

TWIJFELS OVER BECEL PRO.ACTIV

Effecten voor bepaalde risicogroepen onvoldoende bekend

Becel pro.activ verlaagt aantoonbaar het slechte LDL-cholesterol. Echter, de veiligheid van langdurige inname van hoge doses plantensterolen is niet voor iedereen overtuigend aangetoond. Reden waarom het product in Canada niet op de markt is.

TOINE DE GRAAF
GERT SCHUITEMAKER

De effectiviteit van de met plantensterolen verrijkte Becel pro.activ-producten van Unilever is bewezen. Met dagelijks drie porties daalt het LDL-cholesterol met gemiddeld 10 procent in drie weken tijd, zonder het 'goede' HDL-cholesterol te beïnvloeden. Dit effect wordt bereikt doordat plantaardige sterolen qua structuur sterk lijken op cholesterol, zodat ze in de darm kunnen wedijveren met cholesterol en er hiervan minder wordt opgenomen. Bij gebruik van Becel pro.activ wordt 2,25 gram plantensterolen per dag als de ideale dosis gezien. Dit is grofweg het tienvoudige van wat mensen normaal gesproken binnenkrijgen aan sterolen, die vooral te vinden zijn in zaden, noten en bonen.

Becel/Flora Pro.activ is momenteel het bestverkochte cholesterolverlagende voedingsmerk ter wereld. Wereldwijd

raken echter steeds meer onderzoekers betrokken in de wetenschappelijke discussie over de veiligheid van plantensterolen. Deze twijfels hebben tot nu toe in één land geleid tot proactief handelen: Canada. Becel pro.activ was in 2001 weliswaar in de Canadese winkels verkrijgbaar, maar verdween door ingrijpen van de autoriteiten.

GEALARMEERD

Drijvende kracht achter deze maatregel was dr. W.M. Nimal Ratnayake van de Nutrition Research Division van Health Canada. Ratnayakes belangstelling voor de wetenschappelijke literatuur over plantensterolen werd gewekt in de tweede helft van de jaren negentig, toen hij onderzoek deed naar de veiligheid van sterolrijke plantaardige oliën, zoals koolzaadolie.

Onderzoek met genetisch gemanipuleerde ratten deed bij hem de alarmbellen rinkelen. Het ging om *stroke-prone spontaneously hypertensive rats* (SHRSP-rats), die al op een leeftijd van vier à vijf weken een sterk verhoogde bloeddruk krijgen en deze vervolgens houden tot ze overlijden aan een beroerte. De onderzoeksgroep van Ratnayake stelde vast dat een dieet met plantensterolen een averechts effect had op de SHRSP-rat. Het

autoriteiten om de introductie van Becel pro.activ te propageren. Ratnayake had toen de wetenschappelijke literatuur al nauwgezet doorgespit, gealarmeerd als hij was door zijn bevindingen met het SHRSP-rattenmodel. Vooral drie artikelen baarden hem zorgen, uit respectievelijk 1991, 1998 en 2000.

Het eerste artikel betrof een Amerikaanse studie onder 595 mensen met hypercholesterolemie.² Binnen deze groep werden bij 21 mensen (3,5%) verhoogde concentraties plantensterolen in het bloed vastgesteld; de cholesterolwaarden weken niet af van die van de rest van de groep. De hoge plantensterolwaarden bleken geassocieerd met coronaire hartziekten op jonge leeftijd (<55 jaar). Hartaandoeningen op jonge leeftijd kwamen twee keer zo vaak voor bij deelnemers met de hoogste plantensterolwaarden dan bij degenen met de laagste waarden. Dit verschil manifesteerde zich onafhankelijk van de cholesterolwaarden.

Verder kwam aan het licht dat de 21 geïdentificeerde *hypercholesterolemics-hyperphytosterolemics* 34 familieleden

Plantensterolen kunnen een extra risicofactor zijn voor coronaire hartziekten

kwam erop neer dat de levenscyclus van de ratten die een met plantensterolen verrijkt dieet kregen 10 tot 12 procent korter was dan van ratten die minder plantensterolen binnenkregen.¹

De resultaten werden gepubliceerd in 2000, ongeveer in de periode waarin vertegenwoordigers van Unilever zich meldden bij de Canadese gezondheids-

in de eerste lijn hadden met eveneens hoge plantensterolwaarden die geassocieerd bleken met hartziekten op jonge leeftijd. Binnen deze familiegroep bleken hartziekten op jonge leeftijd twee keer zo vaak voor te komen als in de totale onderzoeksgroep. Een follow-upstudie toonde aan dat de verhoogde plantensterolwaarden normaliseerden door het



volgen van een dieet met weinig plantensterolen.

UIT DE SCHAPPEN

De achterdocht bij Ratnayake nam nog verder toe door de artikelen uit 1998 en 2000. Deze studies sterkten hem in de overtuiging dat hartziekten vaker voorkomen bij personen met verhoogde cholesterol- én plantensterolwaarden dan bij personen met alleen een hoog cholesterol. Zo suggereerde een onderzoek uit Nieuw-Zeeland dat vooral vrouwelijke patiënten met coronaire vaataandoeningen, licht verhoogde plantensterolwaarden en een verlaagde endogene cholesterol synthese een grotere kans hebben op een hartinfarct.³ Een onderzoek in

Terwijl de gasten uitpakten, volhardden de Canadese gesprekspartners in hun kritische houding. 'Wij vertelden hun dat we ons zorgen maakten over de eventuele negatieve effecten van plantensterolen en verwezen daarbij naar de onderzoeken uit 1991, 1998 en 2000', blikte Ratnayake terug. 'We gaven aan dat we behoefte hadden aan gegevens over de langetermijneffecten van consumptie van plantensterolen op de subgroep die iets te veel plantensterolen zou kunnen absorberen. Plantensterolen, en dus ook margarines die verrijkt zijn met plantensterolen, kunnen positieve effecten hebben voor een groot deel van de bevolking. Dat plantensterolen cholesterolverlagend werken, heb ik ook nooit in twijfel getrokken. Maar de onderzoeken geven aan dat er mogelijk bepaalde subgroepen zijn die iets te veel plantensterolen absorberen, met mogelijke negatieve effecten voor hun gezondheid. Wij vroegen hun hoe we dat konden gaan monitoren.'

Ratnayake c.s. kregen echter geen antwoord op deze vraag. 'Als Unilever een bepaalde aanpak had voorgesteld om sommige subgroepen te kunnen volgen, hadden we hun sterolenmargarine mogelijk toegelaten tot de Canadese markt. Maar onze vraag werd niet beantwoord, dus hebben we verzocht het product niet in Canada te verkopen. Ongeveer twee weken later lag de margarine hier toch in de schappen. Ze hebben het product moeten terughalen omdat het werd verkocht zonder toestemming van Health Canada.'

DUITSE ZORGEN

Canada is overigens niet het enige land waar de autoriteiten kritische vragen stelden over Becel pro.activ. In april 2004 verzochten de Duitse autoriteiten de EU opnieuw te kijken naar de veiligheid van plantensterolen.⁶ De Duitse zorgen werden onder meer ingegeven door een wetenschappelijke publicatie uit 2002 van de afdeling Klinische farmacologie van de Universiteit van Bonn, met de titel 'Serum plantensterolen als een potentiële risicofactor voor coronaire hartziekten.'⁷

Vertrekpunt voor dit Duitse onderzoek was de vraag of verhoogde concen-

traties plantensterolen in het bloed een risicofactor zijn voor coronaire hartziekten bij mensen zonder fytoosterolemie, een zeer zeldzame erfelijke aandoening gekenmerkt door sterk verhoogde plantensterolwaarden in het bloed én coronaire hartziekten op jonge leeftijd. De onderzoekers uit Bonn analyseerden de bloedwaarden van 42 mannen en 11 vrouwen die een bypassoperatie moesten ondergaan en nooit waren behandeld met cholesterolverlagende geneesmiddelen. Van de 53 patiënten gaven er 26 aan in de eerste lijn familieleden te hebben met coronaire hartziekten; de overige 27 hadden dit niet. De vetwaarden in het bloed, zoals cholesterol en triglyceriden, en de aanwezigheid van andere risicofactoren voor coronaire hartziekten kwamen in beide patiëntengroepen overeen. De patiënten met coronaire hartziekten in de naaste familie hadden echter significant hogere concentraties plantensterolen in het bloed. Voor andere bloedwaarden werd geen significant verschil gevonden tussen beide groepen. De resultaten bleken evenmin te zijn beïnvloed door andere factoren, zoals geslacht, leeftijd en cholesterolwaarden. Volgens de onderzoekers ondersteunen deze resultaten de hypothese dat plantensterolen wel eens een extra risicofactor zouden kunnen zijn voor coronaire hartziekten. De European Food Safety Authority (EFSA) wuifde de Duitse zorgen echter weg.⁶

De discussie kreeg eind 2004 een nieuwe impuls in het wetenschappelijke tijdschrift *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.⁸ Een onderzoeksgroep uit Dallas vond geen verband tussen verhoogde plantensterolwaarden in het bloed en atherosclerose, maar kreeg in het volgende nummer van hetzelfde tijdschrift stevige, methodologische kritiek te verduren van dr. Ephraim Sehayek en dr. Jan L. Breslow. Deze onderzoekers van de Rockefeller University in New York vinden verder onderzoek noodzakelijk naar het verband tussen plantensterolwaarden in het bloed en het risico van coronaire hartziekten bij een dwarsdoorsnede van de bevolking. 'Het is belangrijk dat plantensterolwaarden worden onderzocht in zeer grote epidemiologische studies', aldus Sehayek en Breslow begin 2005.⁹

NIEUW ONDERZOEK

De twijfels rond plantensterolen werden in 2005 nog eens extra gevoed door de >>



Finland leverde vergelijkbare bevindingen op.⁴

En dan was er nog de Scandinavian Simvastatin Survey Study (4S study). In dit beroemde onderzoek met de cholesterolverlager simvastatine (Zocor) werd een subgroep van patiënten geïdentificeerd met een lage endogene cholesterol synthese en een verhoogde absorptie van cholesterol en plantensterolen.⁵ De patiënten in deze subgroep hadden de hoogste plantensterolwaarden én het hoogste risico op terugkerende hartinfarcten, ofschoon hun cholesterolwaarden waren verlaagd door de inname van simvastatine.

De bezoeken van de Unilever-delegaties aan Health Canada werden hierdoor het schoolvoorbeeld van *bad timing*.

SAMENVATTING

- *Becel pro.activ-producten zijn verrijkt met plantensterolen en verlagen daardoor aantoonbaar het LDL-cholesterol.*
- *De veiligheid van langdurige inname van hoge doses plantensterolen is niet voor iedereen overtuigend aangetoond. Becel pro.activ is daarom in Canada niet verkrijgbaar.*
- *In diverse wetenschappelijke studies, gepubliceerd tussen 1991 en 2006, zijn aanwijzingen te vinden dat personen met verhoogde plantensterolwaarden in het bloed mogelijk een verhoogd risico hebben op coronaire hartziekten.*
- *Dr. W.M. Nimal Ratnayake uit Canada stelt dat grote hoeveelheden plantensterolen alleen moeten worden gegeten onder supervisie van een arts, die zorgvuldig dient te monitoren of sprake is van stapeling van plantensterolen in bloed en weefsel.*

<< Finse onderzoeker dr. Tatu Miettinen, die weliswaar een belang heeft in het concurrerende Benecol dat verrijkt is met stanolen die nauwelijks vanuit de darm worden opgenomen. De Fin toonde een relatie aan tussen plantensterolwaarden in het bloed en de hoeveelheid plantensterolen in atherosclerotische plaques in dichtgeslibde vaten. Naarmate hartpatiënten cholesterol in hogere mate absorbeerden, was ook de hoeveelheid plantensterolen in het serum hoger, net als in de plaques.¹⁰

Begin 2006 volgde een publicatie van dr. Gerd Assmann, die in vakkringen bekend is van de Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM)-studie. Opgeslagen bloed van mannelijke

waarden werden verder op verschillende manieren vergeleken. Zo werd de totale onderzoeksgroep in vieren gedeeld op basis van de hoogte van de plantensterolwaarden. De groep met de meeste plantensterolen in het bloed (>5,25 µmol/l) bleek een bijna twee keer verhoogd risico te hebben, vergeleken met de andere drie groepen met lagere plantensterolwaarden. Assmann c.s. concluderen op basis van deze en andere bevindingen dat verhoogde concentraties plantensterolen in het bloed geassocieerd lijken te zijn met het optreden van meer hartinfarcten bij mannen met een hoog risico op coronaire hartziekten.¹¹

Bovendien is deze maand in Atherosclerosis een interessante review verschenen met de titel 'Phytosterols and vascular disease', waarin de Amerikaanse wetenschappers Patel en Thompson de twijfels bevestigen. Ook zij concluderen dat er een reële mogelijkheid is dat plantensterolen een nieuwe risicofactor zijn voor atherosclerose.¹²

VOORZICHTIGHEID GEBODEN

De publicaties van Miettinen en Assmann geven Ratnayake de wind in de rug. Hij blijft daarom bij zijn eis van grootschalig en langdurig onderzoek, dat onder meer dient te focussen op mensen met hypercholesterolemie die een licht verhoogde hoeveelheid plantensterolen absorberen. 'Het gaat veel geld kosten, maar dit is het type onderzoek dat nodig is om de veiligheid te onderzoeken van met plantensterolen verrijkte voedingsmiddelen.' Voorzichtigheid blijft geboden zolang niet meer bekend is over de veiligheidsaspecten van Becel

pro.activ op langere termijn. 'Omdat mensen die plantensterolen in verhoogde mate absorberen alleen zijn te identificeren via analyse van hun bloedsterolprofiel, kan de vrije verkoop van met plantensterolen verrijkte voedingsmiddelen een probleem betekenen in die zin dat het individuen aantrekt voor wie het product mogelijk niet geëigend is', besluit Ratnayake een review-artikel uit 2004. 'Grote hoeveelheden plantensterolen moeten daarom alleen worden gegeten

onder supervisie van een arts, die zorgvuldig dient te monitoren of sprake is van stapeling van plantensterolen in bloed en weefsel.'¹³

Prof. dr. Klaus von Bergmann, hoofd van de afdeling Klinische farmacologie van de Universiteit van Bonn, voorspelt dat het laatste woord voorlopig niet gezegd is over deze materie. 'In het verleden zijn uiteenlopende bevindingen gedaan, en dit geldt ook voor nieuwe trials die nog niet zijn gepubliceerd', aldus Von Bergmann. 'Het komt erop neer dat plantensterolen enerzijds een risicofactor vormen voor coronaire hartziekten en anderzijds weer niet.' ■

T. de Graaf,
freelance journalist

dr. G. Schuitemaker,
apotheker, hoofdredacteur Ortho en Fit met voeding

Correspondentieadres: tdegraaf@hetnet.nl,
cc: redactie@medischcontact.nl

Belangenverstrengeling: niet gemeld

Alleen grootschalig en langdurig onderzoek geeft uitsluitsel

deelnemers aan de PROCAM-studie werd voor dit onderzoek opnieuw uit de vriezer gehaald: 159 mannen die een hartinfarct doormaakten of overleden aan plotselinge hartdood binnen de follow-up van tien jaar (1985-1995) werden elk gekoppeld aan twee controls met dezelfde leeftijd, rookgewoonten en moment van onderzoek.

In vergelijking met de controlegroep bleken de plantensterolwaarden (sitosterol) van de 159 mannen gemiddeld genomen verhoogd. De plantensterol-



BEELD: SHUTTERSTOCK