



Reumatoïde artritis en visolie

**Wat is de rol van meervoudig onverzadigde vetzuren
- hoofdzakelijk visolie - bij het verloop van reumatoïde
artritis?**

Een inventariserend literatuuronderzoek

Door:
Marieke Stapert



Den Haag
24 januari 2011

Reumatoïde artritis en visolie

**Wat is de rol van meervoudig onverzadigde vetzuren
- hoofdzakelijk visolie - bij het verloop van reumatoïde
artritis?**

Een inventariserend literatuuronderzoek

Afstudeerscriptie, door:

Marieke Stapert
Stamkartplein 240
Den Haag

De Haagse Hogeschool
Opleiding Voeding & Diëtetiek
Johanna Westerdijkplein 75
Den Haag
Tel.: 070-4458300

Docentbegeleiders:

Drs. Barbara Wildeboer
Suzanne van Steijn

Extern begeleider:

Dr. Karel Ronday (reumatoloog, HagaZiekenhuis, Den Haag)

Den Haag, 24 januari 2011

Voorwoord

Voortvloeiend uit mijn interesse voor gezonde voeding, in combinatie met een leven met reumatoïde artritis (RA), ben ik gedurende mijn studie Voeding en Diëtetiek aan de Haagse Hogeschool in het bijzonder geïnteresseerd geraakt in de combinatie voeding en RA. Al sinds het begin van mijn studie heb ik dan ook de wens mijn afstudeerscriptie te schrijven over een onderwerp omtrent RA en voeding. Een andere wens daarbij was dat mijn huidige reumatoloog (Karel Ronday), bij wie ik inmiddels ongeveer tien jaar onder behandeling ben, op enige wijze betrokken zou zijn bij mijn afstudeerscriptie.

Om deze wensen te verwezenlijken heb ik een interessant, wetenschappelijk onderbouwd, boek gekocht (*Nutrition and Arthritis*) dat ik in deze scriptie met genoegen aanhaal. Naar aanleiding van wat ik in dat boek las, groeide mijn interesse enorm.

Omdat ik graag zelf het onderwerp van mijn scriptie wilde bepalen, zodat ik me niet behoefde te laten leiden door bestaande afstudeeropdrachten, heb ik besloten mijn gedachten, ideeën en vragen met mijn behandelend reumatoloog, Karel, te delen. Tijdens een gesprek hebben we aan de hand van eerder genoemd boek over verschillende micro- en macronutriënten en de rol daarvan bij RA gesproken. Aan de hand van de kennis die Karel heeft over het belang van voeding bij RA en zijn eigen interesse, kwam naar voren dat visolie een bijzonder interessant nutriënt is om de rol bij RA van uit te diepen. Te meer daar RA een risicofactor is voor het optreden van hart- en vaatziekten, een aandoening waarvan bekend is dat visolie die gunstig beïnvloedt. De focus ligt in mijn scriptie overigens niet op hart- en vaatziekten bij RA, maar op RA zelf en het verloop daarvan in combinatie met visolie. De titel van mijn scriptie luidt dan ook:

“Reumatoïde artritis en visolie

Wat is de rol van meervoudig onverzadigde vetzuren - hoofdzakelijk visolie - bij het verloop van reumatoïde artritis?”

In dit gesprek met Karel heb ik hem ook gevraagd of hij mij tijdens het schrijven van mijn scriptie op externe basis zou willen begeleiden. Hierop reageerde hij tot mijn genoegen enthousiast en zei absoluut bereid te zijn mij te begeleiden. Omdat Karel en ik samen tot het uiteindelijke onderwerp van mijn scriptie zijn gekomen, is het onderwerp van mijn scriptie niet zozeer een *opdracht* van hem; daarom beschouw ik Karel als extern begeleider en niet als opdrachtgever.

Uiteraard wil ik Karel hartelijk bedanken voor het feit dat hij mij met enthousiasme en vertrouwen heeft begeleid bij het schrijven van mijn scriptie, onder andere door conceptversies van mijn scriptie van lovende en opbouwende feedback te voorzien. Daarnaast bedank ik ook mijn begeleidend docenten, Barbara Wildeboer en Suzanne van Steijn, voor hun prettige begeleiding en nuttige feedback. Bovenal bedank ik mijn naaste familie en mijn beste vriendin Ilse voor hun stimulerende enthousiasme, hun hulp en steun.

Ik hoop dat u deze scriptie met genoegen zult lezen en ik wens u daarbij veel plezier.

1. Samenvatting

Al eeuwen lang is bekend dat voeding een rol speelt bij ziekten. Sinds 1950 richt de voedingswetenschap zich met name op de invloed van bepaalde nutriënten op ziekten en aandoeningen. Voeding blijkt op veel lichaamsaspecten van invloed te zijn, zo ook op reumatoïde artritis (RA). Dit inventariserend literatuuronderzoek beschrijft de rol die meervoudig onverzadigde vetzuren spelen bij het verloop van RA.

RA is een chronische, inflammatoire ziekte waarbij sprake is van gewrichtsontstekingen leidend tot deformatie van gewrichten. RA beperkt zich niet altijd tot de aantasting van gewrichten, maar kan ook invloed hebben op systemen zoals hart en bloedvaten, ogen en darmen. De oorzaak van RA ligt in een verstoord immuunsysteem, als gevolg waarvan het immuunsysteem het eigen lichaam aanvalt (auto-immuniteit). Wat ten grondslag ligt aan deze verstoring van het immuunsysteem is onbekend, aangenomen wordt dat dit multifactorieel is.

Auto-immuniteit uit zich bij RA in aantasting van de slijmvlieslaag (het synovium) aan de binnenkant van gewrichten. Dit leidt tot een ontstoken synovium (synovitis) en uiteindelijk tot symptomen zoals gewrichtspijn en -stijfheid. Een ontstoken synovium bevat verschillende cellen die stoffen produceren die een belangrijke rol in de pathogenese van RA spelen. Deze stoffen zijn voornamelijk pro-inflammatoire cytokinen: stoffen betrokken bij ontstekingsreacties. De cytokinen die met name geassocieerd zijn met de klinische verschijnselen van RA, zijn: Tumor Necrose Factor- α (TNF- α), Interleukine-1 (IL-1) en Interleukine-6 (IL-6). Naast cytokinen, is er een andere groep ontstekingsmediatoren die een belangrijke rol speelt bij de pathogenese van RA: eicosanoiden. Eicosanoiden beïnvloeden de productie van cytokinen en op die manier de duur en intensiteit van ontstekings- en immuunreacties. De concentratie eicosanoiden in het lichaam wordt beïnvloed door het voedingspatroon; ze worden namelijk gesynthetiseerd uit de meervoudig onverzadigde vetzuren eicosapentaëenzuur (EPA), docosahexaëenzuur (DHA) en arachidonzuur (AA). Disbalans tussen eicosanoiden van deze vetzuren kan onder andere gewrichtsklachten veroorzaken. Dit impliceert een rol van eicosanoiden - en daarmee van meervoudig onverzadigde vetzuren - bij RA.

Vetten zijn onder andere nodig voor de aanmaak van celstructuren en het leveren van essentiële vetzuren (alfa-linoleenzuur (ALA) en linolzuur (LA)). Vetten worden hoofdzakelijk onderscheiden in verzadigde vetzuren en onverzadigde vetzuren. De onverzadigde vetzuren worden ingedeeld in n-3 (omega-3) en n-6 (omega-6) vetzuren.

De belangrijkste n-3 vetzuren zijn alfa-linoleenzuur (ALA), eicosapentaëenzuur (EPA) en docosahexaëenzuur (DHA), waarbij ALA de precursor is van EPA en DHA.

Het huidige Nederlandse voedingspatroon bevat te weinig ALA, waardoor er uit ALA te weinig EPA en DHA kan worden gesynthetiseerd. Daarnaast is ook de inname van EPA en DHA te laag. Van deze vetzuren is ALA essentieel. ALA speelt onder andere een rol bij het goed functioneren van het immuunsysteem.

EPA en DHA (visvetzuren) zijn net als ALA van groot belang voor een goede gezondheid. Zo staan ze onder andere bekend om hun risicoverlagend effect op het ontstaan van hart- en vaatziekten. Daarnaast blijken beide vetzuren een anti-inflammatoire werking te hebben en op die manier symptomen van RA te kunnen verlichten. De aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (ADH) voor EPA en DHA is voor de gezonde bevolking 450 mg per dag. Betreffende vetzuren zijn met name te vinden in vette vissoorten en visolie(capsules).

Een andere groep meervoudig onverzadigde vetzuren zijn de n-6 vetzuren. Binnen deze groep vetzuren is linolzuur (LA) de precursor van gamma-linoleenzuur (GLA) en arachidonzuur (AA). GLA is een plantaardig vetzuur en is semi-essentieel.

In tegenstelling tot de n-3 vetzuren lijken n-6 vetzuren, via de eicosanoiden die zij produceren, pro-inflammatoir te werken. Desalniettemin is LA in bepaalde mate van belang voor een goede gezondheid. Overigens is ook de te hoge inname van LA mogelijk nadelig voor de gezondheid. Gezien de pro-inflammatoire werking van n-6 is het aannemelijk dat een te hoge inname van n-6 ongunstig is voor de gezondheid en in het bijzonder voor het verloop van inflammatoire ziekten zoals RA.

AA wordt in geringe mate door het lichaam uit LA gesynthetiseerd; de voornaamste bron van AA is vlees(producten). Ook voor AA geldt dat het van belang is voor een goede gezondheid, maar dat een

overvloedige consumptie ongunstig is. Ook dit hangt samen met de pro-inflammatoire eicosanoiden die voortkomen uit AA.

De eerdergenoemde te lage inname van n-3 en te hoge inname van n-6 binnen het Nederlandse voedingspatroon leidt tot een disbalans tussen beide vetzuurgroepen, met name tussen ALA en LA. Deze disbalans onderdrukt de beschikbaarheid van n-3 in het lichaam doordat n-3 en n-6 antagonist van elkaar zijn.

Doordat de vetzuren elkaar tegenwerken zijn er verschillende deskundigen die stellen dat de ratio, tussen de inname van LA en ALA van invloed is op de mogelijkheid van het lichaam om deze vetzuren om te zetten in AA, EPA en DHA. Hierover bestaat nog onduidelijkheid. Desondanks lijkt het sowieso noodzakelijk het innamepatroon van beide vetzuurgroepen, van zowel gezonde mensen als van mensen met RA, te veranderen.

De lage incidentie van onder andere RA onder Eskimo's en Japanners, bevolkingsgroepen die veel vis consumeren, heeft tot het inzicht geleid dat n-3 vetzuren een anti-inflammatoire werking hebben die door suppletie bij inflammatoire ziekten zoals RA voordelen met zich mee brengt. De meeste studies hebben dan ook met statistische significantie aangetoond dat een verhoogde inname van n-3 bij RA leidt tot minder pijn en ochtendstijfheid en een toename van de knijpkracht. Daarnaast remt visolie de behoefte aan bepaalde antireumata: "Non-steroid anti-inflammatory drugs" (NSAID's). Deze effecten worden bewerkstelligd doordat de productie van TNF- α , IL1- β en IL-6 sterk wordt geremd door visolie en doordat visolie de hoeveelheid anti-inflammatoire stoffen in het lichaam doet toenemen. De gemiddelde werkzame dosis van visolie bij RA ligt rond de 3 g per dag, gedurende minstens 12 weken. Visolie brengt geen ernstige bijwerkingen met zich mee.

Ook het n-3 vetzuur ALA lijkt, in hoge doses, anti-inflammatoir te werken. Het is onduidelijk of deze werking voortkomt uit ALA zelf of uit het daaruit gevormde visvetzuur EPA. Het n-6 vetzuur LA lijkt de productie van IL-1 en TNF- α te doen *toenemen*, dit benadrukt het pro-inflammatoire karakter van LA. LA is dus ongunstig voor mensen met inflammatoire ziekten zoals RA.

NSAID's zijn geneesmiddelen, veelvuldig gebruikt door mensen met RA. Ze werken pijnstillend en ontstekingsremmend. Uit onderzoeken is gebleken dat EPA via hetzelfde mechanisme in het lichaam werkt als NSAID's. Visolie kan dan ook de behoefte aan NSAID's doen afnemen of zelfs wegnemen doordat visolie de ziekteactiviteit significant vermindert. EPA is dus een goed alternatief voor het gebruik van NSAID's. Dit brengt ook het voordeel met zich mee dat de ernstige bijwerkingen van NSAID's (deels) worden weggenomen.

De conclusie die uit dit onderzoek naar voren komt, is dat visolie potentie heeft als therapeutisch middel bij RA. Desondanks is interventie met visolie binnen de reumatologie (nog) geen gebruikelijk onderdeel van de behandeling.

Aanbevolen wordt onderzoek te doen naar de kosten van het gebruik van visolie versus NSAID's door mensen met RA. Daarnaast lijkt het interessant onderzoek te doen naar de invloed van visolie op de behoefte aan TNF- α blokkers (andere medicijnen ter behandeling van RA).

Wegens de onduidelijkheid over (de rol van) de LA/ALA ratio wordt ook aanbevolen onderzoek te doen naar de mogelijke invloed van de LA/ALA ratio op de gezondheid en op de beschikbaarheid van beide vetzuren en hun derivaten in het lichaam.

Tot slot is het ten zeerste aan te bevelen dat de suppletie van visolie binnen de reumatologie een gebruikelijk onderdeel van de behandeling van RA wordt. In het kader hiervan is de ontwikkeling van een behandelprotocol, waarin arts en diëtist een rol hebben, raadzaam.

2. Inhoudsopgave

Voorwoord	3
1. Samenvatting	4
2. Inhoudsopgave	6
3. Inleiding	7
4. Reumatoïde artritis	8
4.1 Het inflammatieproces	10
4.1.1 Pro-inflammatoire cytokinen en eicosanoiden	11
5. Meervoudig onverzadigde vetzuren	13
5.1 n-3 Vetzuren	14
5.1.1 Alfa-linoleenzuur (ALA)	14
5.1.2 Eicosapentaeenzuur (EPA) en docosahexaeenzuur (DHA)	15
5.2 n-6 Vetzuren	17
5.2.1 Linolzuur (LA)	17
5.2.2 Gamma-linoleenzuur (GLA)	18
5.2.3 Arachidonzuur (AA)	19
5.3 Interactie tussen n-3 en n-6	19
6. De rol van meervoudig onverzadigde vetzuren bij het verloop van reumatoïde artritis	22
6.1 Anti-inflammatoire werking van n-3	22
6.2 De invloed van n-3 en n-6 op pro-inflammatoire cytokinen en eicosanoiden	23
6.2.1 Visolie beïnvloedt symptomen van RA	25
6.2.2 Visolie beïnvloedt de behoefte aan bepaalde antireumatica	27
7. Methode van onderzoek	30
7.1 Bronnenonderzoek	30
8. Conclusies	32
9. Discussie en aanbevelingen	33
Literatuurlijst	34
Bijlagen	41
<i>Bijlage I, ACR-EULAR criteria (2010) voor het classificeren van RA</i>	
<i>Bijlage II, overzicht van producten met ALA</i>	
<i>Bijlage III, overzicht van producten met EPA en DHA</i>	
<i>Bijlage IV, overzicht n-3 en n-6 gehalten in vlees van graseters & graaneters</i>	
<i>Bijlage V, overzicht clinical trials van visolie suppletie bij RA (1985-1995)</i>	
<i>Bijlage VI, schematische weergave onderzoeksresultaten Leslie et al. (1985)</i>	
<i>Bijlage VII, schematische weergave resultaten Caughey et al. (1996)</i>	
<i>Bijlage VIII, overzicht typen medicatie voorgeschreven bij RA</i>	

3. Inleiding

Al in de klassieke Oudheid van de Grieken, die zich afspeelde tussen 478 en 323 voor Christus (Rhodes, 2010), speelde voeding en voedselgebruik een belangrijke rol bij de ideeën die men had over de gezondheid (Van der Boom-Binkhorst, 2006, p.6). Dit blijkt onder andere uit de klassieke Eed van Hippocrates, die stamt uit circa 400 voor Christus. Daarin staat onder andere:

“Ik zal dieetregels naar beste weten en vermogen aanwenden ten bate van de zieken, maar van hen weren wat kan leiden tot verderf en onrecht.” (KNMG, 2004).

Ook de volgende uitspraak van Hippocrates is tekenend voor de rol die voeding binnen de geneeskunde had, heeft of kan hebben en onderstreept de waarde van een diëtist binnen de geneeskunde: *“Leave your drugs in chemist’s pot if you can heal the patient with food.”* (in Rayman & Callaghan, 2006).

De manier waarop heden ten dage over voeding en gezondheid wordt gedacht, vindt zijn oorsprong in het eind van de 19^e eeuw. Onderzoekers combineerden medisch en chemisch denken, om te ontdekken wat de invloed van voeding op het lichaam was en welk effect dat op de gezondheid had. Rond 1900 vond een doorbraak in voedingswetenschappen plaats, waarbij niet alleen ziekte als gevolg van besmettingen, maar ook tekorten aan bepaalde voedingsstoffen (vitamines) een rol speelden. Vanaf 1950 verschoof de aandacht van tekorten aan voedingsstoffen onder andere naar de rol van vetten bij cardiovasculaire aandoeningen (Van der Boom-Binkhorst, 2006, p.6): de invloed van bepaalde nutriënten op ziekten en aandoeningen.

Afbeelding 1 geeft helder weer dat voeding van invloed is op heel veel aspecten van het lichaam. Te zien is dat voeding onder andere invloed heeft op immuniteit, ontstekingen en gewrichten; drie aspecten die een grote rol spelen bij het ontstaan en het verloop van reumatoïde artritis (RA).



Afbeelding 1, de invloedsferen van voeding (Voedingscentrum, 2010¹).

In deze scriptie staat de rol van de voedingsstof “meervoudig onverzadigde vetzuren” (MOV) bij het verloop van reumatoïde artritis centraal. Het accent ligt hierbij op de rol van visolie.

Wat voor ziekte RA precies is en wat de gevolgen daarvan voor het lichaam zijn, zal in hoofdstuk 4 worden toegelicht. Ook is er aandacht voor de prevalentie, incidentie en mortaliteit van RA.

Alvorens in hoofdstuk 6 in te gaan op de invloed die MOV op het verloop van RA hebben, komen in paragraaf 4.1 enkele biochemische aspecten van RA aan de orde. Daarna wordt in hoofdstuk 5 ingegaan op de MOV n-3 en n-6. Zo komt de chemische structuur van de vetzuren aan bod en wordt ingegaan op algemene effecten ervan op het lichaam. Ook is er aandacht voor producten waarin de vetzuren voorkomen. In respectievelijk hoofdstuk 7, 8 en 9 zal aandacht zijn voor de methode van onderzoek, de conclusies van dit onderzoek en discussiepunten en aanbevelingen die uit dit onderzoek voortkomen. Tot slot is een literatuurlijst en een aantal bijlagen toegevoegd.

Dat de Grieken het, wat betreft de invloed die voeding heeft op de gezondheid, bij het rechte eind hadden, is gezien de huidige wetenschappelijke kennis wel duidelijk. In dit literatuuronderzoek zal beschreven worden of voeding of voedingsstoffen, in dit geval meervoudig onverzadigde vetzuren, ook van invloed zijn op het ziekteverloop van RA.

4. Reumatoïde artritis

Het waren ook de Grieken die de term “reuma” in de eerste eeuw voor Christus introduceerden. Met reuma werd een vloeibare substantie die zich door het lichaam verspreidt bedoeld. Deze substantie bleef tijdens haar reis door het lichaam ergens steken, waardoor men ziek werd. Wanneer de substantie in een gewricht bleef steken, ontstond er roodheid en zwelling (Tak, 2000, p.6).

De hierboven weergegeven beschrijving van reuma is zeer vaag. Omdat reuma nog steeds een vaag begrip is en omdat de term reuma meer dan 200 aandoeningen aan het bewegingsapparaat omvat (Rayman & Callaghan, 2006, p.1), wordt grofweg onderscheid gemaakt in drie typen reuma:

1. Ontstekingsreuma;
2. Weke delen reuma;
3. Artrose (Tak, 2000, p.6).

Dit literatuuronderzoek zal gewijd zijn aan de rol van meervoudig onverzadigde vetzuren (MOV) bij type 1: ontstekingsreuma (reumatoïde artritis).

Reumatoïde artritis (RA), ook wel arthritis rheumatica, is de belangrijkste vorm van gewrichtsreuma en betekent: reumatische gewrichtsontsteking. Het woord “artritis” is afgeleid van het Griekse woord “arthron” en betekent “gewricht” (Tak, 2000, p.6; Reumafonds¹, 2010). Het klein geneeskundig woordenboek van Eelink-Klok, Klok en Klok-Donker (2004) omschrijft RA als gewrichtsontsteking die op den duur gepaard gaat met deformatie (vervorming) van de gewrichten die zijn aangedaan. In paragraaf 4.1 zal dieper in worden gegaan op het inflammatieproces dat ten grondslag ligt aan RA.

RA is een systemische, inflammatoire ziekte en is chronisch van aard (Ronday, 1998, p.11). De ziekte ontstaat als gevolg van een verstoord immuunsysteem; het immuunsysteem keert zich tegen het eigen lichaam: auto-immuniteit. Het proces waarbij het immuunsysteem (de afweercellen) behalve micro-organismen (indringers) ook het eigen lichaam aanvalt, is in **afbeelding 2** weergegeven.

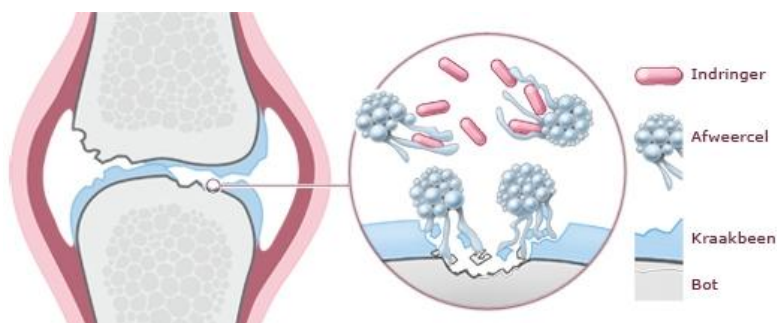
De oorzaak van deze auto-immuniteit is nog altijd onbekend (Reumafonds², 2010), maar aangenomen wordt dat de oorzaak multifactorieel is. Omgevingsfactoren, zoals infecties, zouden auto-immuniteit kunnen doen ontstaan bij mensen die daar, genetisch gezien, vatbaar voor zijn (Ronday, 1998, p.11). Zowel genetische als niet-genetische factoren - zoals de voeding (Chapkin, Kim, Lupton & McMurray, 2009) - spelen dus mogelijk een rol bij het ontstaan van RA. Zoals genoemd is de oorzaak van auto-immuniteit onbekend, dat geldt ook voor RA. Tot op heden is RA niet te genezen, wel kan de ziekteactiviteit geremd worden, dat lukt echter niet in alle gevallen (Van Riel & Tak, 2004).

“RA is tot op heden niet te genezen”

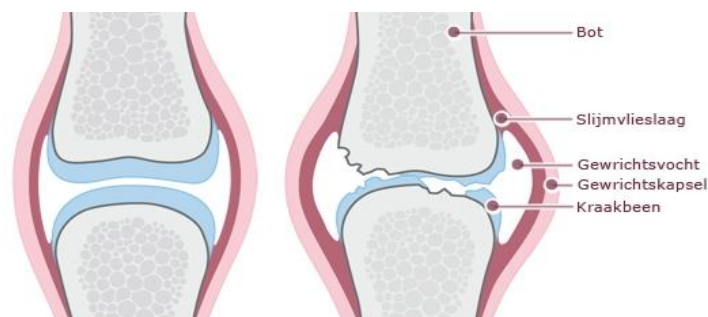
(Van Riel & Tak, 2004)

Bij RA tast het immuunsysteem met name de slijmvlieslaag (het synovium) aan de binnenkant van het gewrichtskapsel van beweegbare gewrichten aan, waardoor het gewrichtskapsel ontstoken raakt. Deze aantasting komt tot uiting in verschijnselen zoals gewrichtspijn, gewrichtszwelling, gewrichtsstijfheid (vooral 's ochtends) en afbraak van bot en kraakbeen (Ronday, 1998, p.11). Bij actieve RA kunnen er ook klachten ontstaan zoals koorts, algehele malaise, gewichtsverlies en slaapproblemen (Van Riel & Tak, 2004; Rayman & Callaghan, 2006, p.7). Dit alles leidt tot functieverlies en verlies van kwaliteit van leven (Ronday, 1998, p.11).

Afbeelding 3 op de volgende pagina geeft schematisch de bouw weer van zowel een gezond gewricht, als een gewricht aangetast door RA.



Afbeelding 2, verstoorde afweerreactie bij RA (Reumafonds², 2010).



Afbeelding 3, schematische bouw van resp. een gezond gewricht en een gewricht aangetast door RA (Reumafonds³, 2010).

Gezien de verscheidenheid aan symptomen, die ook bij andere aandoeningen (zoals osteoarthritis (OA)) kunnen voorkomen, is er een speciale lijst ontwikkeld met criteria om RA te classificeren. Deze criteria zijn in 1958 opgesteld door de “American Rheumatism Association” (ARA) en zijn in 1987 en 2010 herzien door het “American College of Rheumatology” (ACR). De versie van 2010 is te vinden in **bijlage I**.

Bij RA worden de gewrichten van handen, polsen en voeten vaak het eerste aangetast, meestal in een symmetrisch patroon (Ronday, 1998, p.11). Overige gewrichten, zoals ellebogen, heupen en knieën zijn minder vaak aangedaan, maar kunnen in de loop van het ziekteproces ook worden aangetast. In een later stadium van de ziekte kunnen ook de cervicale wervels (nekwervels) worden aangetast. Daarnaast blijven ook pezen en slijmbeurzen, die om gewrichten heen liggen, vaak niet onaangetast (Van Riel & Tak, 2004,). Omdat RA een systemische ziekte is, beperkt ze zich echter niet altijd tot aantasting van gewrichten. RA kan zich ook extra-articulair manifesteren. Dat kan tot uiting komen als onder andere anemie, vasculitis, het syndroom van Sjögren (een sterk verminderde secretie van traanvocht en speeksel), uveïtis (steriele oogontstekingen), serositis (slijmvliesontstekingen), cardiale aandoeningen en pulmonaire fibrose (Ronday, 1998, p.11; Rayman & Callaghan, 2006, p.20). Doordat auto-immuniteit zijn weerslag kan hebben op allerlei orgaansystemen komt het voor dat mensen met RA zich ook presenteren met morbus Crohn of Colitis Ulcerosa (vice versa) (Reumafonds⁴, 2010), deze ziekten zijn net als RA het gevolg van auto-immuniteit.

“RA kan zich ook extra-articulair manifesteren”

(Ronday, 1998)

Het moment waarop RA zich manifesteert, ligt meestal tussen het 30^e en 55^e levensjaar (Tak, 2000, p.6). Zoals het voorgaande impliceert, kan RA ook in de (vroeg) jeugd ontstaan. In zulke gevallen wordt gesproken van Juveniele Idiopathische Artritis (JIA, voorheen Juveniele Chronische Artritis (JCA) en Juveniele Reumatoïde Artritis (JRA)).

TNO heeft in 2007 onderzocht hoeveel mensen boven de 20 jaar enige vorm van reuma hadden. Dat onderzoek heeft uitgewezen dat op dat moment 2,3 miljoen mensen aan enige vorm van reuma leden (Reumafonds, 2009). Op 1 januari 2007 hadden hiervan 148.300 mensen RA. Gezien de bevolkingsgroei en de vergrijzing, is het de verwachting dat het absolute aantal mensen met RA tussen 2005 en 2025 met 22,0% zal stijgen (Poos & Van der Linden, 2007).

Opvallend is dat de prevalentie van RA onder vrouwen hoger is dan onder mannen. Vrouwen worden gemiddeld twee tot drie keer vaker getroffen door RA dan mannen. De oorzaak hiervan is gelegen in hormonale verschillen tussen beide seksen (Van Riel & Tak, 2004; Roday, 1998, p.11). Hoe dit precies in elkaar steekt, is nog onbekend (Reumafonds, 2009). Wel is bekend dat een daling in het oestrogeengehalte bij vrouwen, zoals tijdens de menstruatie en de menopauze, de klachten van RA kan verergeren (Reumafonds⁵, 2010). Zwangerschap daarentegen, kan de klachten - gedurende de zwangerschap - doen afnemen (Reumafonds⁶, 2010). Hieruit kan worden geconcludeerd dat een bepaalde concentratie oestrogeen beschermt tegen het optreden van RA, zo stellen Symmons et al. (in Rayman & Callaghan, 2006, p.5) dat de volgens hen dalende prevalentie van RA onder vrouwen te danken is aan het gebruik van orale anticonceptiva.

Over de mortaliteit van RA bestaat geen eenduidige informatie. Onderzoek van Gabriel et al. (in Rayman & Callaghan, 2006, p.6), geeft aan dat het zeer waarschijnlijk is dat mensen met RA een lagere levensverwachting hebben dan dezelfde populatie met dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht. Tak (2000, p.7) geeft eveneens aan dat RA leidt tot een toegenomen sterfte. Volgens hem speelt een persistente ziekteactiviteit hierbij een cruciale rol: hoe actiever de ziekte hoe groter de kans op overlijden als gevolg van de ziekte. Dit komt doordat er bij genoemde ziekteactiviteit sprake is van ontstekingen in het lichaam. Dr. Nurmohamed, reumatoloog aan het Jan van Breemen Instituut en het VU medisch centrum, stelt naar aanleiding van epidemiologisch onderzoek van promovendi Van Halm en Peters (in Bouter, 2008), dat deze ontstekingen van dezelfde aard zijn als de ontstekingen die vasculitis veroorzaken. Nurmohamed zegt ook dat vasculitis ten grondslag lijkt te liggen aan atherosclerose, wat weer aanleiding geeft tot cardiovasculaire problemen die een verhoogde mortaliteit met zich meebrengen.

- Het is onduidelijk of RA de mortaliteit verhoogt -

Ook Van Riel en Tak (2004) omschrijven, naar aanleiding van onderzoeken die 30 à 40 jaar geleden zijn uitgevoerd, dat de levensverwachting toen, vooral bij mensen met ernstige RA, gemiddeld drie tot zeven jaar lager lag. Deze onderzoeken geven ook aan dat dit veelal werd veroorzaakt door het optreden van co-morbiditeiten zoals vasculitis. Gabriel et al. (in Rayman & Callaghan, 2006, p.6) brengen de aanwezigheid van één of meer extra-articulaire aandoeningen dan ook in verband met een 4,4 keer hogere kans op mortaliteit dan bij gezonde personen van hetzelfde geslacht en dezelfde leeftijd. Echter omschrijven Van Riel en Tak (2004) ook dat uit recentere studies is gebleken dat er in vergelijking met een controlepopulatie geen duidelijke afname van de levensverwachting meer is te zien. Dit hangt samen met de verbeterde behandelstrategieën van RA. Tot een gelijke conclusie komen Kroot et al. (2000). Zij geven ook aan dat de mortaliteit onder mensen met RA niet significant verschilt met die van de gezonde bevolking. Desondanks heeft het RIVM (2010) de mortaliteit van RA in 2007 vastgesteld op 111 (32 mannen en 79 vrouwen). Geconcludeerd kan worden dat er nog veel onduidelijkheid bestaat over de mortaliteit van RA, maar dat het gezien verbeterende behandelstrategieën aannemelijk is dat deze steeds verder zal dalen.

4.1 Het inflammatieproces

Zoals is genoemd, is RA een vorm van ontstekingsreuma. De rol die ontstekingen hebben bij de pathogenese van RA zal in deze paragraaf beknopt worden toegelicht.

Normaliter treedt een ontstekingsreactie op om infecties de kop in te drukken, dit proces is in principe een beschermend mechanisme, uitgevoerd door het immuunsysteem. Wanneer de ontsteking echter niet kan worden opgelost, geeft dat aanleiding tot het ontstaan van ziekten (Chapkin et al., 2009). Bij mensen met RA uit zich dat in een chronische ontsteking van het synovium (synovitis). Het ontstoken, hypertrofische en hyperplastische synovium kan ingroeien in het kraakbeen, het bot en omliggende structuren. Deze structuren raken beschadigd en dit geeft aanleiding tot het ontstaan van boterosie en een versmalde gewrichtsspleet (Van Riel & Tak, 2004) (zie afbeelding 3). Deze beschadigingen vormen het voornaamste mechanisme dat zorgt voor het optreden van klachten.

In tegenstelling tot het ontstoken, hypertrofische en hyperplastische synovium van mensen met RA, is een gezond synovium een vasculair, bindweefselachtig of vetachtig vlies dat uit slechts één tot drie cellagen bestaat. Een gezond synovium voedt en smeert delen van het gewricht (Roday, 1998, p.11; Van Riel & Tak, 2004) en geeft geen aanleiding tot bovengenoemde beschadigingen.

4.1.1 *Pro-inflammatoire cytokinen en eicosanoiden*

Het verdikte, ontstoken synovium bevat verschillende cellen die (een overschot aan) pro-inflammatoire cytokinen¹ en weefselafbrekende enzymen produceren (Ronday, 1998, p.11). De macrofaag² is een belangrijk type cel dat aanwezig is in het synovium. Macrofagen produceren tal van stoffen die een belangrijke rol spelen in de pathogenese van RA. Pro-inflammatoire cytokinen zijn belangrijke voorbeelden van deze stoffen. De productie van deze stoffen is als reactie op een infectie of verwonding gunstig. Wanneer ze echter in excessieve hoeveelheden worden geproduceerd, zijn ze verwoestend en geven ze aanleiding tot pathologische reacties, zoals RA en morbus Crohn (Artemis & Simopoulos, 2002; Calder, 2006¹). De pro-inflammatoire cytokinen die met name geassocieerd zijn met de klinische verschijnselen van RA, zijn: Tumor Necrose Factor- α (TNF- α), Interleukine-1 (IL-1) en Interleukine-6 (IL-6) (Tak, 2000, p.9; Calder, 2006^{1,2}). Deze houden de synovitis in stand en zorgen voor verdere gewrichtsdestructie (Van Riel & Tak, 2004). Chronische overproductie van deze cytokinen geeft eveneens aanleiding tot spierafbraak en verlies van botmassa (Calder, 2006²). De belangrijke rol van deze cytokinen bij RA wordt tevens bevestigd door het feit dat een relatief nieuw medicijn³, dat TNF- α blokkeert, zeer goede resultaten oplevert. De remming van IL-1 en IL-6 heeft eveneens gunstige effecten op RA (Tak, 2000, p.9; Van Riel & Tak, 2004, H.5; Caughey et al., 1996 in Rayman & Callaghan, 2006, p.21).

TNF- α , IL-1 en IL-6 zijn weliswaar de belangrijkste cytokinen die worden geproduceerd door macrofagen en de voornaamste stoffen die een rol spelen bij RA (Artemis & Simopoulos, 2002; Tak, 2000, p.9), het zijn niet de enige stoffen die daarbij een rol spelen. Omdat het voor dit literatuuronderzoek echter te ver voert om op alle ontstekingsmediatoren in te gaan, beperkt dit literatuuronderzoek zich tot eerder genoemde cytokinen. Hiervoor is gekozen omdat de MOV met name invloed hebben op deze, belangrijke, cytokinen.

Naast cytokinen, is er nog een andere groep ontstekingsmediatoren die een belangrijke rol speelt bij de pathogenese van RA: de zogenaamde eicosanoiden. Eicosanoiden zijn hormoonachtige stoffen en omvatten prostaglandinen, tromboxanen en leukotrienen (Van der Boom-Binkhorst et al., 2006, p.53; Maggie & Covington, 2004). Ze zijn in staat de productie van bovengenoemde cytokinen te beïnvloeden (Calder in Rayman & Callaghan, 2006, p.153) en zijn daardoor betrokken bij de beïnvloeding van de duur en intensiteit van ontstekings- en immuunreacties (Calder, 2009; Calder & Grimbale, 2002). Ze spelen dan ook een belangrijke rol bij immunologische processen, pijn- en ontstekingsreacties, de bloeddruk en bloedstolling.

“TNF- α , IL-1 en IL-6 zijn geassocieerd met de klinische verschijnselen van RA en worden beïnvloed door eicosanoiden”

(Tak, 2000; Calder in Rayman & Callaghan, 2006, p.153)

De aanwezigheid van eicosanoiden in het lichaam wordt in hoge mate beïnvloed door het voedingspatroon. Ze worden namelijk gesynthetiseerd uit de vetzuren eicosapentaeenzuur (EPA), docosahexaeenzuur (DHA) en arachidonzuur (AA), die in meer of mindere mate in de voeding aanwezig zijn (Maggie & Covington, 2004). Ontstekingscellen bevatten veel van het n-6 vetzuur arachidonzuur (AA). AA is doorgaans dan ook het voornaamste substraat voor de synthese van eicosanoiden (Calder, 2006²). Wanneer verschillende eicosanoiden van de verschillende vetzuren niet in balans zijn, kunnen er klachten ontstaan zoals huidproblemen, vaatproblemen en gewrichtsklachten (Van Genuchten & Van der Heijden, 2007, p.125; Bishop & Thomas, 2007, p.165). Uit de hierboven omschreven functies van eicosanoiden blijkt dat ze onder andere een rol spelen bij RA. In paragraaf 6.2 zal hier uitgebreider op worden ingegaan.

¹ Cytokinen zijn glycoproteïnen met een hormonale functie, die onder andere betrokken zijn bij de bloedvorming, bloedstolling en bij ontstekingsreacties. De bekendste cytokinen zijn interleukinen (IL) (Eelink-Klok et al., 2004).

² Grote leukocyten, ontstaan uit monocytten, die micro-organismen uit het lichaam kunnen opruimen, zonder zelf ten onder te gaan (Grégoire, Trompert & Van Straaten-Huygen, 2007).

³ Medicijnen die TNF- α blokkeren, zijn onder andere: Humira® (stofnaam: adalimumab) en Remicade® (stofnaam: infliximab). Deze en andere middelen kunnen ook worden gebruikt bij het onder controle krijgen van morbus Crohn en andere auto-immuunziekten (Abbott Nederland, 2008; Remicade® Infliximab, 2010).

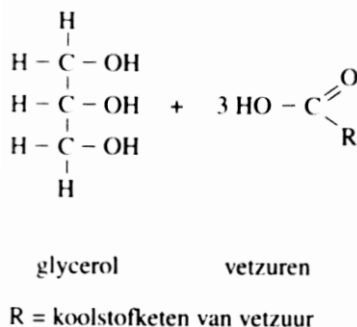
Kernpunten hoofdstuk 4:

RA is een ontsteking van gewrichten als gevolg van auto-immuniteit • De oorzaak auto-immuniteit bij RA is onbekend • RA tast niet alleen gewrichten aan • RA kan op elke leeftijd ontstaan • Vrouwen worden vaker getroffen door RA dan mannen • Over de mortaliteit van RA bestaat onduidelijkheid • De pro-inflammatoire cytokinen (TNF- α , IL-1 en IL-6) spelen een belangrijke rol bij de klinische symptomen van RA • Eicosanoiden beïnvloeden de productie van pro-inflammatoire cytokinen • Eicosanoiden komen voort uit vetzuren.

5. Meervoudig onverzadigde vetzuren

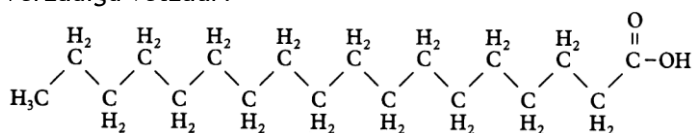
Vetten zijn nodig bij de aanmaak van celstructuren en zijn daarnaast leverancier van energie, 9 kilocalorieën (kcal) per gram (g). De aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (ADH) vet is door de Gezondheidsraad vastgesteld op een totaal van 20-40 energie% (en%) bij een wenselijk lichaamsgewicht. Vetten zijn belangrijk voor het leveren van anti-oxidanten en de in vet oplosbare vitamines A, D, E en K. Daarnaast beschermen vetten het lichaam tegen verlies van warmte en vormen ze een beschermende laag over belangrijke organen. Verder zijn vetten de grondstof voor verschillende hormonen en hormoonachtige stoffen. Tot slot zijn vetten onmisbaar voor het lichaam, omdat ze de essentiële MOV alfa-linoleenzuur (ALA) en linolzuur (LA) leveren (Bishop & Thomas, 2007, p.163; Grooten, 2009). Deze vetzuren en de vetzuren die hieruit voortkomen, worden in paragraaf 5.1 en 5.2 uitgebreid toegelicht.

Vetten bestaan voor het grootste deel uit triglyceriden. Triglyceriden zijn opgebouwd uit één glycerolmolecuul en drie vetzuren (zie **afbeelding 4**) (Van der Boom-Binkhorst et al., 2006, p.45; Voorlichtingsbureau Margarine, Vetten en Oliën, 2009). Vetzuren kunnen verschillend van aard zijn. Dit verschil zit hem in de koolstofketen en het al dan niet aanwezig zijn van een waterstofatoom (H) aan ieder koolstofatoom (C). Bij verzadigde vetzuren zitten aan elk niet-eindstandig C-atoom twee H-atomen. Bij onverzadigde vetzuren zijn er ook C-atomen met één H-atoom. Er is dan een dubbele (ver)binding tussen twee C-atomen. In **afbeelding 5** is de structuurformule van zowel een verzadigd als onverzadigd vetzuur te zien (Van der Boom-Binkhorst et al., 2006, p.49).

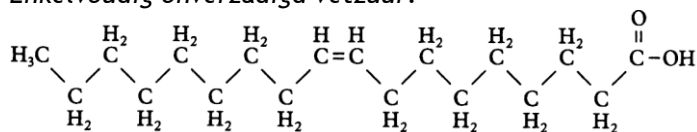


Afbeelding 4, structuurformule vet (Van der Boom-Binkhorst et al., 2006).

Verzadigd vetzuur:



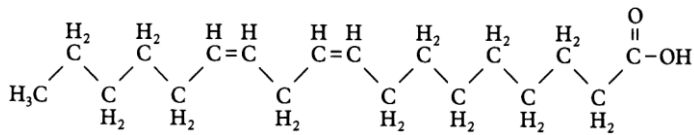
Enkelvoudig onverzadigd vetzuur:



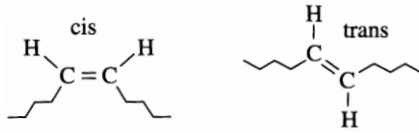
Afbeelding 5, structuurformules verzadigd en onverzadigd vetzuur (Verkerk et al., 1998).

Waar enkelvoudig onverzadigde vetzuren (EOV) één dubbele binding hebben (zie **afbeelding 5**), hebben MOV twee of meer dubbele bindingen (zie **afbeelding 6**).

Binnen de onverzadigde vetzuren wordt onderscheid gemaakt tussen cis- en trans-vetzuren. Cis- en trans-verbindingen geven de manier waarop groepen aan C-atomen zijn gerangschikt weer (zie **afbeelding 7**). In de natuur komen meestal cis-vetzuren voor. Trans-vetzuren (transvetten) komen voornamelijk voor in fabrieksmatig bewerkte producten zoals margarine, bak- en braadvet en frituurvet. Wegens de slechte gezondheidseigenschappen van transvetten, is het productieproces van margarine in 1995 aangepast, waardoor er geen of weinig transvetten meer voorkomen in de margarines (Van der Boom-Binkhorst et al., 2006, p.52).



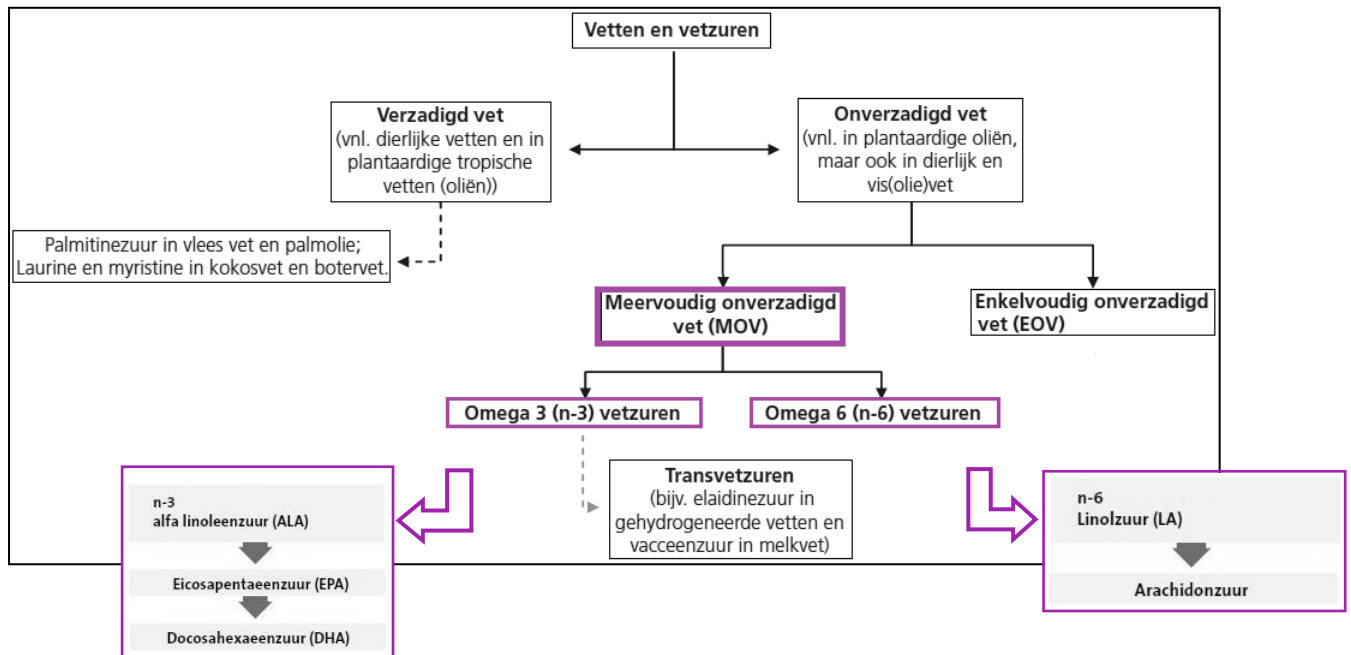
Afbeelding 6, structuurformule meervoudig onverzadigd vetzuur (Verkerk et al., 1998).



Afbeelding 7, cis- en trans-verbindingen (Van der Boom-Binkhorst et al., 2006, p.51).

5.1 n-3 Vetturen

Zoals in **afbeelding 8** hieronder te zien is, zijn MOV onder te verdelen in twee typen: n-3 (omega-3) vetturen en n-6 (omega-6) vetturen. Of een MOV een n-3 of n-6 vetzuur is, hangt af van de locatie van de eerste dubbele binding (Van der Boom-Binkhorst et al., 2006, p.50). Bij een n-3 vetzuur zit de eerste dubbele binding tussen het derde en vierde koolstofatoom, gerekend vanaf H₃C (de methylgroep). Bij een n-6 vetzuur zit de dubbele binding tussen het zesde en zevende koolstofatoom. Een voorbeeld van een n-6 vetzuur is te zien in **afbeelding 6** (Voorlichtingsbureau Margarine, Vetten en Oliën, 2009).



Afbeelding 8, de indeling van vetten/vetturen (Voedingscentrum, 2010¹; Voorlichtingsbureau Margarine, Vetten en Oliën, 2009).

Deze paragraaf zal gewijd worden aan n-3 vetturen.

Bovenstaande afbeelding laat de drie belangrijkste typen n-3 vetturen zien: ALA, EPA en DHA.

n-3 Vetturen beschikken over onder andere anti-inflammatoire eigenschappen (Maggie & Covington, 2004). Hieronder zal elk n-3 vetzuur met diens specifieke eigenschappen worden besproken.

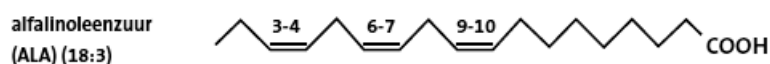
5.1.1 Alfa-linoleenzuur (ALA)

ALA is een korte-keten vetzuur⁴ en is de precursor van de n-3 (vis)vetturen EPA en DHA, twee lange-keten vetturen⁵. EPA en DHA worden dus gesynthetiseerd uit ALA (Rayman & Callaghan, 2006, p.146).

⁴ Een vetzuur met 18 C-atomen (Rayman & Callaghan, 2006, p.146).

⁵ Een vetzuur met 20 (EPA) of 22 (DHA) C-atomen (Rayman & Callaghan, 2006, p.146).

ALA is zelf ook een n-3 vetzuur, de structuurformule in **afbeelding 9** laat dat zien. ALA is een essentieel vetzuur; het gezonde, menselijk lichaam kan als gevolg van een tekort aan de daarvoor benodigde enzymen zelf geen ALA aanmaken (Bishop & Thomas, 2007, p.165). Daarnaast is de hoeveelheid ALA in de Nederlandse voeding zodanig laag dat er in totaliteit onvoldoende ALA in het lichaam aanwezig is voor een voldoende omzetting van ALA in EPA en EPA en in DHA. Bij de omzetting van ALA is de DHA-productie het kleinst (Voorlichtingsbureau Margarine, Vetten en Oliën, 2009; Vette feiten, z.j.). Bij een tekort van ALA in de voeding is er dus onvoldoende substraat voor de omzetting van ALA naar EPA en DHA. Dat maakt EPA en DHA semi-essentiële vetzuren (Van Genuchten & Van der Heijden, 2008, p.78), dat wil zeggen dat EPA en DHA essentieel worden bij een tekort aan ALA (Van der Boom-Binkhorst et al., 2006, p.51). Om tekorten van EPA en DHA te voorkomen is het van belang deze vetzuren via de voeding binnen te krijgen (Van Genuchten & Van der Heijden, 2008, p.78). In paragraaf 5.1.2 staat beschreven in welke voedingsmiddelen deze vetzuren voorkomen.



Afbeelding 9, structuurformule ALA (Voorlichtingsbureau Margarine, Vetten en Oliën, 2009).

ALA is van groot belang voor een goede gezondheid. Een deficiëntie van ALA blijkt bij kinderen aanleiding te geven tot groeistoornissen, haaruitval en huidafwijkingen (Van der Boom-Binkhorst et al., 2006, p.53). ALA is ook van groot belang voor het goed functioneren van het circulatiestelsel, het centraal zenuwstelsel en het immuunsysteem (Van Genuchten & Van der Heijden, 2007; Voorlichtingsbureau Margarine, Vetten en Oliën, 2009; Voedingscentrum, 2008³). Omdat het immuunsysteem, zoals is omschreven in hoofdstuk 4, zeer nauw betrokken is bij de pathogenese van chronische inflammatoire aandoeningen zoals RA, speelt ALA daarbij dus ook een rol. De invloed van ALA en andere vetzuren op RA zal in hoofdstuk 6 uitgebreid worden omschreven.

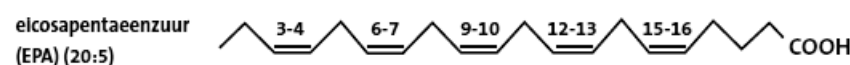
Zoals eerder te lezen is, is de inname van ALA binnen het Nederlandse voedingspatroon te laag om voldoende EPA en DHA te synthetiseren. De Voedselconsumptiepeiling 2003, uitgevoerd onder mannen en vrouwen van 19 tot en met 30 jaar, heeft de gemiddelde dagelijkse inname van ALA dan ook vastgesteld op gemiddeld 0,6 en% (Voorlichtingsbureau Margarine, Vetten en Oliën, 2009). Hierbij moet vermeld worden dat de ADH van ALA door de Gezondheidsraad (2006) is vastgesteld op 1 en%; dit komt overeen met een dagelijkse inname van 2-3 g (Voorlichtingsbureau Margarine, Vetten en Oliën, 2009).

Een te hoge consumptie (hoger dan de ADH) van ALA zou volgens sommige onderzoeken de kans op prostaatkanker vergroten. Het bewijs hiertoe is echter onvoldoende (Gezondheidsraad, 2001). Gezien de huidige te lage inname van ALA, kan overigens worden aangenomen dat een te hoge inname niet vaak zal voorkomen. Voor een goede gezondheid is het dan ook van belang om meer ALA binnen te krijgen dan nu het geval is.

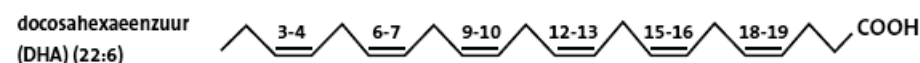
ALA zit onder andere in rapzaadolie, lijnzaadolie, sojaolie. Vlees en groene bladgroenten, inclusief zeeplanten en algen, bevatten kleine hoeveelheden ALA, evenals sommige plantaardige (dieet)margarines (Voedingscentrum, 2008¹; Van Genuchten & Van der Heijden, 2007, p.125; Rayman & Callaghan, 2006, p.168). Een overzicht van andere producten die ALA bevatten is weergegeven in **bijlage II**.

5.1.2 Eicosapentaëenzuur (EPA) en docosahexaëenzuur (DHA)

De structuurformules van EPA en DHA, in respectievelijk **afbeelding 10** en **11**, laten zien dat EPA en DHA eveneens n-3 vetzuren zijn; de eerste dubbele binding bevindt zich tussen het derde en vierde C-atoom. De vetzuren zijn, zoals eerder genoemd, semi-essentieel. Uit ALA wordt, met behulp van verschillende enzymen, EPA gevormd. EPA kan in het lichaam weer worden omgezet in DHA (Rayman & Callaghan, 2006, p.146; Voorlichtingsbureau Margarine, Vetten en Oliën, 2009; Gershwin, German & Keen, 2000, p.158).



Afbeelding 10, structuurformule EPA (Voorlichtingsbureau Margarine, Vetten en Oliën, 2009).



Afbeelding 11, structuurformule DHA (Voorlichtingsbureau Margarine, Vetten en Oliën, 2009).

Net als ALA zijn EPA en DHA van groot belang voor een goede gezondheid, ze worden immers gesynthetiseerd uit het essentiële vetzuur ALA. De Gezondheidsraad (2006) stelt dat EPA en DHA, bij voldoende inname, het risico op hart- en vaatziekten verlagen. Met een voldoende inname wordt inname van de ADH van 450 mg visvetzuren bedoeld. Visvetzuren omvatten EPA en DHA samen (Voedingscentrum, 2010²). Daarnaast zijn de vetzuren van belang bij de hersenontwikkeling en de ontwikkeling van het gezichtsvermogen van ongeboren baby's (Voedingscentrum, 2008²; RIVM, 2009, p.19). Tevens zijn er aanwijzingen dat EPA en DHA de kans op het ontstaan van colonkanker, diabetes mellitus en dementie verkleinen en geven verschillende onderzoeken aan dat ze ongewenst gewichtsverlies bij mensen met kanker kunnen verminderen. Tot slot blijkt dat beide vetzuren een anti-inflammatoire werking hebben en symptomen van RA verlichten (Van Genuchten & Van der Heijden, 2007). Dit komt doordat EPA en DHA verschillende eicosanoiden produceren die een anti-inflammatoire werking hebben (Maggie & Covington, 2004). In hoofdstuk 6 zal dieper worden ingegaan op de anti-inflammatoire werking van deze en andere vetzuren en hun eicosanoiden.

Zoals eerder te lezen is, leidt inname van ALA tot synthese van EPA door het lichaam. In theorie is inname van ALA via de voeding dus een manier om een aanzienlijke concentratie EPA in het lichaam te bereiken. Echter is uit onderzoek van Adam en Mantzioris et al. (in Rayman & Callaghan, 2006, p.148) gebleken dat de inname van producten die van zichzelf rijk zijn aan EPA, zeven keer zo efficiënt is voor een adequaat EPA level in het lichaam als een langdurige inname van producten die rijk zijn aan ALA. Inname van 450 mg EPA en DHA, kan dan ook het beste bereikt worden door twee keer per week vis te eten, waarvan één keer een vette vissoort (Vette feiten, z.j.; Voedingscentrum, 2009). Vette vissoorten bevatten namelijk hoge concentraties EPA en DHA. Voorbeelden van vette vissoorten zijn makreel en zalm (Voorlichtingsbureau Margarine, Vetten en Oliën, 2009).

“Vette vis is de belangrijkste bron van EPA en DHA”

(Voorlichtingsbureau Margarine, Vetten en Oliën, 2009)

Een andere manier om voldoende visvetzuren binnen te krijgen, is door het gebruik van met visvetzuren verrijkte voedingsmiddelen (zoals margarines) en het gebruik van visoliecapsules of vloeibare visolie (Voorlichtingsbureau Margarine, Vetten en Oliën, 2009). De voorkeur gaat echter uit naar echte vis, omdat vis naast visolie ook andere stoffen bevat die gunstig zijn voor de gezondheid (Gezondheidsraad, 2006; Voedingscentrum, 2008⁵), zoals vitaminen, eiwitten en spoorelementen (Sioen, 2008). Een overzicht van meer producten met EPA en DHA, is te vinden in **bijlage III**.

Vlees en plantaardige oliën bevatten ook EPA en DHA, maar in mindere mate (Voorlichtingsbureau Margarine, Vetten en Oliën, 2009). De hoeveelheid EPA, DHA en ALA in dierlijke producten zoals vlees, is afhankelijk van de voeding die de dieren hebben gekregen. Doordat >50% van het vet in groene bladeren uit ALA bestaat, bevat het vlees van dieren die met gras zijn gevoed ook meer van deze vetzuren. Een biefstuk van een rund die met gras is gevoed, bevat twee tot zes keer meer n-3 dan een biefstuk van een rund dat met graan is gevoed. Vee dat is opgegroeid in de weide levert dus vlees dat rijk is aan n-3 vetzuren en arm aan n-6 vetzuren. Ook de zuivel van de dieren die met gras gevoed zijn, bevat meer n-3 dan die van de dieren die met graan gevoed zijn. Dit geldt met name voor volle zuivelproducten. Dieren die zijn gevoed met graan, iets wat sinds de opkomst van de vleesindustrie in 1950 gebruikelijk is, leveren daarentegen producten met een hoge concentratie n-6 vetzuren en lage concentratie n-3 vetzuren. Vervanging van reguliere vleesproducten door biologische vleesproducten helpt dus niet alleen bij het verhogen van de n-3 inname, maar ook bij het verlagen van de n-6 inname.

Vlees van wilde dieren zoals herten bevat, als gevolg van de wilde oorsprong en het daarmee samenhangende voedingpatroon, ook hogere concentraties n-3 vetzuren. Het bevat met name een significant hogere concentratie EPA vergeleken bij gewoon vee dat met graan is gevoed (Rayman & Callaghan, 2006, pp.167-168). In **bijlage IV** is een overzicht weergegeven van de concentraties n-3 en n-6 in vlees van zowel vee gevoed met gras als vee gevoed met graan en van de concentraties van deze vetzuren in vlees van wilde dieren.

Wanneer men niet graag vis eet, is de consumptie van wild of vee dat is gevoed met gras een alternatief om de inname van EPA te verhogen. Overigens levert, zoals te zien is in bijlage IV, 100 g vlees van vee dat met gras is gevoed, niet voldoende EPA om aan de ADH te voldoen, maar het kan wel helpen bij het bereiken van de ADH in combinatie met andere EPA-rijke producten.

In Nederland zal het hoogste gehalte EPA zich bevinden in vlees met het “Beter Leven kenmerk” van drie sterren; hierbij gaat het om biologische producten. De dieren waarvan het vlees met dit kenmerk afkomstig is hebben - in vergelijking met vlees van dieren van de één en twee sterren variant en uit de vee-industrie - de langste tijd van het jaar in de weide gepend; ten minste 210 dagen per jaar, 12 uur per dag (Dierenbescherming, 2009).

De inname van zowel EPA als DHA ligt in Nederland ver onder de aanbeveling van 450 mg per dag van de Gezondheidsraad. Deze verminderde consumptie is de afgelopen 150 jaar opgetreden als gevolg van landbouw, veeteelt en voedselbewerkingsprocessen. Voordat dit in opkomst was, maakten n-3 vetzuren in grotere mate deel uit van ons dieet (Artemis & Simopoulos, 2002).

“De inname van EPA en DHA is te laag”

(Voorlichtingsbureau Margarine, Vetten en Oliën, 2009)

De Voedselconsumptiepeiling 2003 laat zien dat de gemiddelde inname tussen de 84 en 103 mg per dag ligt. Dit komt mede doordat ALA, als precursor van EPA en DHA, in onvoldoende mate in de Nederlandse voeding aanwezig is en daarbij een inefficiënte bron van EPA en DHA is (Voorlichtingsbureau Margarine, Vetten en Oliën, 2009). Daarnaast speelt de hoeveelheid n-6 vetzuren in de voeding een belangrijke rol bij de beschikbaarheid van EPA en DHA in het lichaam. In het huidige Westerse voedingspatroon is de aanwezigheid van n-6 vetzuren namelijk zodanig hoog dat er een disbalans ontstaat tussen n-3 en n-6, ten koste van n-3 (Ruiter, 2006; Artemis & Simopoulos, 2002). Deze interactie komt uitgebreider aan bod in paragraaf 5.3, wanneer ook n-6 (hieronder in paragraaf 5.2) besproken is.

5.2 n-6 Vetzuren

Zoals in **afbeelding 8**, in paragraaf 5.1, is weergegeven, zijn MOV onder te verdelen in n-3 en n-6 vetzuren. Waar het in paragraaf 5.1 over n-3 vetzuren ging, zullen in deze paragraaf n-6 vetzuren centraal staan. n-6 Vetzuren beschikken - in tegenstelling tot de n-3 vetzuren - over pro-inflammatoire en pro-trombotische eigenschappen (Maggie & Covington, 2004). De voornaamste n-6 vetzuren zijn linolzuur (LA), gamma-linoleenzuur (GLA) en arachidonzuur (AA); deze zullen hieronder afzonderlijk worden toegelicht.

5.2.1 Linolzuur (LA)

LA is, net als ALA, een korte-keten vetzuur dat met behulp van verschillende enzymen in het lichaam wordt omgezet in lange-keten vetzuren (Voorlichtingsbureau Margarine, Vetten en Oliën, 2009). In **afbeelding 12** is te zien dat LA een n-6 vetzuur is; de eerste dubbele binding bevindt zich tussen het zesde en zevende C-atoom.



Afbeelding 12, structuurformule LA (Appel & Woutersen, 1998).

LA is de precursor van de semi-essentiële lange-keten vetzuren gamma-linoleenzuur (GLA) en arachidonzuur (AA) (Voorlichtingsbureau Margarine, Vetten en Oliën, 2009; Van der Boom-Binkhorst et al., 2006, p.51); deze vetzuren worden in de volgende paragrafen toegelicht.

Net als het n-3 vetzuur ALA is ook LA een essentieel vetzuur en kan dus niet door het lichaam worden aangemaakt, terwijl het in bepaalde mate wel van belang is voor een goede gezondheid. Een verschil tussen ALA en LA is echter de mate waarin het in het Nederlandse voedingspatroon voorkomt. Waar ALA slechts in beperkte mate in de Westerse voeding voorkomt, komt LA in geruime mate voor (Voorlichtingsbureau Margarine, Vetten en Oliën, 2009; Vette feiten, z.j.). LA is het voornaamste MOV in de meeste voedingspatronen (James & Cleland, 1997; Calder & Grimble, 2002). Naar aanleiding van de Voedselconsumptiepeiling 2003, is vastgesteld dat de gemiddelde inname van LA tussen de 5,5 en 5,8 en% ligt (TNO Kwaliteit van Leven, 2007). Dit is dan ook een stuk hoger dan de adequate inname die, ter preventie van deficiëntie, in 2001 door de Gezondheidsraad is vastgesteld op 2 en% (Cleland et al., 2005; Van Genuchten & Van der Heijden, 2007). Dat komt overeen met ongeveer 4 tot 6 g per dag (Voedingscentrum, 2008⁴). Deze toegenomen inname, zoals die in het huidige Westerse voedingspatroon gebruikelijk is, is ontstaan als gevolg van veranderingen binnen de agrarische sector en de levensmiddelenindustrie (James & Cleland, 1997; Artemis & Simopoulos, 2002; Gershwin et al., 2000, p.253). Tekorten van LA zullen zich bij gezonde mensen in

de Westerse wereld dan ook niet gauw voordoen. Wanneer toch een deficiëntie van LA ontstaat, zoals kan gebeuren bij kwetsbare personen zoals baby's en mensen met een vetverteringsstoornis, zullen zich verschijnselen zoals dermatitis en soms anemie en groeivertraging voordoen (Zock, 2004).

- De inname van LA is te hoog -

Een adequate inname van 2 en% LA is gunstig voor de gezondheid omdat het een risicoverlagende werking heeft op het ontstaan van cardiovasculaire aandoeningen (WHO, 2003 in RIVM, 2004). Overigens is er tegenwoordig bezorgdheid over mogelijke tegengestelde effecten van een te hoge inname van n-6 op de gezondheid. Waar in het verleden werd aangemoedigd n-6 te consumeren om het LDL en totaal cholesterolgehalte te verlagen, is dit advies nu dan ook gematigd. Verschillende chemische processen, als gevolg van een overvloedige n-6 inname, lijken namelijk aanleiding te geven tot het ontstaan van atherosclerose, kanker en cardiovasculaire aandoeningen (Bishop & Thomas, 2007, p.165). Ook Zock (2004) stelt dat een hoge inname van LA de groei van bepaalde kankersoorten zou kunnen bevorderen. Het bewijs hiertoe is echter niet overtuigend (Zock, 2004), maar gezien de pro-inflammatoire en pro-trombotische eigenschappen van LA (Maggie & Covington, 2004), is het aannemelijk dat een hoge consumptie van LA ongunstig is voor de gezondheid en op zijn minst voor het verloop van inflammatoire ziekten zoals RA. In hoofdstuk 6 wordt hier dieper op ingegaan.

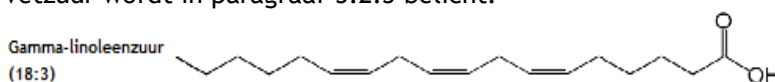
Wat precies onder “(te) hoge inname” wordt verstaan, is onduidelijk; er is geen aanvaardbare bovengrens voor de inname van LA geformuleerd. Omdat er, zoals uit bovenstaande blijkt, onduidelijkheid bestaat over of n-6 nadelige gevolgen kan hebben voor het lichaam, is er een aanvaardbare bovengrens van alle MOV tezamen geformuleerd. Deze grens is door de Gezondheidsraad (2001) vastgesteld op 12 en%. De World Health Organization (WHO) hanteert een grens van 6 tot 11 en% (Voeding Nu, 2010). Ook al is er geen aanvaardbare bovengrens voor LA alleen geformuleerd, heeft de Gezondheidsraad in 2001 wel gesteld dat de inname van n-6 vetzuren maximaal tien keer zo hoog mag zijn als de inname van n-3 vetzuren (Van Genuchten & Van der Heijden, 2007). Deze bovengrens is gesteld wegens de interactie tussen LA en ALA (Gezondheidsraad, 2001; Voedingcentrum⁴, 2008), waarover in paragraaf 5.3 meer zal worden geschreven.

LA is aanwezig in plantaardige oliën zoals zonnebloemolie, maïskiemolie en sojaolie maar ook in walnoten, margarine, halvarine, vloeibaar bak- en braadvet en vlees (Van der Boom-Binkhorst et al., 2006, p.325; Vette feiten, z.j.; Voedingcentrum, 2008¹; Maggie & Covington, 2004; Voedingcentrum, 2006).

5.2.2 Gamma-linoleenzuur (GLA)

GLA is een lange-keten n-6 vetzuur dat slechts in kleine hoeveelheden in de voeding voorkomt. GLA wordt dan ook, met behulp van een enzym, met name gesynthetiseerd uit LA (Rayman & Callaghan, 2006, p.147; Bishop & Thomas, 2007, p.165). Dat maakt GLA een semi-essentieel vetzuur (Van der Boom-Binkhorst et al., 2006, p.51). In afbeelding 13 is de structuurformule van GLA weergegeven.

Uit GLA wordt uiteindelijk het n-6 vetzuur AA gevormd (Rayman & Callaghan, 2006, p.147), dit vetzuur wordt in paragraaf 5.2.3 belicht.



Afbeelding 13, structuurformule GLA (Wikipedia, 2010).

Over de exacte gezondheidseffecten van GLA is slechts weinig eenduidige literatuur te vinden. Zo stelt het Voedingcentrum (2008⁶) dat er geen duidelijk effect van GLA is aangetoond. Volgens Van Genuchten en Van der Heijden (2007, p.125) heeft GLA echter, net als visvetzuren, een anti-inflammatoir effect in het lichaam. Volgens Calder en Zurier (in Bishop & Thomas, 2007, p.165) en James et al. (in Rayman & Callaghan, 2006, p.151) wordt dit bewerkstelligd doordat GLA, bij een bepaalde - hoge - hoeveelheid, de synthese van eicosanoiden van AA vermindert en doordat GLA een verhoogde aanmaak van anti-inflammatoire eicosanoiden stimuleert.

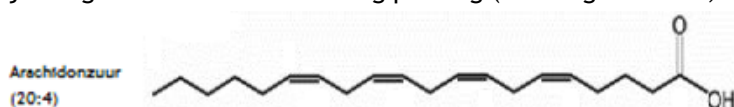
Bronnen van GLA zijn teunisbloemolie en bernagie-olie (Van Genuchten & Van der Heijden, 2007, p.125; Voedingcentrum, 2008⁶). Deze plantaardige oliën zijn te vinden in voedingssupplementen

(Voedingscentrum, 2008⁶). Ook olie van de zwarte aalbes (black currant oil) bevat een hoge concentratie GLA (Rayman & Callaghan, 2006, p.157).

In de onderzochte literatuur is geen ADH voor GLA gevonden. Het vermoeden rijst dat er geen ADH is vastgesteld. Uiteraard geldt wederom wel de aanvaardbare bovengrens van 12 en% voor het totaal van MOV, waar GLA onderdeel van uitmaakt.

5.2.3 Arachidonzuur (AA)

Ook AA is een lange-keten n-6 vetzuur. Zoals in paragraaf 5.2.1 naar voren is gekomen, is LA de precursor van GLA met als eindproduct AA. **Afbeelding 14** laat de structuurformule van AA zien. Met behulp van een enzym vormt het lichaam AA uit LA (Voedingscentrum, 2008^{2 & 6}; Rayman & Callaghan, 2006, p. 147). Overigens vormt het lichaam geen grote hoeveelheden AA uit LA. Maar ook al is de vorming van AA door het lichaam gering, zoals eerder te lezen is, bevat het huidige Westerse voedingspatroon een overvloed aan n-6 vetzuren en dus ook AA. Zo leveren vlees en vleesproducten, waarvan per Nederlander per dag gemiddeld ongeveer 230 g wordt geconsumeerd (CBS, 2009), een substantiële hoeveelheid AA (Rayman & Callaghan, 2006, p.148; Bouwstra & Hadders-Algra, 2008). Ten overvloede: de ADH voor vlees(producten) voor volwassenen vanaf 20 jaar ligt tussen de 100 en 120 g per dag (Voedingscentrum, 2006).



Afbeelding14, structuurformule AA (Bouwstra & Hadders-Algra, 2008)

AA staat met name bekend om de belangrijke rol die het speelt bij de aanleg, de ontwikkeling en werking van de hersenen en het zenuwstelsel. Daarnaast is AA van groot belang bij de groei van ongeboren baby's (Voedingscentrum, 2008^{2 & 7}; RIVM, 2009, p.19; Bouwstra & Hadders-Algra, 2008). Ook al is AA van belang bij bovengenoemde processen, AA is niet alleen maar gunstig voor de gezondheid. Zo is in de inleiding van paragraaf 5.2 te lezen dat n-6 vetzuren pro-inflammatoire en pro-trombotische eigenschappen hebben. Het n-6 vetzuur AA is de precursor van verschillende eicosanoiden met pro-inflammatoire effecten (Rayman & Callaghan, 2006, p.148-150). Daarbij is het vooral exogeen AA dat wordt geassocieerd met een verhoogde productie van pro-inflammatoire eicosanoiden (MacLean et al. in Rayman & Callaghan, 2006, p.149). Overigens zijn er recentere onderzoeken die aantonen dat de eicosanoiden van AA niet alléén pro-inflammatoir zijn, maar dat AA ook eicosanoiden produceert met anti-inflammatoire eigenschappen. Hier zal in paragraaf 5.3 dieper op worden ingegaan.

De Gezondheidsraad (2001) heeft voor AA geen adequate inname vastgesteld. Maar gezien de pro-inflammatoire eigenschappen en de substantiële hoeveelheid waarmee AA in het Westerse voedingspatroon aanwezig is, kan worden aangenomen dat men voldoende AA binnenkrijgt en misschien wel te veel. Ook hier geldt natuurlijk wel de aanvaardbare bovengrens van 12 en% voor het totaal van MOV, waar AA onderdeel van uitmaakt.

5.3 Interactie tussen n-3 en n-6 vetzuren

In paragraaf 5.1.2 is genoemd dat n-6 vetzuren de beschikbaarheid van n-3 vetzuren in het lichaam onderdrukken. Dit komt doordat ALA (n-3) en LA (n-6) door dezelfde enzymen worden omgezet in de lange-keten vetzuren EPA, DHA en AA. Doordat voor die omzetting dezelfde enzymen worden gebruikt, ontstaat er competitie tussen de vetzuren voor het gebruik van die enzymen (Ruiter, 2009; Maggie & Covington, 2004; Calder & Grimble, 2002). De verhouding, ook wel ratio, van de inname van ALA en LA lijkt dan ook van invloed te zijn op de mogelijkheid van het lichaam tot het omzetten van deze vetzuren. Overigens zijn niet alle bronnen hier eenduidig over. Zo stelt de Gezondheidsraad (2001) dat de inname van LA in verhouding tot die van ALA maximaal tien keer zo hoog mag zijn (een ratio van 10:1), hierbij wordt geen minimum gesteld, omdat een lage ratio volgens hen geen kwaad kan (Van Genuchten & Van der Heijden, 2007). De Gezondheidsraad (2001) haalt overigens ook de Food and Agricultural Organisation (FAO) aan, die in 1994 een ratio van minimaal 5:1 en maximaal 10:1 aanbeval. Weer een andere bron (De ziekenhuiskrant, 2009) verwijst naar studies van onderzoeker Ineke van Dis, van de Nederlandse Hartstichting, waarin staat dat een ratio van 4:1 al nadelige gezondheidseffecten met zich mee kan brengen. Noemenswaardig hierbij is dat de ratio in het huidige Westerse voedingspatroon, volgens (Breslow, 2006) is gestegen tot tussen de 10:1 en 20:1. James et al. (2000) omschrijven dat de Westerse voeding 20 tot 25 maal meer n-6

dan n-3 bevat. Hierbij dient niet vergeten te worden dat de Gezondheidsraad (2001) stelt dat de inname van n-6 *maximaal tien* keer zo hoog mag liggen als die van n-3. De huidige inname van n-6 is dus excessief.

Ook zijn er bronnen die zeggen dat de ratio geen rol speelt bij de mogelijkheid van het lichaam tot het omzetten van ALA en LA, maar dat de absolute hoeveelheid van de inname van ALA en LA deze omzetting beïnvloedt (Goyens, Spilker, Zock, Katan & Mensink, 2006; Voorlichtingsbureau Margarine, Vetten en Oliën, 2009).

- Onduidelijkheid over aanbeveling LA/ALA ratio en het belang daarvan -

Zoals uit bovenstaande blijkt, is er veel onduidelijkheid over of de ratio van ALA en LA wel of geen invloed heeft op de omzetting daarvan naar EPA, DHA en AA.

Wat wel vaststaat is dat ALA en LA door dezelfde enzymen worden omgezet in EPA, DHA en AA en dat de inname van ALA en LA niet volgens voorschrift is (zie paragraaf 5.1.2 en 5.2.1). Dit is kenmerkend voor het huidige Westerse voedingspatroon. Ruiter (2006) stelt dat deze overvloedige aanwezigheid van LA de omzetting van ALA in EPA en DHA verhindert. Dit terwijl de inname van ALA, EPA en DHA, al te laag is (zie paragraaf 5.1.1 en 5.1.2). Een ommekeer in het innamepatroon van deze vetzuren lijkt dus noodzakelijk. De inname van ALA, EPA en DHA zou moeten worden verhoogd en de inname van LA en AA zou moeten worden verlaagd. Deze verandering is wenselijk omdat, zoals in paragraaf 5.1.2 en 5.2.3 te lezen is, EPA en AA verschillende eicosanoiden produceren, waarbij de eicosanoiden van EPA anti-inflammatoir zijn en die van AA pro-inflammatoir (Maggie & Covington, 2004). Dus de aanwezigheid van veel n-6 (AA) in de voeding, in verhouding tot n-3 (EPA), leidt tot een verhoogde productie van pro-inflammatoire eicosanoiden uit AA (Bishop & Thomas, 2007, p.166; Calder & Grimble, 2002).

Doordat n-3 en n-6 antagonist van elkaar zijn, zal een verhoogde inname van n-3 het n-6 metabolisme onderdrukken (Gershwin et al., 2000, p.158; Calder & Grimble, 2002). Op deze manier zullen EPA en DHA uiteindelijk de omzetting van AA in diens eicosanoiden remmen (Calder, 2009; James et al., 2000; Bagga et al. in Chapkin, 2009). Gevolg hiervan is dat de pro-inflammatoire eicosanoiden van AA in mindere mate zullen worden geproduceerd en de anti-inflammatoire eicosanoiden van EPA in verhoogde mate (Calder, 2006^{1,2}; Calder & Grimble, 2002). Dit is weer van invloed op de productie van pro-inflammatoire cytokinen; deze zal verminderen waardoor de ernst van ontstekingen in het lichaam zal afnemen (Ariza-Ariza et al. in Galarraga et al., 2008; Calder & Grimble, 2002).

Recentere bronnen wijzen overigens uit dat de eicosanoiden van AA niet alléén pro-inflammatoir, en dus niet enkel negatief, zijn. Eicosanoiden van AA hebben volgens onder anderen Calder (2009), Levy et al. en Serhan et al. (in Calder, 2009) en Mangino (in Chapkin et al., 2009) namelijk ook *anti*-inflammatoire eigenschappen. Desondanks wordt in het algemeen aangenomen dat de effecten van n-6 vetzuren met name pro-inflammatoir zijn en daardoor de anti-inflammatoire effecten van EPA en DHA zullen onderdrukken. In overeenstemming hiermee wijzen verschillende onderzoeken, waarbij de inname van n-6 werd beperkt, uit dat dit ten goede komt van de effectiviteit van n-3 (Hurst et al., 2010). Dit en wat hierboven staat omschreven, impliceert dus dat n-6 de effectiviteit van n-3 remt en dat n-3 het metabolisme van n-6 onderdrukt. Ze werken elkaar tegen; ze zijn elkaars antagonist.

Zoals blijkt bestaat over het al dan niet pro-inflammatoir zijn van n-6 nog onduidelijkheid. Gezien de te hoge inname van AA (en LA) en de te lage inname van ALA, EPA en DHA, kan overigens toch gesteld worden dat een veranderd innamepatroon van n-3 en n-6 de productie van pro- en anti-inflammatoire eicosanoiden gunstig zou kunnen beïnvloeden. Dit omdat het uiteindelijke effect van AA volgens Calder en Grimble (2002) wordt bepaald door de totale concentratie van de anti- en pro-inflammatoire eicosanoiden. Dit onderschrijft het door Van Genuchten en Van der Heijden (2007) gestelde belang van een balans tussen eicosanoiden (zie paragraaf 4.1.1). Omdat de concentratie van deze stoffen bepalend is voor de mate van ontstekingen, zal het ook van invloed zijn op de pathogenese van RA.

Kernpunten hoofdstuk 5:

ALA is de precursor van EPA en DHA • ALA is een essentieel vetzuur • De ALA inname is te laag • EPA en DHA zijn visvetzuren en zijn semi-essentieel • De ADH van EPA en DHA is 450 mg per dag • EPA en DHA hebben een anti-inflammatoire werking • Biologische vleesproducten bevatten meer n-3 dan reguliere vleesproducten • De inname van EPA en DHA is te laag • LA is de precursor van GLA en AA • GLA en AA zijn semi-essentieel • LA is essentieel • LA heeft een pro-inflammatoire werking • De inname van n-6 is te hoog • AA lijkt zowel pro- als anti-inflammatoir • ALA en LA worden door dezelfde enzymen omgezet • Er bestaat onduidelijkheid over het belang van een ALA/LA ratio • n-3 en n-6 Zijn antagonist van elkaar • Een veranderd innamepatroon van n-3 en n-6 is nodig voor gezonde mensen, maar in het bijzonder voor mensen met inflammatoire ziekten zoals RA.

6. De rol van meervoudig onverzadigde vetzuren bij het verloop van RA

Dat n-3 en n-6 vetzuren in bepaalde hoeveelheden belangrijk zijn voor een goede gezondheid, is in hoofdstuk 5 naar voren gekomen. In paragraaf 5.1.2 is duidelijk geworden dat er onder de Westerse bevolking meer n-3 geconsumeerd zou moeten worden. Gezien de vele n-3 verrijkte producten die er op de markt zijn, wordt dit door de voedselindustrie erkend (Artemis & Simopoulos, 2002). Dat n-3 niet alleen binnen de voedselindustrie, maar ook binnen de reumatologie erkend zou moeten worden, zal in dit hoofdstuk aan de hand van een aantal aspecten worden toegelicht. Deze aspecten omvatten met name biochemische aspecten, symptomen van RA en medicijngebruik bij RA. In paragraaf 6.1 zal allereerst in zijn algemeenheid in worden gegaan op het bewijs van de anti-inflammatoire werking van n-3. Vervolgens zal, aan de hand van verschillende artikelen van onderzoeken en reviews daarvan, in paragraaf 6.2 worden omschreven welke invloed n-3 en n-6 vetzuren hebben op de productie van eicosanoiden en de cytokinen die zijn beschreven in paragraaf 4.1.1. Daarna worden de effecten die deze ontstekingsmediatoren hebben op het verloop van RA in paragraaf 6.2.1 beschreven. Hierbij moet met name gedacht worden aan klinische symptomen zoals pijnsensatie, de duur van ochtendstijfheid en de knijpkracht van mensen met RA. In paragraaf 6.2.2 komt tot slot aan de orde welke invloed de vetzuren blijken verschillende onderzoeken hebben op de behoefte aan bepaalde antireumatica.

6.1 Anti-inflammatoire werking van n-3

De afgelopen 20 jaar is de interesse in de invloed van n-3 en n-6 op de gezondheid, zowel op persoonlijk vlak als binnen de wetenschap, enorm toegenomen (Maggie & Covington, 2004). Kennis van de mogelijke voordelen van n-3 vetzuren voor mensen met RA bestaat overigens al veel langere tijd. Zo is in Hurst et al. (2010) te lezen dat Percival in 1783 schreef dat levertraan⁶ gegeven zou moeten worden aan mensen met hardnekkige chronische reuma. Recenter, in 1980, is middels een epidemiologische observatiestudie van Kromann et al. (in Artemis & Simopoulos, 2002; Galarraga et al., 2008; Caughey et al., 1996) de belangrijke rol die n-3 vetzuren spelen bij (het optreden van) inflammatoire ziekten bewezen. In deze studie is naar voren gekomen dat de incidentie van auto-immuunziekten en inflammatoire ziekten binnen de inheemse populatie van Groenland (Eskimo's) laag is in vergelijking met mensen van dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht die in Denemarken leven; ook O'keef et al. (in Sales, Oliviero & Spinella, 2008) tonen deze lagere incidentie aan. Volgens de onderzoekers komt dit doordat, vergeleken bij Denen, de inname van n-3 vetzuren onder Eskimo's hoog is. Dit is het gevolg van de hoge consumptie van zeevoedsel binnen deze populatie (Dyerberg et al. in Artemis & Simopoulos, 2002). Ditzelfde doet zich voor bij inheemse Japanners, zij consumeren eveneens grote hoeveelheden zeevoedsel en daardoor n-3 vetzuren (Hirai et al. in Artemis & Simopoulos, 2002) met als gevolg een lage incidentie van RA. De lage incidentie van RA is bij deze bevolkingsgroepen extra opvallend omdat zij beiden genetisch gezien een hoger risico hebben op het krijgen van RA (Shichikawa et al.; Welinder et al., in Cleland et al., 2005).

- De incidentie van RA is laag onder viseters -

Gezien deze opmerkelijke gegevens over de incidentie, kan worden aangenomen dat n-3 niet alleen van invloed is op de ernst van het verloop van RA (waarop later in dit hoofdstuk zal worden ingegaan), maar ook werkt ter preventie van het ontstaan van RA. Dit wordt bevestigd door onder anderen Cleland en James (2002). Wat met stelligheid geconcludeerd kan worden, is dat, zoals in paragraaf 5.1 al naar voren kwam, n-3 vetzuren anti-inflammatoire eigenschappen hebben (Maggie & Covington, 2004). Het is dan ook niet vreemd dat de erkenning van de anti-inflammatoire werking van n-3 heeft geleid tot de aanname dat een absoluut of relatief tekort aan n-3 vetzuren de oorzaak

⁶ Levertraan is een met visolie vergelijkbaar product (en dus rijk aan n-3) dat wordt bereid uit kabeljauwlever of heilbotlever. Het bevat i.t.t. visolie veel vitamine A en D. Levertraan bleek in het verleden nog al eens vervuild te zijn met PCB's (Voedingscentrum, 2008⁸). Mede hierdoor, maar ook wegens de hoge gehalten aan o.a. vitamine A, wordt visolie heden ten dage verkozen boven levertraan. Wanneer levertraan als bron van n-3 wordt gebruikt (waarvan voor effectiviteit bij RA enkele grammen per dag nodig zijn), kan dit leiden tot een overdosis van vitamine A. Een overdosis van vitamine A wordt geassocieerd met vermindering van de botmassa en een daaruit voortvloeiend risico op fracturen (Denke, in Sales et al., 2008). Daarnaast kan te veel vitamine A leiden tot afwijkingen aan onder andere de ogen en de huid en kan in geval van zwangerschap de vrucht beschadigd worden (Vitamine informatie bureau, z.j.).

van inflammatoire ziekten kan zijn en dat de suppletie van deze vetzuren mogelijk klinische voordelen met zich mee brengt. Inflammatoire ziekten, waarbij ook een verstoord immuunsysteem een rol speelt, waarvan de schadelijke effecten mogelijk kunnen worden onderdrukt door suppletie van visolie, zijn onder andere RA, morbus Crohn, Colitis Ulcerosa, lupus, astma, COPD, MS, psoriasis en atherosclerose. Overigens is het bewijs van de gunstige werking van n-3 het sterkst bij RA in vergelijking tot andere aandoeningen (Calder & Grimble, 2002; Calder, 2006^{1,2} & 2009; Stenson et al. in Caughey et al., 1996). Desondanks is voedingsinterventie binnen de reumatologie (nog) geen gebruikelijk onderdeel van de behandeling (James & Cleland, 1997; Sales et al., 2008).

“Voedingsinterventie is binnen de reumatologie (nog) geen gebruikelijk onderdeel van de behandeling”

(Sales et al., 2008)

6.2 De invloed van n-3 en n-6 op pro-inflammatoire cytokinen en eicosanoiden

De belangstelling voor het gebruik van visolie bij RA is medio jaren 80 begonnen te groeien (Artemis & Simopoulos, 2002; Sales et al., 2008). De meerderheid van de gevonden en voor dit hoofdstuk gebruikte literatuur komt dan ook uit de jaren 80 en de jaren daarna. Dit is gedaan om een zo compleet mogelijk beeld te kunnen schetsen van alle wetenschappelijke kennis over de rol van n-3 en n-6 bij RA die er in de loop der jaren is vergaard.

In de meeste literatuur staat hoofdzakelijk de invloed van de visvetzuren (EPA en DHA) op RA omschreven. Om deze reden zal de nadruk in dit hoofdstuk op deze vetzuren liggen. n-6 Vetzuren lijken, zoals in paragraaf 5.3 aan de orde is gekomen, overigens ook invloed te hebben op het verloop van ontstekingen (zoals bij RA), maar in mindere mate en op een andere manier dan n-3 vetzuren. n-6 Zal in deze paragraaf daarom wel aan bod komen, maar minder uitgebreid dan n-3. In paragraaf 6.2.1 en 6.2.2 zal alleen nog ingegaan worden op de rol van n-3, omdat hierover de meeste gegevens bekend zijn en dit het meest relevant is ter beantwoording van de hoofdvraag van dit literatuuronderzoek.

In paragraaf 4.1.1 is omschreven wat cytokinen en eicosanoiden zijn en welke cytokinen een belangrijke rol spelen bij de pathogenese en klinische verschijnselen van RA: TNF- α , IL-1 en IL-6. De productie van cytokinen wordt gereguleerd door eicosanoiden (Calder & Grimble, 2002; Calder in Rayman & Callaghan, 2006, p.153). De aanwezigheid van bepaalde eicosanoiden beïnvloedt dus de aanwezigheid van bepaalde cytokinen.

Doordat eicosanoiden worden geproduceerd door vetzuren zoals n-3 en n-6, is het niet verwonderlijk dat het beïnvloeden van de inname van deze vetzuren uiteindelijk van invloed is op de hoeveelheid en het type pro-inflammatoire cytokinen die macrofagen in het synovium produceren en daarmee op de ernst van de klinische symptomen van RA. In een review van Ergas, Eilat, Mendlovic & Stoecker (2002) wordt dan ook naar aanleiding van een onderzoek van Pond beschreven dat n-3 de productie van IL-1, IL-6 en TNF- α vermindert. Een verhoogde inname van n-3 kan op die manier anti-inflammatoire effecten hebben, onder andere doordat n-3 veranderingen teweeg brengt in de hoeveelheid en het type geproduceerde eicosanoiden en daarmee van genoemde cytokinen. Volgens Calder (2009) is deze anti-inflammatoire werking van de suppletie van visolie het gevolg van een reductie van de productie van eicosanoiden met een pro-inflammatoir effect en een stijging in de productie van eicosanoiden met een anti-inflammatoir effect. Hierdoor kunnen ontstekingen omslaan, wat van invloed is op (de ernst van) verschillende klinische symptomen van RA (Artemis & Simopoulos, 2002; Galarraga et al., 2008). Dit anti-inflammatoire effect van n-3 is in verschillende experimentele studies bewezen. Zo schrijven Artemis en Simopoulos (2002) dat n-3 vetzuren ontstekings- en immuunreacties beïnvloeden en op die manier de potentie hebben als therapeutisch middel dienst te doen bij inflammatoire- en auto-immuunziekten (meer hierover in paragraaf 6.2.2). De suppletie van n-3 kan dus de balans van eicosanoiden die worden geproduceerd, wijzigen naar een balans van een minder (pro)inflammatoire samenstelling (James et al., 2000). Iets wat, zoals in paragraaf 4.1.1. aan de hand van Van Genuchten en Van der Heijden (2007) is omschreven, van groot belang is ter preventie van aandoeningen aan onder andere de gewrichten.

“n-3 Vetzuren hebben potentie als therapeutisch middel dienst te doen bij inflammatoire- en auto-immuunziekten”

(Artemis en Simopoulos, 2002)

Zo hebben Leslie et al. (1985) als één van de eersten, middels een experimentele studie met muizen, de belangrijke rol van visolie bij RA aangetoond. Zij omschrijven naar aanleiding van hun experimenten onder andere dat muizen die met visolie gevoed werden, pas in een later stadium zogeheten “*Collagen-induced Arthritis*” (CIA) ontwikkelden dan de muizen die werden gevoed met maïsolie. Ook de incidentie van CIA lag lager bij de muizen die werden gevoed met visolie, dan bij de muizen die maïsolie kregen (waar EPA noch DHA in zit en die rijk is aan LA). Wanneer zich toch CIA ontwikkelde, was deze significant minder ernstig. In **bijlage VI** worden enkele onderzoeksresultaten van het hierboven beschrevene schematisch weergegeven.

De anti-inflammatoire werking van visolie is in het onderzoeksartikel van Leslie et al. (1985) niet specifiek aan bod gekomen. Echter onder anderen Prickett et al. (in Belch, Ansell, Madhok, O'Dowd & Sturrock, 1988) beschrijven naar aanleiding van andere dierstudies wel expliciet een significant anti-inflammatoir effect van het visvetzuur EPA. Ook Billiar et al. (in Calder, 2009) schrijven in 1988 dat het voeren van visolie aan knaagdieren de *ex vivo* productie van TNF- α , IL1-B en IL-6 vermindert. Verschillende studies, zoals die van De Caterina et al., Babcock et al. en Yacoob et al. (in Calder, 2009), laten eveneens zien dat EPA en DHA de productie van TNF- α , IL1-B en IL-6, remmen. Volgens Khalafoun et al. (in Artemis & Simopoulos, 2002; Calder, 2009) is de remming van IL-6 met behulp van visolie significant, maar is EPA hierbij effectiever dan DHA. Calder (2009) stelt naar aanleiding van recentere ontdekkingen overigens dat DHA als anti-inflammatoir vetzuur minstens zo belangrijk is als EPA. Er bestaat dus nog onduidelijkheid over welk van beide vetzuren effectiever is en of er überhaupt een verschil in effectiviteit bestaat.

Calder (in Calder & Grimble, 2000) omschrijft eveneens een remmend effect van visolie op TNF- α , IL1-B en IL-6. Hij stelt echter ook dat in betreffende studies veel meer visolie is gebruikt dan geconsumeerd zou kunnen worden door mensen. Desalniettemin tonen verschillende mensstudies, waarbij minder visolie werd gebruikt, ook aan dat suppletie van > 2,3 g⁷ visolie onder andere leidt tot een verminderde productie van TNF, IL-1 en IL-6 (Calder in Calder & Grimble, 2000). Artemis en Simopoulos (2002) stellen zelfs dat de meerderheid van de mensstudies aantoont dat n-3 vetzuren de productie van de cytokinen TNF en IL-1 remmen. Andere mensstudies, omschreven door James et al. (2000), bekrachtigen dit door eveneens anti-inflammatoire effecten van n-3, zowel bij gezonde vrijwilligers als bij vrijwilligers met RA, te beschrijven. In de onderzoeken die zij in hun artikel aanhalen daalt de productie van TNF- α en IL-1B na suppletie met visolie met $\geq 90\%$. Ook Artemis en Simopoulos (2002) halen een onderzoek (van Coughy et al., 1996) aan dat uitwijst dat een dieet dat gedurende vier weken is verrijkt met ALA (lijnzaadolie) de *ex vivo* productie van IL-1B en TNF- α met 30% vermindert en dat suppletie van visolie (9 g), gedurende nog eens vier weken, de productie van deze cytokinen met respectievelijk 80% en 74% vermindert. In **bijlage VII** zijn enkele resultaten van dit onderzoek schematisch weergegeven. Uit deze gegevens kan worden afgelezen dat n-3 vetzuren, met name die uit visolie, een sterk remmend effect hebben op de productie van TNF- α en IL1-B.

- Visolie remt TNF, IL-1 en IL-6 -

Een hoge dosis van alleen ALA (à 15 g per dag) onderdrukt volgens Artemis en Simopoulos (2002) eveneens de productie van TNF en IL-1. Calder (2006¹) stelt, naar aanleiding van verschillende onderzoeksgegevens, overeenstemmend dat er minstens 10 g ALA nodig is voor een anti-inflammatoir effect en dat dit effect dan nog zeer bescheiden is in vergelijking met de effecten van visvetzuren. Bovendien wordt gesteld dat de genoemde 10 - 15 g ALA in dagelijkse praktijk onhaalbare hoeveelheden zijn. Het is onduidelijk of het anti-inflammatoire effect dat bereikt wordt met ALA voortkomt uit de ALA zelf, of uit de EPA die daaruit wordt gevormd. Chapkin et al. (2009) stellen in dit kader dat ALA geen anti-inflammatoire effecten zal uitlokken. Hierover bestaat dus onduidelijkheid; overigens kan worden aangenomen dat een plantaardige variant van n-3, ALA, een lagere biologische waarde heeft dan de dierlijke varianten van n-3: EPA en DHA. Zo stellen Coughy et al. (1996) dat EPA duidelijk effectiever is in het verhogen van het gehalte EPA in de weefsels, dan ALA. Bovendien stellen Coughy et al. (1996) en Mantzioris et al. (2000) dat ALA (in dit geval lijnzaadolie) enkel de EPA-concentratie verhoogt en niet de DHA-concentratie. Ook al is een verhoogde EPA-concentratie voldoende om de productie van cytokinen te remmen, de combinatie van EPA en DHA is nog effectiever (Coughy et al., 1996).

⁷ In paragraaf 6.2.1 zal meer worden geschreven over verschillende doses visolie die effectief zijn gebleken bij RA.

Voor het behalen van het sterkste anti-inflammatoire effect zal het dus effectiever zijn gebruik te maken van suppletie van zowel EPA als DHA, aanwezig in visolie. De - bij RA - effectieve dosis van visolie ligt gemiddeld rond de 3,5 g (Calder, 2006¹).

Artemis en Simopoulos (2002) besteden ook (kort) aandacht aan het n-6 vetzuur LA. Ze omschrijven dat suppletie van plantaardige oliën die rijk zijn aan LA de productie van IL-1 en TNF- α doet toenemen. Dit bevestigt het in hoofdstuk 5 beschreven pro-inflammatoire effect van n-6 vetzuren en is dus ongunstig voor mensen met inflammatoire ziekten zoals RA. Tot een soortgelijke conclusie komen James en Cleland (1997) die naar aanleiding van verschillende dierstudies schrijven dat voeding met *weinig* LA mogelijk *gunstige* effecten heeft op inflammatoire ziekten. In overeenstemming met wat in paragraaf 5.3 is beschreven, stellen Adam et al. (in Calder, 2006¹) dan ook dat er mogelijk meer effect van n-3 wordt bereikt bij RA wanneer de inname van n-6 (met name AA) tegelijkertijd wordt verminderd.

Tot besluit van deze paragraaf dient genoemd te worden dat onder anderen Serhan et al., Hong et al. en Mukherjee et al. (in Calder, 2009) omschrijven dat er recent een nieuwe familie vetzuren is geïdentificeerd die van EPA en DHA zijn afgeleid: zogeheten *resolvins* (Nederlands: resolvinen). Deze stoffen hebben mogelijk, net als EPA en DHA, een anti-inflammatoire werking (Calder, 2006^{1,2}). Onder anderen Hudert et al. (in Calder, 2009) omschrijven dat het voor de hand ligt dat resolvins veel van de anti-inflammatoire werkingen van n-3 vetzuren verklaren. Overigens lijkt de invloed van EPA en DHA op eicosanoiden vooralsnog de belangrijkste factor te zijn bij de productie van pro-inflammatoire cytokinen en is de functie van de resolvins nog slechts in geringe mate onderzocht. Om deze reden is in deze paragraaf inhoudelijk geen nadere aandacht besteed aan resolvins, maar is gefocust op EPA en DHA.

6.2.1 Visolie beïnvloedt symptomen van RA

Doordat eicosanoiden en cytokinen invloed hebben op de klinische verschijnselen van RA zullen, zoals eerder al kort is aangehaald, de klinische symptomen van RA verminderen wanneer de productie - en daarmee de concentratie ervan in het lichaam - van deze stoffen verandert. In deze paragraaf zal aan de hand van verschillende onderzoeken specifiek worden ingegaan op veranderingen in klinische symptomen die gezien zijn na suppletie van visolie aan mensen met RA.

De effecten van visolie bij inflammatoire ziekten zijn de afgelopen 20 jaar in verschillende studies onderzocht. Deze effecten zijn bij RA zelfs het meest intensief onderzocht, in vergelijking met andere inflammatoire ziekten. Het merendeel van de uitgevoerde studies toont aan dat de inname van visolie leidt tot verbetering van minstens twee van de gemeten variabelen (Rayman & Callaghan, 2006, pp.157-158; Hurst et al., 2010). Cleland et al. (2005) omschrijven dat er een “*level 1 evidence*” is voor de symptomatische verbetering van RA met behulp van visolie.

“Voor de symptomatische verbetering van RA met behulp van visolie bestaat level 1 evidence”

(Cleland et al., 2005)

In 1985 omschreven Kremer et al. (in Leslie et al., 1985) naar aanleiding van een dubbel-blind gecontroleerde, gerandomiseerde studie, al dat visolie het verloop van RA kan beïnvloeden. Verschillende studies laten significante verbeteringen zien in ochtendstijfheid, pijnlijke gewrichten, gezwollen gewrichten, ziekteactiviteit op basis van evaluatie van arts en/of onderzocht persoon, pijnsensatie, knijpkracht, medicijninname (NSAID's)⁸ en verschillende biochemische parameters die de ziekteactiviteit representeren, zoals IL-1, CRP en BSE (bezinkingsnelheid erythrocyten) (Rayman & Callaghan, 2006, pp.157-158; Galarraga et al., 2008). Hoewel niet alle studies dezelfde significantie van betreffende verbeteringen beschrijven, maar slechts bescheiden, doch gunstige, effecten aantonen, lijkt het effect op pijnlijke gewrichten en ochtendstijfheid consistent (James & Cleland, 1997; Rayman & Callaghan, 2006, pp.157-158; Kremer, 2000). Pijnlijke gewrichten en ochtendstijfheid zijn de twee frequentst terugkerende variabelen die significante verbeteringen laten zien na suppletie met visolie. Zo hebben Fortin et al. (aangehaald in James & Cleland, 1997; Hurst et al., 2010) en Adam et al. (in Calder, 2006¹) een meta-analyse van verschillende studies

⁸ Hierop wordt in paragraaf 6.2.2 dieper ingegaan.

uitgevoerd waaruit eveneens blijkt dat de hoeveelheid pijnlijke gewrichten en de duur van ochtendstijfheid statistisch significant waren verminderd na suppletie met visolie. Dit resultaat werd na 12 weken waargenomen. In **bijlage V** is een overzicht te zien van resultaten van verschillende *clinical trials* van de suppletie van visolie bij mensen RA die tussen 1985 en 1995 zijn uitgevoerd.

Blok et al. (in Ergas et al., 2002) tonen ook een significante verbetering aan in pijnlijke gewrichten en ochtendstijfheid. Ze geven overigens ook aan dat de biochemische waarden, zoals TNF, IL-1 en IL-6, niet zijn veranderd. Calder (in Ergas et al. 2002) heeft naar aanleiding van visoliesuppletie bij mensen met RA overigens wel gunstig veranderde biochemische waarden (waaronder IL-1) aangetoond. Naar aanleiding van een dubbel-blind, placebo-gecontroleerde crossover studie van Van der Tempel et al. (1990), waarin mensen met RA - wederom gedurende 12 weken - 2,04 g visolie kregen, is, in vergelijking met de placebogroep, een gemiddelde vermindering in gewrichtszwelling aangetoond. De duur van ochtendstijfheid is gedurende de studie, met 35 minuten, significant afgenomen. De mate van gewrichtspijn verminderde ook, maar die vermindering was niet statistisch significant. De knijpkracht is in deze studie onveranderd gebleven. Dit kan komen door de relatief lage dosis die is gebruikt gedurende deze studie.

Cleland en James (2002) omschrijven dat zeker 13 dubbel-blind, placebo-gecontroleerde studies onder mensen met RA gunstige uitkomsten hebben aangetoond na inname van visolie. Ook zij omschrijven dat de hoeveelheid pijnlijke gewrichten in de meerderheid van de studies verbeterde en dat 12 weken het minimum is om verbeteringen waar te nemen.

Waar Van der Tempel et al. (1990) geen statistisch significante verbetering in gewrichtspijn en een onveranderde knijpkracht waarnamen, hebben Berbert et al. (2005), middels een parallel gerandomiseerde studie, na 24 weken, wel een statistisch significante verbetering aangetoond in gewrichtspijn en knijpkracht van beide handen. Gedurende deze studie kregen mensen met RA 3 g visolie per dag. Ook is tijdens deze studie een verbetering in het kunnen oprapen van voorwerpen van de vloer (na 12 weken) en het in en uit een auto stappen (na 24 weken) significant gebleken. Calder (2006²) schrijft in zijn review naar aanleiding van 18 gerandomiseerde, dubbel-blind, placebo-gecontroleerde studies, waarin mensen met RA gemiddeld 3,5 g visolie per dag gesuppleerd kregen, dat bijna alle studies gunstige effecten bewijzen. Zo omschrijft hij een vermindering in ochtendstijfheid, het aantal pijnlijke of gezwollen gewrichten, een verkorte duur van moeheid, een toegenomen knijpkracht en een vermindering in het gebruik van NSAID's.

Verschillende andere studies (Appel; Lau, in Maggie & Covington, 2004), waarbij ook gedurende minstens 12 weken, minstens 3 g visolie per dag gebruikt is, hebben ook aangetoond dat deze suppletie ochtendstijfheid significant vermindert, evenals het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten.

Zoals uit bovenstaande onderzoeksgegevens is af te leiden, zijn de effecten van visolie afhankelijk van de dosis en de duur van de suppletie. Zoals is gebleken ligt de dosis waarmee doorgaans statistisch significante effecten worden behaald, boven de 3 g EPA en DHA per dag (3-6 g per dag volgens Kremer et al., 2000), waarvan het effect na 12 weken optreedt (Ergas, 2002; Kremer, 2000; Cleland et al., 2005; Berbert, Kondo, Almendra, Matsuo & Dichi, 2005; James & Cleland, 1997; Sales et al., 2008). Veel verschillende gedegen onderzoeken hebben aangetoond dat de suppletie van visolie gunstig is voor de ernst van verschillende symptomen van RA, uiteenlopend van gezwollen gewrichten tot biochemische veranderingen. De gunstige effecten van visolie op pijnlijke gewrichten en ochtendstijfheid zijn in de meeste studies statistisch significant gebleken.

**- Meer dan 3 g visolie per dag, gedurende minstens 12 weken,
is statistisch significant gunstig bij RA -**

Een dagelijkse inname van circa 3 g visolie kan worden behaald door middel van inname van negen visoliecapsules (Cleland, 2005). Er zijn ook grotere capsules waarvan er minder nodig zijn om dezelfde hoeveelheid te bereiken. Over het al dan niet haalbaar zijn van een dagelijkse inname van deze hoeveelheid visolie wordt in verschillende artikelen getwist; dit in verband met bijvoorbeeld de grootte van de capsules, het aantal benodigde capsules en een mogelijke visachtige nasmaak. Overigens is tijdens de verschillende studies onmiskenbaar gebleken dat de inname van 3 g per dag mogelijk is.

Een alternatief voor het gebruik van capsules is het gebruik van vloeibare visolie. Omdat dit literatuuronderzoek zich met name richt op de *effecten* van visolie op de ziekte RA, voert het voor

dit literatuuronderzoek te ver om dieper in te gaan op de mogelijke voor- en/of nadelen van visoliegcapsules versus vloeibare visolie en of de inname daarvan haalbaar is. Wat wel gesteld kan worden, is dat het per persoon verschilt welke vorm van inname wordt geprefereerd.

Sales et al. (2008) en Cleland et al. (2005) omschrijven enkele praktische tips voor het zo comfortabel mogelijk innemen van vloeibare visolie. Een mogelijk voordeel van de vloeibare variant is dat het wat goedkoper is dan de capsules (Sales et al., 2008). Voor meer informatie over de inname en kosten van visolie wordt verwezen naar de literatuurlijst, waarin verschillende artikelen genoemd staan waarin deze discussie aan bod komt, zoals Cleland et al. (2005), Maggie en Covington (2004) en Sales et al. (2008) (laatst genoemde artikel is geschreven in het Italiaans).

Op de vraag of dagelijkse inname van 3 g of meer visolie nadelige gezondheidseffecten met zich meebrengt, kan ontkennend worden geantwoord. Sales et al. (2008) stellen dat visoliesuppletie geen bijwerkingen met zich meebrengt. Ook de Food and Drug Administration stelt dat visoliesuppletie veilig is (Ergas, 2002). In principe heeft n-3 een vertragend effect op de bloedstollingstijd, Cleland et al. (2005) en Maggie en Covington (2004) stellen dat visoliesuppletie desondanks geen aanleiding geeft tot een verhoogde bloedingsneiging. Ook hogere doses, van 6 g of meer, zijn volgens Cleland et al. (2005) veilig.

Eventuele bijwerkingen van visolie zijn mild van aard en betreffen voornamelijk ongemakken zoals een visachtige nasmaak. Dit doet zich met name voor bij vloeibare visolie en kan op verschillende manieren verholpen worden (Cleland et al., 2005; Sales et al., 2008). Er kunnen mogelijk milde gastro-intestinale ongemakken optreden (Maggie & Covington, 2004). Dit is geheel afhankelijk van de dosis en of en bij welke dosis dit optreedt, verschilt per persoon. Cleland et al. (2005) stellen bovendien dat visolie *niet* is geassocieerd met irritatie van de maag.

6.2.2 Visolie beïnvloedt de behoefte aan bepaalde antireumatica

In paragraaf 6.2.1 is al kort aangehaald dat visolie invloed kan hebben op de grootte van de behoefte aan NSAID's⁹. In deze paragraaf zal worden ingegaan op de werking van NSAID's en op hoe visolie hierop van invloed is.

Aan de hand van verschillende onderzoeken zal worden aangetoond dat visoliesuppletie een verminderde behoefte aan NSAID's tot gevolg kan hebben en dat visolie potentie heeft om binnen de reumatologie als medicijn dienst te doen.

NSAID's hebben een pijnstillende en ontstekingsremmende werking en worden bij de behandeling van RA vaak als eerstelijns medicijn toegepast (Reumafonds, 2010⁷; Belch et al., 1988). NSAID's behoren, ook buiten de reumatologie, tot de meest voorgeschreven medicijnen. Dit brengt hoge kosten met zich mee (CBO, 2003). In **bijlage VIII** is een overzicht weergegeven van andere typen medicijnen die bij RA worden gebruikt.

“NSAID's worden als eerstelijns medicatie bij RA voorgeschreven”

(Reumafonds, 2010⁷)

De pijn waar bij RA sprake van is, wordt deels veroorzaakt door een enzym dat is afgeleid uit één van de eicosanoiden van AA; het zogeheten COX-enzym (Cleland et al., 2005). Hurst et al. (2010) omschrijven dit enzym als zijnde een voornaam enzym bij ontstekingsreacties. Dit enzym is bij mensen met RA dan ook in verhoogde mate aanwezig in het synovium (Sano, in Calder, 2006¹) en wordt geremd door NSAID's, die zorgen voor een remming van ontstekingen en (dus) pijnverlichting bieden. Uit onderzoeken is gebleken dat EPA een natuurlijke remmer van COX is en op die manier mogelijk, afhankelijk van de dosis, als (gedeeltelijke) vervanger van NSAID's kan fungeren (Cleland et al., 2005; Hurst et al., 2010). Het gegeven dat EPA een remmer van COX is en dat het COX-enzym is afgeleid uit AA, bevestigt het in hoofdstuk 5 omschreven onderdrukkende effect van EPA op het AA-metabolisme.

In het jaar 2000 zijn er in totaal 165 mensen overleden als gevolg van het gebruik van NSAID's (CBO, 2003). Dit kan onder andere komen door het verhoogde cardiovasculair risico waarmee NSAID's in verband worden gebracht. Daarnaast wordt het gebruik van NSAID's in het algemeen in verband gebracht met het ontstaan van ernstige maag- en darmklachten (ulcera, perforaties, bloedingen),

⁹ Medicijnen die onder de noemer NSAID vallen, zijn onder andere: Ibuprofen, Diclofenac en Naproxen (NHG, 2008).

het ontstaan van oedeem in enkels en voeten en een vertraagde bloedstolling (UMCU 2006-2010; Van Riel, 1988). NSAID's worden tevens in verband gebracht met een verhoogde bloeddruk. Ten slotte wordt er gesteld dat NSAID's zelfs de productie van TNF- α verhogen (Cleland et al., 2005), iets wat voor mensen met RA, zoals onder andere naar voren is gekomen in paragraaf 4.1.1, zeer ongunstig is.

- NSAID's brengen ernstige bijwerkingen met zich mee -

In paragraaf 6.2 is te lezen dat een vermindering van n-6 gunstig is voor het anti-inflammatoire effect van n-3. Wanneer daarbij de inname van n-3 wordt verhoogd, is dat extra gunstig. Dit geldt helemaal in combinatie met NSAID's: visolie vergroot namelijk het therapeutisch effect van deze medicijnen (Artemis & Simopoulos, 2002; Van der Tempel, 1990; James en Cleland, 1997), waardoor er minder NSAID's nodig zijn voor hetzelfde effect. Visolie kan de behoefte aan NSAID's dus gedeeltelijk of helemaal wegnemen. Er wordt zelfs gesteld dat het bewijs voor dit gunstige effect het sterkst is bij RA (Calder; Calder & Zurier, in Calder & Grimble, 2002). Zo tonen studies van onder anderen James en Cleland (1997) en Lau et al. (in Maggie & Covington, 2004) aan dat verschillende van de onderzochte mensen met RA die visolie gesuppleerd kregen hun gebruik van NSAID's konden verminderen of stoppen. Chapkin et al. (2009) schrijven eveneens dat verschillende onderzoekers hebben aangetoond dat mensen met RA die n-3 supplementen consumeren in staat zijn hun NSAID-gebruik te verminderen of te stoppen.

Calder en Grimble (2002) en Cleland (in Artemis en Simopoulos, 2002) tonen naar aanleiding van verschillende dubbel-blind, placebo-gecontroleerde onderzoeken ook aan dat visolie bij inflammatoire ziekten leidt tot een significante vermindering in ziekteactiviteit met een verminderde behoefte aan NSAID's tot gevolg. Onder anderen Geusen et al. (in Galarraga et al., 2008), Hurst et al. (2010) en Bacon (in Cleland & James, 2002) komen aan de hand van hun onderzoeken tot soortgelijke conclusies. Ook studies van (Sköldskam et al. & Lau et al. in James & Cleland, 1997; Kremer, 2000) wijzen uit dat de NSAID-behoefte van mensen met RA die visolie gesuppleerd krijgen, significant is verminderd.

In een meta-analyse van MacLean et al. (in Calder, 2006¹) komt naar aanleiding van zeven onderzoeken - uitgevoerd tussen 1985 en 2002 - die het effect van n-3 op NSAID's en corticosteroïden (zoals Prednison) onderzoeken, naar voren dat zes van deze onderzoeken een verminderde behoefte aan deze medicatie aantonen.

“Visolie kan de behoefte aan NSAID's wegnemen”

(Chapkin et al., 2009)

Zoals in paragraaf 6.2.1 is beschreven, ligt de effectieve dosis van visolie bij de behandeling van RA boven de 3 g per dag gedurende minstens 12 weken. Het is dan ook van belang te vermelden dat het vervangen of verminderen van NSAID's pas toegepast zou mogen worden na deze 12 weken van visoliesuppletie. Dit dient onder toezicht van een arts te gebeuren (Kremer, 2000).

Gezien de ernstige bijwerkingen van NSAID's - en de afwezigheid daarvan bij visolie - is het gebruik van visolie, in plaats van NSAID's, dus een uitkomst. Vooral omdat visolie eveneens een gunstige - preventieve - werking heeft op het cardiovasculaire systeem (Cleland et al., 2005); een aspect dat - zoals te lezen is in hoofdstuk 4 - ook een rol kan spelen bij RA; nog afgezien van de invloed van NSAID's op dit gebied.

Het is dan ook van zeer groot belang dat artsen serieus overwegen visolie als vervanger van of als suppletie naast NSAID's aan te raden / voor te schrijven aan mensen met RA (Artemis & Simopoulos, 2002; Cleland et al., 2005; Galarraga et al., 2008;), waardoor een lagere dosis NSAID's kan worden overwogen, met alle positieve gevolgen van dien.

Kernpunten hoofdstuk 6:

Een absoluut of relatief tekort aan n-3 kan de oorzaak van inflammatoire ziekten zijn • De werking van n-3 is het sterkst bij RA • Voedingsinterventie is binnen de reumatologie (nog) niet gebruikelijk • TNF- α , IL-1 en IL-6 kunnen sterk worden geremd door de suppletie van ≥ 3 g visolie per dag, gedurende minstens 12 weken • Over de anti-inflammatoire werking van ALA bestaat enige onduidelijkheid • Het sterkst anti-inflammatoire effect wordt behaald door suppletie van zowel EPA als DHA (visolie) • LA doet de productie van IL-1 en TNF- α toenemen • n-3 is effectiever wanneer de inname van n-6 (met name AA) tegelijkertijd wordt verminderd • Recent is een nieuwe groep vetzuren geïdentificeerd met een anti-inflammatoire werking: *resolvins* • Er is “*level 1 evidence*” voor de symptomatische verbetering van RA met behulp van visolie • Visoliesuppletie beïnvloedt bij RA ochtendstijfheid, pijnlijke gewrichten, gezwollen gewrichten, ziekteactiviteit, pijn, knijpkracht, medicijninname en verschillende biochemische parameters (zoals IL-1, CRP en BSE) positief. Het positieve effect op pijnlijke gewrichten en ochtendstijfheid is consistent significant • De effecten van visolie zijn afhankelijk van de dosis en de duur van de suppletie • Een dosis van 3 g of meer visolie per dag, gedurende minstens 12 weken, is statistisch significant gunstig gebleken • De inname van 3 g visolie per dag kan bereikt worden met een dagelijkse inname van negen visoliecapsules • Visoliesuppletie brengt geen bijwerkingen met zich mee en is - ook in hogere doses - veilig • Visolie heeft de potentie binnen de reumatologie als geneesmiddel dienst te doen • NSAID's zijn eerstelijns medicijnen bij RA • EPA werkt via hetzelfde mechanisme als NSAID's • Visolie versterkt het therapeutisch effect van NSAID's • Visolie kan de behoefte aan NSAID's significant doen verminderen of zelfs wegnemen • NSAID's brengen ernstige bijwerkingen met zich mee • Artsen zouden moeten overwegen visolie voor te schrijven als vervanger van of als suppletie naast NSAID's.

7. Methode van onderzoek

Om inzicht te verschaffen in de manier waarop deze scriptie tot stand is gekomen, zal in dit hoofdstuk ingegaan worden op de methode waarmee is gewerkt en op de wijze waarop de informatie is verkregen, geselecteerd, beoordeeld en verwerkt.

Deze scriptie is - tussen 06 september 2010 en 24 januari 2011 - geschreven aan de hand van gegevens die zijn verkregen door middel van een inventariserend literatuuronderzoek. De keuze tot het uitvoeren van een inventariserend literatuuronderzoek is gemaakt omdat over het onderwerp van deze scriptie veel onderzoeksgegevens beschikbaar bleken te zijn. Omdat de rol van voeding, laat staan van MOV, bij RA niet of nauwelijks leeft binnen de praktijk van de reumatologie en diëtetiek, is de literatuur die hierover bestaat onderzocht en samengevoegd, opdat de informatie die hierover bestaat inzichtelijk wordt voor beide disciplines / beroepsgroepen.

7.1 Bronnenonderzoek

Voor de totstandkoming van dit literatuuronderzoek is veel verschillende, internationale, wetenschappelijke literatuur omtrent RA en vetzuren en de combinatie daarvan onderzocht. Er is voornamelijk gebruik gemaakt van - veelal wetenschappelijk onderbouwde - artikelen en boeken; al dan niet geraadpleegd via internet. Om de toegang tot wetenschappelijke literatuur te vergroten is lidmaatschap van de Universiteitsbibliotheek Leiden verschaft.

Om de kwaliteit van dit literatuuronderzoek te waarborgen is bij het zoeken naar geschikte artikelen gebruik gemaakt van verschillende gerenommeerde databanken / zoekmachines. Daarbij zijn onder andere de volgende databanken / zoekmachines gebruikt:

Google Scholar, PubMed/NCBI en Science Direct.

Om middels deze databanken en zoekmachines literatuur te vinden omtrent het onderwerp van dit literatuuronderzoek zijn onder andere de volgende zoektermen gebruikt:

Fish oil, EPA (eicosapentaëenzuur), DHA (docosahexaëenzuur), n-3, n-6, polyunsaturated fatty acids, dietary fat, supplementation, rheumatism, rheumatoid arthritis, arthritis, cytokines, eicosanoids, auto-immune, auto-immunity, cartilage, joints, Hippocrates (alle zoektermen zijn zowel in het Engels als in het Nederlands gebruikt).

Het gebruik van bovengenoemde zoektermen in genoemde databanken hebben beschikking gegeven over artikelen uit onder andere de volgende tijdschriften:

Journal of the American College of Nutrition; The American Journal of Clinical Nutrition; European Journal of Clinical Nutrition; Annals of the Rheumatic Diseases; Nutrition, Prostaglandines, Leukotrienes and Essential Fatty Acids; Biochimie; The Medical Journal of Australia; Arthritis Research & Therapy; Seminars in Arthritis and Rheumatism; Journal of Experimental Medicine; Reumatismo en Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.

In het bijzonder is aandacht besteed aan het vinden van reviews, waarin veel verschillende gedegen onderzoeken (zoals dubbel-blind, placebo-gecontroleerde onderzoeken) beschreven staan. Dit is gedaan omdat reviews een breder inzicht geven dan één of enkele op zichzelf staand(e) onderzoek(en).

De literatuur die tijdens het schrijven van deze scriptie is gebruikt, is in het algemeen niet ouder dan circa tien jaar. Wanneer dit wel het geval is, is dat in de tekst aangegeven. Met name in hoofdstuk 6 zijn naast recente bronnen ook bronnen gebruikt die ouder dan tien jaar zijn. Het gaat hierbij veelal om onderzoeksartikelen of reviews daarvan. Deze literatuur is toch gebruikt omdat er belangrijke onderzoeksgegevens in zijn weergegeven die, gezien recentere inzichten, nog steeds gelden. Op die manier is getracht een zo compleet mogelijk beeld te schetsen van de kennis die er tot op heden bestaat over de rol van n-3 en n-6 bij RA.

Tijdens de literatuurstudie zijn enkele bronnen naar voren gekomen waarin het bewijs van de anti-inflammatoire werking van n-3 wel aanwezig is, maar minder sterk dan in de meeste andere studies. De "reviewers" van de artikelen die deze verschillende resultaten beschrijven, geven aan dat dit

voortkomt uit het feit dat elke onderzoeker verschillende protocollen heeft gebruikt en dat er bij elk onderzoek verschillende technische factoren een rol spelen.

Om de kwaliteit en daarmee de bruikbaarheid van de gevonden literatuur te toetsen, is - waar mogelijk en/of van toepassing - per bron het *level of evidence* bepaald. Dit level is zo accuraat mogelijk bepaald op basis van daarvoor geldende richtlijnen van het Centraal BegeleidingsOrgaan (CBO) - Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg. Om betreffende gegevens omtrent de kwaliteit en bruikbaarheid van de gebruikte bronnen inzichtelijk te maken voor de lezer, is in de literatuurlijst aangegeven van welk *level of evidence* bepaalde bronnen zijn. De literatuurlijst is te vinden na hoofdstuk 9 en is opgesteld volgens APA-stijl (APA staat voor “*American Psychological Association*”).

8. Conclusies

Voordat in dit hoofdstuk de conclusies van dit literatuuronderzoek worden omschreven, nog één maal de onderzoeksvraag waar het in dit literatuuronderzoek allemaal om draait:

“Reumatoïde artritis en visolie

Wat is de rol van meervoudig onverzadigde vetzuren - hoofdzakelijk visolie - bij het verloop van reumatoïde artritis?”

De rol van meervoudig onverzadigde vetzuren bij RA is veelomvattend gebleken. Met name visolie speelt een cruciale, positieve, rol.

Aangetoond is dat de pro-inflammatoire cytokinen die bij RA zorgen voor de gewrichtsdestructie en de daarmee samenhangende symptomen en klachten, sterk worden geremd door de n-3 vetzuren EPA en DHA uit visolie. Dit leidt tot vermindering van klachten zoals (ochtend)stijfheid, gezwollen gewrichten pijnlijke gewrichten en verminderde knijpkracht, met tot gevolg een afgenomen of zelfs gestopte behoefte aan antireumatica zoals NSAID's. Dit type antireumatica kan, in tegenstelling tot visolie, zeer ernstige bijwerkingen met zich meebrengen. Doordat visolie via hetzelfde mechanisme als NSAID's werkt, is de mogelijkheid tot een verminderd of zelfs gestopt gebruik van NSAID's dus zeer gunstig voor de gebruikers daarvan.

Het is voor mensen met RA dus zeer gunstig om visolie te suppleren. Gezien de algehele te lage inname van n-3 vetzuren onder Nederlanders en de algemeen bekende gunstige gezondheidseffecten die aan visolie worden toegekend, is een verhoging van de inname van visvetzuren voor de gezonde bevolking overigens ook geen overbodige luxe.

De gunstige (anti-inflammatoire) effecten van visolie worden bij mensen met RA bereikt vanaf 3 g per dag gedurende minimaal 12 weken. Een inname van 3 g visolie per dag kan worden bereikt door de dagelijkse consumptie van negen visoliecapsules.

De inname van EPA en DHA kan ook op andere manieren worden verhoogd, bijvoorbeeld door de inname van vis(producten) te verhogen en door reguliere vleesproducten te vervangen door biologische vleesproducten. De vervanging van regulier vlees door biologisch vlees, helpt eveneens bij het verlagen van de n-6 inname.

Wat betreft de rol van n-6 vetzuren kan geconcludeerd worden dat hier nog enige onduidelijkheid over bestaat. Zo lijkt het n-6 vetzuur LA een pro-inflammatoire werking te hebben, wat ongunstig is voor mensen met RA. Het n-6 vetzuur AA lijkt zowel pro- als anti-inflammatoire werkingen te hebben. Het is niet te zeggen welke werking zwaarder weegt, maar gezien de algemene te hoge inname van LA binnen het Nederlandse voedingspatroon kan worden geconcludeerd dat een verminderde inname van n-6 gunstig is voor de gezondheid en zeker voor die van mensen met inflammatoire ziekten zoals RA.

Het verhogen van de n-3 inname en het verlagen van de n-6 inname is mogelijk effectiever voor het behalen van gunstige effecten, dan alléén het verhogen van de n-3 inname of alléén het verlagen van de n-6 inname. Dit hangt samen met het gegeven dat n-3 en n-6 antagonist van elkaar zijn. Of een zogeheten ratio van LA en ALA hierbij een rol speelt, is onduidelijk.

Getuige dit literatuuronderzoek, waaruit de gunstige werking van n-3 op RA naar voren is gekomen, kan concluderend gesteld worden dat de uitspraak van Hippocrates - *“Leave your drugs in chemist's pot if you can heal the patient with food.”* - zeker op gaat voor de behandeling van RA. De suppletie van visolie zou dan ook onderdeel van de reguliere behandeling van RA moeten worden, zodat de *“drugs”* (NSAID's) in de *“chemist's pot”* kunnen blijven, met alle gunstige gevolgen van dien.

- Suppletie van visolie moet onderdeel worden van de reguliere behandeling van RA -

9. Discussie en aanbevelingen

Naar aanleiding van enkele aspecten die tijdens het literatuuronderzoek onduidelijk zijn gebleken, zullen hieronder enkele discussiepunten aan bod komen. Ook zullen enkele aanbevelingen worden gedaan.

Gebleken is dat de kennis over de mortaliteit van RA verschillend van aard is. Met het oog op een mogelijk extra belang van het gebruik van visolie door mensen met RA, is het aan te bevelen meer inzicht te verkrijgen in de mortaliteit van RA en de mogelijke oorzaak / oorzaken daarvan. Dit wordt aanbevolen omdat er aanwijzingen zijn dat de eventuele verhoogde mortaliteit van RA mogelijk samenhangt met het optreden van atherosclerose, iets waar visolie - getuige de huidige voedingsinterventie bij mensen met cardiovasculaire aandoeningen - eveneens een gunstige invloed op kan hebben.

Aan de orde is gekomen dat het gebruik van NSAID's hoge kosten met zich meebrengt. Om te achterhalen of visolie ook in dit opzicht voordeliger is dan NSAID's, wordt aanbevolen hier onderzoek naar te doen. Om een goede vergelijking te kunnen maken, is het van belang alleen te kijken naar de kosten van het NSAID-gebruik en visolie-gebruik (op basis van 3 g per dag) door mensen met RA.

Om een compleet inzicht te kunnen krijgen in de kosten van NSAID's versus visolie wordt aanbevolen ook rekening te houden met mogelijke indirecte kosten die als gevolg van het gebruik van NSAID's worden gemaakt. Hierbij moet bijvoorbeeld gedacht worden aan de kosten van medicijnen ter bescherming van de maag; kosten die bij het gebruik van visolie niet gemaakt zullen hoeven worden.

Een ander punt dat interessant zou zijn nader te onderzoeken is de invloed van visolie op de behoefte aan TNF- α blokkers (zoals Humira en Remicade) bij mensen met RA. Dit omdat verschillende onderzoeken omtrent visoliesuppletie bij mensen met RA een significante remming van deze stoffen hebben aangetoond. In het kader van de behoefte aan antireumatica na visoliesuppletie is in de gevonden en gebruikte literatuur overigens alleen de afgenomen of weggenomen behoefte aan NSAID's onderzocht, omschreven en bewezen; dus niet aan die van TNF- α blokkers.

Gedurende dit literatuuronderzoek is gebleken dat er nog veel onduidelijkheid bestaat over de rol van ALA en AA bij het verloop van RA. Over de algemene gezondheidseffecten van GLA bestaat eveneens onduidelijkheid. Nader onderzoek hiernaar zal nuttig zijn voor zowel de aanbevelingen voor vetinname voor gezonde personen als voor mensen met ziekten zoals RA.

Een ander aspect dat, wegens de grote onduidelijkheid die daar tot op heden over bestaat, nader onderzoek behoeft, is de mogelijke invloed van de LA/ALA ratio op de gezondheid en op de beschikbaarheid van beide vetzuren en hun derivaten in het lichaam.

Zoals duidelijk is geworden, spelen de visvetzuren EPA en DHA een zeer belangrijke, positieve, rol bij het verloop van RA. Het is daarom ten eerste aan te bevelen dat de suppletie van visolie binnen de reumatologie een gebruikelijk onderdeel van de behandeling van RA wordt. Om het gebruik van visolie bij de behandeling van RA op doelmatige wijze te kunnen implementeren, is het aan te bevelen een behandelprotocol op te stellen, waarin de afbouw van NSAID-gebruik en opbouw van visolie-gebruik - onder toezicht en begeleiding van arts en diëtist - zijn opgenomen.

Literatuurlijst

<u>Level of evidence¹⁰:</u>	<u>Literatuur:</u>
D	Abbott Nederland. (2008). <i>Humira</i> . http://www.abbottnederland.nl/onze-producten/producten-per-categorie/farmaceutische-producten/humira/ Geraadpleegd: 12 oktober 2010.
D	American College of Rheumatology. (2010). <i>The 2010 ACR-EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis</i> . http://www.rheumatology.org/practice/clinical/classification/ra/ra_2010.asp Geraadpleegd: 15 september 2010.
B	Appel, M., Woutersen, R. (1998). De keerzijde van visolie. <i>Natuurwetenschap en Techniek, exact wat je wilt weten</i> . http://www.kennislink.nl/publicaties/de-keerzijde-van-visolie Geraadpleegd: 9 oktober 2010.
A1	Artemis, P., Simopoulos, M.D. (2002). Omega-3 Fatty Acids in Inflammation and Auto-immune Diseases. <i>Journal of the American College of Nutrition</i> , 21 (6), pp. 495-505. USA: American College of Nutrition.
A2	Belch, J.J.F., Ansell, D., Madhok, R., O'Dowd, A., Sturrock, R.D. (1988). Effects of altering dietary essential fatty acids on requirements for non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> , 47 , pp. 96-104. Londen, UK: BMJ Publishing Group Ltd. & European League Against Rheumatism.
A2	Berbert, A.A., Kondo, C.R.M., Almendra, A.L., Matsuo, T., Dichi, I. (2005). Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid Arthritis. <i>Nutrition</i> , 21 , pp. 131-136. doi: 10.1016/j.nut.2004.03.023 Elsevier Inc.
A1	Bishop, J. & Thomas, B. (2007). <i>Manual of dietetic practice</i> (4 ^e ed.). Oxford, UK: Blackwell Ltd.
A1	Bouwstra, H., Hadders-Algra, M. (2008). Meervoudig onverzadigde vetzuren en de vroege ontwikkeling van het brein. <i>Neuropraxis</i> , 1 , pp. 15-18. http://www.vakbibliotheek.nl/frontend/index.asp?custom_product_id=1387-5817&product_id={8D3E7942-0D3B-44A3-A2B6-F6F22D7FFABE} Geraadpleegd: 24 oktober 2010.
A1	Breslow, J.L. (2006). n-3 Fatty acids and cardiovascular disease. <i>The American Journal of Clinical Nutrition</i> , 83 (Suppl.), pp. 1477S-1482S. USA: American Society for Clinical Nutrition.
B	Buiter, R. (2008). Reuma en hart- en vaatziekten: een ontstekingskwesitie. <i>Synaps</i> , 66 (14), pp. 4-6. http://www.vumc.nl/afdelingen-themas/communicatie/57232/1564738/Synaps_66-2008_def.pdf Geraadpleegd: 12 november 2010.

¹⁰ Op basis van:

CBO, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg. (2007). *Handleiding EBRO, bijlage A. Levels of evidence. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies*. Utrecht: CBO. <http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/EBRO-handleiding/A-Levels-of-evidence/> Geraadpleegd: 16 december 2010.

- A1 CBO, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg. (2003). Richtlijn *NSAID-gebruik en preventie van maagschade*. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications B.V. Geraadpleegd: 23 december 2010.
- A1 Calder, P.C. & Grimble, R.F. (2002). Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *European Journal of Clinical Nutrition*, **56** (Suppl. 3), pp. S14-S19. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601478 Londen, UK: Nature Publishing Group.
- A1 Calder, P.C. (2006¹). n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation and inflammatory diseases. *American Journal of Clinical Nutrition*, **83** (Suppl.), pp. 150S-190S. USA: American Society for Clinical Nutrition.
- A1 Calder, P.C. (2006²). Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Prostaglandines, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, **75**, pp. 197-202. doi: 10.1016/j.plefa.2006.05.012 Elsevier Ltd.
- A1 Calder, P.C. (2009). Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twist in an old tale. *Biochimie* **91**, pp. 791-795. doi: 10.1016/j.biochi.2009.01.008 Elsevier Masson SAS.
- A2 Caughey, G.E., Mantzioris, E., Gibson, R.A., Cleland, L.G., James, M.J. (1996). The effect on human tumor necrosis factor α and interleukin 18 production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *American Journal of Clinical Nutrition*, **63**, pp. 116-122. USA: American Society for Clinical Nutrition.
- C Centraal Bureau voor de Statistiek. (2009). *Nederlander eet iets meer kippenvlees*. <http://www.cbs.nl/nl-NL/menu/themas/industrie-energie/publicaties/artikelen/archief/2009/2009-11-24-vleesconsumptie-tk8.htm> Geraadpleegd: 25 oktober 2010.
- A1 Chapkin, R.S., Kim, W., Lupton, J.R. & McMurray, D.N. (2009). Dietary docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid: Emerging mediators of inflammation. *Prostaglandines, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, **81**, 187-191. doi: 10.1016/j.plefa.2009.05.010 Elsevier Ltd.
- A1 Cleland, L.G., James, M.J. (2002). Adulthood - prevention: Rheumatoid Arthritis. *The Medical Journal of Australia*, **176** (11 Suppl.), pp. S119-S120.
- A1 Cleland, L.G., James, M.J., Proudman, S.M. (2005). Fish oil: what the prescriber needs to know. *Arthritis Research & Therapy*, **8**(202). doi: 10.1186/ar1876 Londen, UK: BioMed Central Ltd.
- C De ziekenhuiskrant. (2009, 22 april). Nieuw advies omega-6 vetzuren. *De ziekenhuiskrant*, **3**(8), p. 5. <http://www.scribd.com/doc/26769882/Ziekenhuiskrant-22-april-2009> Geraadpleegd: 25 oktober 2010.
- Dierenbescherming. (2009). *3-sterren systeem*. <http://beterleven.dierenbescherming.nl/> - Geraadpleegd: 13 december 2010.
- D Eelink-Klok, C.W.M., Klok, P.A.A. & Klok-Donker, H.E. (2004). *Klein geneeskundig woordenboek*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum.
- A1 Ergas, D., Eilat, E., Mendlovic, S., Sthoeger, Z.M. (2002). n-3 Fatty Acids and the Immune System in Autoimmunity. *Israel Medical Association Journal*, **4**, pp. 34-38.

- A2 Galarraga, B., Ho, M., Youssef, H.M., Hill, A., McMahon, H., Hall, C., Ogston, S., Nuki, G. Belch, J.J.F. (2008). Cod liver oil (n-3 fatty acids) as an non-steroidal anti-inflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* **47**, pp. 665-669. doi: 10.1093/rheumatology/ken024 Londen, UK: The British Society for Rheumatology.
- A1 Gershwin, M.E., German, J.B., Keen, C.L. (2000). *Nutrition and Immunology, Principles and Practice*. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc.
- A2 Goyens, P.L., Spilker, M.E., Zock, P.L., Katan, M.B., Mensink, R.P. (2006, juli). Conversion of alpha-linolenic acid in humans is influenced by the absolute amounts of alpha-linolenic acid and linoleic acid in the diet and not by their ratio. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **84**(1), pp. 44-53. USA: American Society for Nutrition.
- A1 Gezondheidsraad. (2001). *Voedingsnormen energie, eiwitten, vetten en verteerbare koolhydraten*. Den Haag: Gezondheidsraad (Publicatienr. 2001/19R) (gecorrigeerde editie: juni 2002).
- A1 Gezondheidsraad. (2006). *Richtlijnen goede voeding 2006*. Den Haag: Gezondheidsraad (Publicatienr. 2006/21).
- D Grégoire, L., Trompert, R. & Van Straaten-Huygen, A. (2007). *Anatomie en fysiologie van de mens*. Utrecht/Zutphen: ThiemeMeulenhoff.
- B Grooten, H. (2009). Effecten van verzadigde en onverzadigde vetten op hart- en vaatziekten. *Voeding Nu*, **9**, pp. 25-27. Zutphen: Drukkerij Tesink.
- A1 Hurst, S., Zainal, Z., Caterson, B., Hughes C.E., Harwood, J.I. (2010). Dietary fatty acids and arthritis. *Prostaglandines, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, **82**, pp. 315-318. doi: 10.1016/j.plefa.2010.02.008 Elsevier Ltd.
- A1 James, M.J., Gibson, R.A., Cleland, L.G. (2000). Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **71** (Suppl.), pp. 343S-348S. USA: American Society for Clinical Nutrition.
- A1 James, M.J., Cleland, L.G. (1997). Dietary n-3 Fatty Acids and Therapy for Rheumatoid Arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **27**(2), pp. 85-97. W.B. Saunders Company.
- D KNMG. (2004). *Nederlandse artseneed (versie 3.0)*. http://www.beroepshoudingindezorg.nl/page1/page2/download2_files/ArtseneedKNMG.pdf Geraadpleegd: 24 oktober 2010.
- A1 Kremer, J.M. (2000). n-3 Fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *The American Journal of Clinical Nutrition* **71** (Suppl.), pp. 349S-351S. USA: American Society for Clinical Nutrition.
- B Kroot, E.J.A., Prevoo, M.L.L., Van Leeuwen, M.A., Van Rijswijk, M.H., Van Riel, P.L.C.M., Van de Putte, L.B.A. & Van 't Hof, M.A. (2000). No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis up to 10 years of follow up from disease onset. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **59**, pp. 954-958. Londen, UK: BMJ Publishing Group Ltd. & European League Against Rheumatism.
- A2 Leslie, C.A., Gonnerman, W.A., Ullman, M.D., Hayes, K.C., Franzblau, C. & Cathcart, E.S. (1985). Dietary fish oil modulates macrophage fatty acids and decreases arthritis susceptibility in mice. *Journal of Experimental Medicine*, **162**, pp. 1336-1349. New York: The Rockefeller University Press.

- A1 Maggie, B. & Covington, M.D. (2004). Omega-3 Fatty Acids. *American Family Physician*, **70**(1), pp. 133-140.
- C Mantzioris, E., Cleland, L.G., Gibson, R., Neumann, M.A., Demasi, M., James, M.J. (2000). Biochemical effects of a diet containing foods enriched with n-3 fatty acids. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **72**, pp. 42-48. USA: American Society for Clinical Nutrition.
- D NHG. (2008). NHG-patiëntenbrief. Pijnmedicatie bij volwassenen. http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_voorlichting/NHGPatientenbrieven/NHGPatientenbrief/Pijnmedicatie-bij-volwassenen-1.htm Geraadpleegd: 21 december 2010.
- Poos, M.J.J.C. (RIVM) & Van der Linden, S.J. (AZM). (24 juni 2010). Neemt het aantal mensen met RA toe of af? *Volksgesondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid*, 3.22. Bilthoven: RIVM <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/bewegingsstelsel-en-bindweefsel/reumatoide-artritis-ra/trend/> Geraadpleegd: 15 september 2010.
- A1 Rayman, M. & Callaghan, A. (2006). *Nutrition & arthritis*. Oxford, UK: Blackwell Ltd.
- Remicade® Infliximab. (2010). *Wat is Remicade®?* http://www.remicade.nl/remicade/wat_is_remicade.php Geraadpleegd: 12 oktober 2010.
- D Reumafonds. (2009). *Jaarverslag 2009*. Amsterdam: Reumafonds. <http://www.reumafonds.nl/reumafonds/organisatie/jaarverslag.aspx> Geraadpleegd: 22 oktober 2010.
- D Reumafonds. (2010¹). *Reumatoïde artritis. Wat is reumatoïde artritis?* <http://www.reumafonds.nl/informatie-voor-doelgroepen/patienten/vormen-van-reuma/reumatoide-artritis/Over-de-ziekte/Wat-is.aspx> Geraadpleegd: 14 september 2010.
- D Reumafonds. (2010²). *Reumatoïde artritis. Hoe ontstaat reumatoïde artritis?* <http://www.reumafonds.nl/informatie-voor-doelgroepen/patienten/vormen-van-reuma/reumatoide-artritis/Over-de-ziekte/Oorzaken.aspx> Geraadpleegd: 14 september 2010.
- D Reumafonds. (2010³). *Wat is een gewricht?* <http://www.reumafonds.nl/informatie-voor-doelgroepen/patienten/reuma-in-het-kort/wat-is-een-gewricht.aspx> Geraadpleegd: 14 september 2010.
- D Reumafonds. (2010⁴). *Artritis bij darmziekten. Wat is artritis bij darmziekten?* <http://www.reumafonds.nl/informatie-voor-doelgroepen/patienten/vormen-van-reuma/artritis-bij-darmziekten/Over-de-ziekte/Wat-is.aspx> Geraadpleegd: 25 september 2010.
- D Reumafonds. (2010⁵). *Reumatoïde artritis. Hoe verloopt reumatoïde artritis?* <http://www.reumafonds.nl/informatie-voor-doelgroepen/patienten/vormen-van-reuma/reumatoide-artritis/Over-de-ziekte/Verloop.aspx> Geraadpleegd: 22 oktober 2010.
- D Reumafonds. (2010⁶). *Vruchtbaarheid en zwangerschap. Zwanger zijn met reumatoïde artritis.* <http://www.reumafonds.nl/informatie-voor-doelgroepen/patienten/dagelijks-leven/vruchtbaarheid-en-zwangerschap/Tijdens-de-zwangerschap/Reumatoide-artritis.aspx> Geraadpleegd: 22 oktober 2010.

- D Reumafonds. (2010⁷). *Medicijnen. Vroeg starten voor minder schade*. <http://www.reumafonds.nl/informatie-voor-doelgroepen/patienten/behandeling/medicijnen.aspx> Geraadpleegd: 21 december 2010.
- Rhodes, P.J. (2010). *A history of the Classical Greek World, 478-323 BC* (2^e ed.). West Sussex, UK: Wiley-Blackwell.
- A1 RIVM. (2004). Sector Voeding en Consumentenveiligheid, Centrum voor Volksgezondheid Toekomst Verkenningen. *Ons eten gemeten. Gezonde voeding en veilig voedsel in Nederland*. (Rapportnr.: 270555007). Houten: Bohn Stafleu Van Loghum
<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/270555007.pdf> Geraadpleegd: 12 oktober 2010.
- A1 RIVM. (2009). *Voeding en ADHD*. (Rapportnr. 350021001/2009) Bilthoven: RIVM. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/350021001.pdf> Geraadpleegd: 25 oktober 2010.
- RIVM. (2010). Cijfers reumatoïde artritis (prevalentie, incidentie en sterfte). *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid*. 3.22. Bilthoven: RIVM <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/bewegingsstelsel-en-bindweefsel/reumatoide-artritis-ra/cijfers-reumatoide-artritis-prevalentie-incidentie-en-sterfte-uit-de-vtv-2010/#> Geraadpleegd: 15 september 2010.
- A1 Ronday, H.K. (1998). *Aspects of proteolytic joint destruction in rheumatoid arthritis* (proefschrift). Leiden: Rijksuniversiteit.
- A1 Ruiter, A. (2006). Fundamentele benadering van essentiële vetzuren gevraagd. *Voeding Nu*, 6, pp. 17-19.
<http://www.voedingnu.nl/Uploads/Pdf/17-VNU6-G.1.pdf> Geraadpleegd: 16 oktober 2010.
- A1 Ruiter, A. (2009). Rol van linoleenzuur bij preventie van hart-en vaatziekten. *Voeding Nu*, 5, pp. 28-30. Zutphen: Drukkerij Tesink.
- A1 Sales, C., Oliviero, F., Spinella, P. (2008). La supplementazione dietetica con olio di pesce nell'artrite reumatoide Fish oil supplementation in rheumatoid Arthritis. *Reumatismo*, 60(3), pp. 174-179.
- A1 Sioen, I. (2008). Vis en visolie: de juiste aanbevelingen. *Voeding Nu*, 6, pp. 10-12. <http://www.voedingnu.nl/Uploads/Pdf/10-vnu06-E.pdf> Geraadpleegd: 13 oktober 2010.
- D Tak, P.-P. (2000). *Naar herstel van een ontwricht immuunsysteem (rede)*. Amsterdam: Vossiuspers AUP.
- TNO Kwaliteit van Leven. (2007). *De inneming van Omega -3 en -6 vetzuren van vitamines A, D en E bij jongvolwassenen. Aanvullende berekeningen op basis van Voedselconsumptiepeiling 2003*. (Rapportnr.: V7451). Zeist: TNO.
- D UMCU. (2006-2010). *NSAID Mogelijke bijwerkingen*. Utrecht: UMC.
<http://www.umcutrecht.nl/zorg/patienten/onderzoek/N/nsaid/mogelijkebijwerkingen.htm> Geraadpleegd: 16 december 2010.
- D Van Genuchten, S., Van der Heijden, G. (2007). *Compendium dieetproducten en voedingsmiddelen 2007* (34^e ed.). Houten: Bohn Stafleu Van Loghum.

- D Van Genuchten, S., Van der Heijden, G. (2008). *Compendium dieetproducten en voedingssupplementen 2008* (35^e ed.). Houten: Bohn Stafleu Van Loghum.
- D Van der Boom-Binkhorst, F.H., Hartman, E., Den Hartog, A.P., Van Lith, A., Von Lossonczy von Losoncz, T.O., Ronhaar, P., Veen, J.M., Winkelman, M.L.J. (2006). *Mens en voeding*. Baarn: HBuitgevers.
- A2 Van der Tempel, H., Tulleken, J.E., Limburg, P.C., Muskiet, F.A.J., Van Rijswijk, M.H. (1990) Effects of fish oil supplementation in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **49**, pp. 76-80. Londen, UK: BMJ Publishing Group Ltd. & European League Against Rheumatism.
- A1 Van Riel, P.L.C.M. (1988). Farmacotherapie NSAID's: een klinisch farmacologische plaatsbepaling in de medicamenteuze behandeling van reumatische aandoeningen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, **132**, pp.2187-2192.
- D Van Riel, P.L.C.M., & Tak, P.-P. (2004). Reumatoïde artritis. In Bijlsma, J.W.J., Geusens, P.P.M.M., Kallenberg, C.G.M. & Tak, P.-P. *Reumatologie en klinische immunologie* (H.5: pp. 66-82). Houten: Bohn Stafleu Van Loghum.
- D Verkerk, G., Broens, J.B., De Groot, P.A.M., Kranendonk, W., Sikkema, J.L., Westra, J.J., Wevers-Prijs, I.M. (1998). *Binas. Informatieboek vwo/havo voor het onderwijs in de natuurwetenschappen*. Groningen: Wolters Noordhoff.
- D Vette feiten (productschap Margarine, Vetten en Oliën). (z.j.). *Factsheet: Wat is vet*. Rijswijk: MVO
<http://www.vettefeiten.nl/downloads/VETTEfeiten-factsheet-wat-is-vet.pdf> Geraadpleegd: 1 oktober 2010.
- D Vitamine informatie bureau (z.j.). *Vitamine A*. <http://www.vitamine-info.nl/alle-vitamines-en-mineralen-op-een-rij/vitamine-a/> Geraadpleegd: 7 december 2010.
- D Voeding Nu. (2010). *Nieuwe WHO-aanbeveling vetinname*. <http://www.voedingnu.nl/nieuwe-who-aanbevelingen-vetinname.135377.lynx> Geraadpleegd: 18 oktober 2010.
- D Voedingscentrum. (2006). *NEVO-tabel 2006, Nederlands voedingsstoffenbestand 2006*. Den Haag: Voedingscentrum.
- D Voedingscentrum©. (2008¹). *Essentiële vetzuren*. <http://www.voedingscentrum.nl/nl/eten-gezondheid/voedingstoffen/vetten/vet-in-eten/essentiele-vetzuren.aspx> Geraadpleegd: 1 oktober 2010.
- D Voedingscentrum©. (2008²). *Waarom heb je vet nodig?* <http://www.voedingscentrum.nl/nl/eten-gezondheid/voedingstoffen/vetten/waarom-heb-je-vet-nodig.aspx> Geraadpleegd: 2 oktober 2010.
- D Voedingscentrum©. (2008³). *Ontstekingsreacties*. <http://www.voedingscentrum.nl/nl/eten-gezondheid/voedingstoffen/vetten/vet-en-gezondheid/ontstekingsreacties.aspx> Geraadpleegd: 2 oktober 2010.

- D Voedingscentrum©. (2008⁴). *Essentiële vetzuren*.
<http://www.voedingscentrum.nl/nl/eten-gezondheid/voedingstoffen/vetten/hoeveel-nodig/essentiele-vetzuren.aspx>
Geraadpleegd: 9 oktober 2010.
- D Voedingscentrum©. (2008⁵). *Waarom is het goed om vis te eten?*
<http://www.voedingscentrum.nl/nl/voedingscentrum/veelgestelde vragen/gezond-eten/waarom-is-het-goed-om-vis-te-eten.aspx?highlight=visoliecapsules> Geraadpleegd: 13 oktober 2010.
- D Voedingscentrum©. (2008⁶). *N-3 en n-6*.
<http://www.voedingscentrum.nl/nl/eten-gezondheid/voedingstoffen/vetten/indeling-van-vetten/n-3-en-n-6.aspx>
Geraadpleegd: 14 oktober 2010.
- D Voedingscentrum©. (2008⁷). *Hersenen en gedrag*.
<http://www.voedingscentrum.nl/nl/eten-gezondheid/voedingstoffen/vetten/vet-en-gezondheid/hersenen-en-gedrag.aspx?highlight=arachidonzuur> Geraadpleegd: 21 oktober 2010.
- D Voedingscentrum. (2008⁸). *Wat is beter: vis, visoliecapsules of levertraan?*.
<http://www.voedingscentrum.nl/nl/voedingscentrum/veelgestelde vragen/productinformatie/wat-is-beter.aspx?highlight=levertraan> Geraadpleegd: 29 november 2010.
- D Voedingscentrum©. (2009). *Regels Schijf van Vijf*.
<http://www.voedingscentrum.nl/nl/eten-gezondheid/gezond-eten/regels-schijf-van-vijf.aspx> Geraadpleegd: 7 oktober 2010.
- D Voedingscentrum©. (2010¹). *Gezondheidsaspecten en meerwaarden van levensmiddelen*. Hoofdstuk 1: *Voeding en gezondheid*.
<http://www.voedingscentrum.nl/Assets/Uploads/Documents/Voedingscentrum/Professionals/100000%20Gezondheidsaspecten%20en%20meerwaarden%20van%20levensmiddelen.pdf> Geraadpleegd: 26 september 2010.
- D Voedingscentrum©. (2010²). *Supplementen met visolie*.
<http://www.voedingscentrum.nl/nl/eten-gezondheid/toevoegingen/supplementen-met-visolie.aspx> Geraadpleegd: 6 oktober 2010.
- D Voorlichtingsbureau Margarine, Vetten en Oliën. (2009). *Infokaart 137/2009: Omega-3 vetzuren: ALA, EPA en DHA*.
http://www.voorlichtingmvo.nl/gfx/brochure/Omega3_vetzuren.pdf
Geraadpleegd: 27 september 2010.
- Wikipedia. (2010). *Gamma-linoleenzuur*.
<http://nl.wikipedia.org/wiki/Gamma-linoleenzuur> Geraadpleegd: 14 oktober 2010.
- A1 Zock, P.L. (2004, juli). Vetten. *Informatorium voor Voeding en Diëtetiek* pp. 1-30
<http://www.vakbibliotheek.nl/frontend/redir.asp?product=9065020187&page=9065020187/09014f3c8004c7e2.html&highlight=linolzuur&phrase=#N10479>
Geraadpleegd: 11 oktober 2010.

Bijlagen

<i>Bijlage I</i>	<i>ACR-EULAR criteria (2010) voor het classificeren van RA</i>
<i>Bijlage II</i>	<i>overzicht van producten met ALA</i>
<i>Bijlage III</i>	<i>overzicht van producten met EPA en DHA</i>
<i>Bijlage IV</i>	<i>overzicht n-3 en n-6 gehalten in vlees van graseters & graaneters</i>
<i>Bijlage V</i>	<i>overzicht clinical trials van visolie suppletie bij RA (1985-1995)</i>
<i>Bijlage VI</i>	<i>schematische weergave onderzoeksresultaten Leslie et al. (1985)</i>
<i>Bijlage VII</i>	<i>schematische weergave resultaten Caughey et al. (1996)</i>
<i>Bijlage VIII</i>	<i>overzicht typen medicatie voorgeschreven bij RA</i>

Bijlage I, ACR-EULAR criteria (2010) voor het classificeren van RA

	Score
Target population (Who should be tested?): Patients who	
1. have at least 1 joint with definite clinical synovitis (swelling) [*]	
2. with the synovitis not better explained by another disease [†]	
Classification criteria for RA (score-based algorithm: add score of categories A–D; a score of $\geq 6/10$ is needed for classification of a patient as having definite RA) [‡]	
A. Joint involvement [§]	
1 large joint [¶]	0
2-10 large joints	1
1-3 small joints (with or without involvement of large joints) [#]	2
4-10 small joints (with or without involvement of large joints)	3
>10 joints (at least 1 small joint) ^{**}	5
B. Serology (at least 1 test result is needed for classification) ^{††}	
Negative RF <i>and</i> negative ACPA	0
Low-positive RF <i>or</i> low-positive ACPA	2
High-positive RF <i>or</i> high-positive ACPA	3
C. Acute-phase reactants (at least 1 test result is needed for classification) ^{††}	
Normal CRP <i>and</i> normal ESR	0
Abnormal CRP <i>or</i> abnormal ESR	1
D. Duration of symptoms ^{§§}	
<6 weeks	0
≥ 6 weeks	1

* The criteria are aimed at classification of newly presenting patients. In addition, patients with erosive disease typical of rheumatoid arthritis (RA) with a history compatible with prior fulfillment of the 2010 criteria should be classified as having RA. Patients with longstanding disease, including those whose disease is inactive (with or without treatment) who, based on retrospectively available data, have previously fulfilled the 2010 criteria should be classified as having RA.

† Differential diagnoses vary among patients with different presentations, but may include conditions such as systemic lupus erythematosus, psoriatic arthritis, and gout. If it is unclear about the relevant differential diagnoses to consider, an expert rheumatologist should be consulted.

‡ Although patients with a score of <6/10 are not classifiable as having RA, their status can be reassessed and the criteria might be fulfilled cumulatively over time.

§ Joint involvement refers to any *swollen* or *tender* joint on examination, which may be confirmed by imaging evidence of synovitis. Distal interphalangeal joints, first carpometacarpal joints, and first metatarsophalangeal joints are *excluded from assessment*. Categories of joint distribution are classified according to the location and number of involved joints, with placement into the highest category possible based on the pattern of joint involvement.

¶ "Large joints" refers to shoulders, elbows, hips, knees, and ankles.

"Small joints" refers to the metacarpophalangeal joints, proximal interphalangeal joints, second through fifth metatarsophalangeal joints, thumb interphalangeal joints, and wrists.

** In this category, at least 1 of the involved joints must be a small joint; the other joints can include any combination of large and additional small joints, as well as other joints not specifically listed elsewhere (e.g., temporomandibular, acromioclavicular, sternoclavicular, etc.).

†† Negative refers to IU values that are less than or equal to the upper limit of normal (ULN) for the laboratory and assay; low-positive refers to IU values that are higher than the ULN but ≤ 3 times the ULN for the laboratory and assay; high-positive refers to IU values that are >3 times the ULN for the laboratory and assay. Where rheumatoid factor (RF) information is only available as positive or negative, a positive result should be scored as low-positive for RF. ACPA = anti-citrullinated protein antibody.

‡‡ Normal/abnormal is determined by local laboratory standards. CRP = C-reactive protein; ESR = erythrocyte sedimentation rate.

§§ Duration of symptoms refers to patient self-report of the duration of signs or symptoms of synovitis (e.g., pain, swelling, tenderness) of joints that are clinically involved at the time of assessment, regardless of treatment status. (ACR, 2010).

Bijlage II, overzicht van producten met ALA

Bronnen ALA ¹	Gram / 100 gram
Brood / Beleg	
Volkorenbrood	0.10
Knäckebröd	0.23
Pindakaas	0.88
Hazalnoot (chocolade) pasta	0.97
Eisalade	0.99
Sandwichspread naturel	1.05
Kip-kerriesalade	1.70
Sauzen	
Fritessaus, 25% olie	1.48
Cocktailsaus	1.49
Mayonaise	6.82
Vlees(waren)	
Kipfilet rauw	0.02
Achterham	0.03
Speklap rauw	0.32
Gebraden gehakt	0.32
Smeer- en bereidingsvetten	
Roomboter	0.45
Halvarine ²	1.50
Margarine ²	3.30
Groenten en peulvruchten	
Linzen gekookt	0.21
Bonen gekookt	0.24
Boerenkool gekookt	0.28
Spruitjes gekookt	0.51
Noten en zaden	
Cashewnoten	0.18
Pijnboompitten	0.65
Walnoten	8.70
Lijnzaad	16.61
Olie	
Zonnebloemolie	0.10
Olijfolie	0.48
Maïsolie	0.77
Sojaolie	5.67

(Voorlichtingsbureau Margarine, Vetten en Oliën, 2009).

Bijlage III, overzicht van producten met EPA en DHA

Bronnen EPA en DHA ¹ Gram / 100 gram		
Vis	EPA	DHA
Makreel	1,46	2,86
Sardien olie in blik	1,15	1,04
Zalm	0,76	1,06
Paling gerookt	0,69	0,76
Haring gezouten	0,55	0,58
Mosselen gekookt	0,51	0,34
Vissticks	0,31	0,62
Garnalen gepeld	0,28	0,19
Kabeljauw	0,17	0,42
Schol	0,16	0,14
Tong	0,08	0,21
Koolvis	0,08	0,13
Tonijn	0,03	0,13
Tilapia	0,01	0,10
Olie	EPA	DHA
Zonnebloemolie	0,14	0
Sojaolie	0,10	0

(Voorlichtingsbureau Margarine, Vetten en Oliën, 2009).

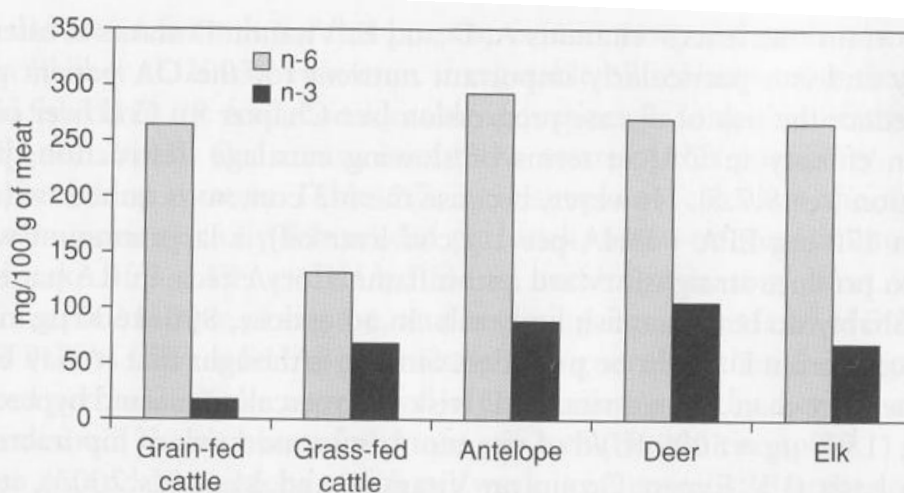
Bijlage IV, overzicht n-3 en n-6 gehalten in vlees van graseters & graaneters

Figure 9.6 Essential fatty acid composition of meat from grain- and grass-fed cattle, antelope, deer and elk (reproduced with permission from Miller 1986). (Rayman & Callaghan, 2006, p.168).

Bijlage V, overzicht *clinical trials* van visolie suppletie bij RA (1985-1995)

Table 1: Summary of Clinical Trials of Dietary Fish Oil Supplementation in RA

Study	No. of Subjects*	Treatment Periods (wk)	Antiarthritic Medication	n-3 Fat Supplement (g/day)	Outcome Measures That Improved Significantly in the Fish Oil Group
Kremer et al, 1985 (12)	38	12	Continued	1.8 g EPA 1.2 g DHA	No. of tender joints, duration of morning stiffness
Kremer et al, 1987 (13)	33	14	Continued	2.7 g EPA 1.8 g DHA	ARA class, physician's global assessment, no. of tender joints, no. of swollen joints, time to fatigue
Cleland et al, 1988 (14)	46	12	Continued	3.2 g EPA 2.0 g DHA	No. of tender joints, grip strength
Kremer et al, 1990 (15)	49	24	Continued (change was a withdrawal criterion)	Low dose: 1.7 g EPA, 1.2 g DHA, or high dose: 3.5 g EPA, 2.4 g DHA†	No. of swollen joints, no. of tender joints, grip strength, physician's global assessment, duration of morning stiffness (high dose only)
Tulleken et al, 1990 (16)	27	12	Continued	2.0 g EPA 1.3 g DHA	No. of swollen joints, joint pain index
van der Tempel et al, 1990 (17)	16	12	Continued	2.0 g EPA 1.3 g DHA	No. of swollen joints, duration of morning stiffness
Skoldstam et al, 1992 (18)	43	24	Continued SAARD Free to change NSAID	1.8 g EPA 1.2 g DHA	Physician global assessment, no. and severity of tender joints (Ritchie Index), decreased NSAID use
Kjeldsen-Kragh et al, 1992 (19)	67	16	Continued SAARD NSAID continued in group A and stopped at 10 weeks in group B	3.8 g EPA 2.0 g DHA	No. and severity of tender joints (Ritchie Index), duration of morning stiffness
Nielsen et al, 1992 (20)	51	12	Continued (change was a withdrawal criterion)	2.0 g EPA 1.2 g DHA	Duration of morning stiffness, no of tender joints, C-reactive protein levels
Lau et al, 1993 (21)	64 at entry†	52 + 12 weeks follow-up	None were on SAARD; change in NSAID use was the end point	1.7 g EPA, 1.1 g DHA	Reduced NSAID use
Geusens et al, 1994 (22)	60	52	Varied as required during study	Low dose: 0.8 g EPA, 0.2 g DHA or high dose: 1.7 g EPA, 0.4 g DHA	Physician pain assessment, patient global assessment, and decreased NSAID or SAARD use (high dose only)
Kremer et al, 1995 (23)	49	26 or 30	Continued SAARD and NSAID, but NSAID was stopped at 18 or 22 weeks	4.6 g EPA, 2.5 g DHA‡	No. of tender joints, duration of morning stiffness, physician pain assessment, physician and patient global assessment (all at 18 or 22 weeks)

*No. of subjects for analysis.

†Variable; numbers had dropped at each 3-monthly assessment over a 15-month period.

‡Based on 65-kg subjects.

Abbreviations: ARA, American Rheumatism Association; EPA, eicosapentaenoic acid; DHA, docosahexaenoic acid; NSAID, nonsteroidal antiinflammatory drug (1st-line drug therapy); SAARD, slow-acting antirheumatic drug (2nd-line drug therapy).

(James & Cleland, 1997).

Bijlage VI, schematische weergave onderzoeksresultaten Leslie et al. (1985)

TABLE VII
Effect of Diet on Incidence, Severity, and Time of Onset of
Collagen-induced Arthritis in B10R.III Mice

Arthritis	Fish oil	Corn oil
Mice	74	59
Incidence	69%	93%
Peak severity (score $\pm$ SE)	6.7 $\pm$ 0.4	9.8 $\pm$ 0.3
Time of onset (days $\pm$ SE)	33.7 $\pm$ 1.6	25.1 $\pm$ 0.8

8-wk-old B10R.III mice were fed either a fish or corn oil diet. After 26 d, all mice were immunized intradermally with 100 μ g type II collagen, and examined for signs of arthritis every 4 or 5 d. Incidence was calculated from the total number of animals developing any arthritis from time of immunization until 66 d later. Severity of arthritis was assessed by scoring each of four paws as described in Materials and Methods. The highest score attained by each arthritic mouse was used to calculate the mean peak severity. Time of onset was the time (from immunization) at which a positive score was first observed. The corn oil-fed mice (41% female) had a significantly higher peak severity ($p < 0.001$) and shorter time of onset ($p < 0.001$) compared to fish oil-fed mice (43% female).

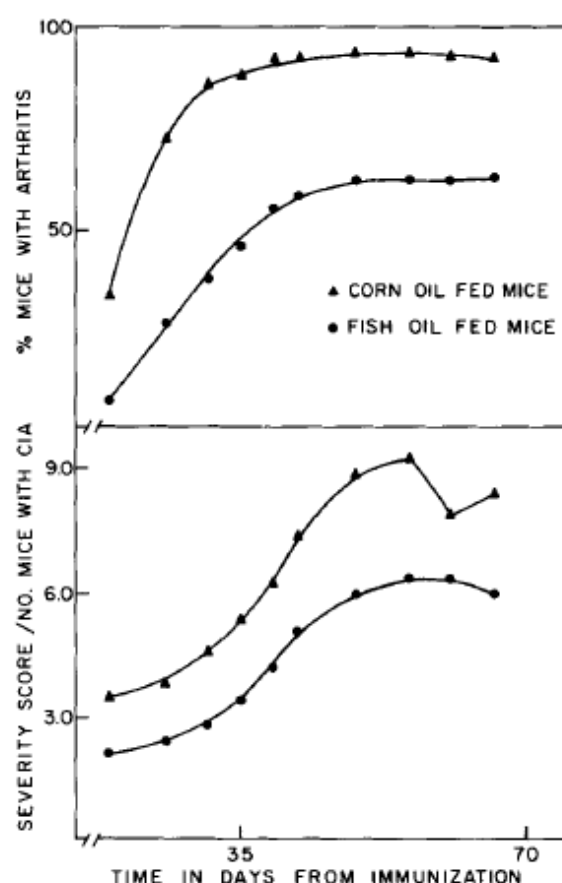


FIGURE 2. Incidence and severity of arthritis was assessed as described in Materials and Methods. The mean severity score at each time was calculated from the sum of the severity scores in each group divided by the number of mice with CIA. The corn oil-fed mice compared to the fish oil-fed mice had a greater incidence of arthritis which was significantly ($p < 0.05$) more severe throughout the experiment.

(Leslie et al., 1985).

Bijlage VII, schematische weergave onderzoeksresultaten Caughey et al. (1996)

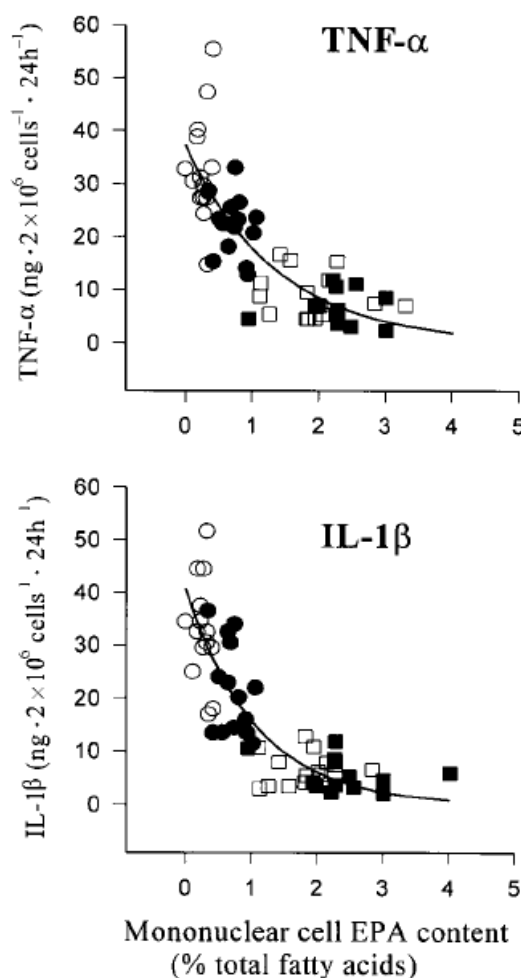


FIGURE 4. Relation between mononuclear cell eicosapentaenoic acid (EPA) content and cytokine production. Open symbols, sunflower oil diet; closed symbols, flaxseed oil diet; circles, 4 wk of vegetable oil diets; squares, additional 4 wk of the same diets plus fish oil; TNF- α , tumor necrosis factor α ; IL-1 β , interleukin 1 β . Reproduced with permission from reference 24.

(James et al., 2000).

- = 4 weken *sunflower oil*
- = 4 weken *sunflower oil* + 4 weken *fish oil*
- = 4 weken *flaxseed oil*
- = 4 weken *flaxseed oil* + 4 weken *fish oil*

Aan de hand van bovenstaande afbeeldingen kan geconcludeerd worden dat het *flaxseed-oil* dieet in combinatie met *fish oil* (zwarte vierkantjes) het beste resultaat boekt wat betreft de remming van TNF- α en IL1- β . Ook het dieet van *sunflower-oil* in combinatie met *fish-oil* (witte vierkantjes) boekt wat dit betreft goede resultaten. Het valt op dat in beide combinaties die het beste resultaat boeken, visolie aanwezig is.

Bijlage VIII, overzicht typen medicatie voorgeschreven bij RA

- Eenvoudige pijnstillers:
zoals Paracetamol en Tramadol
- Ontstekingsremmende pijnstillers (NSAID's):
zoals Ibuprofen, Diclofenac en Naproxen
- Klassieke ontstekingsremmers (Disease-Modifying Anti Rheumatic Drugs (DMARD's):
zoals Methotrexaat, Sulfazalazine en Prednison
- Biologische ontstekingsremmers:
zoals infliximab (Remicade), adalimumab (Humira) en etanercept (Enbrel).

(Reumafonds, 2010⁷).

De volgorde van genoemde typen medicijnen is tevens de volgorde waarin de medicijnen worden voorgeschreven (steeds één stap verder als de het voorgaande middel onvoldoende helpt, waarbij een combinatie van medicijnen uit verschillende groepen mogelijk is).

De eenvoudige pijnstillers kunnen op eigen gelegenheid bij de drogist of apotheek worden aangeschaft maar kunnen ook door de huisarts worden voorgeschreven. NSAID's kunnen ook door de huisarts worden voorgeschreven.

De biologische ontstekingsremmers zijn relatief nieuwe, zeer geavanceerde, medicijnen die zeer kostbaar zijn. Eén injectiespuit Humira - welke doorgaans om de 14 dagen wordt gebruikt - kost bijvoorbeeld circa €575,-. Dat komt neer op bijna €15.000,- per jaar. Niet iedereen met RA komt voor deze groep medicijnen in aanmerking.
