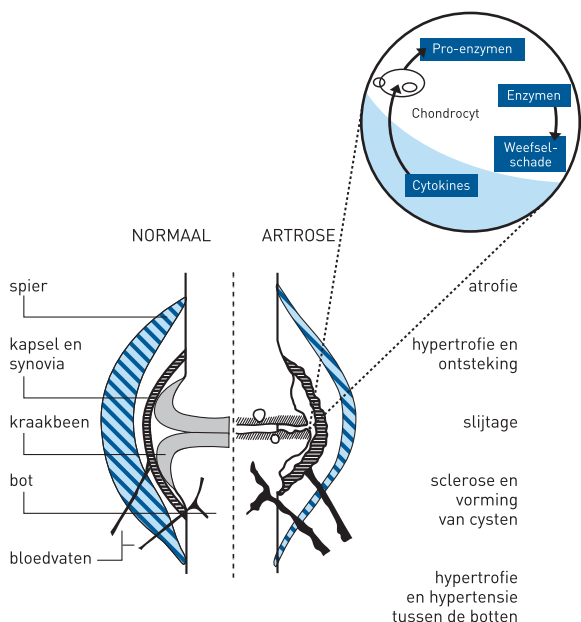


# Gezond kraakbeen essentieel voor soepele gewrichten

Gewrichten zijn in hun functioneren afhankelijk van voedingsstoffen en stoffen die het kraakbeen beschermen. Bij slijtage van de gewrichten heeft het kraakbeen nogal eens te lijden onder tekorten die ontstaan zijn door een inadequaat voedingspatroon en een onregelde stofwisseling. Ernstige uitingen van gewrichtsdefecten zijn artritis en artrose.

## Kraakbeen is uniek weefsel

Kraakbeen is een uniek weefsel in het menselijk organisme; het bevat geen bloedvaten, zenuwen of lymfevaten. Daardoor is de toevoer van nutriënten naar het kraakbeen amper mogelijk. Elke beschadiging zal de voorraad nutriënten snel doen verminderen. Deze beschadigingen treden op bij overbelasting van de gewrichten (zie afbeelding 1).



Afbeelding 1 **Degeneratie van een gewricht: diverse cytokinen in het gewricht stimuleren de cellen om pro-enzymen te produceren, die - eenmaal geactiveerd - de weefsels van het gewricht beschadigen, bij afwezigheid van voldoende beschermende stoffen.**

Kraakbeen bestaat uit een grove collageenmatrix versterkt met een gel van glycosaminoglycanen (GAG's) met veel ruimte ertussen en chondrocyten, de eigenlijke kraakbeencellen die niets anders doen dan die matrix aanmaken. In de matrix zit water opgesloten waardoor deze onder externe druk van vorm kan veranderen zonder kapot te gaan. De matrix absorbeert schokken en dit maakt dat kraakbeen stevig, elastisch en sterk is. Gewrichtskraakbeen heeft een dikte van twee tot vier mm en bestaat voor 70% uit water, voor 15% uit collageenvezels en voor 10% uit een basissubstantie van proteoglycanen. Deze proteoglycanen

bestaan weer voor een groot deel uit chondroïtinesulfaat. Door het hydrofiële karakter van de proteoglycanen wordt het geordende netwerk van collageenvezels onder spanning gehouden. Dankzij deze spanning behoudt het kraakbeen zijn structuur<sup>(2)</sup>.

## De chemie van schokdempend kraakbeen

Collageen bestaat uit drie polypeptideketens waarin proteoglycanen zijn verweven, die samen de matrix vormen. De verweving is mogelijk doordat de polypeptiden een interactie aangaan met de proteoglycanen. Zowel de polypeptiden als de proteoglycanen kunnen zich binden aan speciale eiwitten (fibronectine), die zich bij aanwezigheid van veel water door adhesie onderling hechten in de matrix. Proteoglycanen zijn polysaccharideketens bestaande uit een eiwit met daaraan gebonden repeterende disaccharideketens. Deze disaccharideketens worden ook wel glycosaminoglycanen genoemd (GAG's) en bevatten altijd een aminosuiker (n-acetyl-d-glucosamine). GAG's zijn bijvoorbeeld hyaluronzuur, chondroïtinesulfaat en keratinesulfaat. Glucosaminen zijn bouwstoffen voor GAG's. Hyaluronzuur bestaat uit glucuronzuur en n-acetyl-d-glucosamine, chondroïtinesulfaat bestaat uit glucuronzuur en n-acetyl-d-glucosamine. GAG's zijn erg negatief geladen door de aanwezigheid van een sulfaat- of carboxylgroep. Door de negatieve lading kunnen de GAG's goed water aan zich binden (hygroscopisch). Water in de matrix geeft kraakbeen zijn schokdempend vermogen.

## Synoviale vloeistof smeert en transporteert

Omdat kraakbeen geen doorbloeding heeft, is het voor de toevoer van voedingsstoffen afhankelijk van diffusie. Via de bloedvaten in de spieren bereiken voedingsstoffen het gewrichtskapsel. Vanuit het gewrichtskapsel en het synoviale membraan komen de voedingsstoffen in de synoviale vloeistof terecht. Deze vloeistof diffundeert, onder invloed van gewrichtsbewegingen, de voedingsstoffen naar de chondrocyten. Bij een beweging wordt de ruimte van de synoviale vloeistof kleiner waardoor de vloeistof zich verplaatst. Daarna wordt de ruimte weer groter zodat de vloeistof weer een andere stroom aanneemt. Op deze stroom verplaatsen zich ook de voedingsstoffen. Op dezelfde manier, maar dan langs omgekeerde weg, worden afval-

stoffen afgevoerd. Bij gebrek aan voedingsstoffen of bij een ophoping van afvalstoffen kan het kraakbeen niet goed worden opgebouwd. Synoviale vloeistof dient, dankzij zijn viscositeit, ook als glijmiddel tussen bot en kraakbeen als het gewricht beweegt. Het synoviale membraan is de bron van synoviale vloeistof; dat bevat hyaluronaat (natriumzout van hyaluronzuur) en zorgt voor de viscositeit van de vloeistof.

### Artritis kent vele vormen en oorzaken

Artritis is een verzamelnaam voor een groot aantal aandoeningen aan het bewegingsapparaat. De aandoeningen kunnen onderverdeeld worden in niet ontstoken aandoeningen (bijvoorbeeld artrose) en ontstoken aandoeningen (bijvoorbeeld reumatische artritis). Vrijwel altijd zijn de belangrijkste klachten pijn en beperking van de functie. De pijn wordt veroorzaakt door zowel actieve ontstekingsverschijnselen als door prikkeling wegens gewrichtsbeschadiging. Er zijn vele oorzaken voor het ontstaan van artritis; hier beperken we ons tot reumatische artritis en artritis bij artrose.

### Visolie en reumatische artritis

Reumatische artritis (RA) is een auto-immuunziekte. De ziekte ontstaat doordat het lichaam antistoffen vormt tegen het eigen lichaamsweefsel. Reumatische artritis komt wereldwijd bij ongeveer 0,5-10% van de volwassen populatie voor. Hoewel een klein deel van deze mensen spontaan geneest, heeft de overgrote meerderheid (90%) hun leven lang last van de symptomen. Door auto-immuniteit voor chondrocyten en andere lichaamscellen ontstaat een chronische ontstekingsrespons. De ontstekingsstoffen tasten niet alleen het gewrichtskapsel aan maar ook het kraakbeen en uiteindelijk het bot. Het gevolg van reumatische artritis is artrose. Dit leidt tot verlies van beweging en functionaliteit van het gewricht. Visolie, in het bijzonder het visvetzuur EPA, kent een aantal biochemische eigenschappen die ontstekingen in de gewrichten onderdrukken. EPA remt de enzymen 5-lipoxygenase, cyclo-oxygenase en cytokines zoals tumornecrosefactor alfa (TNF- $\alpha$ ) en Interleukine-1 Bèta (IL-1 $\beta$ ) (zie afbeelding 2).

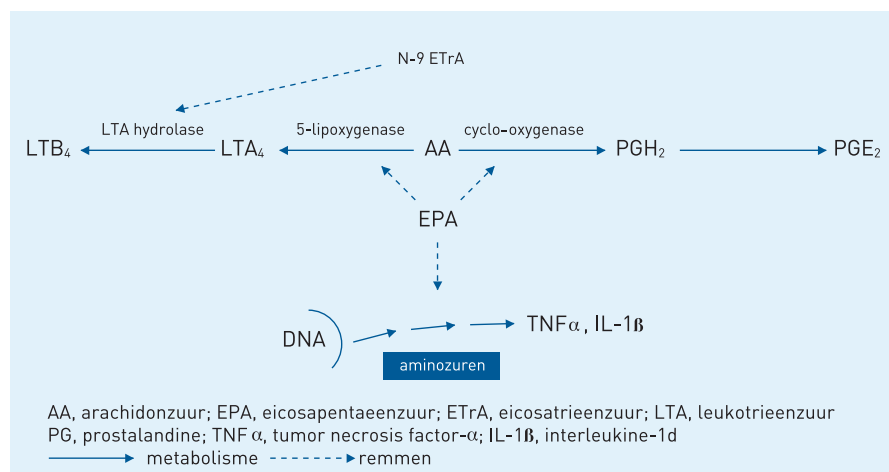
Verschillende onderzoeken naar de effecten van visoliesupplementen op de symptomen van reumatische artritis zijn samengevat in twee meta-analyses<sup>(3,4)</sup>. In de meeste onderzoeken waren de toegepaste doseringen visolie 10 tot 20 g per dag, wat overeenkomt met 3 tot 6 g omega-3-vetzuren per dag. Bij de met visoliesupplementen behandelde patiënten was, in vergelijking met placebo, het risico van gevoelige gewrichten significant minder. Verbetering zette in na twaalf weken gebruik van omega-3-vetzuren. De duur van de ochtendstijfheid was met visoliesupplementen significant korter dan in de controlegroep. Op andere uitkomsten, zoals gewrichtszwelling, grijpkracht en de algemene klinische beoordeling door patiënt en/of arts, werden geen effecten waargenomen<sup>(3)</sup>. Een vertekening van de resultaten door gelijktijdig gebruik van pijnstillende geneesmiddelen en/of hoge inname van omega-6-vetzuren is echter niet uitgesloten<sup>(4)</sup>. In een ander onderzoek werd een verminderde noodzaak tot gebruik van anti-inflammatoire geneesmiddelen en corticosteroïden vastgesteld<sup>(5)</sup>.

Ook borageolie kan, in combinatie met conventionele medicijnen, symptomen van RA bestrijden. Borageolie begint zijn effecten te laten zien na zes weken behandeling. Symptomen zoals zwelling, het aantal aangedane gewrichten en pijn namen significant af. De verbetering hield stand tot 24 weken; de volledige duur van het onderzoek<sup>(6)</sup>. Van vitamine E is inmiddels ook duidelijk dat het naast conventionele geneesmiddelen ingezet kan worden bij RA: het doet de pijn verminderen, maar niet de ontsteking<sup>(7)</sup>.

Cat's Claw (*Uncaria tomentosa*) is een kruid dat bij reumatische artritis het aantal gezwollen en pijnlijke gewrichten doet verminderen<sup>(8)</sup>. Populaties met een hogere inname van vitamine D tonen een lager risico op het ontstaan van RA<sup>(9)</sup>.

### Artrose; beschadiging van het kraakbeen

Genetische factoren en overbelasting spelen een rol bij de multicausale aandoening die we artrose noemen. Door overbelasting van het gewrichtskraakbeen ontstaan defecten in het collageennetwerk van het kraakbeen. Als reactie hierop produceren de chondrocyten onder meer extra proteoglycanen. Ook gaat het kraakbeen meer water bevatten. Als de belasting van het gewricht te groot wordt, kan het collageennetwerk niet meer in stand worden gehouden, ondanks de extra aanmaak van chondroïtine. Het collageennetwerk en de proteoglycanen worden door cytokinen afgebroken. Er ontstaan dan veranderingen in de kraakbeenstructuur, zoals blaren en scheuren. Deze veranderingen geven ook aanleiding tot reacties in het (subchondrale) bot, dat verdikt en waarbij aan de randen vorming van osteofyt plaatsvindt. In het synoviale weefsel ontstaat een



Afbeelding 2 Effect van eicosapentaëenzuur (EPA) op cytokine productie

chronische ontsteking. Het gevolg van deze processen is een onregelmatig gewrichtsoppervlak, benige verbreding van het gewricht, verdikking van het gewrichtskapsel en een toename van het synoviale vocht<sup>(2)</sup>. Beschadiging van het kraakbeen wordt gekenmerkt door drie fasen.

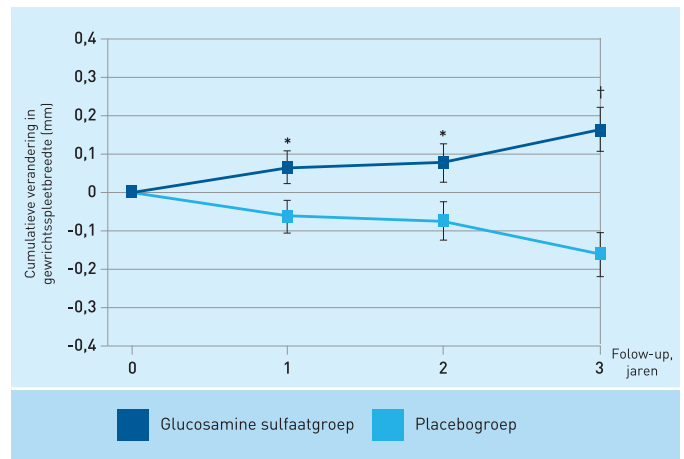
1. Beschadiging van het raamwerk: hierdoor zal het collageen en de proteoglycanen verloren gaan. Het kraakbeen wordt minder glad en elastisch.
2. Poging tot herstel: de chondrocyten vermeerderen zich, hun energiebehoefte en stofwisseling nemen toe. Het kraakbeen zwelt op, de mechanische eigenschappen worden minder.
3. Herstel faalt: de chondrocyten sterven af. De vezels komen bloot te liggen aan de oppervlakte, laten los van elkaar en er treden scheuren op in het kraakbeen. Dit leidt tot functieverlies en beperkte bewegingsmogelijkheden. Een beschadiging van het kraakbeen tot op de onderliggende botlaag zal een bloeding veroorzaken. In het defect komt een stolsel dat door het lichaam wordt ombouwd met bindweefsel. Hierdoor ontstaat een ander soort collageen (type I in plaats van type II) en daardoor een vezelig type kraakbeen zonder proteoglycanen en water. Dit kraakbeen is dus vanzelfsprekend niet zo glad en elastisch en zal ook sneller weer kapot gaan. Daarnaast neemt de ruimte tussen bot en kraakbeen af en dat kan fricties veroorzaken tussen de botten. Hierdoor ontstaat de pijn bij artrose. Ook kunnen er ontstekingen ontstaan in het gewricht, veroorzaakt door de vrijgekomen kraakbeendeeltjes (osteofyten) na slijtage. Het immuunsysteem wordt ertoe aangezet deze deeltjes op te ruimen. Hierbij worden leukocyten naar de synoviale vloeistof in het gewricht gestuurd wat uiteindelijk leidt tot een ontsteking. Reumatische artritis kan dus het gevolg zijn van artrose; het omgekeerde effect van wat we eerder zagen.

### Glucosaminen beschermen kraakbeen

Glucosaminen werken stimulerend op de synthese van glycosaminoglycanen (of mucopolysacchariden), van proteoglycanen van collageen in kraakbeencellen (chondrocyten) en fibroblasten. Glucosaminen en chondroïtinesulfaat hebben diverse kraakbeenbeschermende eigenschappen<sup>(10)</sup>. Zo verbeteren ze de vorming van hyaluronzuur voor betere smering tussen gewrichten<sup>(11)</sup>. Ze remmen NF-kappa B. NF-kappa B is een transcriptiefactor. Door bepaalde signalen wordt deze transcriptiefactor 'aangeschakeld' waardoor hij o.a. gewrichtsontsteking bevordert<sup>(12)</sup>. Glucosaminen en chondroïtinesulfaat remmen collagenases die kraakbeenafbraak bevorderen<sup>(13)</sup>. In hoeverre deze kraakbeenbeschermende eigenschappen in de praktijk bewegingsbeperking bij patiënten kunnen verminderen, vraagt nader onderzoek (zie afbeelding 3).

### Onmisbaar: vitamine C

Vitamine C is een onmisbare factor voor de kraakbeenvorming, maar is ook belangrijk in de vorming van stoffen die



Afbeelding 3 Verandering in gewrichtspleetbreedte bij patiënten gedurende ieder jaar van suppletie<sup>(1)</sup>.

de aanmaak van kraakbeen bevorderen. Vitamine C is nodig bij het overdragen van sulfaatgroepen zodat proteoglycanen gevormd kunnen worden<sup>(14)</sup>. Daarnaast bevordert vitamine C de vorming van collageen door het enzym lysylhydroxylase, dat afhankelijk is van vitamine C<sup>(15,16)</sup>. Collageen bestaat uit drie identieke ketens van polypeptiden (eiwitten). Het enzym lysylhydroxylase zorgt ervoor dat het aminozuur lysine wordt omgezet in hydroxylysine. Dat is een van de aminozuren waaruit collageen is opgebouwd. Wanneer er geen of onvoldoende vitamine C aanwezig is, kan er geen goed collageen gevormd worden en ontstaat een breekbaar stuk. Ook kraakbeenafbraak wordt tegengegaan door de aanwezigheid van voldoende vitamine C. Vitamine C remt namelijk enzymen die kraakbeenafbraak bevorderen; de lysosome enzymen<sup>(17)</sup>. Vitamine C is een antioxidant die vrije radicalen wegvangt<sup>(18)</sup>. Deze radicalen komen vrij door belasting van het kraakbeen en kunnen onder meer cellen, eiwitten en DNA beschadigen. Uit een in vitro experiment is gebleken dat vrije radicalen de collageenstructuur van kraakbeen kunnen aantasten en in vivo is aangetoond dat ze hyaluronzuur in de synoviale vloeistof kunnen afbreken<sup>(19,20)</sup>. Uit een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie blijkt dat inname van 1000 mg calciumascorbaat per dag pijn aan heup en knie, veroorzaakt door artrose, significant vermindert<sup>(21)</sup>. Dierstudies laten zien dat een hogere inname van vitamine C per dag zorgt voor een grotere hoeveelheid collageen in kraakbeen.

### MSM

MSM (methylsulfonylmethaan) is een organische zwavelverbinding die van nature in voeding voorkomt, onder andere in fruit, groenten, vlees, melk en algen. Vanuit de praktijk is herhaaldelijk succes gemeld met het gebruik van het sterk zwavelhoudende MSM als pijnstillers; dit is inmiddels met klinisch onderzoek bevestigd<sup>(23)</sup>.

MSM wordt oraal en uitwendig toegepast bij chronische pijn, artritis en artrose, ontstekingen van gewrichten en pezen (reuma, RSI, bursitis, tendinitis).

## Andere stoffen met gunstig effect

Vitamine E, zink en koper zijn eveneens van belang voor de synthese van normaal collageen en de opbouw van gezond kraakbeen. Mangaan is als cofactor betrokken bij de opbouw van bindweefsel. Als antioxidant zijn – naast vitamine C – ook vitamine E, zink, koper en selenium belangrijk om de verhoogde activiteit van vrije radicalen tegen te gaan. Vrije radicalen oxideren in de gewrichtsvloeistof diverse kraakbeenmoleculen. Door hun weefselbeschermende en ontstekingsremmende eigenschappen kunnen antioxidatieve stoffen zowel bij artritis als bij artrose van nut zijn<sup>(20)</sup>.

## Referenties

- Pavelka, K., et al., Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*, 2002. 162(18): p. 2113-23.
- van den Bemt, B. and J. Rasker, Glucosamine en chondroïtine bij artrose 39, 2005: p. 61-66.
- Fortin, P.R., et al., Validation of a meta-analysis: the effects of fish oil in rheumatoid arthritis. *J Clin Epidemiol*, 1995. 48(11): p. 1379-90.
- James, M.J. and L.G. Cleland, Dietary n-3 fatty acids and therapy for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 1997. 27(2): p. 85-97.
- MacLean, C.H., et al., Effects of omega-3 fatty acids on lipids and glycemic control in type II diabetes and the metabolic syndrome and on inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, renal disease, systemic lupus erythematosus, and osteoporosis. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*, 2004(89): p. 1-4.
- Leventhal, L., E. Boyce, and R. Zurier, Treatment of rheumatoid arthritis with gammalinolenic acid. *Ann. Intern. Med.*, 1993. 119(9): p. 867-873.
- Edmonds, S.E., et al., Putative analgesic activity of repeated oral doses of vitamin E in the treatment of rheumatoid arthritis. Results of a prospective placebo controlled double blind trial. *Ann Rheum Dis*, 1997. 56(11): p. 649-55.
- Mur, E., et al., Randomized double blind trial of an extract from the pentacyclic alkaloid-chemotype of *Uncaria tomentosa* for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2002. 29(4): p. 678-81.
- Merlino, L.A., et al., Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*, 2004. 50(1): p. 72-7.
- Nikolaeva, S.S., et al., (Water-exchange processes in hyaline cartilage and its basic components in a normal state and in osteoarthritis). *Vopr Med Khim*, 2000. 46(6): p. 581-90.
- McCarty, M.F., A.L. Russell, and M.P. Seed, Sulfated glycosaminoglycans and glucosamine may synergize in promoting synovial hyaluronic acid synthesis. *Med Hypotheses*, 2000. 54(5): p. 798-802.
- Hua, J., K. Sakamoto, and I. Nagaoka, Inhibitory actions of glucosamine, a therapeutic agent for osteoarthritis, on the functions of neutrophils. *J Leukoc Biol*, 2002. 71(4): p. 632-40.
- Monfort, J., et al., Chondroitin sulfate and hyaluronic acid (500-730 kDa) inhibit stromelysin-1 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *Drugs Exp Clin Res*, 2005. 31(2): p. 71-6.
- Schwartz, E.R. and L. Adamy, Effect of ascorbic acid on arylsulfatase activities and sulfated proteoglycan metabolism in chondrocyte cultures. *J Clin Invest*, 1977. 60(1): p. 96-106.
- Peterkofsky, B., Ascorbate requirement for hydroxylation and secretion of procollagen: relationship to inhibition of collagen synthesis in scurvy. *Am J Clin Nutr*, 1991. 54(6 Suppl): p. 1135S-1140S.
- Spanheimer, R.G., T.A. Bird, and B. Peterkofsky, Regulation of collagen synthesis and mRNA levels in articular cartilage of scorbutic guinea pigs. *Arch Biochem Biophys*, 1986. 246(1): p. 33-41.
- Schwartz, E.R., W.H. Oh, and C.R. Leveille, Experimentally induced osteoarthritis in guinea pigs: metabolic responses in articular cartilage to developing pathology. *Arthritis Rheum*, 1981. 24(11): p. 1345-55.
- McAlindon, T., et al., Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum*, 1996. 39(4): p. 648-656.
- McAlindon, T. and D.T. Felson, Nutrition: risk factors for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 1997. 56(7): p. 397-400.
- Kurz, B., B. Jost, and M. Schunke, Dietary vitamins and selenium diminish the development of mechanically induced osteoarthritis and increase the expression of antioxidative enzymes in the knee joint of STR/1N mice. *Osteoarthritis Cartilage*, 2002. 10(2): p. 119-26.
- Jensen, N.H., (Reduced pain from osteoarthritis in hip joint or knee joint during treatment with calcium ascorbate. A randomized, placebo-controlled cross-over trial in general practice). *Ugeskr Laeger*, 2003. 165(25): p. 2563-6.
- Schwartz, E.R., C. Leveille, and W.H. Oh, Experimentally-induced osteoarthritis in guinea pigs: effect of surgical procedure and dietary intake of vitamin C. *Lab Anim Sci*, 1981. 31(6): p. 683-7.
- Kim, L.S., et al., Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006. 14(3): p. 286-94.