppressie, allergieën, kanker en reumatoïde artritis<sup>[4,5]</sup>.

## HOOIKOORTS

We spreken van een allergie wanneer het lichaam heftig reageert op een stof die normaal gesproken geen bedreiging vormt. De stof die de allergische reactie opwekt, heet

een allergeen. Bij een allergie is er sprake van een disbalans tussen de dempende  $T_H1$ - en stimulerende  $T_H2$ -cellen van het immuunsysteem.

Overactieve  $T_H2$ -cellen reageren sterk op een allergeen en zetten het immuunsysteem aan tot een reactie door immunoglobuline E (IgE) te produceren. Deze antilichamen binden aan het allergeen en vormen een complex. Bij herhaaldelijk contact met het allergeen zet het allergeen-IgE-complex mestcellen aan tot het uitscheiden van histamine. Directe fysiologische effecten van histamine zijn vasodilatatie en bronchoconstrictie, wat leidt tot symptomen als een loopneus, niezen, een bemoeilijkte ademhaling, roodheid en jeuk. In ernstige gevallen raakt het lichaam in shock en kan een hartstilstand optreden.

Hooikoorts – een allergische reactie op boom- en/of graspollen – is een veelvoorkomende allergie. Een wereld-wijd onderzoek onder 6.898 kinderen van 13 en 14 jaar oud toonde aan dat 23% last had van hooikoorts<sup>[6]</sup>. Op basis van het aantal mensen dat een antihistaminicum gebruikt, werd het aantal mensen met een allergie in Nederland geschat op 1,2 miljoen in 2008<sup>[7]</sup>.

Fytosterolen en -sterolinen zijn in staat om het immuunsysteem weer in balans te brengen en kunnen zo een positief effect hebben bij chronische, allergische rhinitis en hooikoorts<sup>[2,8,9]</sup>. Uit een placebogecontroleerd onderzoek met allergische patiënten bleek dat na 12 weken gebruik van een supplement op basis van plantensterolen duidelijke verbeteringen van allergische klachten optraden, in vergelijking met de placebogroep<sup>[8]</sup>. Ook was de concentratie IgE in het bloed lager bij de groep die het plantensterolensupplement gebruikte. Tevens duidde een toename van  $T_H1$ -cellen op een verbeterde balans van het immuunsysteem bij de personen die het sterolensupplement gebruikten.



Een open-labelonderzoek waaraan 30 hooikoortspatiënten deelnamen, gaf positieve resultaten. Gedurende 3 maanden gebruikten zij een supplement met de 100:1-mix van plantensterolen en -sterolinen. Na de periode van 3 maanden rapporteerden de patiënten 75% afname van klachten als niezen en een loopneus. Ook liet meer dan de helft van de patiënten weten minder moe te zijn door een verbeterde nachtrust <sup>[10]</sup>.

Plantensterolen kunnen ook bij kinderen verlichting geven van hooikoortsklachten. De Aristoteles Universiteit van Thessaloníki in Griekenland toonde aan dat bèta-sitosterol de allergische reactie van het immuunsysteem kan verminderen bij kinderen met chronische allergische rhinitis <sup>[9]</sup>. Dertig kinderen van 5 tot 17 jaar oud kregen 3x per dag 20 mg bèta-sitosterol in combinatie met bèta-sitosteroline over een periode van 6 maanden. Niet alleen verbeterden symptomen als een verstopte neus, niezen en jeuk, maar ook het aantal eosinofiele bloedcellen – granulocyten, betrokken bij de allergische immunrespons – en het percentage eosinofielen in het neusvocht nam significant af. Dit alles wijst op een positief modulerend effect van de plantensterolen op het immuunsysteem en een herstel van de balans tussen de  $T_H1$ - en  $T_H2$ -cellen.

## DUURSPORT

Lichaamsbeweging is goed voor de gezondheid. Echter, sporters die een intensieve duursport beoefenen blijken vaak vatbaarder te zijn voor een bacteriële of virale infectie, voornamelijk in de luchtwegen en darmen <sup>[11]</sup>. De oorzaak hiervoor is waarschijnlijk een ongunstige verschuiving in de balans van het immuunsysteem door een veranderde hormoonhuishouding. Dit blijkt uit een wetenschappelijk onderzoek onder marathonlopers <sup>[2,12]</sup>. Twintig marathonlopers gebruikten 4 weken voorafgaand aan een wedstrijd een supplement met plantensterolen in de verhouding 100:1 of een placebo. Vervolgens werd 3 dagen na de wedstrijd een bloedonderzoek bij deze duursporters uitgevoerd. Hieruit bleek dat bij de sporters die het supplement met plantensterolen hadden gebruikt, de bloedspiegels van cortisol omlaag gegaan waren ten opzichte van de DHEA-spiegels.

Cortisol is een steroïde stresshormoon uit de bijnier en is betrokken bij de reactie van het lichaam op stress. Een gebalanceerde cortisolspiegel is de sleutel voor een optimale lichaamsfunctie; lage spiegels stimuleren het immuunsysteem, hoge gehalten cortisol werken immuon-suppressief. Wanneer door overmatige stress en uitputting



van de bijnieren de cortisolspiegels langdurig te laag zijn, worden ontstekingsprocessen niet meer gereguleerd. Aan de andere kant kunnen ook langdurig te hoge concentraties cortisol het immuunsysteem onderdrukken, waardoor ontstekingen vrij spel hebben.

DHEA staat voor dehydroepiandrosteron, een steroïde hormoon dat de voorloper is van androgenen – testosteron – en oestrogenen. DHEA stimuleert de functie van het immuunsysteem. Een lagere cortisol:DHEA-ratio, zoals werd teweeggebracht in het onderzoek met de marathonlopers, is een gunstig effect van suppletie met plantensterolen en werkt als een buffer voor negatieve stressreacties <sup>[3]</sup>. Bij duursporters kunnen de effecten van langdurige stress goed worden onderzocht.

Ook bleek uit het onderzoek bij de marathonlopers dat er minder leukocytose optrad wanneer het beta-sitosterol: beta-sitosteroline supplement (100:1) gebruikt werd. Het supplement met bèta-sitosterol en -sitosteroline verbeterde de immunrespons en de weerstand bij de marathonlopers <sup>[12]</sup>. In de placebogroep daarentegen waren de ontstekingsreacties als gevolg van het marathonlopen hoger, evenals de onderdrukking van de immunofunctie.

## REUMATOÏDE ARTRITIS

Reumatoïde artritis is een auto-immuunziekte met een ontstekingsproces in een of meerdere gewrichten. Hierbij is de humorale afweerreactie toegenomen ( $T_H2$ -cellen en B-lymfocyt differentiatie) en worden er meer ontstekingsgerelateerde cytokines aangemaakt. Dit gaat ten koste van de cellulaire afweer.

Bij reumatoïde artritis is de concentratie IL6 en TNF $\alpha$  in het ontstoken gewricht sterk verhoogd. De combinatie van bèta-sitosterol met bèta-sitosteroline is in staat de secretie van IL6 en TNF $\alpha$  door geactiveerde immuuncellen te remmen. Het herstellen van de balans van het immuunsysteem zou een mogelijke behandeling zijn om de klachten van reumatoïde artritis te verlichten.

In het Panorama Ziekenhuis in Kaapstad is in samenwerking met de Universiteit van Stellenbosch (Zuid-Afrika) onderzoek gedaan naar het effect van een supplement met 20 mg bèta-sitosterol en 0,2 mg bèta-sitosteroline bij personen met actieve reumatoïde artritis<sup>[13]</sup>. Na een placeboperiode van 2 weken werden 18 patiënten verdeeld over een interventie- en placebogroep. De onderzoeksperiode duurde 24 weken. Patiënten die geneesmiddelen gebruikten voor hun reumatoïde artritis moesten ten minste 3 maanden voor het begin van het onderzoek stabiel zijn ingesteld op hun medicatie. Ook mocht tijdens het onderzoek niet met nieuwe medicatie voor reumatoïde artritis worden gestart.

Er werd gesproken van verbetering wanneer de *ACR response criteria* – een door het *American College of Rheumatology* opgestelde maat voor het effect van een therapie op de symptomen van reumatoïde artritis – met 20% verbeterde. In de groep patiënten die het sterolsupplement gebruikten, werden significante verbeteringen van symptomen, zoals stijfheid, ontstekingsactiviteit en pijn tot wel 85% gerapporteerd. In de placebogroep werd geen verbetering waargenomen<sup>[13]</sup>.

## GELEIDELIJKE AFGIFTE

In de studies is gebruik gemaakt van supplementen met bèta-sitosterol en bèta-steroline in de verhouding 100:1. Dit supplement bevat 20 mg beta-sitosterol en 0,2 mg bèta-sitosteroline als actieve ingrediënten. De optimale dosering voor volwassenen is 3x daags deze hoeveelheid.

In het dagelijks leven is het niet altijd gemakkelijk om meerdere malen per dag te denken aan het innemen van tabletten. Voor meer gebruiksgemak is er daarom een nieuwe vorm ontwikkeld, die het mogelijk maakt om met 1 tablet per dag de optimale dosis plantensterolen in de juiste verhouding binnen te krijgen.

Deze nieuwe formule met plantensterolen en -sterolinen is opgelost in plantaardige was uit de struik *Candelilla*. Dit levert alle voordelen van plantensterolen in een tablet met gereguleerde afgifte, waardoor de effectieve dosis gedurende een langere tijd beschikbaar is voor opname in het lichaam.

In het hooikoortsseizoen is vroegtijdige en regelmatige inname van sterolen en sterolinen belangrijk om te helpen de allergische reacties van het lichaam te reduceren.

## BRONNEN

1. Bouic PJ. Sterols/sterolins: The natural, nontoxic immune-modulators and their role in the control of rheumatoid arthritis. The Arthritis Trust, 1998;summer:3-6.
2. Monograph. Plant sterols and sterolins. *Alternative Medicine Review*, 2001;6(2):203-206.
3. Bouic PJ, Etsebeth S, Liebenberg RW et al. Beta-sitosterol and beta-sitosterol glucoside stimulate human peripheral blood lymphocyte proliferation: implications for their use as an immunomodulatory vitamin combination. *Int J Immunopharmacol*, 1996;18(12):693-700.
4. Pegel KH. The importance of sitosterol and sitosterolin in human and animal nutrition. *S Afr J Sci*, 1997;93:263-268.
5. Dwyer JT. Health aspects of vegetarian diets. *Am J Clin Nutr*, 1988;48:712-738.
6. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Monteford S, Shah J, et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy*, 2009;64:123-148.
7. Groot H de (RdGG), Gommer AM (RIVM). Allergie: Hoe vaak komt het voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: *Volksgesondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgesondheid*. Bilthoven: RIVM, 21 september 2009.
8. Myers L and Bouic PJD. Flow cytometric analysis of the TH1-TH2 shift in allergic individuals using moducare® (sterols/sterolins). *Proc. 26th Annu Cong Physiol Soc S Afr*, 1998;abstract 178.
9. Aivazis V, Maratou E, Bourli E et al. Clinical and laboratory health changes in children with allergic rhinitis after 6 months treatment with combination of beta-sitosterol and beta-sitosterol glucoside. *Nea Pediatrica Chronica*, 2008;8(3):207-212.
10. Brittle W, Clark A, Bouic P et al. Management of allergic rhinitis/conjunctivitis patients using a plant sterol/sterolin mixture. University of Stellenbosch, Faculty of Health Science, Research day, 2001.
11. Budgett R. Fatigue and underperformance in athletes: the overtraining syndrome. *Br J Sports Med*, 1998;32:107-110.
12. Bouic PJ, Clark A, Lamprecht J et al. The effects of B-sitosterol (BSS) and B-sitosterol glucoside (BSSG) mixture on selected immune parameters of marathon runners: inhibition of post marathon immune suppression and inflammation. *Int J Sports Med*, 1999;20(4):258-262.
13. Louw I, Halland A, Bouic PJ et al. A pilot study of the clinical effects of a mixture of beta-sitosterol and beta-sitosterol glucoside in active rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr*, 2002;75(2):351S (abstr. 40).