

## ZIEK DOOR ONTSTEKING (1)

# Laaggradige ontsteking oorzakelijke factor bij veel ziektebeelden

Door: drs. H. de Valk, arts

Ontsteking is een factor van belang bij veroudering en het ontstaan van veel ziektes. Bij reumatoïde artritis en COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) was de rol van ontsteking al onmiskenbaar.

Wetenschappelijk onderzoek wijst nu ook in de richting van een oorzakelijke rol van ontsteking bij atherosclerose, kanker, diabetes mellitus, de ziekte van Alzheimer, osteoporose, slapeloosheid en depressie. Het gaat dan om een laaggradige ontsteking die daardoor niet gepaard gaat met de klassieke ontstekingsymptomen.

De verschillende aspecten van het verschijnsel laaggradige ontsteking zullen in een serie van drie artikelen worden behandeld.

## Inleiding

Deze serie artikelen handelt achtereenvolgens over:

- de wetenschappelijke bewijzen voor de oorzakelijke rol van laaggradige ontsteking bij genoemde ziekten (deel 1);
- de oorzaken van laaggradige ontsteking (deel 2);
- de consequenties op het gebied van voedingsadvies en suppletie voor preventie en behandeling (deel 3).

In dit eerste artikel komt aan bod:

- wat is (laaggradige) ontsteking?;
- wat is de relatie tussen ontsteking en vrije radicalen?;
- de invloed van ontsteking op ziekten zoals atherosclerose, type II-diabetes, de ziekte van Alzheimer, kanker, osteoporose, slapeloosheid en depressie en de invloed op mortaliteit bij ouderen.

## Wat is (laaggradige) ontsteking?

In medische termen is ontsteking 'inflammatie'. Inflammatie betekent 'in vlammen staan', in vuur staan. Inflammatie is een fenomeen dat



door de hele levende natuur voorkomt en een fysiologische functie heeft: het is een belangrijke afweerfunctie.

Een inflammatoire prikkel, bijvoorbeeld een verwonding, stimuleert de vorming van IL-1. IL-1 induceert de werking van het enzym COX 2, waardoor de prostaglandinesynthese (PGE2) en de ontsteking toenemen. Er komen ontstekingsmediatoren vrij waardoor vasodilatatie ontstaat en een toename van protease-activiteit. Extra hulptroepen in de vorm van afweercellen worden door middel van cytokinen en adhesiemoleculen opgeroepen. Dit zorgt voor warmte, zwelling en roodheid. Ze zetten in zekere zin inderdaad het weefsel in brand. Doordat ze de uiteinden van de zenuwen prikkelen (nociceptie), zorgen ze vaak ook voor pijn. Het is allemaal een wonder der natuur, want hierdoor kan ons lichaam zich verdedigen, herstellen en repareren.

Duidelijk is dat de afweerreactie uiteindelijk grotendeels via het COX 2-enzym verloopt (inflammatie van bronchiën verloopt ook via het enzym 5-LOX).

Naast de bekende vorm van ontsteking met zwelling, roodheid, warmte en pijn wordt in de wetenschap tegenwoordig ook de zogenaamde laaggradige ontsteking erkend. Hierbij is sprake van verhoogde niveaus van pro-inflammatoire stoffen, zoals interleukine 6 (IL-6), tumornecrosefactor alfa (TNF- $\alpha$ ), fibrinogeen en C-reactieve proteïne (CRP). Laag-

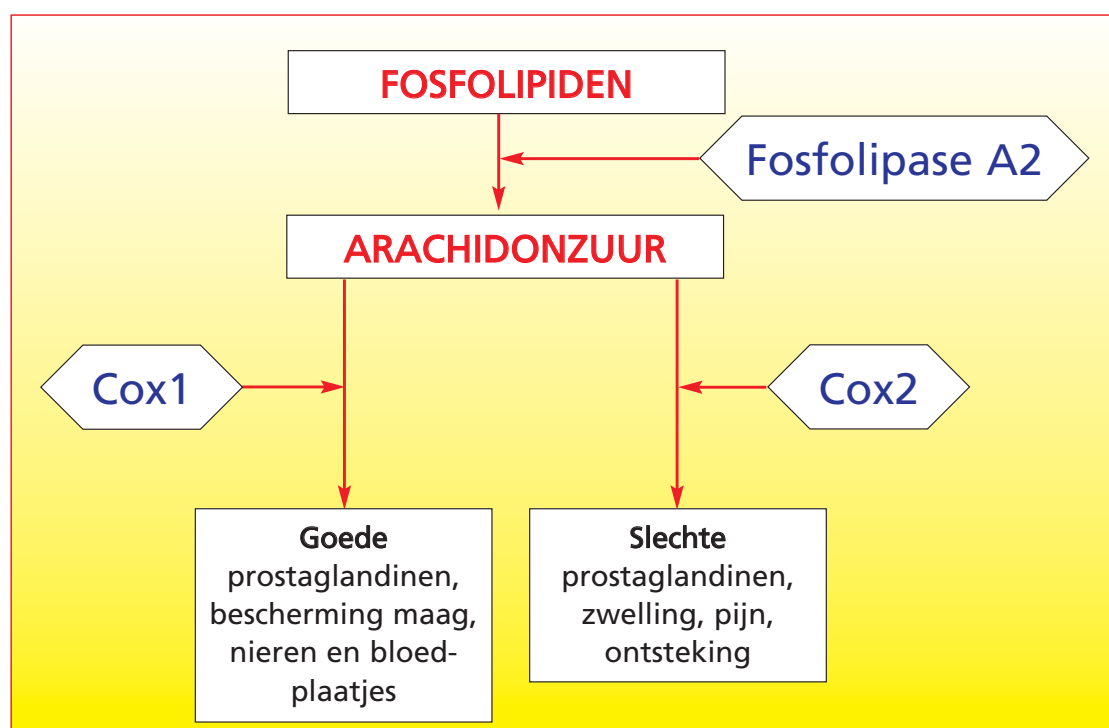
gradig betekent niets anders dan ontsteking van een lagere intensiteit, waardoor de klassieke symptomen ontbreken. Het heeft geen functie maar is schadelijk voor het organisme.

Er treedt dan dus een ontsteking op terwijl hiertoe geen reden is. De ontstekingsmediatoren, zoals IL-6, TNF- $\alpha$ , fibrinogeen en HsCRP, die aanvankelijk nuttig waren worden nu schadelijk en leiden tot destructie, want deze richten zich nu op lichaamseigen weefsel. Bovendien het eind dan niet in zicht want als er geen goede reden is voor het ontstaan van de ontsteking, kan die reden ook nooit vervallen en blijft het destructieve proces dus bestaan. Deze toestand geeft dan aanleiding tot het ontstaan van extra actieve radicalen. Eén vrij radicaal kan, als dit niet wordt geneutraliseerd, zoals bekend via kettingreacties duizenden moleculen beschadigen.

### Ontsteking en vrije radicalen

Een van de nadelige effecten van ontsteking is de verhoogde productie van vrije radicalen. Ontsteking veroorzaakt vrije radicalen, onder andere bij het fagocytose-proces. Soms is dat gewenst, zoals bij fagocytose van bacteriën, maar soms is het ongewenst, zoals bij fagocytose van geoxideerd vet. Fagocyterende macrofagen produceren cytokinen en zuurstofradicalen. Radicaalvorming ontstaat bijvoorbeeld ook bij biologische effecten van complementfactoren. Complementfactoren

**FIGUUR 1:**  
Bij chronische ontsteking is COX 2 overactief.



C3 en C5 bewerkstelligen door receptorbinding degranulatie van basofiele granulocyten en mestcellen en daardoor vrijzetting van proteolytische enzymen en afgifte van vrije radicalen. Beide leiden dan wel tot de gewenste lysis van bacteriën, maar het kan ook resulteren in ongewenste weefselschade. Verder ontstaan hydroperoxiden en hydroxyl radicalen bij de synthese van prostaglandinen onder invloed van COX-enzymen, die oxidatie van vetzuren verzorgen <sup>[ref. 1]</sup>.

Andersom veroorzaken vrije radicalen ook weer ontstekingsreacties. Oxidatieve stress kan NF-(kappa)B activeren. NF-(kappa)B stuurt als transcriptiefactor de bij ontsteking betrokken genen aan. Deze genen coderen op hun beurt voor eiwitten die als mediator van het ontstekingsproces fungeren, zoals IL-6. Vrije radicalen activeren dus de genen die pro-inflammatoire interleukines maken. Daarnaast activeren vrije radicalen adhesiemoleculen, waardoor leukocyten aan andere cellen kunnen kleven, zoals endotheelcellen. Daarna kunnen de leukocyten in het weefsel deelnemen aan het ontstekingsproces.

Ontsteking veroorzaakt dus vorming van vrije radicalen en vrije radicalen verhogen de ontstekingsactiviteit.

Er ontstaat een *Teufelskreis*, een vicieuze cirkel. Hierdoor zal veelal blijken dat uitsluitend behandelen van de oxidatieve stress niet voldoende is: ook de ontstekingscomponent dient behandeld te worden.

## Welke ziekten ontstaan door ontsteking?

Ontsteking kan in al onze organen plaatsvinden. Bekende voorbeelden van nutteloze en zelfs schadelijke ontstekingen zijn chronische bronchitis (COPD) en reuma. Veel minder bekend is dat talloze andere ziekten in verband gebracht worden met chronische laaggradige ontstekingen. Dit is bijzonder interessant, want dat kan leiden tot een 'universele' preventie en therapie voor tal van aandoeningen, zoals arteriosclerose, kanker, Alzheimer en diabetes mellitus.

## Hart- en vaatziekten

Het ontstaan van atherosclerotische plaques wordt meer en meer gezien als een gevolg van chronische ontsteking van de vaatwand.

Dit is in feite al zichtbaar aan de vaatwand die bij arteriosclerose wordt bezet door foamcellen (foam- of schuimcellen zijn afweercellen, monocyten die zich hebben gevuld met geoxideerd vet). Men kan zich afvragen wat oorzaak en gevolg zijn: veroorzaakt ontsteking atherosclerose of veroorzaakt atherosclerose ontstekingsmediatoren en ontsteking?

Er is veel onderzoek gedaan naar de relatie tussen CRP en atherosclerose. CRP is een eiwit dat bij ontsteking verhoogd is. Het wordt aangemaakt onder invloed van ontstekingsmediatoren, zoals IL-6 en TNF- $\alpha$ . De volgende onderzoeksgegevens zijn in dit verband relevant:

1. Aangetoond is dat CRP directe pro-inflammatoire en pro-atherosclerotische effecten uitoefent. Humane vena saphena (beenader) endotheelcellen geïncubeerd met humaan recombinant CRP scheiden meer endotheline-1 (ET-1, een vaatvernauwend hormoon) en IL-6 af <sup>[ref. 2]</sup>;
2. De toevoeging van CRP aan LDL in celcultuursystemen stimuleert de vorming van schuimcellen die een typisch kenmerk zijn van atherosclerotische plaques <sup>[ref. 3]</sup>;
3. Bij dierstudies is een verband tussen de mate van atherosclerose en de hoogte van CRP in het plasma aangetoond <sup>[ref. 4]</sup>;
4. Uit onderzoek blijkt dat gladde spiercellen van de coronaire arteriën ook CRP kunnen maken in aanwezigheid van pro-inflammatoire cytokinen. Deze lokale CRP kan direct deelnemen aan het ontstekingsproces <sup>[ref. 5]</sup>;
5. In atherosclerotische plaques worden meer bindingsplaatsen (fosfocholine) voor CRP gevonden dan in gezonde vaten;
6. Uit onderzoek blijkt verder dat CRP een belangrijkere marker/voorspeller is van hartinfarcten en herseninfarcten dan cholesterol. De combinatie CRP en de ratio totaalcholesterol/HDL blijkt de sterkste voorspeller te zijn <sup>[ref. 6]</sup>;
7. Bij arteriosclerose blijkt er een verhoogde serumconcentratie van acute-fase eiwitten zoals CRP, serum-amyloïd A, fibrinogeen en IL-6 te bestaan. CRP is een zogenoemd acute-fase eiwit dat wordt geproduceerd in de lever bij ontstekingen, onder invloed van ontstekingsmediatoren, zoals IL-6, IL-1 en TNF- $\alpha$ ;

**FIGUUR 2:**  
Acute ontsteking  
is noodzakelijk  
voor herstel bij  
verwonding.



8. Personen met de hoogste CRP-waarden hebben een ongeveer anderhalf- tot drie-maal hoger risico op het ontstaan van coronaire hartziekten of sterfte aan harten vaatziekten in vergelijking met personen met de laagste CRP-waarden. Dit is gebaseerd op resultaten van een grote meta-analyse met 22 onderzoeken en op enkele individuele onderzoeken [ref. 7]. In een prospectieve analyse werden 28.263 gezonde postmenopauzale vrouwen gedurende drie jaar gevolgd. Dood door coronaire hartziekte, niet-fataal hartinfarct en beroerte, of de noodzaak om een coronaire revascularisatieprocedure uit te voeren werd het best voorspeld door de CRP en de cholesterol/HDL-ratio, die onafhankelijk van elkaar waren [ref. 8];
9. Paradontitis verhoogt de kans op een beroerte [ref. 9, 10, 11];
10. Fibrinogeen, ook een acute-fase eiwit, heeft een atherogene werking doordat het in staat is te binden met LDL-cholesterol en de uitbreiding van het gladde spierweefsel in de vaatwand stimuleert [ref. 12];
11. CRP verhoogt de bloedstolling en daarmee het risico op vasculaire incidenten zoals hartinfarcten en herseninfarcten [ref. 13].

### Conclusie

Onderzoek van cellijnen (zie hierboven punt 1 en 2) bevestigt dat ontsteking atherosclerose kan bevorderen. CRP, een acute-fase ei-

wit, is sterk geassocieerd met atherosclerose. De CRP-aanmaak wordt verhoogd door IL-6, IL-1 en TNF- $\alpha$ , welke spiegels bij atherosclerose verhoogd zijn.

Het algemene ontstekingsniveau van het lichaam verhoogt de atherosclerose.

De hoogte van CRP bepaalt via activering van het complementsysteem dan ook de grootte van het hartinfarct [ref. 14]. Dat CRP een oorzakelijke rol speelt en niet alleen een marker is, blijkt ook uit verder onderzoek. Het CRP blijkt namelijk bij atherosclerose toch vooral niet afkomstig uit de plaques, maar van elders (lever en vetweefsel). Deze CRP is dus niet alleen een gevolg van het atherosclerotische proces.

N.B.: Leidse onderzoekers zijn er recentelijk in geslaagd bij muizen de atherosclerose aanzienlijk (68,5%) af te remmen door een vaccin dat het IL-12 remt [ref. 15]. Ontsteking is dus oorzakelijk gerelateerd aan atherosclerose. CRP is een belangrijke risicofactor voor vasculaire accidenten.

### Diabetes mellitus

Type II-diabetes is inmiddels een volksziekte. Laaggradige ontsteking blijkt een risicofactor voor type II-diabetes. In een prospectieve studie volgde men 27.628 vrouwen van middelbare leeftijd, van wie na vier jaar 188 vrouwen diabetes mellitus ontwikkelden. Uitgangspiegels van IL-6 ( $p < 0,001$ ) en CRP ( $p < 0,001$ ) bleken significant hoger bij vrouwen die diabetes ontwikkelden dan bij de

rest! Dit bleef zelfs zo na correctie voor *body mass index*, familiebelasting met diabetes, roken, lichaamsbeweging, alcoholgebruik en HST (hormonengebruik tegen opvliegers, ofwel vasomotore klachten). Zelfs als men groeponam met een laag uitgangsniveau (minder dan 6,0%) voor HbA1c (geglycosyleerd hemoglobine) en na aanpassing voor de nuchtere insuline bleef het effect bestaan. Vooral dit laatste is interessant omdat het aanvangsniveau van de ontstekingsmarkers blijkbaar geen gevolg was van een latente diabetes <sup>[ref. 16, 17]</sup>. Een aankomende type II-diabetes laat zich namelijk herkennen aan hogere insulinespiegels. Letterlijk zegt men: 'Elevated CRP levels are a strong independent predictor of type 2 diabetes and may mediate associations of TNF-alpha R2 and IL-6 with type 2 diabetes' <sup>[ref. 18]</sup>. Ook latere onderzoeken wijzen in deze richting <sup>[ref. 19]</sup>.

Kenmerkend voor type II-diabetes is o.a.:

- centraal: verstoorde eerste insulinepiek na de maaltijd en;
- perifeer: insulineresistentie.

De meest geaccepteerde oorzaak voor diabetes mellitus is de insulineresistentie. Deze

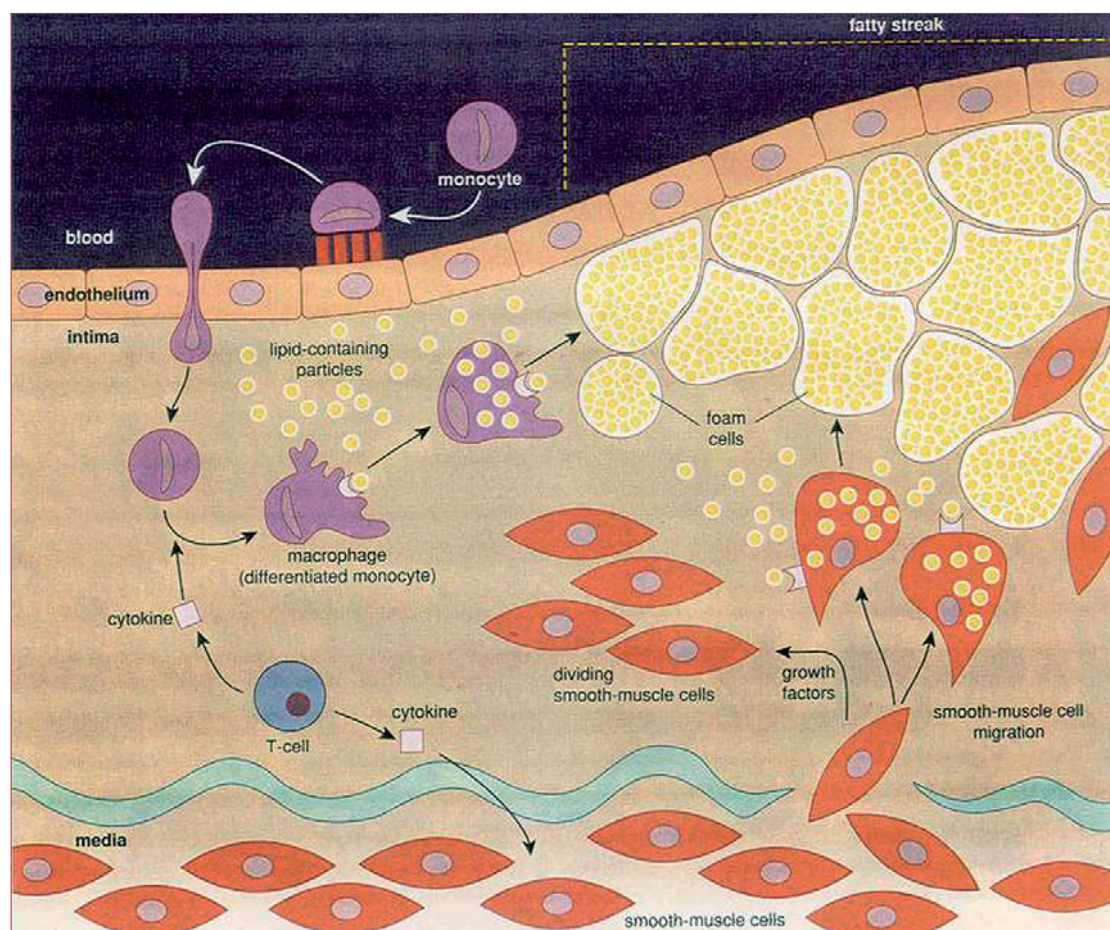
blijkt te ontstaan door inflammatie. Laaggradige ontsteking middels TNF- $\alpha$  en andere mediators veroorzaakt insulineresistentie. Vetweefsel, met name (intra)abdominaal, is ook pro-inflammatoir en verhoogt dan verder de insulineresistentie.

Een recent *review* in 'Lancet' bevestigt dat het metabool syndroom door de pro-inflammatoire toestand ontstaat. Men concludeert dat type II-diabetes niet alleen is geassocieerd met een overmaat aan cytokinen, maar dat de insulineresistentie bij type II-diabetes als een direct gevolg hiervan wordt beschouwd <sup>[ref. 20]</sup>.

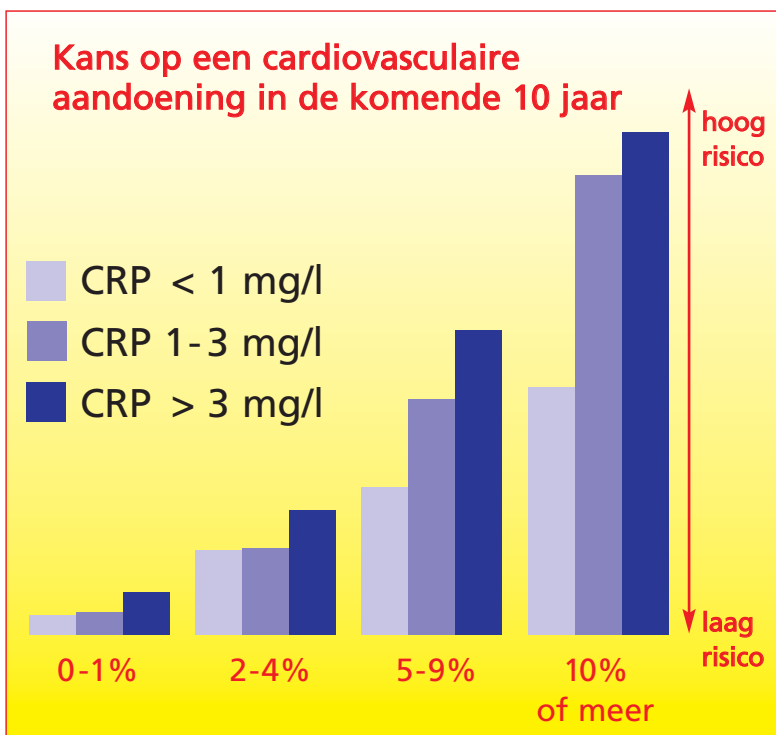
De verstoorde eerste insulinepiek is mogelijk ook een gevolg van de laaggradige ontsteking in de alvleesklier. Meest primair lijkt de oorzaak toch in de alvleesklier te zitten. Dit blijkt ook uit het volgende: ratten met type II-diabetes vertonen na een pancreas-transplantatie verbetering van de insulinegevoeligheid <sup>[ref. 21]</sup>.

## Conclusie

De perifere insulineresistentie bij type II-diabetes is het gevolg van een laaggradige ontsteking.



**FIGUUR 3:** Atherosclerose is een ontstekingsziekte.



**FIGUUR 4:** Het CRP-effect. Een hoog gehalte aan C-reactieve proteïne (CRP) zorgt voor een dramatische toename van de kans op een hartaanval of beroerte.  
Bron: Framingham Heart Study.

De endocriene disfunctie van de alvleesklier bij type II-diabetes is mogelijk een gevolg van laaggradige ontsteking en verergert de insulineresistentie.

### Ziekte van Alzheimer

Vele publicaties wijzen in de richting van ontsteking als oorzaak van Alzheimer [ref. 22, 23]. Er zijn meerdere onderzoeken die aantonen dat ontstekingsremmende medicijnen (NSAID's) het optreden van Alzheimer kunnen vertragen of voorkomen. De meest veelbelovende effecten ziet men bij toepassing van COX-remmers [ref. 24].

Dierexperimenten wijzen ook op een beschermend effect van de NSAID's, dus van ontstekingsremming, tegen Alzheimer. Een dierexperiment toonde bescherming aan van ibuprofen tegen de ontwikkeling van Alzheimer [ref. 25]. Bij een vergelijkbaar onderzoek konden dit resultaat herhalen [ref. 26]. De ontwikkeling van Alzheimer bij mensen is volgens de wetenschap vergelijkbaar, men zoekt naar een anti-ontstekingstherapie [ref. 27]! Met andere woorden: Alzheimer is op zijn minst deels een gevolg van verhoogde ontstekingsactiviteit in de hersenen én het verloop van Alzheimer kan verbeteren door ontstekingsremming.

Ontstekingsremming lijkt een waardevolle aanvulling bij de behandeling en preventie van Alzheimer.

### Kanker

De ontdekking dat mensen die ontstekingsremmers (acetylsalicylzuur) namen een kleinere kans bleken te hebben op kanker was een grote verrassing voor de medische wetenschap. Prostaglandinen blijken celdeling en angiogenese te stimuleren. Dit blijkt vooral een rol te spelen bij darmkanker. Vele epidemiologische studies hebben inderdaad aangetoond dat regelmatig gebruik van aspirine tot een halvering van de incidentie en mortaliteit van darmkanker kan leiden. Bij darmkanker is dit inmiddels geaccepteerd en wel zodanig dat de farmaceutische industrie al medicijnen op de markt brengt voor de remming van darmtumoren door middel van NSAID's.

Sindsdien is er in de wetenschap grote belangstelling voor de relatie tussen ontsteking en kanker. Het is goed mogelijk dat bij de ontwikkeling van kanker met name in de eerste stadia ontsteking een rol speelt. Dat geeft aan dat hiermee met name gedacht kan worden aan preventie.

Er is onderzoek gaande naar de rol die ontsteking speelt bij borstkanker [ref. 28, 29]. Ook bij chronisch myeloïde leukemie is bij in-vitro onderzoek een relatie gevonden met ontsteking: COX 2-remming bleek proliferatie te verminderen [ref. 30]. Bij longtumoren gaat men ook in deze richting denken [ref. 31]. Bij prostaatkanker is sprake van een verhoogde COX 2-activiteit en deze blijkt een factor voor de prognose [ref. 32].

De wetenschap is volop bezig de relatie tussen ontsteking en kanker verder te ontrafelen.

### Artritis en artrose

Dit behoeft geen betoog: reumatoïde artritis is ontsteking van gewrichten. De pijnklachten bij artrose zijn altijd een gevolg van de secundaire artritis.

### Osteoporose

Osteoporose is duidelijk multifactorieel bepaald, maar ook hier lijkt een rol weggelegd voor ontsteking. IL-6 komt verhoogd voor bij kinderen met idiopathische osteoporose [ref. 33]. TNF- $\alpha$  stimuleert botafbraak door osteoclasten, maar bevordert ook botformatie; hiervan lijkt het netto effect neutraal. IL-6 versnelt de botafbraak. TNF- $\alpha$  en IL-6 worden

in grotere hoeveelheden aangetroffen bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose. Netto zal laaggradige ontsteking dus leiden tot botafbraak.

## Ontsteking en slapeloosheid

Er zijn nogal wat mensen die beweren een stuk beter te slapen op acetylsalicylzuur of paracetamol. Biochemisch gezien kan dit best kloppen.

Aspirine heeft een ontstekingsremmende werking. Paracetamol heeft ook een ontstekingsremmend effect, zo heeft men recentelijk wetenschappelijk vastgesteld. Een slechtere slaap gaat vaak gepaard met verhoogde ontstekingscytokinen. Deze cytokinen verstoren mogelijk de slaap. Er is dan een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Het verlagen van deze cytokinen met bijvoorbeeld aspirine kan dan de slaap verbeteren en het risico op atherosclerose verminderen.

Verder is bekend dat bij de slaapfysiologie de prostaglandinen een belangrijke rol spelen. Prostaglandine D2 bevordert slaap, prostaglandine E2 veroorzaakt waakzaamheid. Deze prostaglandinen treft men aan in hersengebieden die betrokken zijn bij de slaap. De hersenen maken de prostaglandinen zelf aan.

Bij gezonde mensen blijkt aspirine en ibuprofen de inslaaptijd te verkorten <sup>[ref. 34]</sup>. Bij een groot onderzoek met 1.000 patiënten (randomized controlled trial; RCT) bleek paracetamol de kwaliteit van de slaap postoperatief te verbeteren, ook bij mensen die geen pijn hadden <sup>[ref. 34]</sup>.

Het is biochemisch dus goed verklaarbaar dat ontstekingsactiviteit in de hersenen de slaap verstoort en er zijn aanwijzingen uit onderzoek dat antiflogistica (ontstekingsremmers) de slaap verbeteren.

## Ontsteking en depressie

Uit onderzoek blijkt dat depressieve patiënten beter opknappen als de behandeling bestaat uit zowel reboxetine (een antidepressivum) en celecoxib (een anti-ontstekingsmedicament) dan als de behandeling bestaat uit reboxetine plus placebo <sup>[ref. 35]</sup>. De aanvulling met celecoxib geeft dus verbetering. Er lijkt dus een verband tussen ontsteking en depressie te bestaan. Het volgende is bekend:

- Fysieke én psychische stressoren kunnen

een toename veroorzaken van pro-inflammatoire cytokinen <sup>[ref. 36]</sup>;

- IL-1, IL-6 en TNF- $\alpha$  worden actief getransporteerd naar het centrale zenuwstelsel <sup>[ref. 37, 38]</sup>. Perifeer geproduceerde cytokinen kunnen dus het centraal zenuwstelsel beïnvloeden;
- Gliacellen bevatten receptoren voor bijvoorbeeld IL-1, hetgeen suggereert dat cytokinen inderdaad de functie van gliacellen kunnen beïnvloeden;
- Gliacellen produceren zelf ook cytokinen, onder andere na activering door antigenen <sup>[ref. 37]</sup> en neurotransmitters. Noradrenaline stimuleert dosisafhankelijk de IL-6-productie in astrocyten <sup>[ref. 38, 39]</sup>, welke kan worden tegengegaan door een blokkade van adrenerge receptoren <sup>[ref. 38, 40]</sup>;
- Ontstekingscytokinen werken ook in op endocriene factoren <sup>[ref. 41]</sup>. IL-1 beïnvloedt de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as, via de hypothalamus <sup>[ref. 38, 42, 43]</sup>. Bij stress neemt de productie van IL-1 in de hypothalamus toe. Het is juist de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as die in verband staat met depressie <sup>[ref. 44]</sup>.

Samengevat: uit onderzoek blijkt dat laaggradige ontsteking een rol speelt bij depressie omdat COX-remmers invloed kunnen hebben op depressie, omdat cytokinen het centraal zenuwstelsel kunnen beïnvloeden en omdat cytokinen de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as kunnen beïnvloeden.

## Relatie ontsteking en overlijden van ouderen

Uit onderzoek blijkt dat bij stress de ontstekingsmarkers in het bloed stijgen. Het aantal witte bloedcellen (neutrofielen) en de CRP-spiegel in het bloed stijgen <sup>[ref. 45]</sup>.

Er is herhaald onderzoek gedaan naar ontsteking en de overlevingskansen bij ouderen, met eensluitende conclusies. Hogere productie van TNF- $\alpha$  en van IL-6 is geassocieerd met een toegenomen mortaliteit bij bejaarden terwijl een hoge IGF-1-spiegel een tegenovergesteld effect had <sup>[ref. 46]</sup>. Ouderen sterven dus eerder bij verhoogde ontstekingsactiviteit. Er is bovendien een relatie tussen stress en ontstekingscytokinen bij ouderen <sup>[ref. 47]</sup>: stress veroorzaakt dus ontstekingsactiviteit. Stress én ontstekingsactiviteit verhogen de sterfte bij ouderen.

## Beschouwing

Ontstekingen zijn een heel belangrijke oorzaak van ziekte, maar wat is dan de reden dat ons lichaam daartoe neigt? Waar en waarom gaat het fout?

Veelal ontstaan ontstekingen en vrije radicalen door (voedings)tekorten, zoals ik in deel 2 van deze artikelenserie zal beschrijven. Er is echter ook een mogelijke oorzaak voor ontstekingen gelegen in de evolutie. Gedurende de evolutie was een heel actief immuunsysteem noodzakelijk. Het immuunsysteem is gericht op afweer tegen acute bedreigingen. Acute bedreigingen worden gevormd door verwondingen en infecties. Zonder zo'n actieve afweer was overleving als soort volstrekt uitgesloten. Het leven was vol gevaren en de hygiëne was slecht. De gevaren bestonden uit ongevallen, trauma's, aanvallen van predatoren, infecties, onderling geweld.

De noodzaak tot zo'n actieve afweer is nu veel geringer, onder andere omdat de hygiëne enorm is toegenomen. Doordat wij onze omgeving zijn gaan aanpassen, zijn onze leefomstandigheden (behuizing, voeding, hygiëne) zo snel veranderd dat de evolutie geen gelijke tred heeft kunnen houden. Ons immuunsysteem past hierdoor niet meer goed bij onze leefomstandigheden: het reageert nog alsof wij in de oertijd leven! Bovendien had de oermens waarschijnlijk ook een leefstijl en voedingsgewoontes die zijn immuunsysteem beter onder controle hielden, zoals meer beweging, de goede verhouding van vetzuren, grote hoeveelheden fytonutriënten uit groente en fruit en diverse plantaardige ontstekingsremmers in de voeding.

De paleolithische mens consumeerde grote hoeveelheden van wel honderd verschillende wilde (!) planten en fruitsoorten. Deze planten hebben grote hoeveelheden fytonutriënten bevat die zowel anti-oxidatieve als anti-inflammatoire effecten hadden. Het hedendaagse advies van een pondje gecultiveerde groente en fruit per dag steekt hierbij schril af.

Anti-ontstekingsbeleid bestaat in de geneeskunde vaak uit een gewapende strijd met zogenaamde medicamenten, zoals ontstekingsremmers (bijvoorbeeld ibuprofen, diclofenac of eventueel prednison en andere stoffen). Een ander onderdeel van het beleid bestaat

uit chirurgie en is weliswaar soms nodig, maar lijkt geen ideale oplossing. De ontsteking komt simpelweg op een andere plaats terug. Zonder oorzakelijke behandeling ontstaat geen genezing. Net zoals de *War on Terrorism* van de V.S. is/was gedoemd te mislukken, kan ook de oorlog tegen de ontstekingen nooit definitief worden gewonnen met dit soort maatregelen omdat de oorzaken niet worden weggenomen. Het is helaas zelfs zo dat dergelijke maatregelen tot een verslechtering kunnen leiden: in Irak wordt het leven met de dag gevaarlijker.

Er is dus een andere/aanvullende benadering nodig van behandeling en preventie van (laaggradige) ontsteking, anders dan alleen met aspirine en andere reguliere medicatie zoals NSAID's, prednison, statines of chirurgie. Een benadering die gericht is op de oorzaken. Ik hoop in deel 2 en 3 hiertoe een bijdrage te geven.

---

## Conclusie

---

Bij atherosclerose en coloncarcinoom zijn de bewijzen voor de oorzakelijke rol van laaggradige ontsteking nu overtuigend. Recente onderzoeken laten zien dat type II-diabetes op zijn minst mede door ontsteking ontstaat. Bij de ziekte van Alzheimer, verschillende maligniteiten, depressie en slapeloosheid zijn er aanwijzingen voor een oorzakelijk verband. Het is bij preventie en behandeling veelal onontkoombaar aandacht te geven aan ontsteking.

Het tweede deel van deze artikelenserie kunt u lezen in het volgende nummer van dit tijdschrift. Daarin zullen de oorzaken van laaggradige ontsteking worden behandeld.

### Referenties

1. Nieuwenhuis RA: *Vrije radicalen, schakels tussen voeding en ziekte*; Orthos Media, 1992/2000.
2. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, Dhillon B, Mickle DA: *Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein*; *Circulation* 105(16):1890-1896, 23 april 2002.
3. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J: *C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis*; *Circulation* 103(9):1194-1197, 6 maart 2001.
4. Sun H et al.: *C-reactive protein in atherosclerotic lesions: its origin and pathophysiological significance*; *Am J Pathol.* 167(4):1139-1148, okt. 2005.
5. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET: *Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells*; *Circulation* 108(16):1930-1932, 21 okt. 2003.
6. Ridker PM: *Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks?*; *Ann. Intern. Med.* 130(11):933-937, 1 juni 1999.
7. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM: *C-reactive protein and other circulating mar-*

- kers of inflammation in the prediction of coronary heart disease; N Engl J Med 350(14):1387-1397, 2004.
8. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N: *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women*; N Engl J Med. 342(12):836-843, 23 maart 2000.
  9. Stroke 35(2):496-501, feb. 2004.
  10. Grau AJ et al.: *Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke*; Stroke, Epub 5 jan. 2004.
  11. Dorfer CE et al.: *The association of gingivitis and periodontitis with ischemic stroke*; J Clin Periodontol. 31(5):396-401, mei 2004.
  12. Hart Bulletin, jaargang 36, nr. 5, oktober 2005.
  13. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I: *Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells*; Circulation 106(12):1439-1441, 17 sept. 2002.
  14. *Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease*; Nature 440(7088):1217-1221, 27 april 2006.
  15. Hauer AD et al.: Circulation 112:1054-1062. 2005.
  16. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM: *C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus*; JAMA 286:327-334, 2001.
  17. Pradhan AD et al.: *C-reactive protein is independently associated with fasting insulin in nondiabetic women*; Arterioscler Thromb Vasc Biol. 23(4):650-655, 1 april 2003.
  18. Hu FB et al.: *Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women*; Diabetes 53(3):693-700, maart 2004.
  19. Pradhan AD et al.: *C-reactive protein is independently associated with fasting insulin in nondiabetic women*; Arterioscler Thromb Vasc Biol. 23(4):650-655, 1 april 2006.
  20. Eckle H et al.: *The metabolic syndrome*; Lancet 365:1415-1428, 2005.
  21. Miao G, Ito T, Uchikoshi F et al.: *Beneficial effects of pancreas transplantation: regeneration of pancreatic islets in the spontaneously diabetic Torii rat*; Transplant Proc. 37(1):226-228, jan.-feb. 2005.
  22. Rosenberg PB: *Clinical aspects of inflammation in Alzheimer's disease*; Int Rev Psychiatry 17(6):503-514, december 2005.
  23. Ferencik M: *Alzheimer's disease, inflammation and non-steroidal anti-inflammatory drugs*; Bratisl Lek Listy 102(3):123-132, 2001.
  24. Ferencik M: *Alzheimer's disease, inflammation and non-steroidal anti-inflammatory drugs*; Bratisl Lek Listy 102(3):123-132, 2001.
  25. Lim GP et al.: *Ibuprofen suppresses plaque pathology and inflammation in a mouse model for Alzheimer's disease*; J Neurosci. 20(15):5709-5714, 1 aug. 2000.
  26. Giovannini MG et al.: *Experimental brain inflammation and neurodegeneration as model of Alzheimer's disease: protective effects of selective COX-2 inhibitors*; Int J Immunopathol Pharmacol. 16(2 Suppl):31-40, mei-aug. 2003.
  27. Moore AH, O'Banion MK: *Neuroinflammation and anti-inflammatory therapy for Alzheimer's disease*; Adv Drug Deliv Rev. 54(12):1627-1656, 7 dec. 2002.
  28. Garcia-Tunon I et al.: *Role of tumor necrosis factor-alpha and its receptors in human benign breast lesions and tumors (in situ and infiltrative)*; Cancer Sci. 97(10):1044-1049, okt.2006.
  29. Snoussi K et al.: *Genetic variation in pro-inflammatory cytokines (interleukin-1beta, interleukin-1alpha and interleukin-6) associated with the aggressive forms, survival, and relapse prediction of breast carcinoma*; Eur Cytokine Netw. 16(4):253-260, dec. 2005.
  30. Vural F, Ozcan MA, Ozsan GH, Ates H, Demirkan F, Piskin O, Undar B: *Cyclo-oxygenase 2 inhibitor, nabumetone, inhibits proliferation in chronic myeloid leukemia cell lines*; Leuk Lymphoma 46(5):753-756, mei 2005.
  31. Mao JT, Cui X, Reckamp K, Liu M, Krysan K, Dalwadi H, Sharma S, Strieter R, Gardner B, Dubinett SM: *Chemoprevention strategies with cyclooxygenase-2 inhibitors for lung cancer*; Clin Lung Cancer 7(1):30-39, juli 2005.
  32. Rao DS, Gui D, Koski ME, Popovicu LM, Wang H, Reiter RE, Said JW: *An Inverse Relation Between COX-2 and E-cadherin Expression Correlates With Aggressive Histologic Features in Prostate Cancer*; Appl Immunohistochem Mol Morphol. 14(4):375-383, dec. 2006.
  33. Rusinska A, Chlebna-Sokol D: *Evaluation of interleukin-1 and -6 in the etiopathogenesis of idiopathic osteoporosis and osteopenia in children*; Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 53(3):257-265, mei-juni 2005.
  34. Murphy et al: Physiol. Behav 55:1063-1066, 1994.
  35. Muller N et al.: *The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled add-on pilot study to reboxetine*; Mol Psychiatry 11(7):680-684, juli 2006.
  36. Cytokine 10(4):313-318, april 1998.
  37. Jones F et al.: *Evidence for active Epstein Bar Virus infection in patients with persistent unexplained illness*; Ann Intern Med 102:1-7, 1985.
  38. Müller N: *Die Rolle des Zytokinnetzwerks im ZNS und psychische Störungen*; Nervenarzt 68:11-20, 1997.
  39. Norris JG, Benveniste EN: *Interleukine-6 production by astrocytes; induction by neurotransmitter norepinephrine*; J Neuroimmunology 45:137-146, 1993.
  40. Zalcman S, Green-Johnson JM, Murray J et al.: *Cytokine-specific central monoamine alterations induced by IL-1,-2,-6*; Brain Res 643:40-49, 1994.
  41. Trends Immunol. 27(1):24-31, jan 2006.
  42. Meas M, Melter HY, Scharpé S et al.: *Relationships between IL-6 activity, acute phase proteins and function of the hypothalamic-pi-adr axis in severe depression*; Psychiatry Res 99:12-27, 1993.
  43. Shintani F, Kanba S, Nakaki T et al.: *Interleukin-1 beta augments release of norepinephrine, dopamine and serotonin in the rat anterior hypothalamus*; J NeuroSci 13:3574-3581, 1993.
  44. Raison CL, Capuron L, Miller AH: *Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression*; Trends Immunol. 27(1):24-31, jan. 2006.
  45. Psychosom Med, pp 679-687, 1 september 2005.
  46. Roubenoff R et al.: *Cytokines, insulin-like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: the Framingham Heart Study*; Am J Med. 115(6):429-435, 15 okt. 2003.
  47. Maes M et al.: *Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression*; Cytokine 9(11):853-858, nov. 1997.