

dossier

Zerochol & Zerotens



Pharm
Accent

ZEROCHOL EN ZEROTENS:

TWEE VOEDINGSSUPPLEMENTEN VOOR DE VERLAGING
VAN HET CHOLESTEROLGEHALTE EN DE BLOEDDRUK

Introductie:

'Functionele voedingsmiddelen ('Functional foods') zijn voedingsmiddelen waarin de aard of de beschikbaarheid van een component is gemodificeerd, of waaraan een component is toegevoegd, dan wel waaruit een component is verwijderd, door middel van (bio) technologische technieken. De consumptie van een dergelijke voeding kan leiden tot een verbeterde gezondheid of toestand van welbevinden en/of een verminderd risico op een ziekte.

In dit (verkorte) manuscript zullen de cholesterol verlagende effecten van plantensterolen worden besproken aan de hand van klinische studies op mens en dier waarbij gerefereerd wordt naar het product Zerochol®. Elke tablet Zerochol bevat 800 mg natuurlijke plantensterolen.

In tweede instantie worden de klinische studies besproken van een bijzonder melkpeptide uit koemelk (C12 lactopeptide) waarin de ACE inhiberende eigenschappen aangetoond worden. Zerotens®, het voedingssupplement voor een goede bloeddruk, bevat precies hetzelfde melkpeptide. Elke tablet Zerotens bevat 50 mg C12 lactopeptide.

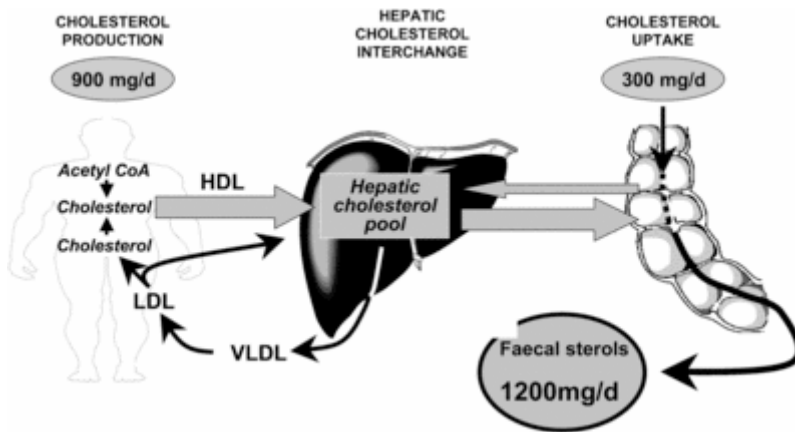
De nadelige effecten van overmatig cholesterolgebruik:

Lipiden (o.a cholesterol en vet) zijn niet oplosbaar in water en daarom worden deze stoffen in het bloed vervoerd door middel van lipoproteïnen.

Voor cholesterol zijn er twee belangrijke transport lipoproteïnen, met lage dichtheid (LDL) en met hoge dichtheid (HDL). LDL-cholesterol wordt ook wel 'slecht' cholesterol genoemd omdat teveel LDL via het ontstaan van atherosclerose het risico op een hartinfarct verhoogt.

HDL-Cholesterol speelt een rol bij ontstekingen, infecties, bloedstolling en helpt cholesterol terug naar de lever te transporteren, waar het afgebroken wordt. In tegenstelling tot LDL-cholesterol is HDL-cholesterol dus cardio beschermend. Een verhoging van HDL-cholesterol leidt tot een verminderd risico op hart en vaatziekten. Voor plantensterolen is aangetoond dat ze efficiënt zijn in het verlagen van de LDL-cholesterol (slechte cholesterol) terwijl ze de HDL-cholesterol (goede cholesterol) ongemoeid laten.

Cholesterol wordt voornamelijk in de darm geabsorbeerd uit de voeding en de gal (via de lever, zie figuur 1). In een dieet wat 900 mg/dag aan cholesterol bevat wordt ongeveer 300 mg geabsorbeerd en getransporteerd naar de lever en direct door de darm opgenomen. Ongeveer 100 mg/dag van cholesterol wordt uitgescheiden in de gal waarvan 60 procent wordt gereabsorbeerd en de rest uitgescheiden. Voor plantensterolen is aangetoond dat ze de LDL cholesterol (slechte cholesterol) verlagen door in de dunne darm de absorptie van cholesterol uit de voeding en cholesterol uit de enterohepatische cyclus te blokkeren. Dit is de grote kracht van plantensterolen.



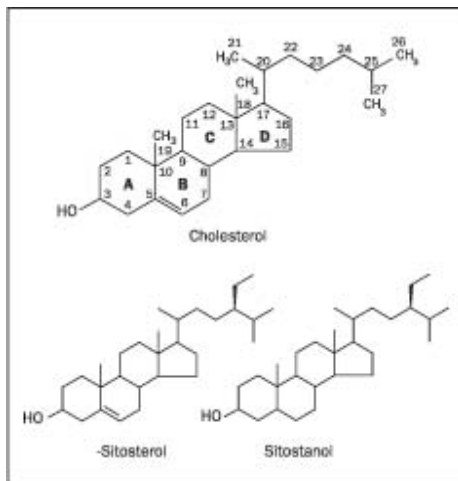
Figuur 1: Opname van cholesterol in de darm onder normale condities zonder toediening van plantensterolen.

Rekening houdende met dit werkingsmechanisme, is het dus belangrijk om de plantensterolen in te nemen tijdens de hoofdmaaltijd. Voor een gezonde levensstijl is echter ook een goed levenspatroon van belang. Factoren zoals voldoende lichaamsbeweging, geen overgewicht, stress management, gezonde voeding waaronder cholesterol verlagend en voorkomen van een hoge bloeddruk zijn hierbij van belang.

Geschiedenis plantensterolen:

Voor bijna 50 jaar is het bekend dat plantensterolen en -stanolen ook wel genoemd "fytoosterolen" en "fytostanolen" de bloed cholesterol waarden verlagen door een gedeeltelijke blokkade van de opname van cholesterol in de darm. Plantensterolen en -stanolen hebben een structuur die vergelijkbaar is met cholesterol (figuur 2). Stanolen zijn de gehydrogeneerde vorm van plantensterolen.

De cholesterolverlagende werking per gewichtseenheid van fytoosterolen, fytoosterolesters, fytostanolen en fytostanolesters per gewichtseenheid is belangrijk: 0,4 gram natuurlijke plantensterolen \approx 0,65 gram veresterde plantensterolen \approx 0,85 gram veresterde plantenstanolen.



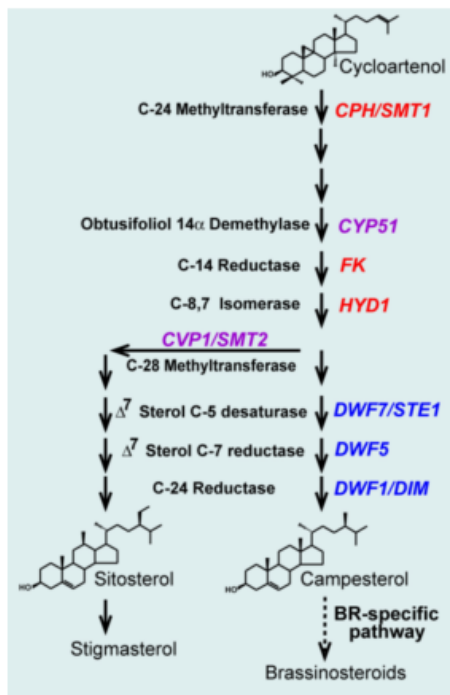
Figuur 2: Vergelijking in structuur tussen cholesterol en plantensterolen.
Boven: Cholesterol; Links beneden: Sterol; Rechts beneden: Stanol.

Wat zijn nu plantensterolen?

Sterolen zijn een geconserveerde klasse van lipiden die een multifunctionele rol hebben bij eukaryoten. Ze zijn slecht wateroplosbaar en slecht vetoplosbaar. Ze dienen bijvoorbeeld als essentiële componenten in de cel membraan en als precursor van steroid hormonen. Karakteristiek is de –OH groep op de C3 groep van de steroid nucleus (zie figuur 3).

Plantensterolen komen in lage concentraties voor in fruit, groenten, noten, plantenolie en andere plantenbronnen. In ons Westers dieet consumeren we ongeveer 20-50 mg stanolen per dag en 150-400 mg sterolen per dag. Bij deze concentratie hebben ze nauwelijks een effect op de cholesterol absorptie. Voor een therapeutische werking van plantensterolen is een dagelijkse consumptie in de grootte orde van grammen nodig in plaats van milligrammen.

Door de slechte oplosbaarheid van plantensterolen kunnen ze niet zomaar als ingrediënt voor voedingsmiddelen gebruikt worden. Plantensterolen zouden immers aanleiding geven tot onsmakelijke en onaantrekkelijke niet-opgeloste korrels in het voedingsproduct. Daarom is er voor de verwerking van plantensterolen in voeding een chemische verestering met vetzuren nodig, terwijl dit voor voedingssupplementen uiteraard niet nodig is. Als daar bovenop nog een chemische hydrogenatie toegepast wordt op de natuurlijke plantensterolen worden plantenstanolen verkregen.



Figuur 3: Biochemische route voor de aanmaak van de belangrijkste plantensterolen (gemodificeerd van Beneviste 2004).

Concurrentie plantensterolen met cholesterol in de darm:

Met fytosterolen verrijkt voedsel (fytosterolen of fytostanol esters) verlagen het plasma LDL-cholesterol in gezonde en individuen die lijden aan hypercholesterolemie. Een dagelijkse opname van 1-3 gram plantensterolen verlaagt de LDL-cholesterol met 5-15%. Een verlaging van LDL-Cholesterol met 10% verlaagt de kans op hart en vaatziekten over een levensperiode met 20%.

Sinds 2001 beveelt het National Cholesterol Education Panel (NCEP) het gebruik van plantensterolen aan als efficiënt middel om cholesterol te verlagen. Om een goed resultaat te verkrijgen dient er een dagelijkse minimale inname te zijn. De resultaten van verschillende klinische studies hebben aangetoond dat de dagelijkse inname van 1-3 gram natuurlijke plantensterolen de slechte cholesterol (LDL-cholesterol) met 10% verlaagt.

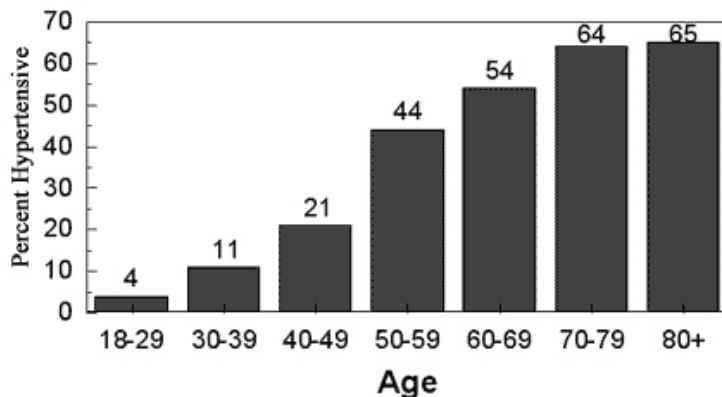
Waarschuwing overmatig gebruik plantensterolen/veiligheid:

De meest belangrijke nevenwerking bij het gebruik van plantensterolen is dat ze de absorptie van enkele vet-oplosbare vitamines in lichte mate tegengaan. Experimenten met plantensterolen en -stanolen tonen aan dat ze in het bloedplasma de concentratie van β -caroteen met ongeveer 25% verlagen, α -caroteen met 10% en concentraties van vitamine E met 8%.

Deze daling van de β -caroteen spiegel is alleen zorgelijk voor risicogroepen met een hoge vitamine A behoefte zoals zwangere vrouwen, moeders die borstvoeding geven en jonge kinderen. Voor hen is voeding met toegevoegde plantensterolen niet geschikt. Daarnaast overschrijdt een klein deel van de bevolking (1 tot 4%) gedurende meer dan een jaar de maximale dagelijkse aanbevolen hoeveelheid van 3 gram plantensterolen. De nadelige effecten hiervan zijn nog niet beschreven.

Hoge bloeddruk:

Hoge bloeddruk (ook wel hypertensie genoemd) heeft ook wel de bijnaam de 'sluipende moordenaar' gekregen vanwege zijn verreikende gevolgen op lange termijn en dit terwijl mensen niets merken van hun hoge bloeddruk. Vandaag lijdt bijna 1 op de drie Amerikanen (65 miljoen mensen) aan een te hoge bloeddruk.



Figuur 4: Toename van het deel van de bevolking (in %) met hoge bloeddruk in de USA bij toename van de leeftijd (gemodificeerd: American Heart Association 2005).

Omdat hoge bloeddruk een multifactorieel probleem is onder andere afhankelijk van obesitas (vetzucht), cholesterol, zout sensitiviteit, renine homeostase, insuline resistentie, genetica en leeftijd is er niet direct één medicijn voor te schrijven. Duidelijk is wel dat het aantal mensen met hoge bloeddruk toeneemt met de leeftijd. Een belangrijke rol in het ontstaan van hoge bloeddruk speelt de voeding.

Werkingsmechanisme:

Bloeddrukverlagende geneesmiddelen zijn er in verschillende categorieën: Beta-blockers, diuretica (plaspillen), calcium antagonisten, angiotensin II antagonisten en ACE remmers. De beta-blockers veroorzaken een verlaging van de hartslag, de plaspillen veroorzaken een verlaging van het bloedvolume, enz. Bij ACE remmers komen er minder stoffen in ons lichaam vrij die de bloedvaten in ons lichaam doen samentrekken.

Door inhibitie van ACE wordt het ontstaan van een hoge bloeddruk voorkomen. ACE helpt in de conversie van Angiotensin I naar Angiotensin II. Angiotensin II veroorzaakt vasoconstrictie. Deze samentrekking van de bloedvaten veroorzaakt een verhoogde bloeddruk.

Wetenschappers hebben aangetoond dat welbepaalde melkingrediënten, namelijk het C12 Pepton, eveneens een ACE (Angiotension Converting Enzyme) remmende activiteit hebben. Bovendien gebeurt deze inhibitie op een milde manier: de actieve locatie van het ACE enzyme wordt niet volledig geblokkeerd.

Het C12 Pepton is het fysiologisch actieve bestanddeel van Zerotens.

Conclusies:

We kunnen dus uit deze literatuurstudie, gebaseerd op dierproeven en klinische studies, concluderen dat het functionele voedingsmiddel/voedingssupplement Zerochol®, haar fysiologische werking ontleent aan plantensterolen in een concentratie van 1-3 gram per dag het LDL-Cholesterol met 10% verlaagt en de kans op hart en vaatziekten over een levensperiode met 20% verkleint.

Het voedingssupplement Zerotens®, ontleent zijn fysiologische werking aan een bijzonder gehydrolyseerd melkproteïne. Literatuurstudie en wetgeving bewijst dat het C12 peptide, een bloeddrukverlagende werking heeft, hetgeen van groot belang is voor een ouder wordende bevolking waarbij de bloeddruk, bij toename van de leeftijd, toeneemt.

Er zijn weinig risico's aan deze voedingssupplementen verbonden. Alleen een geringe daling van de β -caroteen spiegel (precursor van vitamine A) is gerapporteerd bij het gebruik van plantensterolen. Dit is alleen zorgelijk voor risicogroepen met een hoge vitamine A behoefte zoals zwangere vrouwen, moeders die borstvoeding geven en jonge kinderen. Dit kan worden tegengegaan door een gevarieerde voeding rijk aan fruit en groenten.

**VERORDENING (EG) Nr. 608/2004 VAN DE COMMISSIE
van 31 maart 2004**

**inzake de etikettering van voedingsmiddelen en voedselingsrediënten met toegevoegde fyto-
steroïden, fytoosterolesters, fytostanolen en/of fytostanolesters**

(Voor de EER relevante tekst)

DE COMMISSIE VAN DE EUROPESE GEMEENSCHAPPEN,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Gemeenschap,

Gelet op Richtlijn 2000/13/EG van het Europees Parlement en de Raad van 20 maart 2000 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgeving der lidstaten inzake de etikettering en presentatie van levensmiddelen alsmede de daarvoor gemaakte reclame ⁽¹⁾, gewijzigd bij Richtlijn 2001/101/EG van de Commissie ⁽²⁾, en met name op artikel 4, lid 2, en artikel 6, lid 7,

Overwegende hetgeen volgt:

- (1) Fytoosterolen, fytoosterolesters, fytostanolen en fytostanolesters verlagen het serumcholesterolgehalte, maar kunnen ook het β -caroteengehalte in het serum verlagen. Daarom hebben de lidstaten en de Commissie het Wetenschappelijk Comité voor de menselijke voeding (WCMV) geraadpleegd over de effecten van de consumptie van fytoosterolen, fytoosterolesters, fytostanolen en fytostanolesters uit meerdere bronnen.
- (2) Het WCMV heeft in zijn advies „General view on the long-term effects of the intake of elevated levels of phytosterols from multiple dietary sources, with particular attention to the effects on β -carotene” van 26 september 2002 bevestigd dat fytoosterolen, fytoosterolesters, fytostanolen en fytostanolesters op het etiket moeten worden vermeld overeenkomstig Beschikking 2000/500/EG van de Commissie van 24 juli 2000 houdende verlening van een vergunning voor het in de handel brengen van „smeersels op basis van gele vetten met toegevoegde fytoosterol-esters” als nieuw voedingsmiddel of nieuw voedselingsrediënt krachtens Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad ⁽³⁾. Het WCMV heeft ook aangegeven dat een inname van meer dan 3 g/dag geen verdere voordelen biedt, een hoge inname ongewenste bijwerkingen kan hebben en het daarom verstandig is om een inname van meer dan 3 g plantensterolen per dag te vermijden.
- (3) Producten die fytoosterolen/fytostanolen bevatten, moeten daarom worden aangeboden in afzonderlijke porties van maximaal 3 g of maximaal 1 g fytoosterolen/fytostanolen, berekend als vrije fytoosterolen/fytostanolen. Als dit niet het geval is, moet duidelijk worden vermeld wat een standaardportie (in g of ml) van het levensmiddel is en hoeveel fytoosterolen/fytostanolen, berekend als vrije fytoosterolen/fytostanolen, daar inzitten. In elk geval moeten de samenstelling en etikettering van de producten zodanig zijn dat de gebruikers hun

consumptie gemakkelijk tot maximaal 3 g fytoosterolen/fytostanolen per dag kunnen beperken door één portie van maximaal 3 g of drie porties van maximaal 1 g tot zich te nemen.

- (4) Om het etiket voor de consument begrijpelijker te maken dient daarop het woorddeel „fyto” vervangen te worden door „planten”.
- (5) Beschikking 2000/500/EG staat de toevoeging van bepaalde fytoosterolesters aan gele vetsmeersels toe. Die beschikking bevat specifieke etiketteringsvoorschriften om ervoor te zorgen dat het product de doelgroep bereikt, namelijk mensen die hun bloedcholesterolgehalte willen verlagen.
- (6) De in deze verordening vervatte maatregelen zijn in overeenstemming met het advies van het Permanent Comité voor de voedselketen en de diergezondheid,

HEEFT DE VOLGENDE VERORDENING VASTGESTELD:

Artikel 1

Deze verordening is van toepassing op voedingsmiddelen en voedselingsrediënten waaraan fytoosterolen, fytoosterolesters, fytostanolen of fytostanolesters zijn toegevoegd.

Artikel 2

Fytoosterol, fytoosterolester, fytostanol en fytostanolester worden op de etikettering respectievelijk aangegeven als „plantensterol”, „plantensterolester”, „plantenstanol” en „plantenstanolester”, dan wel de meervoudsvorm daarvan.

Onverminderd de andere voorschriften van de communautaire en nationale wetgeving inzake de etikettering van levensmiddelen wordt in de etikettering van voedingsmiddelen en voedselingsrediënten waaraan fytoosterolen, fytoosterolesters, fytostanolen of fytostanolesters zijn toegevoegd, het volgende vermeld:

1. in hetzelfde gezichtsveld als de verkoopbenaming van het product worden gemakkelijk zichtbaar en leesbaar de woorden: met toegevoegde plantensterolen/plantenstanolen vermeld;
2. het gehalte aan toegevoegde fytoosterolen, fytoosterolesters, fytostanolen of fytostanolesters (uitgedrukt als percentage of in g vrije plantensterolen/plantenstanolen per 100 g of 100 ml voedingsmiddel) wordt op de lijst van ingrediënten vermeld;

⁽¹⁾ PB L 109 van 6.5.2000, blz. 29.

⁽²⁾ PB L 308 van 25.11.2003, blz. 15.

⁽³⁾ PB L 200 van 8.8.2000, blz. 59.

3. er wordt vermeld dat het product uitsluitend bedoeld is voor mensen die hun bloedcholesterolgehalte willen verlagen;
4. er wordt vermeld dat patiënten die cholesterolverlagende geneesmiddelen gebruiken, het product uitsluitend onder toezicht van een arts mogen gebruiken;
5. er wordt goed zichtbaar en leesbaar vermeld dat het product uit voedingsoogpunt mogelijk niet geschikt is voor zwangere en borstvoedende vrouwen en kinderen jonger dan vijf jaar;
6. er wordt geadviseerd om het product te gebruiken als onderdeel van een uitgebalanceerde en gevarieerde voeding, waarbij regelmatig groente en fruit worden gegeten om het carotenoidengehalte op peil te houden;
7. in hetzelfde gezichtsveld als de in punt 3 bedoelde vermelding wordt erop gewezen dat een consumptie van meer dan 3 g toegevoegde plantensterolen/plantenstanolen per dag dient te worden vermeden;
8. er wordt een definitie gegeven van een portie van het betrokken voedingsmiddel of voedselingrediënt (bij voorkeur in g of ml), waarbij de hoeveelheid plantensterolen/plantenstanolen per portie wordt aangegeven.

Artikel 3

Voedingsmiddelen en voedselingrediënten met toegevoegde fytostanolesters die al in de Gemeenschap in de handel zijn en smeersels op basis van gele vetten met toegevoegde fytosterolesters die zijn toegelaten bij Beschikking 2000/500/EG, die vanaf zes maanden na de inwerkingtreding van deze verordening worden geproduceerd, voldoen aan de etiketteringsvoorschriften van artikel 4.

Artikel 4

Deze verordening treedt in werking op de twintigste dag volgende op die van haar bekendmaking in het *Publicatieblad van de Europese Unie*.

Deze verordening is verbindend in al haar onderdelen en is rechtstreeks toepasselijk in elke lidstaat.

Gedaan te Brussel, 31 maart 2004.

Voor de Commissie

David BYRNE

Lid van de Commissie