

DE INVLOED VAN VOEDING OP PARODONTALE GEZONDHEID

Vitamine C, andere antioxidanten en vetzuren



Capita selecta ingediend tot het behalen van
de graad van Master of Science in de tandheelkunde,
door Nele Van Houdt

Promotor: Prof. QUIRYNEN M.

DANKBETUIGING

Mijn thesis zou niet hetzelfde zijn geweest zonder de hulp van enkele personen, die ik hiervoor van harte wil bedanken.

Ten eerste wil ik graag Prof. Quiryren bedanken. Ik apprecieer enorm de vrijheid die hij mij gegeven heeft in de keuze van het onderwerp en in het indelen van mijn tijd voor het maken van dit werk. Als er vragen waren, kon ik bij hem terecht en wanneer de tijd begon te dringen heeft hij me weten te motiveren om door te werken.

Ook wil ik graag Patrick en mijn andere collega's van De Werf vermelden. De laatste weken ben ik niet meer gaan werken omdat ik extra tijd nodig had voor mijn thesis en ze toonden hier veel begrip voor.

Voor de Engelse vertaling van de samenvatting van mijn thesis heb ik beroep kunnen doen op de talenknobbel van Lennart, die ik daarvoor heel dankbaar ben.

Tot slot wil ik zeker ook de belangrijkste personen in mijn leven bedanken. Mijn ouders voor het feit dat ze steeds helpen waar het kan en me steunen in alles wat ik doe. Mijn broers omdat ze op hun manier ook altijd een steentje bijdragen. En Dominique omdat hij mijn steun en toeverlaat is, op tandheelkundig vlak maar vooral ook in het dagelijks leven.

Duizend maal dank voor alles!

Nele

LIJST VAN VEEL GEBRUIKTE AFKORTINGEN

AA: Arachidonzuur

ADH: Aanbevolen Dagelijkse Hoeveelheid

ALA: α -Linoleenzuur

AP-1: Activator Protein-1

APC: Antigeen Presenterende Cel

ASA: Acetylsalicylzuur

COX: Cyclo-oxygenase

DHA: Docosahexaeenzuur

ECM: Extracellulaire Matrix

EPA: Eicosapentaeeenzuur

GLA: Gamma-Linoleenzuur

HMT: Host Modulatory Therapy

LA: Linolzuur

LOX: Lipo-Oxygenase

LT: Leukotrieen

MAMP: Microbe-Associated Molecular
Pattern

MMP: Matrix Metallo Protease

MUFA: Enkelvoudig onverzadigd vetzuur

NF-KB: Nuclear Factor- KB

NHANES: National Health And Nutrition
Examination Survey

NSAID: Non-Steroidal Anti-inflammatory Drug

OPG: Osteoprotegerine

PG: Prostaglandine

PMN: Polymorfonucleaire Neutrofiel

PRRs: Pattern Recognition Receptors

PUFA: Meervoudig onverzadigd vetzuur

RANK: Receptor Activator van NF-KB

RANKL: RANK Ligand

RCT: Randomized Controlled Trial

ROS: Reactive Oxygen Species

SFA: Verzadigd vetzuur

TAOC: Totale Antioxidant Capaciteit

TIMP: Tissue Inhibitor of Matrix
Metalloprotease

TLR: Toll-Like Receptor

TX: Thromboxaan

WHO: World Health Organization

INHOUD

DANKBETUIGING.....	ii
LIJST VAN VEEL GEBRUIKTE AFKORTINGEN.....	iii
INLEIDING	1
METHODE.....	5
1. ETIOLOGIE EN PATHOGENESE VAN PARODONTITIS en hoe voeding een rol kan spelen	6
1.1 Biofilm.....	7
1.2 Gastheerrespons.....	8
1.2.1 <i>Aspecifieke verdediging: eerstelijnsverdediging en aangeboren immuunrespons</i>	8
1.2.2 <i>Cytokines</i>	13
1.2.3 <i>Specifieke verdediging: adaptieve/verworven immuunrespons</i>	15
1.2.4 <i>Wondheling en weefselintegriteit</i>	16
1.3 Epigenetica	16
2. DE NUTRIËNTEN: VITAMINE C, ANDERE ANTIOXIDANTEN EN VETZUREN	18
2.1 Vitamine C.....	19
2.1.1 <i>Bronnen van vitamine C</i>	19
2.1.2 <i>Absorptie en distributie van vitamine C</i>	19
2.1.3 <i>Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid vitamine C</i>	21
2.1.4 <i>Functies van vitamine C</i>	22
2.2 Antioxidanten	25
2.2.1 <i>VITAMINE C</i>	25
2.2.2 <i>VITAMINE E</i>	25
2.2.2.1 <i>Bronnen van vitamine E</i>	26
2.2.2.2 <i>Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid vitamine E</i>	26
2.2.2.3 <i>Vitamine E als antioxidant</i>	27

2.2.2.4	<i>Andere functies van vitamine E</i>	28
2.2.3	VITAMINE A (carotenoiden)	28
2.2.3.1	<i>Bronnen van vitamine A</i>	29
2.2.3.2	<i>Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid vitamine A</i>	29
2.2.3.3	<i>Vitamine A als antioxidant</i>	30
2.2.3.4	<i>Andere functies van vitamine A</i>	30
2.2.4	POLYFENOLEN	31
2.2.4.1	<i>Bronnen van polyfenolen</i>	32
2.2.4.2	<i>Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid polyfenolen</i>	32
2.2.4.3	<i>Polyfenolen als antioxidant</i>	32
2.2.4.4	<i>Andere functies van polyfenolen</i>	33
2.3	Vetzuren	34
2.3.1	<i>Vertering, absorptie en distributie van vetten</i>	35
2.3.2	<i>Functies van vetzuren</i>	35
2.3.3	<i>Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid van vetzuren</i>	39
2.3.4	<i>Bronnen van vetzuren</i>	40
3.	KLINISCHE EVIDENTIE VOOR DE RELATIE TUSSEN DE NUTRIËNTEN EN PARODONTITIS	41
3.1	Epidemiologische studies	41
3.1.1	<i>Epidemiologische studies i.v.m. de associatie tussen antioxidanten en parodontitis</i>	42
3.1.2	<i>Epidemiologische studies i.v.m. de associatie tussen vetzuren en parodontitis</i>	45
3.2	Interventiestudies	52
3.2.1	<i>Vitamine C</i>	53
3.2.2	<i>Antioxidanten</i>	58
3.2.3	<i>Vetzuren</i>	60
3.2.4	<i>Combinatiepreparaten</i>	62
4.	DISCUSSIE EN BESLUIT	64

SAMENVATTING	70
SUMMARY	71
LITERATUURLIJST	72
BIJLAGE.....	vii

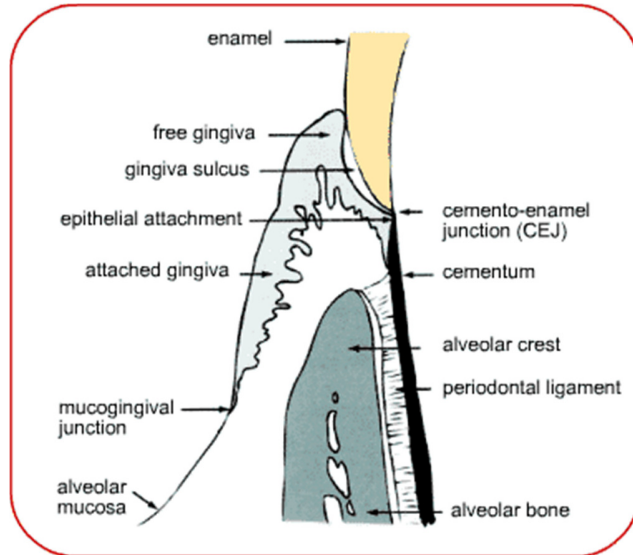
INLEIDING

“Let food by thy medicine and medicine be thy food.” – Hippocrates, ca. 400 v. Chr.

Dat voeding een vooraanstaande rol speelt in ziekte en gezondheid, wist Hippocrates ruim 2300 jaar geleden al. Volgens hem hielp de natuur bij genezing en was ingrijpen af te raden. Als behandeling werden er weinig geneesmiddelen gebruikt want nadruk werd gelegd op dieet, baden, insmeren met zalfjes enzovoort (Broos 2011).

De dag van vandaag worden we meer dan ooit langs alle kanten bestookt met (soms tegenstrijdige) adviezen i.v.m. gezonde voeding (Verburgh 2012). Voedingsgewoonten spelen inderdaad een belangrijke rol in verschillende gezondheidsproblemen (Martens et al. 2009), denk maar aan cardiovasculaire ziekten, obesitas, diabetes type 2 en reumatoïde artritis (Van der Velden et al. 2011). Deze chronische ziekten zijn in meerdere epidemiologische studies gelinkt aan parodontitis (Chapple 2009).

‘Parodontale ziekten’ is een verzamelnaam voor aandoeningen die één of meerdere weefsels van het parodontium treffen (Baehni 2012). Het parodontium omvat de weefsels die de tand ondersteunen, namelijk de gingiva, de alveolaire mucosa, het alveolair bot, het parodontaal ligament en het wortelcementum (Dentino et al. 2013). Een tekening die de anatomie van het parodontium toont, vindt u in figuur 1.



Er bestaan veel verschillende klinische manifestaties van parodontale ziekten en ze kunnen acuut of chronisch zijn (Petersen et al. 2012). De laatste decennia is reeds vaak geprobeerd om een classificatiesysteem op te stellen dat sluitend is voor alle vormen van parodontale ziekten. Het doel hiervan is om o.b.v. klinische symptomen en laboratoriumonderzoeken de juiste vorm te determineren en zo de juiste specifieke therapie te kunnen toepassen. Het classificeren van de verschillende vormen van parodontale ziekten is echter zeer moeilijk en alle pogingen hebben hun tekortkomingen (Dentino et al. 2013).

Figuur 1. Anatomie van het parodontium.

De classificatie die tegenwoordig gebruikt wordt, is tot stand gekomen tijdens de International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions in 1999 (Armitage 2000, Dentino et al. 2013). De resulterende tabel kan geraadpleegd worden in de bijlage. De meest voorkomende vormen van parodontale ziekten zijn inflammatoire gingivitis en chronische inflammatoire parodontitis (Kaye 2012). Het zijn dan ook deze aandoeningen die verder zullen worden besproken.

Gingivitis ontstaat wanneer micro-organismen een biofilm/tandplaque vormen op de tandoppervlakken en de gastheer daar op reageert met een inflammatoire respons (Baehni 2012). Klinisch zien we een rode gingiva die bloedt na zachte aanraking en gezwollen is. Ook is zien we meer uitscheiding van creviculaire vloeistof dan in een klinisch gezonde situatie. Deze symptomen zijn reversibel wanneer adequate mondhygiëne wordt toegepast (Dentino et al. 2013). Zolang de microbiële biofilm aanwezig is, zal gingivitis echter blijven bestaan (Baehni 2012).

In sommige gevallen zal gingivitis overgaan in inflammatoire parodontitis, waarbij er verlies van parodontale aanhechting optreedt (Baehni 2012)). Vatbaarheid voor parodontitis varieert echter van patiënt tot patiënt en is afhankelijk van risicofactoren. De belangrijkste risicofactoren voor parodontitis zijn roken en diabetes, maar ook lokale tandgerelateerde factoren (bv. furcaties), systemische factoren (bv. immuunsuppressie) en zelfs genetische factoren kunnen een rol spelen (Kye et al. 2012).

Klinische symptomen van parodontitis zijn naast die van gingivitis ook verdiepte pockets, aanhechtingsverlies, bloeding na sonderen en radiografisch botverlies (Dentino et al. 2013).

Zonder adequate behandeling zal het aanhechtingsverlies progressief erger worden, waardoor ook mobiliteit van tanden kan ontstaan. Bij verdere progressie kunnen tanden verloren gaan (Fokkema 2012). Tandverlies kan tot gevolg hebben dat patiënten minder goed in staat zijn tot het eten van een voedzaam dieet, minder plezier hebben in eten en minder gevoel van eigenwaarde hebben (Moynihan 2005). Aangezien er evidentie bestaat dat bepaalde nutriënten invloed hebben op de mondgezondheid, kunnen we dus stellen dat er een bidirectionele relatie bestaat tussen voeding en mondgezondheid (Jepsen & Kuchel 2006, van der Putten et al. 2009, Yoshihara et al. 2009).

Naast het feit dat parodontitis een grote oorzaak is van tandverlies bij volwassenen (Chapple 2009), draagt de aandoening fel bij tot systemische ontstekingsbelasting doordat bacteriën in de bloedbaan kunnen terechtkomen of systemische vrijzetting van inflammatoire cytokines en/of acute fase eiwitten kunnen veroorzaken (König et al. 2010, Dentino et al. 2013).

Dit zorgt er voor dat parodontitis voor de patiënt in kwestie een risicofactor kan zijn voor bepaalde systemische aandoeningen, bv. cardiovasculaire ziekten, respiratoire infecties en reumatoïde artritis. Bij diabetici zou het risico op complicaties kunnen stijgen en bij zwangere vrouwen is parodontitis geassocieerd met vroeggeboorte en laag geboortegewicht (Ghali 2011, Manjunath et al. 2011). Maar hoewel in vitro studies, dierstudies, longitudinale, case-control en experimentele studies duidelijk associaties hebben aangetoond, moet het oorzakelijke verband tussen parodontitis en de systemische situatie nog aangetoond worden d.m.v. prospectieve cohortstudies en RCT's. Er zijn immers ook studies die suggereren dat de associaties niet zo sterk zijn als men eerder dacht doordat men niet voldoende rekening heeft gehouden met confounders zoals levensstijlfactoren (Ghali 2011, Manjunath et al. 2011, Dentino et al. 2013).

Voor de preventie van gingivitis en parodontitis bestaan er reeds enkele effectieve methoden waarvan het uitvoeren en handhaven van een goede mondhygiëne op de eerste plaats komt. De meeste patiënten zijn zich wel bewust van de invloed van bacteriën en het belang van een goede mondhygiëne voor het voorkomen van parodontitis maar de invloed van roken en andere levensstijlfactoren is zelden doorgedrongen. Daarom zou de tandarts naast het aanleren van een adequate poetsmethode en –frequentie ook een rookstop moeten aanraden aan zijn patiënten (Petti et al. 2000, Baehni 2012, Petersen et al. 2012).

Doordat het tandverlies door cariës de laatste decennia gedaald is (vnl. door de introductie van fluoride als cariëspreventief middel), wordt parodontitis belangrijker aangezien de prevalentie van parodontale aandoeningen hoog blijft (Kelly et al. 2008, Martens et al. 2009). Volgens de NHANES 2009-2010 bedraagt de prevalentie van matige tot ernstige parodontitis in de Amerikaanse bevolking ouder dan 30 jaar 38,5 %. In Amerikaanse volwassenen ouder dan 65 jaar is de deze prevalentie 64 % (Eke et al. 2012). Deze cijfers liggen lager dan cijfers die voor Europese landen gevonden werden in studies die dezelfde definitie voor matige en ernstige parodontitis gebruikten. In Duitsland bijvoorbeeld is de prevalentie van matige tot ernstige parodontitis bij volwassenen van 35-44 jaar 70,9 % en bij mensen van 65-74 jaar 87,4 % (Holtfreter et al. 2010). Actuele gegevens over de epidemiologie van parodontitis in Europa zijn spijtig genoeg heterogeen en slechts van een beperkt aantal landen beschikbaar. Er is nood aan een duidelijke epidemiologische definitie voor parodontitis en onderzoeken die hetzelfde studiedesign gebruiken, zodat prevalentie tussen verschillende bevolkingsgroepen kan vergeleken worden (König et al. 2010).

Om parodontitis te behandelen, tracht men eerst door conservatieve, niet-chirurgische therapie het niveau micro-organismen naar beneden te brengen (Thomas et al. 2010). De behandeling bestaat uit 'one stage, full mouth disinfection' (Teughels et al. 2009):

- scaling en rootplaning van alle verdiepte pockets in twee sessies binnen de 24 uur
- de patiënt 2 minuten laten spoelen met een 0,2 % chloorhexidine oplossing, voor en na elke sessie
- applicatie van 1 % chloorhexidine gel in de pockets (drie maal binnen de 10 minuten)
- de patiënt 1 minuut laten tongborstelen met 1 % chloorhexidine gel
- de patiënt optimale mondhygiëne aanleren en de eerste twee maanden na de behandeling aanvullend 0,2 % chloorhexidine oplossing laten gebruiken

Door deze combinatie van mechanische en antimicrobiële benaderingen tracht men snelle rekolonisatie van de parodontale pockets met bacteriën afkomstig van speeksel, tong, tonsillen en andere orale microbiële reservoirs, te vermijden (Tariq et al. 2012).

Hoewel bij therapie steeds volledige regeneratie van de parodontale weefsels nagestreefd wordt, kan dit doel slechts beperkt bereikt worden. Wel kan door goede behandeling de progressie van parodontitis gestopt worden en dus tandverlies vermeden worden. De prognose is echter onvoorspelbaar want in sommige gevallen vindt er ondanks goede behandeling toch progressie plaats. Deze slechte respons op therapie wordt toegeschreven aan de lokale, systemische, genetische en omgevingsfactoren die de patiënt ook meer vatbaar maken voor parodontitis (Neiva et al. 2003, Kye et al. 2012).

Als met de conventionele niet-chirurgische therapie niet het gewenste resultaat wordt bereikt, is in sommige gevallen een chirurgische ingreep aangewezen. Er zijn verschillende procedures beschreven die als doel hebben om de toegang voor de reiniging te verbeteren (zowel voor de patiënt als voor de tandarts), de pocketdiepte te verminderen en klinisch aanhechtingsniveau te herstellen. Welke procedure wordt gekozen, hangt af van de aanwezige pocketdiepte en de vorm van het alveolaire bot (Dentino et al. 2013).

Door de grote tol die parodontitis kan eisen van een patiënt en de hoge prevalentie van de aandoening – ondanks het feit dat er effectieve preventieve maatregelen bestaan – is er nog steeds behoefte aan onderzoek naar extra preventieve maatregelen. Hiervoor zou de consumptie van een gezonder dieet in aanmerking kunnen komen (Petti et al. 2000).

Historisch is parodontitis gelinkt met voeding d.m.v. scheurbuik, de ziekte waarmee vitamine C-deficiëntie gepaard gaat (Bawadi et al. 2011). Scheurbuik kenmerkt zich door een defecte collageensynthese, zwak bindweefsel, bloedingen en necrose van diverse weefsels (Schuit 2000). Symptomen zijn spier- en gewrichtspijnen, hemartrosen, petechiën, ecchymose, hematomen, bloeding van tandvlees en tandverlies (Smith et al. 2011). Dit laatste symptoom toont reeds het belang van vitamine C voor de parodontale gezondheid aan (Van der Velden et al. 2011). Parodontitis moet echter niet bekeken worden als voedingsdeficiëntieziekte op zich, maar als een inflammatoire aandoening (Neiva et al. 2003).

De laatste decennia heeft men groter inzicht gekregen in de pathogenese van parodontitis waardoor de link tussen voedingsinname en immuunrespons in een nieuw daglicht staat (Harpenau et al. 2011). O.b.v. de pathogenese van parodontitis en de analyse van systemische effecten van bepaalde nutriënten kan de hypothese gesteld worden dat deze nutriënten een rol kunnen spelen bij de start, de progressie en de respons op behandeling van parodontitis. De voorbeschikbaarheid van de gastheer en/of het resultaat van behandeling zouden beïnvloed kunnen worden (Neiva et al. 2003). Nu zijn de voedingsbestanddelen waarvan men denkt dat ze van belang kunnen zijn voor de parodontale gezondheid reeds enkele jaren de focus van vele epidemiologische studies (Kaye 2012). In de literatuur worden veel verschillende voedingsbestanddelen in associatie met parodontitis besproken. Wij hebben hieruit enkele belangrijke nutriënten geselecteerd, nl. vitamine C, andere antioxidanten en vetzuren.

Uit een enquête i.v.m. de houding van tandartsen t.o.v. de relatie tussen voeding en parodontitis, afgenomen bij Britse tandartsen, blijkt dat meer dan de helft (66 %) van de ondervraagde tandartsen erkent dat voeding een belangrijke rol speelt in het behoud van parodontale gezondheid. Bovendien heeft reeds 44 % ooit een voedingssupplement voorgeschreven in het kader van een parodontaal probleem. Uit de enquête kwam ook de behoefte van de tandartsen naar boven om meer getraind te worden i.v.m. dit onderwerp en meer evidence-based richtlijnen te kunnen geven aan hun patiënten (Kelly et al. 2008).

Mede door deze behoefte maar ook door de nieuwe inzichten in de pathogenese van parodontitis, de mogelijke rol van nutriënten in deze pathogenese en de huidige populariteit van functionele voeding (Willershausen et al. 2011), kan het onderwerp van deze capita selecta gerust een hot topic genoemd worden.

In wat volgt worden in een eerste hoofdstuk de etiologie en pathogenese van parodontitis besproken en wordt de mogelijke rol van verschillende nutriënten vermeld. Daarna volgt een hoofdstuk waarin we vitamine C, antioxidanten en vetzuren als nutriënten nader bekijken. Verder is er nog een deel waarin de reeds gevonden evidentie op een rijtje wordt gezet: zowel observationele en experimentele studies komen aan bod. Ten slotte wordt er besproken wat we uit de aanwezige evidentie kunnen besluiten en wat de uitdagingen zijn voor de toekomst. Kunnen er o.b.v. de bestaande evidentie klinische richtlijnen i.v.m. voeding gegeven worden aan patiënten die parodontitis willen voorkomen of genezen?

METHODE

Om een antwoord te vinden op deze vraag is een literatuurstudie uitgevoerd. Als basisartikels werden *'Micronutritional approaches to periodontal therapy'* (Van der Velden et al. 2011) en *'Nutrition, dietary guidelines and optimal periodontal health'* (Kaye 2012) gebruikt. Uit de referentielijst van deze artikels werden relevante bronnen geselecteerd, opgezocht via Pubmed en gelezen. Ook werden steeds de 'related articles die Pubmed aanbood, bekeken. De artikels die hier relevant leken en gedurende de laatste vijf jaar gepubliceerd waren, werden gelezen.

Daarboven werden via Pubmed en Google Scholar zoektermen ingegeven om recentere artikels i.v.m. de pathogenese van parodontitis en de link tussen voeding en parodontitis te vinden. Zoektermen waren 'nutrition', 'micronutrients', 'vitamin C', 'ascorbic acid', 'vitamin A', 'retinol', 'β-carotene', 'vitamin B', 'vitamin B12', 'folic acid', 'oxidative stress', 'calcium', 'magnesium', 'vitamin D', 'cholecalciferol', 'vitamin E', 'tocopherol', 'fatty acids', 'zinc', 'protein intake', 'amino acid intake', 'carbohydrates', 'phosphates', 'saliva', 'crevicular fluid'. Steeds werd de zoekterm ingegeven in combinatie met 'periodontal disease', 'periodontology' en 'periodontitis'. Enkel relevante artikels gepubliceerd gedurende de laatste vijf jaar werden geselecteerd en gelezen.

Informatie die nodig was voor het hoofdstuk waarin vitamine C, antioxidanten en vetzuren als nutriënt worden besproken, kon grotendeels uit de reeds vermelde artikels gehaald worden. Ook zijn het internet en enkele boeken uit de opleiding Biomedische Wetenschappen geraadpleegd, nl. *'Medische Biochemie. Moleculaire benadering van de Geneeskunde'* (Schuit 2000) en *'Metabolisme en metabole regeling. Medische biochemie'* (Waelkens 2007).

Als er bij het lezen van de geselecteerde bronnen interessante artikels vermeld stonden, werden deze ook opgezocht en gelezen. Bij onduidelijkheden in bepaalde zaken tijdens het schrijven van de capita selecta, werd er op Pubmed en Google Scholar gezocht naar informatie die tot groter begrip kon leiden.

Tot slot hebben ook de lessen parodontologie van Prof. Quirynen en Prof. Teughels en de lezing van Prof. Van der Velden (*'Voeding en parodontitis', 14/06/2012, Leuven*), bijgedragen tot de inzichten.

1. ETIOLOGIE EN PATHOGENESE VAN PARODONTITIS en hoe voeding een rol kan spelen

Het is algemeen aanvaard dat de bacteriën die zich in de subgingivale tandplaque bevinden de primaire etiologie van parodontitis vormen (Dentino et al. 2013). Meer nog, ze zijn een noodzakelijke factor in het ontstaan van parodontitis. De aanwezigheid van bacteriële pathogenen is echter niet voldoende om gingivitis of parodontitis te veroorzaken (Heaton et al. 2012). Parodontitis is een multifactoriële aandoening die zich niet beperkt tot een lokaal biologisch proces (Baehni 2012).

De weefselbeschadiging die plaatsvindt bij parodontitis gebeurt niet zo zeer direct door de pathogenen maar wordt voornamelijk veroorzaakt door de immuunrespons van de gastheer (Fokkema 2012). De patiënt reageert namelijk op de bacteriën en hun producten met een inflammatoire respons die zowel door de aangeboren als de adaptieve immuniteit wordt gemedieerd. Deze immunologische pathways geven uiteindelijk een weefselrespons, die zichtbaar wordt als de klinische symptomen van gingivitis en parodontitis (Dentino et al. 2013).

Zo lang de symptomen beperkt blijven tot die van gingivitis, wil dat zeggen dat er een evenwichtige symbiose bestaat tussen de biofilm en de verdedigingsmechanismen van de gastheer. De inflammatie is de prijs die de gastheer betaalt voor de effectieve verwijdering van de pathogenen.

Bij het verschijnen van klinische symptomen van parodontitis kunnen we zeggen dat deze symbiose verstoord werd (Enwonwu 1995, Dentino et al. 2013). De weefseldestructie bij parodontitis is het resultaat van een overmatige immuunrespons, die resulteert in een hyperinflammatie maar er niet in slaagt de pathogenen op te ruimen (Chapple 2009, Chapple et al. 2012). De parodontale laesie kan gezien worden als een wonde (Schifferle 2009) en heling van die wonde kan als de laatste fase van de pathogenese van parodontitis beschouwd worden (Enwonwu 1995). Er moet een voldoende gastheerrespons aanwezig zijn om deze heling te laten plaatsvinden (Thomas et al. 2010).

De effectiviteit van de immuunrespons van de gastheer bepaalt dus de initiatie en de progressie van de aandoening. Dat is ook wat men bedoelt met 'individuele vatbaarheid voor parodontitis' (Fokkema 2012).

Deze vatbaarheid kan worden beïnvloed door verschillende factoren. Zo werd d.m.v. tweelingstudies (Michalowicz et al. 1991, Michalowicz et al. 2000) een verschil in genetica gesuggereerd als oorzaak van individuele vatbaarheid. Er bestaan ook erfelijke ziekten die geassocieerd zijn met ernstige vormen van parodontitis, bv. ernstige congenitale neutropenie en het Papillon-Lefèvre syndroom. Deze aandoeningen tonen aan dat een genetische mutatie vatbaarheid voor parodontitis kan bepalen (Hart et al. 2007). Een recentere studie van Torres de Heens et al. besluit echter dat de grootte van de genetische invloed op parodontitis in het verleden is overschat (2010).

In die zin wordt nu ook epigenetica vermeld als mogelijke factor in vatbaarheid voor parodontitis. Epigenetica bestudeert de omkeerbare erfelijke veranderingen in genfunctie die optreden zonder dat er veranderingen plaatsvinden in de sequentie van het DNA. Door vervuiling, infectie, voeding en andere levensstijlfactoren vindt chemische modificatie van DNA plaats, waardoor genen selectief geactiveerd of geïnactiveerd worden en hun expressie gewijzigd wordt (Gomez et al. 2009, Fokkema 2012).

Vatbaarheid voor parodontitis blijkt echter meer afhankelijk te zijn van levensstijlfactoren dan van genetica. Deze risicofactoren, bv. roken, stress, slechte voedingsgewoonten enzovoort, kunnen de immuunrespons van de gastheer veranderen en zo invloed uitoefenen op de pathogenese van parodontitis (Baehni 2012).

De risicofactoren kunnen van patiënt tot patiënt verschillen en ook hun impact verschilt tussen verschillende individuen. Het is wel zo dat verschillende risicofactoren vaak samen voorkomen in dezelfde persoon. Gezondheidsgedrag zoals bijvoorbeeld uitvoeren van mondhygiëne en voedingsgewoonten worden beïnvloed door familiale, sociale en culturele factoren en daarnaast ook door politieke en economische factoren (Baehni 2012).

Lang werd er over de risicofactoren gedacht dat ze enkel het risico op parodontitis konden modificeren. Nu wordt aanvaard dat ze echt een oorzakelijke rol hebben in de ontwikkeling van parodontitis. Heaton et al. geven ze in hun Sufficient-Component Cause-model dan ook de naam 'deeloorzaken' (2012). Ze zijn immers nodig om de immuniteit van de gastheer te laten falen in de strijd tegen de parodontale pathogenen.

In deze capita selecta gaat het over de relatie tussen de factor 'voeding' en parodontitis. Hoewel we beseffen dat de pathogenese van parodontitis zeer complex en moeilijk te vatten is, doen we een poging om de belangrijkste onderdelen van de pathogenese in groter detail uit te leggen. Waar mogelijk wordt vermeld hoe nutriënten een rol kunnen spelen.

1.1 Biofilm

In de mond bevinden zich enorm veel verschillende soorten bacteriën: men heeft meer dan 700 species kunnen detecteren. In een typisch plaquestaal bevinden zich 50 à 60 soorten. Bacteriën die zich in tandplaque bevinden, zijn georganiseerd in een biofilm (Dentino et al. 2013). Zo'n biofilm bestaat uit micro-organismen en hun componenten, omgeven door een extracellulaire matrix van polysachariden, eiwitten en anorganische bestanddelen (Kamer et al. 2008). De organisatie in een biofilm biedt de bacteriën veel voordelen. Ze communiceren met elkaar door het uitwisselen van genetisch materiaal en quorum sensing, waardoor de opname van nutriënten wordt bevorderd en ze beschermd zijn tegen beschermende mechanismen van de gastheer, antibiotica, enzovoort. Het mondepitheel en de blootgestelde tandoppervlakken vormen het substraat waarop deze biofilm zich hecht. Door initiële kolonisatie en groei van commensale bacteriën wordt een mature supra- en subgingivale plaque gevormd (Dentino et al. 2013). De samenstelling van de biofilm verschilt tussen individuen en is ook binnen één mond verschillend naargelang de plaats (Kamer et al. 2008).

Parodontitis is een polymicrobiële infectie. Ondanks de grote diversiteit van de subgingivale micro-organismen, is slechts een klein aantal van deze bacteriën geassocieerd met ziekte (Fokkema 2012). In gezonde omstandigheden zijn de meerderheid van de bacteriën grampositieve aeroben (Kamer et al. 2008). Een populatieshift naar bepaalde gramnegatieve anaerobe bacteriën is geassocieerd met de initiatie en progressie van parodontitis (Dentino et al. 2013). In parodontitis is ongeveer 85 % van de bacteriën gramnegatief. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (A.a.), *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Tannerella forsythia* (T.f.) en *Treponema denticola* (T.d.) worden beschouwd als de belangrijkste parodontale pathogenen. T.f., P.g. en T.d. zijn gramnegatieve anaerobe species en A.a., T.d. en P.g. zijn in staat tot weefselinvasie (Kamer et al. 2008). De parodontale pathogenen initiëren inflammatoire

pathways in de gastheer en leiden zo uiteindelijk tot weefselresponsen die we herkennen als gingivitis of parodontitis (Dentino et al. 2013).

Voeding kan de ontwikkeling van supragingivale orale biofilms beïnvloeden, bv. door te fungeren als energiebron voor micro-organismen, door verandering te induceren in het milieu (bv. speeksel) of door te dienen als substraat voor de productie van intercellulaire matrix. Het is vooral sucrose die deze rol op zich kan nemen (Bowden et al. 1997). Onderzoeken die een invloed suggereren op de paropathogene subgingivale microflora, bestaan nog niet (Jenzsch et al. 2009). Wel bestaat er evidentie dat een dieet van lage kwaliteit geassocieerd is met meer tandsteenafzetting (Al-Zahrani et al. 2004).

1.2 Gastheerrespons

De mens bezit verschillende fysiologische mechanismen om de parodontale weefselintegriteit te bewaren en zich te beschermen tegen parodontitis. Er is een mechanische en antimicrobiële eerstelijnsverdediging en de inflammatoire respons van de gastheer op de parodontale pathogenen berust zowel op het aangeboren als op het adaptieve deel van het immuunsysteem (Dentino et al. 2013).

1.2.1 Aspecifieke verdediging: eerstelijnsverdediging en aangeboren immuunrespons

De continue speekselvloed en crevulaire vloeistof zorgen ervoor dat bacteriële producten weggespoeld worden van de mucosa en uit de gingivale sulcus (Enwonwu 1995). Daarnaast zorgt de hoge turnover van het junctioneel en gingivaal epitheel ervoor dat oppervlakkige cellen die met bacteriën beladen zijn, geëlimineerd worden (Dentino et al. 2013). Deze snelle turnover vereist een continue synthese van DNA, RNA en weefseiwitten, wat maakt dat er een grote behoefte is aan nutriënten als foliumzuur en eiwitten (Rosaiah et al. 2011). Bij een chronische malnutritie raakt de integriteit van het parodontium verstoord en is de kans groter dat er zich pathologische veranderingen voordoen (Thomas et al. 2010).

Naast deze passieve mechanische verdedigingssystemen bestaat er een actieve eerstelijnsverdediging. Deze bestaat uit antimicrobiële peptiden die aanwezig zijn in het speeksel, het epitheel en geassocieerd voorkomen met aanwezige neutrofielen (Dentino et al. 2013). Voorbeelden van dergelijke peptiden zijn lactoferrine, α - en β -defensines en cathelicidine (Garlet 2010). Deze peptiden hebben excellente antibacteriële eigenschappen en kunnen daarnaast zorgen voor de activatie van de complementcascade en aantrekking van immuuncellen (Dentino et al. 2013). In het speeksel bevindt zich ook IgA, een immunoglobuline dat beschermt tegen bacteriën en hun virulentiefactoren (Garlet 2010).

Onderzoeken tonen aan dat zowel de kwaliteit als de kwantiteit van speeksel bij ernstige malnutritie gecompromitteerd zijn. Speeksel van ondervoede personen bevat bijvoorbeeld minder IgA en toont een verminderde activiteit van beschermende peptiden (Enwonwu 1995, Jenzsch et al. 2009).

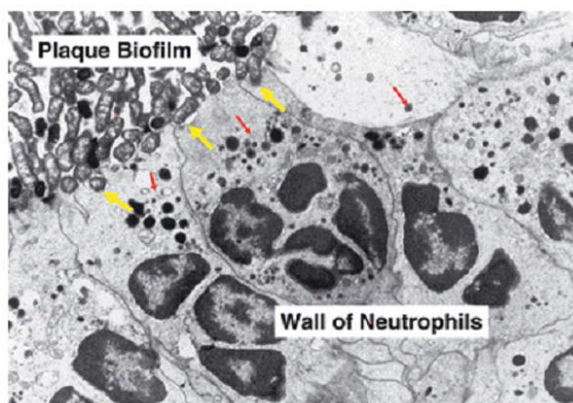
Er zijn ook bewijzen voor een invloed van vitamine D op de gastheerrespons: het vitamine heeft een antimicrobieel effect en dit is deels gebaseerd op het stimuleren van de productie van antimicrobiële

peptiden door verschillende soorten cellen, o.a. circulerende bloedcellen (Wang et al. 2004). Daarnaast leidt een verhoogde concentratie vitamine D tot een verhoogd vermogen van macrofagen om bacteriën te doden (Zasloff et al. 2006).

In het parodontium bevinden zich naast 'residentcellen' (bv. fibroblasten, epitheelcellen, endotheelcellen, enzovoort) ook macrofagen en dendritische cellen (DCs). Ze spelen een zeer belangrijke rol in de primaire herkenning van pathogenen. De macrofagen en DCs bezitten namelijk pattern recognition receptors (PRRs), die bacteriën en hun producten (microbe-associated molecular patterns, MAMPs) herkennen en binden. In het parodontium zijn Toll-like receptoren (TLRs) de belangrijkste PRRs maar ook Nod-like receptoren (NLRs) spelen een rol. De bacteriën worden herkend a.d.h.v. MAMPs zoals DNA, fimbriae, proteasen en lipopolysaccharide (LPS) (Preshaw et al. 2011). De binding tussen TLRs en MAMPs resulteert in de synthese van inflammatoire mediators zoals cytokines, chemokines en prostaglandinen die een inflammatoire respons triggeren, de complementcascade activeren en de migratie van leukocyten naar het ontstoken parodontium bevorderen (Dentino et al. 2013). Ook worden pro-inflammatoire transcriptiefactoren geactiveerd, namelijk nuclear factor- κ B (NF- κ B) en activator proteïne 1 (AP-1) (Graves 2008).

De vetzuren die zich in onze voeding bevinden, kunnen een invloed uitoefenen op chronische inflammatie, deels door de modulatie van TLRs. Voor de gastheer positieve effecten zijn bijvoorbeeld suppressie van prostaglandineproductie door ω 3 polyonverzadigde vetzuren (Lee et al. 2003). Meer uitleg hieromtrent wordt gegeven wanneer de vetzuren als nutriënt besproken worden.

Het parodontale inflammatoire proces wordt gekenmerkt door infiltratie van leukocyten, die de cellulaire component van het specifiek immuunsysteem vertegenwoordigen. Deze infiltratie vanuit de bloedbaan wordt bevorderd door bacteriële producten, cytokines, lipide mediators en complementfactoren (Graves 2008). Tijdens de vroege fase van de parodontale laesie-ontwikkeling wordt het infiltraat gedomineerd door macrofagen en polymorfonucleaire leukocyten (PMNs) (Fokkema 2012, Dentino et al. 2013). Op histologische beelden als in figuur 2 kunnen we zien dat de PMNs letterlijk een muur vormen tussen het aanhechtingsepitheel en de pathogeenrijke tandplaque (Scott et al. 2012).



Figuur 2. Interface tussen plaque en neutrofielen in de parodontale pocket. De gele pijltjes geven de oppervlaktelaag van de biofilm aan en de rode pijltjes wijzen naar neutrofiele granules (Scott et al. 2012).

PMNs hebben een belangrijke rol in het behoud van gingivale en parodontale gezondheid (Jenzsch et al. 2009). Ze kunnen de bacteriën onschadelijk maken door ze te fagocyteren en intracellulair, maar ook extracellulair, te doden door allerlei enzymen en reactieve zuurstofmetabolieten af te geven. Daarnaast zijn ze in staat tot productie van cytokines. Ze hebben dus meerdere mechanismen om potentiële indringers te vernietigen (Dentino et al. 2013). Deze worden hier onder kort weergegeven.

1.2.1.1 Zuurstofafhankelijke mechanismen

PMNs bevatten verschillende granulen in hun cytoplasma. Deze granulen bevatten meer dan twintig verschillende enzymen, waaronder serine protease, elastase, collagenase en gelatinase. Collagenase en gelatinase behoren tot de matrix metalloproteases (MMPs) (Enwonwu 1995). Ook cathelicidine, azurocidine, lactoferrine, lysozyme en α -defensines worden vrijgezet. Deze moleculen zijn in staat tot opsonisatie en vernietiging van de bacteriële celmembranen, bepaalde bacteriële virulentiefactoren en bacterieel peptidoglycaan (Scott et al. 2012).

1.2.1.2 Zuurstofafhankelijke mechanismen

PMNs zorgen ook voor vernietiging van bacteriën via de productie van reactieve zuurstofmetabolieten (ROS, reactive oxygen species). De productie van ROS gebeurt door het NADPH-oxidase enzymesysteem. Als PMNs bacteriën herkennen en binden, worden ze geactiveerd en nemen ze aanzienlijke hoeveelheden zuurstof op uit hun omgeving.

NADPH-oxidase zorgt dan voor de omzetting van de opgenomen zuurstof tot ROS, bv. superoxide anion, waterstofperoxyde en hydroxyl radicaal. Dit proces wordt de 'oxidatieve burst' genoemd. Ook het granule-eiwit myeloperoxidase draagt bij tot de productie van ROS: door reactie met H_2O_2 wordt het uiterst actieve hypochloriet (HOCl) gevormd (Scott et al. 2012). Deze metabolieten zijn in staat tot radicaalvorming in het intra- en extracellulair milieu. Onder fysiologische omstandigheden bestaat er een dynamisch evenwicht tussen ROS en antioxidatieve verdedigingssystemen. Als er een onevenwicht ontstaat in het voordeel van de ROS, ontstaat er oxidatieve stress en vervolgens weefselschade (zie box 2) (Chapple & Matthews 2007).

BOX 1: Weefselhomeostase in het parodontium en hoe weefselschade ontstaat

De extracellulaire matrix

De fysiologische turnover van de extracellulaire matrix (ECM) wordt voornamelijk bepaald door het evenwicht tussen de matrix metalloproteases (MMPs) en hun inhibitoren (TIMPs, tissue inhibitors of matrix metalloproteases).

Onevenwicht in de verhouding MMPs/TIMPs in het voordeel van MMPs leidt tot schade aan de ECM van zachte en gemineraliseerde parodontale weefsels (Garlet 2010).

Alveolair bot

Onder homeostatische omstandigheden is er een koppeling aanwezig tussen botvorming en botresorptie, wat inhoudt dat de hoeveelheid botvorming gelijk is aan de hoeveelheid botresorptie die plaatsvindt (Graves 2008). Dit fenomeen wordt geregeld door de evenwichtige activiteit van osteoblasten en osteoclasten.

De osteoclastactiviteit wordt gedreven door de receptor RANK (receptor activator van nuclear factor- κ B) en zijn ligand RANKL. Als RANKL bindt aan RANK die zich bevindt aan het oppervlak van de pre-osteoclasten, worden deze cellen geactiveerd. OPG (osteoprotegerine) is in staat de binding RANKL-RANK te inhiberen, waardoor de osteoclastactivatie verhindert wordt.

Het evenwicht tussen RANKL/OPG expressie is bepalend in de totale osteolytische activiteit. Dus als het niveau RANKL stijgt en/of het niveau OPG daalt, stijgt de osteoclastactiviteit en dus de botafbraak (Garlet 2010).

1.2.1.3 Neutrofiële Extracellulaire Traps (NETs)

Neutrofiële Extracellulaire Traps zijn netwerken van extracellulaire chromatinevezels, afkomstig van neutrofielen, die geassocieerd zijn met meerdere granule-eiwitten, o.a. elastase, myeloperoxidase en lactoferrine. De netwerken bevinden zich op het oppervlak van het pocketepitheel en binden bacteriën, waarna deze gedood worden. De NETs worden samen met de gevangen bacteriën richting de mondholte geduwd door de crevulaire vloeistofstroom (Scott et al. 2012).

BOX 2: Weefselschade door ROS (oxidatieve stress)

Oxidatieve stress

= een verstoring van het pro-oxidant-antioxidant evenwicht in het voordeel van de oxidanten, wat leidt tot verstoring van redoxsignaling en/of moleculaire schade. Dit kan door stijging in ROS productie/activiteit of daling in antioxidant verdediging.

Antioxidanten kunnen zowel van endogene oorsprong zijn (bv. catalase, superoxide dismutase, glutathion peroxidase, enzovoort) als afkomstig van het dieet.

Weefselschade door ROS:

Direct: door reactie met deze moleculen:

- schade aan eiwitten: modificatie van enzymstructuur wat leidt tot verstoorde functie of modificatie van proteïnen met een belangrijke rol in de celstructuur
- lipideperoxidatie: kettingreactie waardoor uiteindelijk celmembranen bezwijken
- DNA schade: mutaties, deleties, inserties, enzovoort

Indirect:

- schade aan TIMPs (zie box 1)
- activatie van redox-sensitieve transcriptiefactoren, bv. NF-KB, AP-1: activatie pro-inflammatoire status
FoxOs: stijging botresorptie
- vorming van nieuwe radicalen en ROS

Battino et al. 1999, Sies & Jones 2007, Chapple & Matthews 2007, Chapple et al. 2012

De MMPs en andere proteasen, de ROS, prostaglandinen en andere inflammatie bevorderende moleculen die worden vrijgezet door de PMNs, kunnen geen onderscheid maken tussen bacteriën en de gastheer. Dit maakt dat niet alleen de bacteriën beschadigd worden, maar ook de parodontale weefsels (Dentino et al. 2013).

In box 1 wordt meer uitleg gegeven over hoe MMPs tot weefselbeschadiging kunnen leiden en in box 2 staat meer informatie i.v.m. weefselschade gemedieerd door ROS.

De combinatie van proteasen en ROS is in staat de meeste componenten van de parodontale weefsels te beschadigen: zowel collageen, alveolair bot, fibronectine, laminine en elastine worden aangetast (Scott et al. 2012).

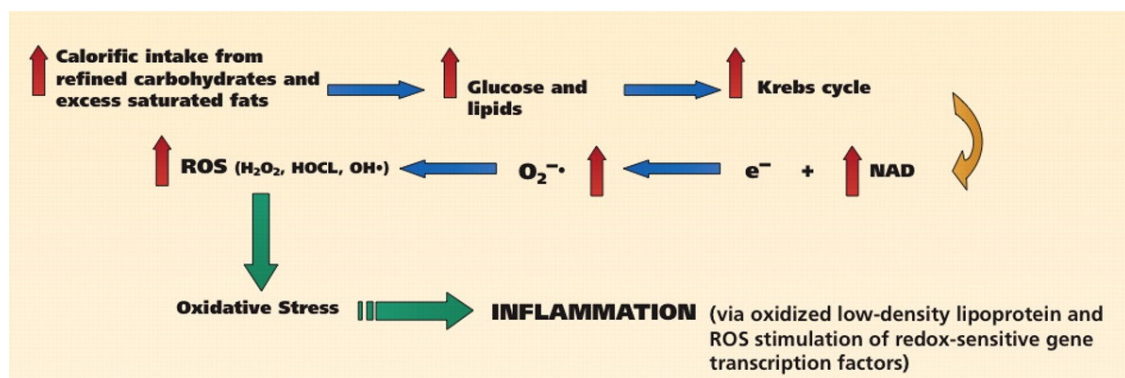
Bepaalde nutriënten hebben een invloed op de PMN activiteit. Vitamine C bevordert bijvoorbeeld hun werking waardoor het een positief effect op parodontale gezondheid kan hebben (Enwonwu 1995, Kuzmanova et al. 2012).

De totale antioxidant capaciteit (TAOC) van een biologisch systeem of weefsel is een maat voor de capaciteit van dit systeem om te weerstaan aan oxidatieve aanvallen. Het meet de werkingsmechanismen van alle aanwezige endogene en exogene antioxidanten samen (Chapple & Matthews 2007). In patiënten met parodontitis is de TAOC zowel lokaal (GCF, speeksel, gingiva) als systemisch (plasma) gecompromitteerd en parodontale therapie herstelt deze weer. Dit geeft weer dat oxidatieve stress inderdaad een belangrijke rol speelt in de pathogenese van parodontitis en de gerelateerde weefselschade (Akalin et al. 2007, Wei et al. 2010).

Voedingsmiddelen die zich gedragen als antioxidanten verhogen de TAOC en vermijden daardoor oxidatieve stress (Chapple & Matthews 2007).

Meer uitleg over de positieve effecten van vitamine C en andere antioxidanten op het parodontium vindt u in hoofdstuk 2, waar de nutriënten worden besproken.

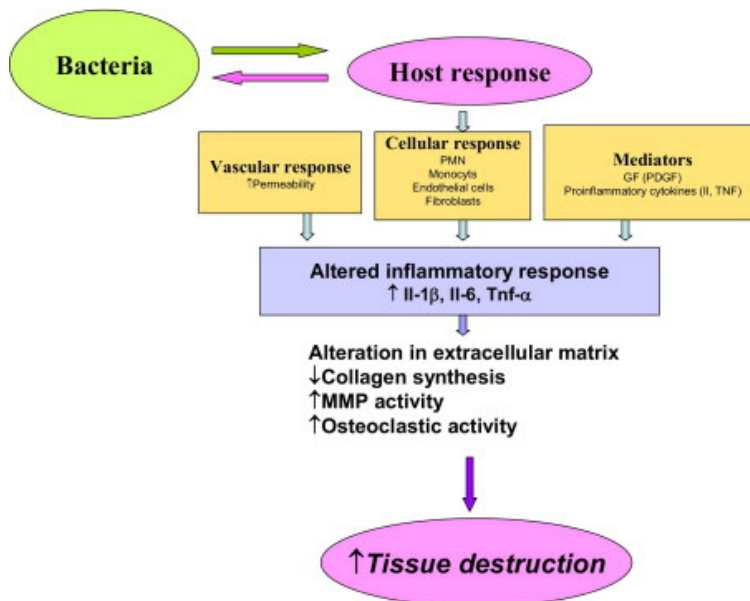
Er zijn ook nutriënten die de oxidatieve stress verhogen, zodat ze bijdragen tot de chronische ontsteking. Het zijn diëten rijk aan geraffineerde koolhydraten en gesatureerde vetten die het lichaam snel in het bloed absorbeert, die zorgen voor het zogenaamde 'postprandiaal dysmetabolisme'. De gestegen glucose- en lipideniveaus genereren ROS aan een snelheid die voorbijgaat aan de antioxidant verdedigingssystemen, waardoor oxidatieve stress ontstaat. Oxidatieve stress draagt bij tot inflammatie. Figuur 3 geeft dit mooi weer (Chapple 2009).



Figuur 3. Postprandiaal dysmetabolisme (Chapple 2009).

Zoals eerder reeds vermeld werd, is het voornamelijk de respons van de gastheer op de parodontale pathogenen die voor de weefselbeschadiging zorgt die we zien bij parodontitis (Garlet 2010). Figuur 4 geeft beknopt weer hoe de gastheerrespons tot weefselschade kan leiden.

De gastheerrespons speelt in parodontitis dus een dubbele rol: enerzijds werkt hij beschermend en zorgt hij voor heling, anderzijds is hij destructief. De acties van de polymorfonucleaire neutrofielen zijn hier een goed voorbeeld van: ze hebben een beschermende functie, maar kunnen ook zorgen voor weefselbeschadiging. De duale rol van de gastheerrespons wordt daarnaast ook gemedieerd door cytokines (Graves 2008).



Figuur 4. Pathogenese van parodontitis: in vatbare individuen zorgen parodontale bacteriën voor activatie van aangeboren en adaptieve immuunresponsen waarbij cytokines worden vrijgezet. Deze inflammatoire mediators leiden uiteindelijk tot weefselbeschadiging (Kamer et al. 2008).

Omdat cytokines zowel geproduceerd worden door cellen van het aangeboren als van het adaptief immuunsysteem en in beide takken een belangrijke rol spelen (Graves 2008), worden ze hier onder in een apart onderdeel besproken.

1.2.2 Cytokines

Cytokines zijn oplosbare proteïnen, peptiden of glycoproteïnen die, wanneer ze binden aan hun receptoren, intracellulaire signaal cascades initiëren (Gilman et al. 2001). Ze zijn effectief in lage concentraties en voeren hun functie voornamelijk uit in de weefsels waar ze geproduceerd worden. Cytokines hebben vele effecten op een groot aantal celtypen en kunnen hun eigen expressie induceren. Ze spelen een zeer belangrijke rol in inflammatoire processen zoals parodontitis. De cytokines die betrokken zijn bij de pathogenese van parodontitis hebben een zeer uitgebreid scala aan functies die dan ook nog eens overlappen tussen verschillende cytokines. Ze functioneren niet individueel maar in complexe netwerken, die zowel pro- als anti-inflammatoire effecten hebben (Preshaw et al. 2011). Er wordt aangenomen dat anti-inflammatoire mediators de progressie van parodontitis kunnen tegengaan en dat pro-inflammatoire mediators geassocieerd worden met weefselschade (Garlet 2010). Dus waarschijnlijk bepaalt het evenwicht tussen beide soorten cytokines, samen met de regulatie van hun receptoren en signaal cascades, het niveau van parodontaal weefselverlies (Graves 2008). Deze algemene regel houdt echter niet altijd stand aangezien meerdere onderzoeken aantonen dat dezelfde cytokines zowel schadelijk kunnen zijn als een belangrijke rol kunnen hebben in de controle van parodontale infecties (Garlet 2010).

Het zijn de MAMPs die door binding aan PRRs zorgen voor initiatie van de cytokineproductie. Initieel worden de cytokines IL-1 β en TNF- α geproduceerd. Dit zijn pro-inflammatoire stimuli want ze zorgen voor upregulatie van adhesiemoleculen op leukocyten en endotheelcellen en de stimulatie van de productie van chemokines en andere inflammatoire mediators (cytokines, pro-inflammatoire eicosanoïden, MMPs, enzovoort) (Preshaw et al. 2011). Chemokines spelen een sleutelrol in

ontsteking doordat ze de migratie en rekrutering van PMNs, DCs, macrofagen, lymfocyten, enzovoort, beïnvloeden (Graves 2008).

Verdere cytokineproductie gebeurt zowel door parodontale weefsels en cellen (fibroblasten, epitheelcellen, endotheelcellen) als door PMNs, DCs, macrofagen, lymfocyten en plasmacellen. De belangrijkste cytokines in de pathogenese van parodontitis zijn naast IL-1 β en TNF- α ook IL-6, IL-8, IL-12, IL-10, IL-4, MCP-1 (Preshaw et al. 2011). IL-1 β en IL-6 zijn pro-inflammatoire cytokines en hun niveau is geassocieerd met de ernst van parodontitis (Jenzsch et al. 2009).

Het is zeer moeilijk, zo niet onmogelijk, om de totaliteit van de cytokinerespons te beschrijven. Het is ook niet relevant in deze capita selecta om het te proberen. We willen wel graag op een rijtje zetten hoe cytokines kunnen zorgen voor weefselschade in het parodontium. Dit doen we in tabel 1.

Tabel 1. Hoe cytokines weefselschade kunnen veroorzaken

Functie cytokines	Weefselschade door
Bevorderen secretie van inflammatoire mediators en destructieve enzymen	- MMP's (zie box 1) - prostaglandinen - chemokines - cytokines
Effecten op parodontale weefselcellen en infiltrerende cellen	- accumulatie PMNs - stimulatie fibroblasten tot productie RANKL (zie box 1), prostaglandinen, enzovoort - stimulatie lymfocyten en plasmacellen tot cytokineproductie
Drijven van botresorptie	- RANKL \uparrow en OPG \downarrow - RANKL-onafhankelijke pathways

(Preshaw et al. 2011)

De cytokinebiologie kan beïnvloed worden door geneesmiddelen maar ook door nutriënten, vnl. door vetten. Er zijn meerdere onderzoeken die de anti-inflammatoire effecten van omega-3 (ω 3-) meervoudig onverzadigde vetzuren aantonen. Deze vetzuren verminderen nl. de IL-1 productie en net als mono-onverzadigde vetzuren verminderen ze de responsiviteit van weefsels op cytokines.

Omega-6 (ω 6-) meervoudig onverzadigde vetzuren hebben het omgekeerde effect. Het omega 6-arachidonzuur (AA) is de precursor voor de pro-inflammatoire eicosanoïden (PGE₂ en LTB₄) en IL-6 productie wordt bevorderd door totale onverzadigde vetzuurinname (Grimble 1998). Meer uitleg volgt in het volgende hoofdstuk, waar vetzuren als nutriënt worden besproken.

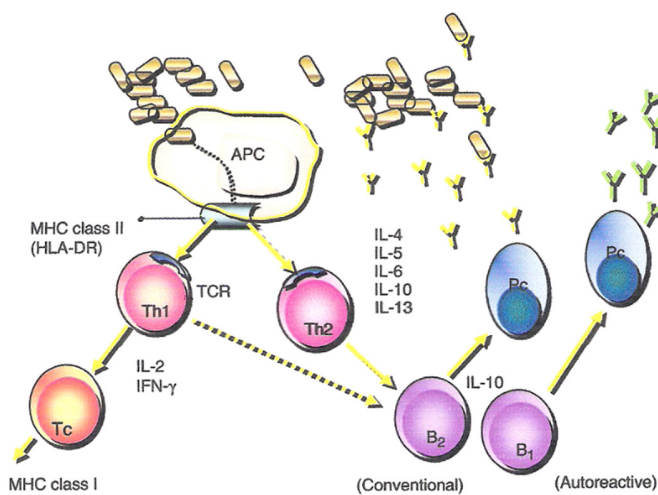
In deze context is ook obesitas van belang. Meerdere cross-sectionele studies hebben associaties aangetoond tussen obesitas en parodontitis. Personen met meer lichaamsvet hebben meer kans op een actieve inflammatoire respons in parodontitis omdat vetweefsel een bron is van pro-inflammatoire cytokines (Palacios et al. 2009). Vetweefsel secreteert namelijk o.a. leptine, IL-6, TNF- α en complement factor C3. Vele van deze moleculen worden gesecreteerd in verhouding met de hoeveelheid aanwezig vetweefsel. Obesitas kan dus de patiënt meer vatbaar maken voor de effecten van microbiële plaque en wordt als een belangrijke risicofactor voor parodontitis beschouwd (Ritchie et al. 2003).

Naast vetten zijn antioxidanten van belang. Een lage inname van nutriënten met antioxiderende werking bevordert de productie van pro-inflammatoire cytokines en hun effecten (Grimble 1998).

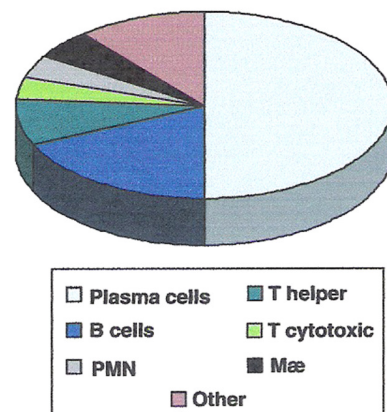
1.2.3 Specifieke verdediging: adaptieve/verworven immuunrespons

Als de aangeboren immuunrespons er niet in slaagt de pathogenen op te ruimen en weefselherstel te initiëren, evolueert gingivitis naar parodontitis en verschijnen cellen van het adaptieve immuunsysteem in de laesie (Dentino et al. 2013). De binding tussen antigeen presenterende cellen (APCs, bv. dendritische cellen) en een antigeen zorgt niet alleen voor triggering van het aangeboren immuunsysteem, maar activeert ook de adaptieve immuunrespons. De APCs zorgen voor informatieoverdracht naar de lymfeknopen, waar ze peptiden presenteren aan specifieke T-cel receptoren. Ze zorgen ook voor vrijzetting van cytokines en het zijn deze cytokines die bepalen in welke richting de naïeve CD4 T-helper cellen zich differentiëren (Fokkema 2012). Er zijn vier verschillende klassen Th cellen, nl. Th1, Th2, Th17 en Treg. Ze produceren elk hun eigen groep cytokines en kunnen zo andere responsen teweegbrengen, zoals te zien in figuur 5 (Garlet 2010).

Th-1 cellen zijn geassocieerd met cellulaire immuniteit: ze produceren IL-2 en IFN- γ en deze cytokines stimuleren vnl. CD8 cytotoxische T-cellen. Th-2 cellen zetten een wijdere reeks cytokines vrij, nl. IL-4, IL-5, IL-10 en IL-13, die direct verantwoordelijk zijn voor de humorale immuniteit door differentiatie van B-cellen tot antilichaamproducerende plasmacellen (Berglundh et al. 2005). Th-17 cellen zorgen voor de productie van IL-17, IL-22 en IL-23 en zo voor de upregulatie van het aangeboren immuunsysteem. T-reg cellen zetten de immunosuppressieve cytokines IL-10 en TGF- β vrij, waardoor ze de progressie van parodontitis verminderen (Garlet 2010).



Figuur 5. Adaptieve immuunrespons in parodontitis (Berglundh et al. 2005).



Figuur 6. Verhouding cellen in de parodontale laesie (Berglundh et al. 2005).

T- en B-lymfocyten beginnen te accumuleren en domineren uiteindelijk de parodontale laesie (Dentino et al. 2013). Figuur 6 geeft weer in welke verhouding de verschillende immuuncellen in parodontitis voorkomen. De parodontale laesie bevat voornamelijk (65 à 70 %) B-cellen en plasmacellen.

Vele studies trachten te bepalen welke Th subset in parodontitis domineert en o.b.v. de relatief dominerende B- en plasmacellen zou men kunnen aannemen dat in parodontitis voornamelijk Th2 cellen belangrijk zijn. Het is echter waarschijnlijker dat een onevenwicht tussen Th-1 en Th-2 de ziekte-uitkomst bepaalt (Berglundh et al. 2005).

Net als andere immuuncellen spelen T- en B-lymfocyten d.m.v. hun cytokineproductie zowel een destructieve als protectieve rol in het parodontale weefsel (Graves 2008).

Vitamine D heeft een modulerend effect op de adaptieve immuunrespons. Het vitamine zorgt immers voor vermindering van de proliferatie van B-lymfocyten en antilichaamproductie. Daarnaast heeft vitamine D ook een effect op T-lymfocyten (Th-1↓, Th-2↑, T-reg↑, Th-17↓). Dit alles maakt dat vitamine D de inflammatie mildert (Adams et al. 2008, Bikle 2008), net als vitamine A (Mora et al. 2008).

1.2.4 Wondheling en weefselintegriteit

De parodontale laesie is in feite een wonde (Schifferle 2009). Om een effectieve heling te verkrijgen, is een optimale gastheerrespons nodig en die vereist een voldoende toevoer van nutriënten. Deze nutriënten kunnen afkomstig zijn van systemische voedingsbronnen of vanuit het dieet (Rosaiah et al. 2011). De nutriënten die het meest geassocieerd zijn met de fysiologische processen van wondheling zijn vitamine B, vitamine C en calcium (Neiva et al. 2003).

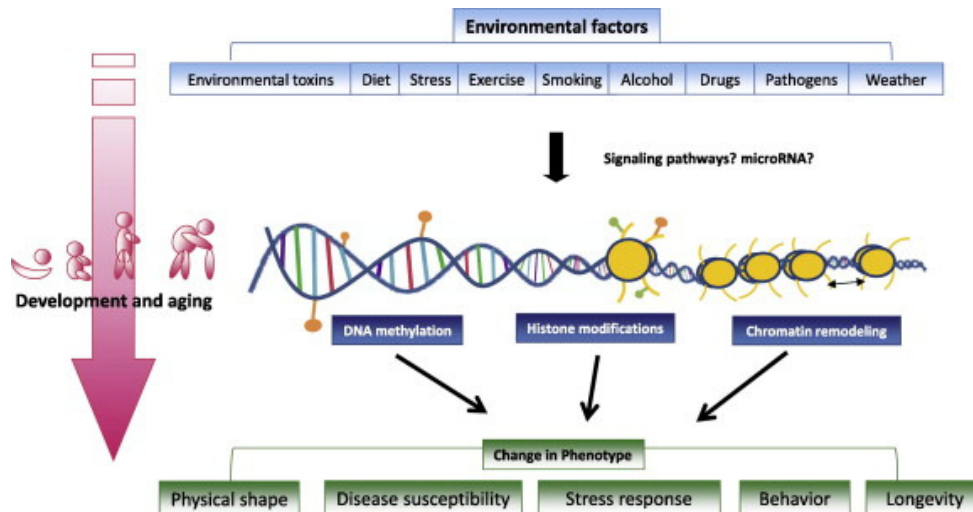
Om weerstand te bieden aan weefseldestructie, is het ook van belang dat de parodontale weefselintegriteit zo goed mogelijk bewaard blijft. Nutriënten kunnen zowel een invloed uitoefenen op de collageenvezels als op het alveolaire bot. Zo is er voldoende vitamine C nodig voor een goed verloop van de collageensynthese (Schifferle 2009). Om alveolaire botmassa te behouden is de inname van voldoende calcium en vitamine D via het dieet van groot belang (Palacios et al. 2009). Als er zich te weinig calcium in het bloed bevindt, ontstaat er een inadequate calcificatie van beenweefsels en daalt de botmineraaldensiteit (Schifferle 2009).

1.3 Epigenetica

Epigenetica wordt beschreven als de erfelijke en reversibele veranderingen in genexpressie die niet veroorzaakt worden door veranderingen in DNA sequentie. Door omgevingsfactoren vinden er chemische modificaties van DNA en de geassocieerde proteïnen plaats, waardoor genen selectief geactiveerd of geïnactiveerd worden, wat hun expressie beïnvloedt (Gomez et al. 2009).

De meest voorkomende epigenetische processen zijn DNA methylering, histon modificatie en chromatine remodeling (Tammen et al. 2012). In figuur 7 wordt het epigenetische proces mooi weergegeven.

De epigenetische mechanismen kunnen dus de link vormen tussen omgevingsfactoren en fenotypische veranderingen en zo een invloed uitoefenen op vatbaarheid voor ziekten, stressrespons en metabolisme (Tammen et al. 2012).



Figuur 7. Epigenetica (Tammen et al. 2012).

Voor parodontitis zou hyper- en hypomethylatie in cytokinegenen van belang kunnen zijn in de ontwikkeling van de ziekte. In de ontstoken parodontale weefsels bevindt zich immers een complex netwerk van pro- en anti-inflammatoire cytokines, bv. IL-1 β , IL-1 α , TNF- α , IL-6, IL-10 en IL-4. In weefsels van patiënten met parodontitis zien we dat het IL-6 gen gehypomethyleerd is, wat voor overexpressie van dit cytokine zorgt (Gomez et al. 2009).

Er bestaat evidentie dat voeding het epigenoom kan veranderen en dat deze modificaties betrokken kunnen zijn in het verschil in risico op verschillende ziekten. Voorbeelden van nutriënten die epigenetische effecten kunnen hebben zijn de vitamines B6, B12 en foliumzuur, de aminozuren methionine, cysteine, serine en glycine, epigallocatechin-3-gallaat (polyfenol in groene thee) en selenium (Burdge et al. 2012). Er zijn voornamelijk studies uitgevoerd op kankercellen. Specifieke voorbeelden van nutriënten met een epigenetisch effect in het parodontium kunnen we nog niet geven.

In de toekomst zou modificatie van het epigenoom d.m.v. aangepaste voeding wel eens van betekenis kunnen zijn voor preventie van ziekten en in therapie, ook in het geval van parodontitis (Gomez et al. 2009, Tammen et al. 2012).

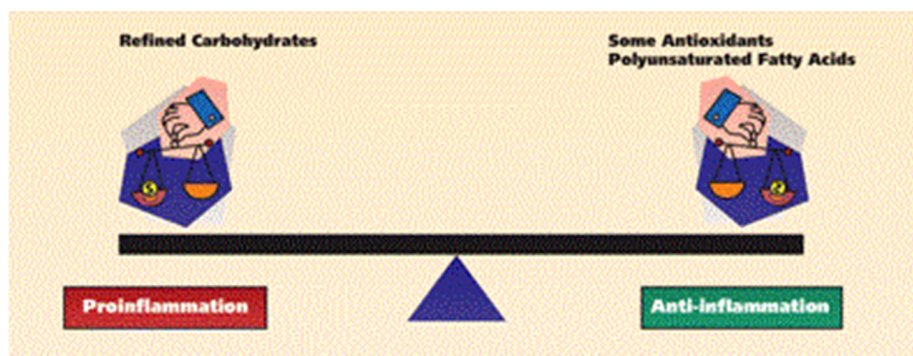
Zoals we reeds vermeldden, weten we dat dit hoofdstuk over de pathogenese van parodontitis absoluut niet volledig is. We hopen daarentegen wel dat er reeds meer duidelijkheid is over hoe bepaalde nutriënten mogelijk een rol zouden kunnen spelen in parodontale gezondheid.

2. DE NUTRIËNTEN: VITAMINE C, ANDERE ANTIOXIDANTEN EN VETZUREN

Voedsel dat we tot ons nemen, bestaat uit verschillende voedingsstoffen of nutriënten. Dit zijn moleculen die door ons lichaam vanuit de voeding worden opgenomen en dienen om ons metabolisme in stand te houden. Ze worden gebruikt als bouwstenen om weefsels te doen groeien of te herstellen, ze reguleren lichaamsprocessen en worden omgezet tot energie (Schuit 2000).

Nutriënten kunnen ingedeeld worden in macro- en micronutriënten. De eerste zijn koolhydraten, proteïnen en vetten, die dagelijks in grote hoeveelheden (grammen) door de mens moeten worden ingenomen omdat ze gebruikt worden als grondstoffen voor energie. Met micronutriënten bedoelt men vitamines en mineralen. Deze zijn in kleinere hoeveelheden (micro- tot milligrammen) nodig en dienen om het metabolisme te ondersteunen (Schifferle 2009).

Een evenwichtige voeding is essentieel voor het behouden van een goede algemene gezondheid, inclusief de mondgezondheid (Kaye 2012). Voeding kan zowel lokale als systemische effecten hebben in het lichaam. In de mondholte is het lokale effect van suikerrijke voedingsmiddelen op de tanden, met als gevolg de ontwikkeling en progressie van cariës, goed gekend (Schifferle 2009, Martens et al. 2009). De rol van voeding in de progressie van parodontitis is minder goed algemeen geweten (Schifferle 2009). Er zijn echter voedingsmiddelen die pro-inflammatoir zijn (geraffineerde suikers) en voedingsmiddelen die anti-inflammatoir werken (bepaalde antioxidanten en meervoudig onverzadigde vetzuren). Deze nutriënten zouden dus wel via systemische weg een invloed kunnen uitoefenen op de parodontale gezondheid. Dit wordt mooi weergegeven in figuur 8 (Chapple 2009).



Figuur 8. Balans tussen pro- en anti-inflammatoire nutriënten (Chapple 2009).

Om te weten op welke manier voedingsbestanddelen een invloed kunnen uitoefenen op parodontale gezondheid, moeten de pathogenese van parodontitis en de fysiologische functies van de verschillende nutriënten (lokaal & systemisch) gekend zijn. De pathogenese van parodontitis werd in het vorige hoofdstuk besproken. In dit hoofdstuk worden de nutriënten van onze interesse behandeld. De biochemie, de functies, de voedingsbronnen en de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid komen aan bod. Als de nutriënten belang kunnen hebben voor de parodontale gezondheid, wordt dit vermeld.

2.1 Vitamine C

Vitamine C is een wateroplosbaar vitamine (Waelkens 2007). Het komt voor in twee vormen, nl. L-ascorbinezuur en L-dehydroascorbinezuur. Het vitamine kan in de lever van de meeste zoogdieren gesynthetiseerd worden vanuit glucose. Voor de mens is het echter een essentieel nutriënt, aangezien L-gulonolactone oxidase, het biosynthetisch enzym dat instaat voor de omzetting van L-gulonolactone naar L-ascorbinezuur, ontbreekt (Padayatty et al. 2003). Het enzym ontbreekt door een mutatie in het gen dat voor het enzym codeert (Delanghe et al. 2011). Deze mutatie is evolutief vrij laat opgetreden (enkel bij de primaten en de cavia) en dit zou een verband kunnen houden met de hoge dagelijkse nood aan vitamine C voor de mens (Waelkens 2007).

2.1.1 Bronnen van vitamine C

We zijn dus afhankelijk van onze voeding voor voldoende inname van vitamine C.

De voornaamste bronnen van vitamine C zijn verse groenten en fruit, vnl. broccoli, paprika, citrusvruchten, aardbeien, kiwi, kool en sla (Rickman et al. 2007). In 100 g kiwi zit bijvoorbeeld 105 mg vitamine C (Bursal et al. 2011). De juiste vitamine C-inhoud van alle andere voedingsmiddelen weergeven, zou ons te ver leiden. Deze kan echter geraadpleegd worden in het boek van Frans M. de Jong, waarin hij de vitamine inhoud van meer dan 1000 voedingsmiddelen neerschrijft (2010).

De stabiliteit van vitamine C in voedingsmiddelen is echter delicaat en wordt snel beïnvloed door warmte, zuurstof, zuurtegraad en metaalionen, waardoor vitamine C geoxideerd wordt. Zo vermindert de vitamine C inhoud van voeding met 40 à 60 % bij koken. Bij invriezen blijft de vitamine C inhoud goed bewaard. Als voedingsmiddelen onbevoren bewaard worden, verliezen ze ook veel vitamine C. Voor een optimale vitamine C inhoud moet dus de bewaartijd minimaal zijn en de voedingsmiddelen moeten vers of gestoomd (minimale blootstelling aan lucht en hitte) gegeten worden.

Naast natuurlijke bronnen van vitamine C bestaan er ook synthetische bronnen, in de vorm van supplementen. Deze bieden gelijkaardige voordelen na inname en de stabiliteit van het vitamine wordt niet bedreigd (Schlueter et al. 2010).

2.1.2 Absorptie en distributie van vitamine C

Onze voeding bevat zowel ascorbinezuur als dehydroascorbinezuur (Du et al. 2012).

Na inname via de mond wordt vitamine C geabsorbeerd uit het gastro-intestinaal stelsel (Waelkens 2007). Absorptie gebeurt ter hoogte van de enterocyten van de dunne darm. Ascorbinezuur wordt geabsorbeerd door Na⁺-afhankelijke vitamine C transporters (SVCTs, nl. SVCT1 en SVCT2), dehydroascorbinezuur wordt opgenomen via Na⁺ onafhankelijke gefaciliteerde glucose transporters (GLUTs, nl. GLUT1, GLUT3 en GLUT4) (Du et al. 2012).

De absorptie-efficiëntie van vitamine C hangt af van de ingenomen dosis. Bij een lage dosis kan de absorptie bijna 100 % bedragen, terwijl bij hogere dosissen de absorptie afneemt, bijvoorbeeld 16 % bij een dosis van 12 gram (Schlueter et al. 2010). De concentratie vitamine C in het plasma volgt een sigmoïdale curve in functie van de dosis (Levine et al. 1996): er bevindt zich een steile helling tussen inname van 30 mg/dag en 100 mg/dag. Bij een dosis van 100 mg worden de weefsels verzadigd (Schlueter et al. 2010). Bij een dosis vanaf 200 mg/dag bereikt de concentratie in het plasma een plateau, nl. 68-107 µM (Kaye 2012).

In gezonde personen bedraagt het plasmaniveau ongeveer 30-60 μM . Bij rokers is dit niveau lager, gedeeltelijk door verminderde vitamine C consumptie maar ook door verminderde opname en verhoogde afbraak (Chapple & Matthews 2007).

De plasmaconcentratie vitamine C geeft recente inname weer, ze zijn geen weerspiegeling van de reserves in het lichaam (Kaye 2012). Gemiddeld bedraagt dit reserve 1 à 2 gram (Schifferle 2009).

Vitamine C circuleert in het plasma en is beschikbaar als reductans in bloed en interstitiële vloeistoffen. Vanuit het plasma wordt vitamine C richting de weefsels getransporteerd. Dit kan ofwel direct doordat ascorbinezuur naar de binnenkant van de cel wordt getransporteerd (d.m.v. SVCTs), ofwel indirect doordat dehydroascorbinezuur naar de binnenkant van de cel wordt getransporteerd (d.m.v. GLUTs) en dan intracellulair gerecycleerd wordt tot ascorbinezuur. De laatste mogelijkheid is de belangrijkste bron van intracellulair vitamine C (Schlueter et al. 2010).

De intracellulaire omzetting van dehydroascorbinezuur tot ascorbinezuur is de drijvende factor voor opname van dehydroascorbinezuur door de cel (Linster et al. 2006).

Vitamine C bevindt zich in alle weefsels, maar vooral in de endocriene klieren. De intracellulaire concentratie vitamine C is hoger dan de concentratie in extracellulaire vloeistoffen (Du et al. 2012). In tabel 2 worden de vitamine C concentraties van voor het parodontium relevante weefsels en vloeistoffen weergegeven. Zoals we uit de tabel kunnen afleiden, is de concentratie vitamine C in de gingivale crevculaire vloeistof ongeveer vier keer hoger dan de concentratie in plasma. Dit is ook wat Meyle & Kapitzka vonden in hun studie waar ze stalen crevculaire vloeistof en plasma namen van 21 parodontaal gezonde vrijwilligers (1990).

Tabel 2. Vitamine C concentratie in verschillende weefsels en vloeistoffen

Weefsel/vloeistof	Vitamine C concentratie (mM)
Plasma	0,03 à 0,06
Speeksel	0,04 à 0,05
Gingivale crevculaire vloeistof	ca. 0,18
Neutrofiel	1,2

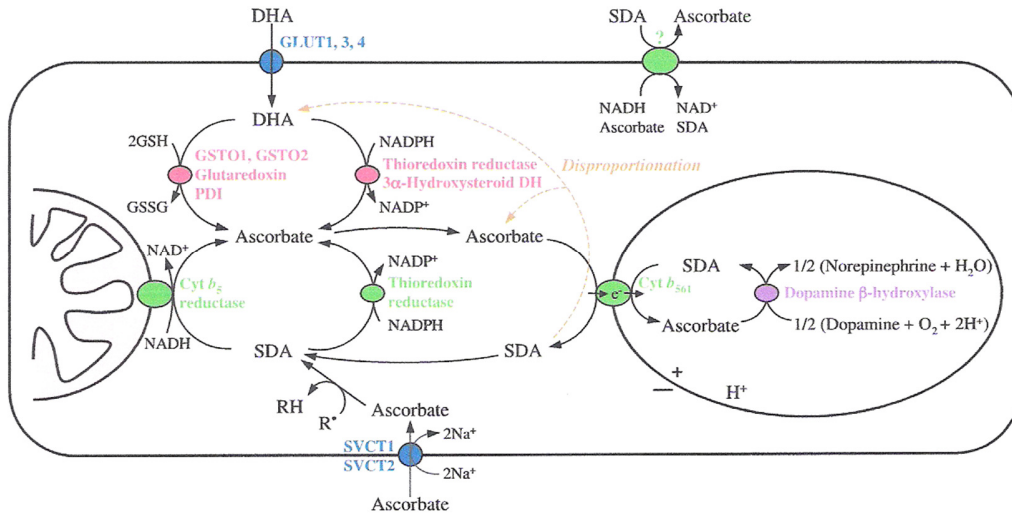
(Du et al. 2012)

Bij het uitvoeren van zijn functies (zie verder), wordt ascorbinezuur geoxideerd tot semi-dehydroascorbinezuur en verder tot dehydroascorbinezuur. Vanuit deze twee moleculen is via verschillende enzymatische en non-enzymatische wegen recyclage van ascorbinezuur mogelijk, zoals te zien is in figuur 9 (Linster et al. 2006, Du et al. 2012). Deze recyclage gebeurt echter slechts gedeeltelijk. Er wordt namelijk ook een deel van het dehydroascorbinezuur afgebroken.

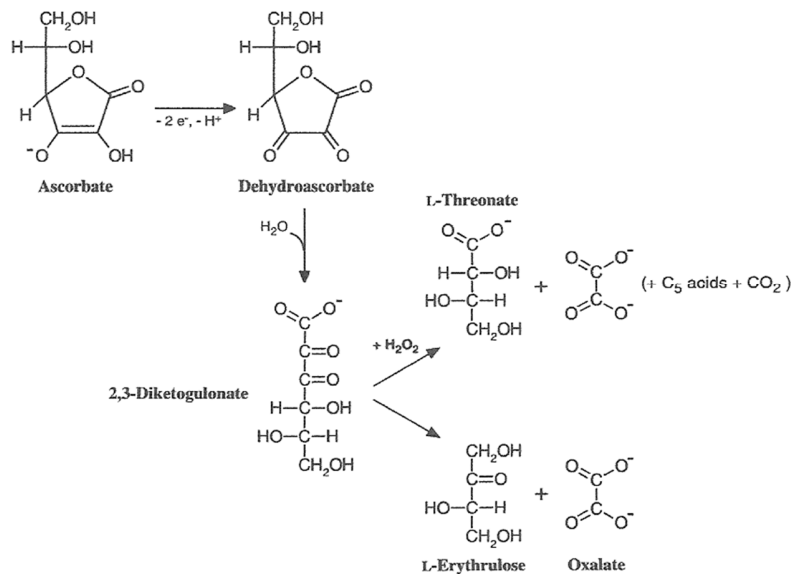
Afbraak van vitamine C wordt in de mens geïnitieerd door de hydrolyse van dehydroascorbinezuur tot 2,3-diketo-L-gulonate, dat spontaan wordt afgebroken tot CO_2 , oxalaat en L-erythrose (Linster et al. 2006). Dit is te zien in figuur 10.

Het plasmaniveau vitamine C wordt strikt geregeld en daarbij spelen de nieren een belangrijke rol. Opgenomen vitamine C wordt immers in het organisme vastgehouden als er nood aan is, nl. door reabsorptie in de renale tubuli. Als de plasmawaarden ca. 0,8 mg/100ml overschrijden, bereikt het transportmechanisme zijn maximale snelheid en wordt een grote hoeveelheid vitamine C ongewijzigd verwijderd langs de urine (Waelkens 2007).

Excretieproducten van vitamine C zijn dus ascorbinezuur, dehydroascorbinezuur en oxalaat (Schlueter et al. 2010).



Figuur 9. Recyclage van vitamine C (Linster et al. 2006).



Figuur 10. Afbraak van vitamine C (Linster et al. 2006).

2.1.3 Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid vitamine C

Bij te weinig inname van het vitamine via de voeding kan er een tekort aan vitamine C in het plasma ontstaan, dat zich manifesteert in verschillende klinische symptomen (Padayatty et al. 2003). Men spreekt van vitamine C depletie bij een plasmaconcentratie lager dan 28 $\mu\text{mol/liter}$ en van vitamine C-deficiëntie vanaf een plasmaconcentratie lager dan 11,4 $\mu\text{mol/liter}$. Bij depletie horen aspecifieke symptomen zoals zwakte, vermoeidheid, tekort aan energie, gewichtsverlies, lichtgeraaktheid,

smaakverlies en vage spierpijnen (Johnston et al. 1998, Smith et al. 2011). Extreme vormen van vitamine C-deficiëntie leiden tot scheurbuik. Deze ziekte kenmerkt zich door defecte collageensynthese, zwak bindweefsel, bloedingen en necrose van diverse weefsels (Schuit 2011). Symptomen zijn spier- en gewrichtspijnen, hemartrosen, petechiën, ecchymose, hematomen, bloeding van tandvlees en tandverlies (Smith et al. 2011). Scheurbuik komt tegenwoordig vooral in historische context voor (Johnston et al. 1998), nl. in de 16^e en 17^e eeuw op de intercontinentale zeereizen (Schuit 2000). Toch komt vitamine C-deficiëntie heden ten dagen nog steeds voor in de westerse wereld, ondanks het feit dat er gedurende heel het jaar toegang is tot vers voedsel. Het zijn dan vooral oudere mensen, alcoholverslaafden, rokers, mentaal zieke mensen en mensen met een lagere socio-economische status die getroffen worden (Smith et al. 2011).

De aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (ADH) vitamine C werd in het verleden gebaseerd op de hoeveelheid die nodig is om deficiëntiesymptomen te voorkomen (Frei et al. 2012). Deze ADH bedraagt 75 mg voor vrouwen en 90 mg voor mannen. Rokers zouden 35 mg vitamine C extra moeten innemen om de oxidatieve effecten van roken tegen te gaan (Schifferle 2009). Er is echter evidentie, afkomstig van metabole, farmacokinetische en epidemiologische studies, dat een hogere inname van vitamine C kan bijdragen tot de preventie van chronische ziekten. Een dagelijkse dosis van 200 mg wordt aanbevolen. Bij deze dosis is de biologische beschikbaarheid immers 100 % en is er geen risico op neveneffecten (Frei et al. 2012).

Bij inname van hogere dosissen daalt de biologische beschikbaarheid van vitamine C (Levine et al. 1996, Schlueter et al. 2010). Veilige dosissen vitamine C zijn lager dan 1000 mg/dag. Boven die grens stijgt het risico op symptomen van vitamine C toxiciteit (Levine et al. 1996). Deze symptomen zijn bijvoorbeeld osmotische diarree en het ontstaan van nierstenen (Waelkens 2007). Voorbeelden van vitamine C toxiciteit zijn echter zeldzaam, meestal komen ze voor bij mensen met een onderliggende ziekte. Gezonde personen verdragen meerdere grammen vitamine C per dag (Bates 1997).

2.1.4 Functies van vitamine C

De uitgebreidheid van de symptomen van een vitamine C tekort wijst op een groot scala aan biologische functies, die allemaal kunnen toegewezen worden aan het feit dat vitamine C zich gedraagt als een elektrondonor (Du et al. 2012). Bij het uitvoeren van zijn functies wordt ascorbinezuur geoxideerd tot dehydroascorbinezuur (Rodrigo et al. 2007). De belangrijkste functies van vitamine C worden hier onder toelicht.

2.1.4.1 Vitamine C als co-enzym

Vitamine C speelt een rol als elektrondonor voor verschillende Cu^+ -afhankelijke mono-oxygenase en Fe^{2+} -afhankelijke dioxygenase enzymen (Linster et al. 2006, Frei et al. 2012). Door het afgeven van een elektron zorgt het vitamine ervoor dat bv. ijzer in de gereduceerde Fe^{2+} vorm blijft wat belangrijk is voor de functie van deze enzymen (Du et al. 2012). Vitamine C fungeert dus als cofactor voor deze enzymen (Padayatty et al. 2003). In tabel 3 worden de belangrijkste enzymen en hun functie op een rijtje gezet.

Tabel 3. Functies van vitamine C als co-enzym

Vitamine C als cofactor voor	Functie
prolyl-3-hydroxylase prolyl-4-hydroxylase lysyl hydroxylase	Rol in collageensynthese, nl. hydroxylatie van proline en lysine in de collageenmolecule waardoor de triple helix wordt gevormd.
dopamine beta hydroxylase	Omzetting van dopamine tot noradrenaline, een hormoon en neurotransmitter.
4-hydroxyphenylpyruvaat dioxygenase	Rol in de afbraak van het aminozuur tyrosine tot acetaat en fumarate.
HIF prolyl- en asparaginyl hydroxylase	Hydroxylatie van hypoxia-Inducible Factor, een transcriptiefactor die meer dan 60 genproducten reguleert en dus vele celfuncties beïnvloedt, o.a. angiogenese, glucose opname, glycolyse en ijzer homeostase.
peptidylglycine alpha-amidatin mono-oxygenase	Amidering van peptidehormonen, zodat hun stabiliteit verhoogt.
ε-N-trimethyl-L-lysine hydroxylase γ-butyrobetaine hydroxylase	Rol in de synthese van carnitine, dat volgende functies heeft: - transport van vetzuren richting mitochondriale matrix zodat ze kunnen gebruikt worden voor de energiesynthese - antioxidant

(Schlueter et al. 2010, Frei et al. 2012, Du et al. 2012)

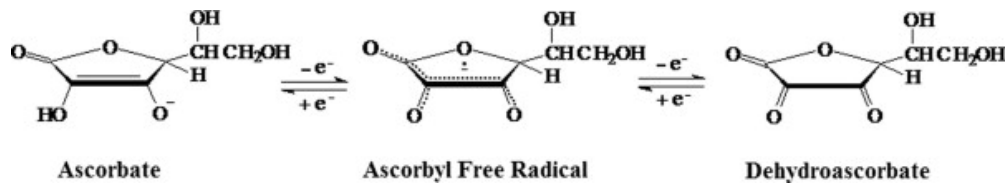
Collageen is een belangrijke component van het parodontium. Er moet voldoende vitamine C in het lichaam aanwezig zijn om collageenmaturatie te laten plaatsvinden (Schifferle 2009).

Fibroblasten in het parodontaal ligament reageren op vitamine C met een stijging van collageen en collagenase-1 productie, wat voor een hogere matrix-turnover van het parodontaal ligament zorgt. Een optimale turnover is zeer belangrijk in een actief remodelerend weefsel als het parodontaal ligament (Shiga et al. 2003, Hayami et al. 2007). Dit kan een rol van vitamine C in de pathogenese van parodontitis betekenen.

2.1.4.2 Vitamine C als antioxidant

De mogelijkheid van ascorbinezuur om één of twee elektronen af te geven, maken van vitamine C een goede reductor en antioxidant (Du et al. 2012). Zoals in de reactie hier onder te zien is (figuur 11), worden achtereenvolgens twee elektronen afgegeven. Na afgifte van het eerste elektron ontstaat het ascorbyl radicaal of semi-dehydroascorbinezuur. Als nog een elektron afgegeven wordt, ontstaat dehydroascorbinezuur. Deze twee moleculen zijn vrije radicalen die in vergelijking met andere vrije radicalen relatief weinig reactief zijn en dus niet zo schadelijk. Bovendien zijn ze recycleerbaar tot ascorbinezuur (Linster et al. 2006).

De activiteiten van vitamine C als antioxidant worden weergegeven in tabel 4.



Figuur 11. De oxidatie van vitamine C (Corti et al. 2010).

Tabel 4. Functies van vitamine C als antioxidant
'Scavenging' functie: reactie met vrije radicalen (bv. peroxy, superoxide, perhydroxyl, hydroxyl) en reactieve zuurstofmetabolieten (ROS, bv. hypochloorzuur, singlet zuurstof) → Beëindiging radicalen-kettingreacties → Preventie van schade aan eiwitten, vetten en DNA-moleculen = Antioxidantfunctie in waterig milieu
Recyclage van α -tocopherol (actieve vorm van het vetoplosbare vitamine E) vanuit zijn radicaal → Preventie van lipideperoxidatie van celmembranen, mitochondria en endoplasmatisch reticulum → Behoud celintegriteit = Antioxidantfunctie in vetachtig milieu
Vermindering van pro-inflammatoire genexpressie door effect op nuclear factor-KB transcriptiefactor

(Chapple & Matthews 2007, Schlueter et al. 2010)

Vitamine C beschermt de gastheerweefsels door de producten die door neutrofielen worden geproduceerd tijdens de fagocytose, te neutraliseren (Enwonwu 1995). Het vermijdt dat vetten, eiwitten en DNA worden geoxideerd en zo beschermt vitamine C hun structuur en functie (Rodrigo et al. 2007). Vitamine C kan dus oxidatieve stress voorkomen, wat betekent dat een belangrijke factor in het veroorzaken van parodontale weefselschade wegvalt.

2.1.4.3 Invloed van vitamine C op immuunsysteem en inflammatoire respons

Neutrofielen bevatten gemiddeld 1,2 mM vitamine C (Du et al. 2012). Het vitamine is van betekenis voor de neutrofielen doordat het de chemotaxis bevordert, de destructie van micro-organismen vergemakelijkt en de integriteit van de neutrofiel kan bewaren door bevordering van de assemblage van cellulaire microtubuli (Enwonwu 1995, Kuzmanova et al. 2012). Neutrofielen zijn de belangrijkste cellen in de eerstelijnsverdediging van het parodontium (Scott et al. 2012), dus door bevordering van hun functie kan vitamine C van belang zijn voor de parodontale gezondheid.

Vitamine C zorgt ook voor detoxificatie van histamine (Enwonwu 1995). Een teveel aan histamine wordt gezien tijdens chronische stress, ontsteking of allergie. Histamine zorgt dan voor prikkeling van de ademhalingswegen en vermindering van de neutrofiel chemotaxis. Vitamine C gaat deze negatieve gevolgen van de overmaat histamine tegen door het vernietigen van de imidole ring van het molecule. Zo kan vitamine C bijdragen tot de adequaatheid van de immunreactie (Schlueter et al. 2010).

In bepaalde omstandigheden kan vitamine C zich in vivo ook als pro-oxidant gedragen. In de aanwezigheid van katalytische metaalionen kan vitamine C ervoor zorgen dat via de Fenton-reactie

het schadelijke $^{\circ}\text{OH}$ radicaal wordt gevormd. In vivo is de hoeveelheid vrije katalytische metaalionen echter beperkt doordat ze efficiënt worden gebonden aan eiwitten zoals transferrine en ferritine (Du et al. 2012, Gülçin et al. 2012).

2.2 Antioxidanten

Antioxidanten worden door Sies et al. gedefinieerd als *'substanties die, als ze in lage concentraties aanwezig zijn in vergelijking met die van een oxideerbaar substraat, significant de oxidatie van dit substraat vertragen of inhiberen'* (1993). Dit is echter een zeer enge definitie: antioxidant zijn in vivo in staat tot een hele reeks biologische activiteiten die meer inhouden dan enkel reactie met vrije radicalen (Chapple & Matthews 2007).

Antioxidanten kunnen worden ingedeeld volgens verschillende methoden, o.a. volgens hun oorsprong (exogeen vanuit de voeding of endogeen) of volgens hun werkingsmechanisme (Chapple et al. 2012).

Zoals in het vorige hoofdstuk over de pathogenese van parodontitis reeds werd vermeld, is oxidatieve stress een belangrijke oorzaak van parodontale weefseldestructie bij parodontitis (Pavel et al. 2010). Antioxidanten gaan pro-inflammatoire mechanismen tegen door modulatie van oxidatieve stress. Dit kan op één of meer van de mechanismen die hier onder worden weergegeven (Chapple 2009, Chapple et al. 2012):

- Directe inactivatie van ROS en dus vermijden schade aan vetten, proteïnen en DNA
- Downregulatie van transcriptiefactoren van pro-inflammatoire genen, bv. NF-KB, AP-1
- Upregulatie van transcriptiefactoren van anti-inflammatoire genen, bv. nuclear eythroid 2p45 related factor
- Stijging van de insulinereactiviteit en dus tegengaan effecten van hoge weefsel- en bloedglucose

De belangrijkste vertegenwoordigers van voedingsantioxidanten zijn vitamine C, tocoferolen (vitamine E), carotenoïden (vitamine A) en flavonoïden (Gülçin et al. 2012).

Naast de functie van oxidatieve stressmodulatie, hebben de meeste antioxidant nutriënten nog andere functies. Deze worden hier onder per nutriënt besproken, net als de bronnen en de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid.

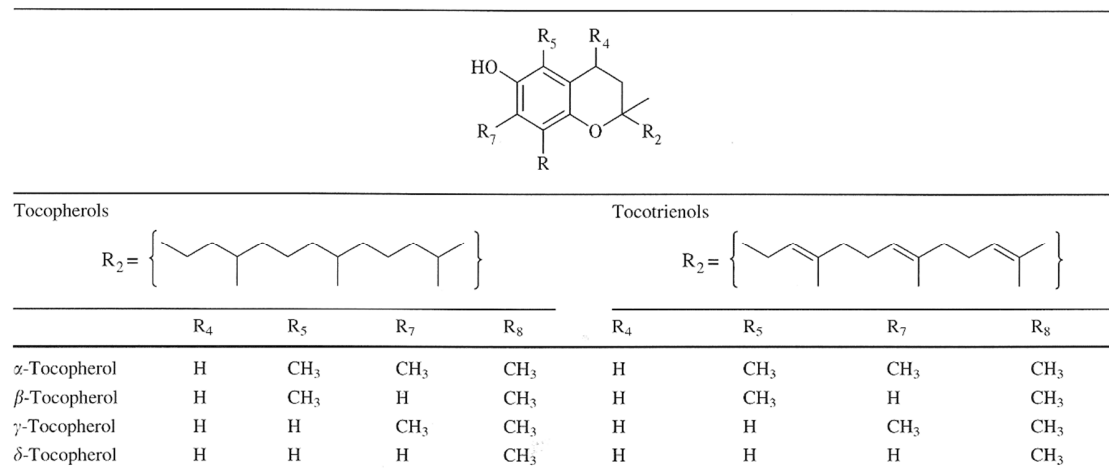
2.2.1 VITAMINE C

Voor meer informatie i.v.m. vitamine C verwijzen we naar de vorige bladzijden, waar dit nutriënt reeds werd besproken.

2.2.2 VITAMINE E

Vitamine E is een vetoplosbaar vitamine (Chapple Matthews 2007). In feite is het een verzamelnaam voor acht natuurlijk voorkomende verbindingen met chemisch gelijkaardige structuur. Ze kunnen worden ingedeeld als tocoferolen en tocotriënolen en elke klasse kan nog eens ingedeeld worden in vier isomeren (Gülçin et al. 2012). Zoals te zien is in figuur 12, hebben tocoferolen verzadigde zijketens

en tocotriënolen onverzadigde zijketens. Vitamine E is een essentieel nutriënt voor de mens, het wordt enkel door planten gesynthetiseerd (Groff et al. 1995).



Figuur 12. Classificatie van tocoferolen en tocotriënolen (Gülçin et al. 2012).

2.2.2.1 Bronnen van vitamine E

Vitamine E is aanwezig in bijna alle voedingsmiddelen. De voedingsbronnen met de hoogste concentraties vitamine E zijn plantaardige oliën, noten en zaden (Gülçin et al. 2012). Ook groene bladgroenten, bv. broccoli en spinazie, bevatten vitamine E (<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/002406.htm>, 16/03/2013). Aan sommige voedingsmiddelen wordt vitamine E toegevoegd (bv. ontbijtgranen, margarine) en het vitamine is ook beschikbaar als voedingssupplement (Traber et al. 2006).

2.2.2.2 Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid vitamine E

De ADH voor vitamine E bedraagt 15 mg/dag voor volwassen mannen en 12 mg/dag voor volwassen vrouwen (Kaye 2012). Met vitamine E bedoelt men hier RRR-α-tocopherol (de enige vorm die natuurlijk in voedingsmiddelen voorkomt) en de 2R-stereoisomerische vormen van α-tocopherol die toegevoegd aan nutriënten en in supplementen voorkomen (National Academy of Sciences, 2000). Normale serumniveaus bevinden zich tussen 12 en 46 µmol/liter (Kaye 2012).

Vitamine E-deficiëntie is zeer zeldzaam maar kan voorkomen bij ernstige stoornissen in de absorptie, bv. bij mensen die leiden aan vetmalabsorptie. Symptomen zijn dan bijvoorbeeld perifere neuropathie, retinopathie, verstoring van de immuunrespons en evenwichtsstoornissen.

Vitamine E toxiciteit is eveneens uiterst zeldzaam. De overmaat vitamine E wordt geëlimineerd, vnl. via de feces. Toch kan een overdosis vitamine E interfereren met de bloedstolling en daarom werd een maximale dosis vastgelegd. De maximaal veilige dosis vitamine E bedraagt 1000 mg/dag voor volwassen mannen en vrouwen (<http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional/#h3>, 16/03/2013).

2.2.2.3 Vitamine E als antioxidant

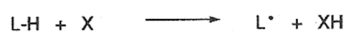
De primaire rol van vitamine E is te functioneren als antioxidant. Het vitamine wordt ingebouwd in celmembranen, waar het vrije radicalen helpt te vangen en zo de vetzuren die zich in de lipidebilayer bevinden, kan beschermen (Schifferle 2009).

De antioxidant capaciteit van vitamine E kan worden toegeschreven aan de hydroxylgroep (OH) die een waterstofatoom kan afgeven en zo vrije radicalen en ROS kan reduceren (Battino et al. 1999). De in vitro-antioxidant capaciteit hangt af van het substitutiepatroon van de methylgroepen (CH₃) op de aromatische ring (Schneider et al. 2005). De hydrofobe zijketen op de aromatische ring zorgt ervoor dat vitamine E kan penetreren in biologische membranen (Gülçin et al. 2012).

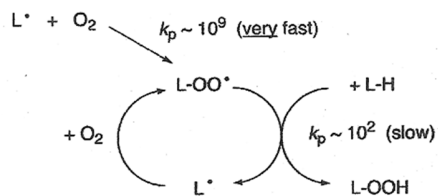
Alle tocoferolen en tocotriënolen bezitten antioxidant activiteit, maar α -tocoferol is chemisch en biologisch de meest actieve vorm (Schneider et al. 2005). Meestal worden α -tocoferol en vitamine E als synoniemen gebruikt (Rodrigo et al. 2007).

Vitamine E zorgt voor bescherming van biologische membranen tegen schade door lipideperoxidatie (Chapple & Matthews 2007). Om dit proces beter te begrijpen, worden de drie stappen van lipideperoxidatie weergegeven in figuur 13. Vitamine E is in staat tot reactie met peroxyradicalen in vetzuren en kan zo voor terminatie van de kettingreactie zorgen (Schneider et al. 2005).

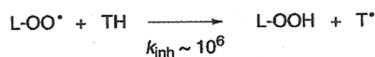
(A) Initiation (hydrogen abstraction):



(B) Propagation (autoxidation chain reaction):



(C) Termination (antioxidant reactions):



Figuur 13 . Lipideperoxidatie (Schneider et al. 2005).

$L-H$ = vetzuur, L^{\bullet} = vetzuurradicaal, $L-OO^{\bullet}$ = vetzuur peroxy radical, TH = α -tocoferol

(A): De initiële H-abstractie van het vetzuur door bv. superoxide.

(B): Reactie tussen L^{\bullet} en O_2 (zeer snel). Daarna H-abstractie van een ander vetzuur door het peroxyradicaal (=eigenlijke propagatiereactie, traag).

(C): Terminatie door TH: snelle reactie met peroxyradicaal, voor dit in staat is tot het uitvoeren van andere reacties.

Als vitamine E geoxideerd wordt, ontstaat het vitamine E (tocoferoxyl) radicaal, wat een relatief stabiel radicaal is. Bovendien kan het door andere antioxidanten gerecycleerd worden tot vitamine E. Hiervoor is co-enzyme Q10 het meest effectief in vetachtig milieu en vitamine C in waterig milieu (Chapple & Matthews 2007).

Als antioxidant kan vitamine E dus voordelen hebben in de bescherming van het parodontale weefsel tegen aanvallen van ROS. Spijtig genoeg is de efficaciteit van vitamine E als antioxidant vrij beperkt, door de beperkte mobiliteit in celmembranen en door het feit dat vitamine E niet wateroplosbaar is. De meeste ROS worden immers gevormd in waterig milieu (Chapple & Matthews 2007).

2.2.2.4 Andere functies van vitamine E

Naast zijn antioxiderende functie kan vitamine E ook zorgen voor regulatie van genexpressie en modificatie van enzymatische activiteit bv. van proteïne kinase C (PKC), NADPH-oxidase en COX-2 (Schneider et al. 2005, Rodrigo et al. 2007). Zo kan vitamine E anti-inflammatoir werken en een voordelig effect uitoefenen op de parodontale inflammatie (Chapple & Matthews 2007). De belangrijkste acties worden weergegeven in tabel 5.

Vermindering vrijzetting ROS door monocyten
Inhibitie vrijzetting pro-inflammatoire cytokines zoals IL-1, IL-6, IL-8 door monocyten en macrofagen
Preventie van upregulatie van adhesiemoleculen, bv. VCAM-1 en ICAM-1
Vermindering IFN- γ productie door T-cellen

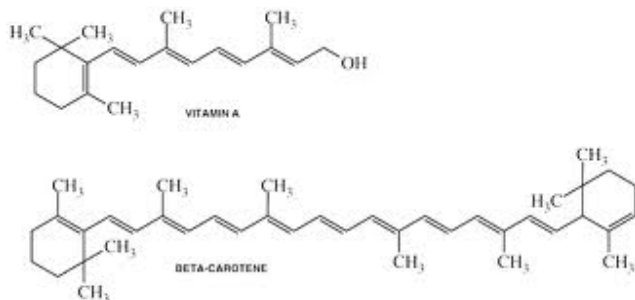
(Chapple & Matthews 2007)

Vitamine E kan zich ook gedragen als pro-oxidant. Het zorgt namelijk voor de oxidatie van low density lipoproteïne (LDL) via het fenomeen TMP (tocoferol-mediated peroxidation). In dit fenomeen gedraagt α -tocoferol zich niet als antioxidant dat de lipideperoxidatie kettingreactie doorbreekt. Integendeel, het vitamine zorgt voor vorming van een peroxyradicaal in het LDL-partikel en zo kan een nieuwe kettingreactie starten. TMP komt niet voor in de normale waterige fase dus heeft geen invloed op de functie van vitamine E op het parodontium (Schneider et al. 2005).

Sommige onderzoeken suggereren dat vitamine E de synthese van collageen en wondheling kan remmen (Ehrlich et al. 1972). Dit kan negatieve gevolgen hebben op de regeneratie van de parodontale aanhechting. Het gebruik van een hoge dosis vitamine E is bij patiënten met parodontitis dus niet verstandig (Pavel et al. 2010).

2.2.3 VITAMINE A (CAROTENOÏDEN)

De term vitamine A wordt gebruikt voor een verzameling vetoplosbare chemische verbindingen die qua structuur en biologische activiteit lijken op retinol, waarvan de structuurformule wordt weergegeven in figuur 14. Vaak worden daarmee ook de precursoren van vitamine A bedoeld, nl. de carotenoïden en dan vnl. β -caroteen (Groff et al. 1995). Van de honderden (> 600) verschillende carotenoïden die aanwezig zijn in de natuur, komen er ongeveer 40 voor in een normaal menselijk dieet (Paiva et al. 1999). De carotenoïden die het meest voorkomen in de voeding zijn α -caroteen, β -caroteen, lycopene, cryptoxanthine en luteïne (Kaye 2012). Carotenoïden en vitamine A zijn essentiële nutriënten voor de mens, ze worden de novo gesynthetiseerd in planten. Het zijn natuurlijke pigmenten die zorgen voor de kleur van groenten en fruit (Gülçin et al. 2012).



Figuur 14. Structuurformule van vitamine A en β -caroteen.

2.2.3.1 Bronnen van vitamine A

Vitamine A komt voornamelijk voor in voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong, zoals visolie, volle melk, boter en lever. Deze voedingsmiddelen bevatten veel verzadigde vetzuren, die niet gezond zijn (<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/002400.htm>, 16/03/2013). De carotenoïden, die in het lichaam tot vitamine A kunnen omgezet worden, komen voor in groenten en fruit die oranje of geel van kleur zijn, bv. abrikozen, roze pomelmoes, wortelen en pompoen. Ook groene groenten, bv. broccoli en spinazie, bevatten carotenoïden. De gele/oranje pigmenten worden dan gemaskeerd door chlorofyl (Groff et al. 1995).

2.2.3.2 Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid vitamine A

De aanbevolen dagelijkse hoeveelheid vitamine A bedraagt 900 $\mu\text{g}/\text{dag}$ voor volwassen mannen en 700 $\mu\text{g}/\text{dag}$ voor volwassen vrouwen (Kaye 2012). De ADH kan ook worden weergegeven als RAE (retinol activity equivalents): 1 RAE = 1 μg retinol, 12 μg β -caroteen, 24 μg α -caroteen, of 24 μg β -cryptoxanthine (National Academy of Sciences, 2000).

Adequate serumwaarden vitamine A zijn 0,7 tot 3 $\mu\text{mol}/\text{liter}$, voor β -caroteen bedraagt deze waarde 0,18-1,58 $\mu\text{mol}/\text{liter}$. Vitamine A wordt opgeslagen in de lever en serumniveaus worden strikt geregeld (Kaye 2012).

Vitamine A-deficiëntie is zeldzaam in ontwikkelde landen, tenzij absorptiestoornissen of andere ziekten (bv. lever, pancreas) bestaan. In derdewereldlanden komt vitamine A-deficiëntie echter zeer vaak voor, vnl. bij jonge kinderen. Symptomen zijn nachtblindheid, verminderde groei, verminderde weerstand tegen infecties (vnl. van de luchtwegen), huidproblemen, nierstenen en droog haar (Groff et al. 1995).

De maximaal veilige dosis vitamine A is vastgesteld op 3000 $\mu\text{g}/\text{dag}$ voor volwassen mannen en vrouwen (National Academy of Sciences, 2000). Symptomen van vitamine A toxiciteit (acuut of chronisch) zijn gebrek aan eetlust, verminderd gezichtsvermogen, hoofdpijn, bot- en spierpijn, misselijkheid, leverschade, haarverlies, enzovoort. Ook is er aangetoond dat een te veel aan vitamine A bij zwangere vrouwen de vrucht kan beschadigen. Daarom wordt er aan zwangere vrouwen aangeraden geen lever te eten (Ross et al. 1999). Een overmatige consumptie van vitamine A kan ook leiden tot gingivale pathologie (de Menezes AC et al. 1984).

Bèta-caroteen kan beschouwd worden als een veilige vorm van vitamine A want het lichaam zet niet meer β -caroteen om naar vitamine A dan nodig is. Bij een hoge dosering van β -caroteen kan er wel een gele verkleuring van de huid optreden (<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/002406.htm>, 16/03/2013).

2.2.3.3 Vitamine A als antioxidant

Vitamine A zelf (de retinoïd vorm) heeft geen antioxidant eigenschappen, de carotenoïden wel (Schifferle 2009). De carotenoïden zijn immers in staat om singlet zuurstof te stabiliseren en lipideperoxidatie tegen te gaan.

De reactie met singlet zuurstof leidt tot een carotenoïd met verhoogde energie, dat door interactie met de omgeving geregenereerd kan worden tot een normaal carotenoïd dat verder kan gaan met zijn functies als antioxidant (Paiva et al. 1999).

De antioxidant activiteit van een carotenoïd hangt vnl. af van het aantal geconjugeerde dubbele bindingen van het molecuul en is in mindere mate afhankelijk van de eindgroepen (cyclisch of acyclisch).

Door de stabilisatie van singlet zuurstof vermijden carotenoïden dat deze ROS schade kan aanrichten aan de omliggende weefsels en dit kan oxidatieve stress in parodontitis verminderen (Chapple & Matthews 2007).

De preventie van lipideperoxidatie door carotenoïden gebeurt vnl. door de stabilisatie van singlet zuurstof. Beta-caroteen en sommige andere carotenoïden hebben ook de mogelijkheid te reageren met peroxy-radicalen, vnl. bij lage zuurstofspanning. Ze doen dit voor het peroxy-radicaal de mogelijkheid heeft te reageren met onverzadigde vetzuurketens. De carotenoïden worden hierbij vernietigd (Paiva et al. 1999).

Het antioxidant gedrag van de carotenoïden hangt af van de zuurstofspanning van de omgeving en de concentratie carotenoïden. Bij lage zuurstofspanning, zoals in de meeste weefsels, gedraagt β -caroteen zich als antioxidant. Maar bij hogere zuurstofspanningen en bij hoge concentraties gedraagt hij zich als pro-oxidant met potentiële schadelijke effecten aan de omliggende weefsels (Chapple & Matthews 2007).

2.2.3.4 Andere functies van vitamine A

Vitamine A speelt een belangrijke rol in fotoreceptoren in de retina van het oog, die ervoor zorgen dat we kunnen zien. Deze fotoreceptoren detecteren licht en ondergaan dan een reeks reacties waardoor de signalen worden verzonden naar de hersenen en worden omgezet tot een zichtbaar beeld (Ross et al. 1999).

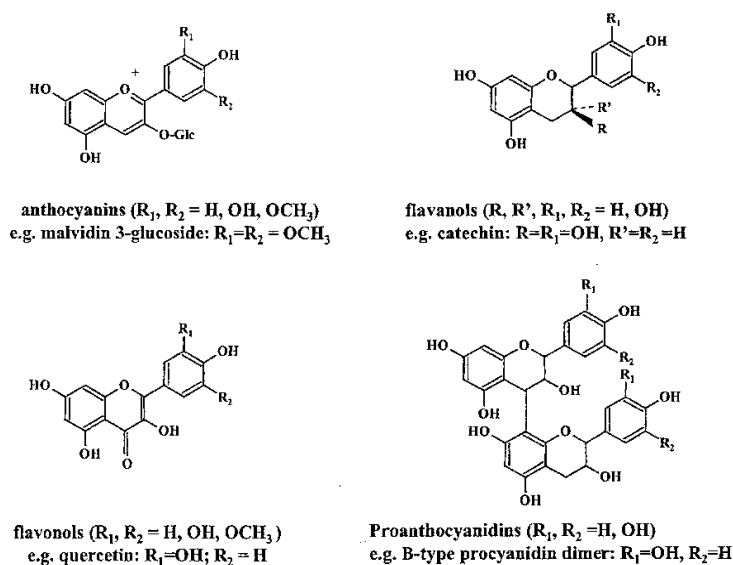
Retinoïnezuur, dat afkomstig is van vitamine A, gedraagt zich als een hormoon en is in staat tot beïnvloeding van genexpressie. Zo heeft retinoïnezuur bv. een rol in het behoud van de structuur en functie van epiteelcellen, groeiprocessen en embryonale ontwikkeling. In deze zin heeft vitamine A een belangrijke functie in de behandeling van huidkanker en acné.

Vitamine A heeft een sleutelrol in de synthese van glycoproteïnen die belangrijk zijn voor verschillende cellulaire processen zoals communicatie, herkenning, adhesie en aggregatie (Groff et al. 1995, Ross et al. 1999).

Ook de functie van het immuunsysteem is afhankelijk van vitamine A, want het zorgt voor stijging van Th-2 en T-reg functie en vermindering Th-1 en Th-17 responsen en B-celproliferatie (Mora et al. 2008). Zo zou vitamine A een positieve invloed kunnen uitoefenen op de progressie van parodontitis.

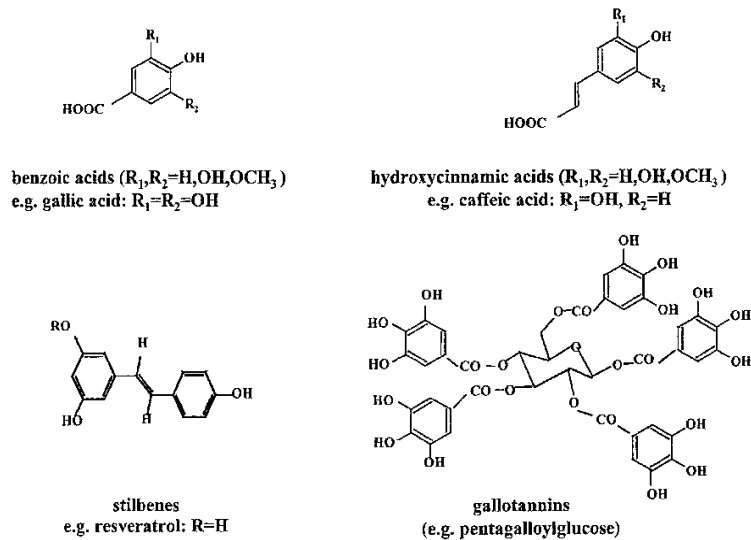
2.2.4 POLYFENOLEN

'Polyfenolen' is een verzamelnaam voor een zeer grote diversiteit aan chemische verbindingen. Ze komen voor in de natuur (in alle planten) en er zijn ook synthetische verbindingen (Handique et al. 2002). De natuurlijke polyfenolen worden grofweg ingedeeld in flavonoiden en non-flavonoiden. In figuur 15 & 16 wordt de indeling getoond (Cheynier 2005).



Er bestaan meer dan 4000 flavonoiden. Ze hebben allen een gelijkaardige kern die bestaat uit twee fenolische ringen en een zuurstofbevattende heterocyclische ring. Ze worden verder ingedeeld in anthocyanines, flavonolen en flavanolen o.b.v. de oxidatiestatus van de heterocyclische pyraanring (Cheynier 2005).

Figuur 15. Chemische structuur van de belangrijkste klassen van de flavonoiden.



De non-flavonoiden zijn meestal eenvoudige moleculen zoals fenolzuren en stilbenen. Fenolzuren worden verder ingedeeld in benzoïnezuur (C1-C6 skelet) en hydroxycinnaminezuur (C3-C6 skelet) (Cheynier 2005).

Figuur 16. Chemische structuur van de belangrijkste klassen van de non-flavonoiden.

Polyfenolen hebben een uitgebreid scala aan eigenschappen, afhankelijk van hun specifieke structuur. Zo geven ze bijvoorbeeld kleur, smaak en/of geur aan voeding. Bitterheid en het gevoel van samentrekkende/droge mond zijn de sensaties die het meest met polyfenolen geassocieerd zijn (Cheynier 2005).

De meeste klassen polyfenolen worden voldoende geabsorbeerd om in vivo een functie uit te oefenen. Quercetine en catechine worden bijvoorbeeld geabsorbeerd na het eten van ui respectievelijk het drinken van rode wijn en bereiken zo micromolaire concentraties in het bloed. De concentraties aan polyfenolen die nodig zijn om in vitro effecten te tonen, variëren van < 10 µmol/liter tot > 100 µmol/liter. Fysiologische concentraties zijn nooit hoger dan 10 µmol/liter en dus alle functies die in vitro aangetoond zijn a.d.h.v. hogere concentraties, mogen niet beschouwd worden (Williamson & Manach 2005).

2.2.4.1 Bronnen van polyfenolen

Polyfenolen zijn de meest voorkomende antioxidanten in ons dieet. De belangrijkste bronnen zijn fruit en dranken die gemaakt zijn van planten zoals fruitsap, thee, koffie en rode wijn. Groenten, granen en chocolade bevatten ook polyfenolen (Scalbert 2005).

2.2.4.2 Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid polyfenolen

Er zijn zeer veel structureel verschillende polyfenolen die relevant zijn voor de gezondheid en ze zijn erkend als belangrijke voedingsmiddelen. Toch zijn er onvoldoende gegevens beschikbaar om een ADH vast te leggen. Om dat te kunnen doen zijn er immers data nodig i.v.m. biobeschikbaarheid, dosis-effect relaties en toxische niveaus. Er bestaat dus geen vastgestelde ADH voor polyfenolen en ze veroorzaken ook geen klassieke deficiëntiesymptomen. Wel is er bepaald dat een persoon die zich houdt aan het principe van vijf porties groenten/fruit per dag, meer dan 500 mg polyfenolen inneemt. Consumeert deze persoon daarboven koffie, thee of chocolade, dan stijgt deze hoeveelheid tot 1000 à 1500 mg/dag (Williamson et al. 2008). Dit is meer dan de dagelijkse inname van vitamine C (10x) en vitamine E (100x) (Scalbert 2005).

Nadelige effecten van flavonoïden in de mens zijn zeldzaam. Er zijn gevallen beschreven waarbij catechines de oorzaak waren van hemolytische anemie en sommige flavonoïden zijn in staat tot vorming van quinone, wat tot contactsensitisatie zou kunnen leiden. Over het algemeen kunnen we zeggen dat flavonoïden opmerkelijk veilige nutriënten zijn (Middleton et al. 2000).

2.2.4.3 Polyfenolen als antioxidant

Polyfenolen zijn belangrijke antioxidanten. Ze zijn in staat tot stabilisatie van ROS en daarnaast zorgen ze voor een verminderde productie van bepaalde ROS door fagocyten (bv. HO_2^- , H_2O_2 , O_2^-). Ook kunnen ze de lipideperoxidatie kettingreactie beëindigen door reactie met het peroxy-radicaal en kunnen ze zorgen voor recyclage van vitamine C en vitamine E. Daarnaast zijn ze in staat tot reactie met metaalionen zoals Fe^{2+} , waardoor deze niet meer kunnen zorgen voor vorming van vrije radicalen (Middleton et al. 2000).

Hoe de antioxiderende activiteit van bepaalde flavonoïden afhangt van hun functie, werd onderzocht door Rice-Evans & Miller (1998) en van Acker et al (1998). Hun resultaten kwamen overeen en een samenvatting is te zien in figuur 17 (Middleton et al. 2000).

Door hun antioxiderende activiteit zouden polyfenolen kunnen bijdragen tot de vermindering van oxidatieve stress in parodontitis.

Characteristics of flavonoid structure for most effective radical-scavenging activity

- **The catechol (O-dihydroxy) group in the B ring confers great scavenging ability, with exceptions such as those described by Ratty and Das (1983), who thought it did not contribute towards lipid peroxidation in rat brain mitochondria.**
- **A pyrogallol (trihydroxy) group in ring B of a catechol, as in myricetin, produces even higher activity. The C2-C3 double bond of the C ring appears to increase scavenger activity because it confers stability to the phenoxy radicals produced.**
- **The 4-oxo (keto double bond at position 4 of the C ring), especially in association with the C2-C3 double bond, increases scavenger activity by delocalizing electrons from the B ring.**
- **The 3-OH group on the C ring generates an extremely active scavenger; in fact, the combination of C2-C3 double bond and 4-oxo group appears to be the best combination on top of the catechol group.**
- **The 5-OH and 7-OH groups may also add scavenging potential in certain cases.**

Figuur 17. Structurele kenmerken van flavonoïden i.v.m. antioxiderende capaciteit (Middleton et al. 2000).

2.2.4.4 Andere functies van polyfenolen

Polyfenolen zijn meer dan alleen antioxidanten. Door de aanwezigheid van verschillende polaire functionele groepen zijn ze in staat tot selectieve en aselectieve binding met biologisch belangrijke moleculen zoals proteïnen (Handique et al. 2002). Zo hebben ze een invloed op enzymsystemen en cellen van het immuunsysteem. Er zijn bijvoorbeeld onderzoeken die aantonen dat catechine in staat is de collagenase activiteit in de creviculaire vloeistof van volwassenen met parodontitis te remmen (Makimura et al. 1993). Ook heeft men een inhiberend effect aangetoond van polyfenolen op de groei en cellulaire adhesie van de parodontale pathogeen *Porphyromonas gingivalis* (Sakanaka et al. 1996). Dieper ingaan op alle interacties tussen polyfenolen en enzymsystemen zou ons te ver leiden, maar ze worden besproken in een review van Middleton et al., waar u ze kan raadplegen (2000).

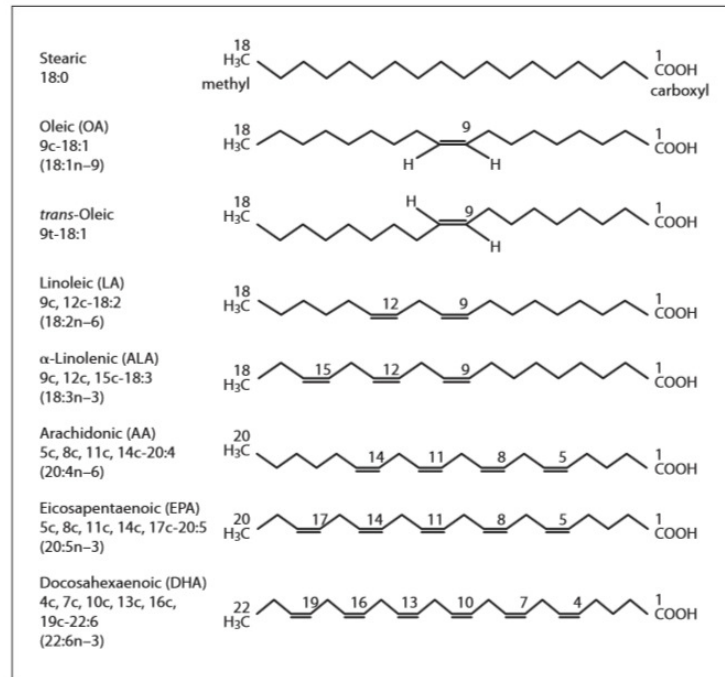
M.b.t. de beïnvloeding van het immuunsysteem kan worden samengevat dat flavonoïden een anti-inflammatoire werking hebben op alle cellen van het immuunsysteem, door vermindering van de expressie en/of functie van inflammatoire mediators als eicosanoïden, NO, adhesiemoleculen en cytokines. Dit doen ze vnl. op een aspecifieke manier, d.m.v. modulatie van de transcriptiefactor NF- κ B (Gonzalez et al. 2011). De anti-inflammatoire eigenschappen van polyfenolen zouden een positieve invloed kunnen uitoefenen op parodontale gezondheid.

2.3 Vetzuren

Vetzuren zijn aanwezig in verschillende lipidemoleculen en zijn de grootste bestanddelen van vet dat we via de voeding opnemen. Voedingsvetzuren zijn voornamelijk afkomstig van triglyceriden maar we krijgen ze ook binnen als vrije vetzuren, glycerofosfolipiden en sterol-esters (Ratnayake et al. 2009).

De fysische en chemische eigenschappen van voedingsvetzuren en hun effecten op het menselijk lichaam zijn afhankelijk van de soort vetzuren waaruit ze zijn samengesteld. Chemisch is een vetzuur een organisch carbonzuur met een alifatische keten die uit tenminste twee koolstofatomen en een carboxylgroep (COOH) bestaat.

Figuur 18. Structuur van enkele veel voorkomende voedingsvetzuren (Ratnayake et al. 2009).



De vetzuurketen kan verzadigd of onverzadigd zijn. In het eerste geval bezit het vetzuur geen enkele dubbele binding en zijn dus alle C-atomen verzadigd met H-atomen. In het geval van onverzadigde vetzuren bevat de keten één (mono-onverzadigd) of meerdere (poly-onverzadigd) dubbele bindingen. De onverzadigde vetzuren kunnen ook worden onderverdeeld in cis- en transvetzuren. De cis-configuratie komt het meest voor in natuurlijke onverzadigde vetzuren. Hierbij bevinden de waterstofatomen die aan de dubbele binding vasthangen zich aan dezelfde kant van de keten. Bij transvetzuren bevinden de H-atomen zich aan tegenovergestelde kant t.o.v. elkaar. In figuur 18 staan de belangrijkste voedingsvetzuren op een rijtje (Ratnayake et al. 2009).

De mens is in staat tot de novo synthese van verzadigde vetzuren vanuit koolhydraten. Ook desaturatie van verzadigde vetzuren is deels mogelijk. We zijn echter niet in staat om dubbele bindingen te introduceren tussen het 10^e koolstofatoom en het methyluiteinde. Dat maakt dat linolzuur (LA) en α -linoleenzuur (ALA) niet gesynthetiseerd kunnen worden door de mens (wel door planten). Het zijn dus essentiële nutriënten want ze zijn noodzakelijk als precursor voor de synthese van lange keten meervoudig onverzadigde vetzuren en eicosanoiden. Eens LA en ALA opgenomen zijn via de voeding, worden ze omgezet tot omega-3 (ω 3) en omega-6 (ω 6) vetzuren door een afwisseling van desaturatie- en elongatiereacties (Ratnayake et al. 2009).

2.3.1 Vertering, absorptie en distributie van vetten

Zoals reeds vermeld werd, zijn triglyceriden de grootste voedingsbronnen van vetzuren.

De triglyceriden komen als grote vetdruppels terecht in de maag en de dunne darm. Ze zijn niet wateroplosbaar en moeten dus eerst verteerd worden tot vrije vetzuren en monoglyceriden voor ze geabsorbeerd kunnen worden. De maag zorgt door haar knedende werking voor emulsificatie van de vetdruppels, waardoor het spijsverteringsenzym lipase kan inwerken. Samen met co-lipase zorgt dit enzym voor hydrolyse van de esterbindingen van triglyceriden, waardoor vrije vetzuren en monoacylglycerolen ontstaan. We krijgen ook voedingsvetzuren binnen via glycerofosfolipiden en sterol-esters. De enzymen die voor hun vertering zorgen, zijn respectievelijk fosfolipase A2 en pancreatisch CE hydrosylaat. De graad van onverzadiging speelt bij de vertering een minimale rol.

De korte vetzuurketens (tot 12 C-atomen) kunnen rechtstreeks in de bloedstroom terechtkomen via absorptie door de enterocyten van de dunne darm. In het bloed worden ze – gebonden aan albumine – getransporteerd naar de lever waar ze geoxideerd worden. De lange vetzuurketens, monoacylglycerol, fosfolipiden en cholesterol kunnen niet rechtstreeks geabsorbeerd worden. O.i.v. galzouten vormen ze micellen. Dit zijn aggregaten van vetelementen waarbij de hydrofobe delen de kern vormen en de hydrofiele delen naar de waterige omgeving gericht zijn. Cholesterol en vetoplosbare vitaminen bevinden zich in de hydrofobe kern. De micellen zijn klein genoeg om vlakbij het oppervlak van de enterocyt te geraken waardoor de afzonderlijke elementen via diffusie kunnen worden geabsorbeerd. De verteringsproducten worden in de enterocyt getransporteerd naar het endoplasmatisch reticulum. Daar worden vetzuren geactiveerd door acylcoenzyme A en omgezet tot triglyceriden. Deze triglyceriden verlaten de enterocyten richting de bloedbaan, waar ze door lipoproteïne lipase gehydrolyseerd worden tot vrije vetzuren en glycerol. Deze kunnen dan de bloedvaten verlaten om door cellen gebruikt te worden als energie, ingebouwd te worden in membranen of opgeslagen te worden als vet in vetweefsel. Sommige vetzuren binden in het bloed aan albumine, waarna ze geklaard worden door de lever (Schuit 2000, Ratnayake et al. 2009).

We gaan niet verder in op wat er na de vertering gebeurt met de andere verteringsproducten (cholesterol, fosfolipiden, enzovoort), aangezien we ons concentreren op de vetzuren.

2.3.2 Functies van vetzuren

Eens de vetzuren de bloedbaan bereikt hebben, kunnen ze door cellen worden gebruikt als energiebron of ingebouwd worden in celmembranen.

Vetten zijn energieleveranciers en zorgen ook voor energieopslag en warmte-isolatie. Daarnaast zijn ze nodig bij de absorptie van vetoplosbare vitaminen (A, D, E, K) (Schifferle 2009).

Vetten zijn de meest geconcentreerde energiebronnen in het lichaam. Katabolisme van één gram vet leidt tot 9 kcal energie, wat meer dan het dubbele is dan dat van één gram koolhydraten (4 kcal). De energie wordt gevormd door oxidatie van vetzuren. De structuur van de vetzuren bepaalt de snelheid van de vetzuuroxidatie. Hoe langer de ketens, hoe minder snel ze geoxideerd worden en onverzadigde vetzuren oxideren sneller dan verzadigde vetzuren (Ratnayake et al. 2009).

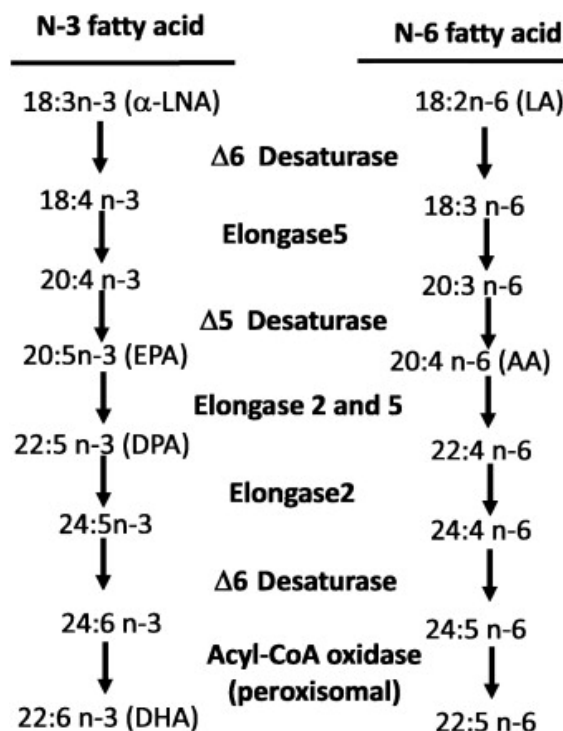
Naast hun functie in energieproductie en –opslag zijn vetzuren betrokken in de modulatie van structurele en functionele eigenschappen op cellulair niveau. Deze rol is voornamelijk weggelegd voor de omega-3 en omega-6 meervoudig onverzadigde vetzuren (Galli et al. 2009). Deze zijn essentieel

voor de optimale ontwikkeling van de hersenen, de rode en witte bloedcellen en de huid. Daarnaast worden ze in grote hoeveelheden ingebouwd in gespecialiseerde membranen waar ze kunnen bijdragen tot de structuur of een rol kunnen uitoefenen als receptor, ionkanaal, enzovoort. Verder zijn ze precursoren voor de eicosanoiden en docosanoïden, die een belangrijke rol hebben in de regulatie van verschillende fysiologische functies, o.a. bloeddrukregeling en immuun- en inflammatoire respons (Ratnayake et al. 2009).

De invloed van omega-3 en omega-6 vetzuren op het immuunsysteem en de inflammatoire respons worden verder uitgelegd omdat ze belangrijk kunnen zijn in de pathogenese van parodontitis. Ook de invloed van andere vetzuren op het immuunsysteem wordt besproken.

2.3.2.1 Omega-3 en omega-6 meervoudig onverzadigde vetzuren en hun invloed op ontsteking

Omega-3 en omega-6 meervoudig onverzadigde vetzuren komen relatief weinig voor in ons dieet maar kunnen worden gesynthetiseerd vanuit α -linoleenzuur (ALA) respectievelijk linolzuur (LA), door een opeenvolging van enzymatische stappen, zoals te zien is in figuur 19. De belangrijkste ontstekingsmodulerende omega-3 vetzuren zijn eicosapentaeenzuur (EPA) en docosahexaeenzuur (DHA), voor omega-6 vetzuren is dit arachidonzuur (AA) (Galli et al. 2009).

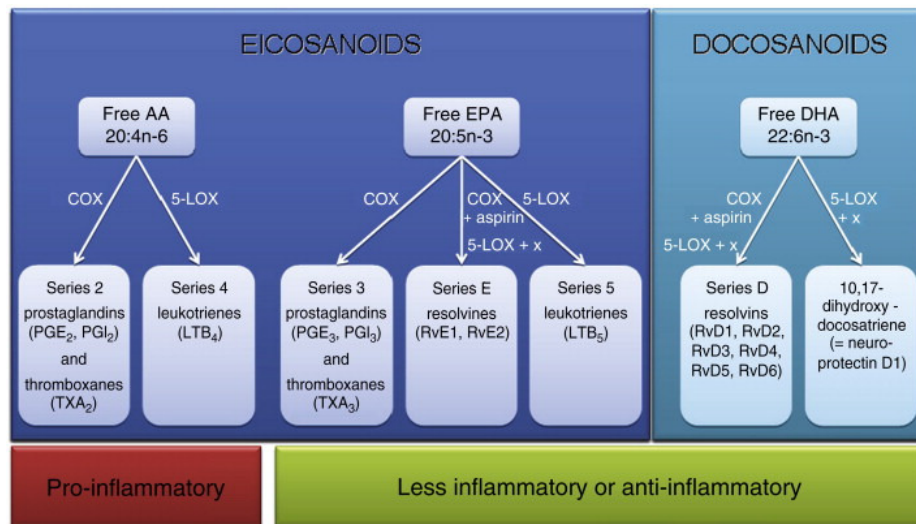


De pathways voor vorming van omega-3 vetzuren en omega-6 vetzuren verlopen onafhankelijk van elkaar. Toch gebruiken ze dezelfde desaturatie- en elongatie enzymen, waardoor er competitie bestaat tussen omega-3 en omega-6 vetzuren voor deze enzymen. Dit heeft gevolgen voor hun invloed op de inflammatoire respons, waar we later op terugkomen (Ratnayake et al. 2009).

Figuur 19. Synthese van omega-3 en omega-6 vetzuren vanuit hun essentiële precursoren (Gao et al. 2011).

De omega-3 en omega-6 vetzuren hebben een invloed op ontsteking doordat ze precursoren zijn voor lipidemediatoren, nl. eicosanoïden en docosanoïden. De vetzuren AA, EPA en DHA worden eerst vrijgezet vanuit de celmembraan o.i.v. fosfolipase A2. Daarna worden ze enzymatisch omgezet tot verschillende bio-actieve moleculen die een pro- of anti-inflammatoire invloed kunnen uitoefenen

(Galli et al. 2009). De synthese van de verschillende eicosanoiden (vanuit w6-AA en w3-EPA) en docosanoiden (vanuit w3-DHA) wordt weergegeven in figuur 20.



Figuur 20. Vorming van eicosanoiden en docosanoiden en hun effect op de inflammatoire respons (Glaser et al. 2010).

AA, EPA en DHA zijn substraten van de enzymen cyclo-oxygenase (COX) en 5-lipo-oxygenase (5-LOX). Vanuit AA worden pro-inflammatoire eicosanoiden gevormd zoals prostaglandine (PG) E₂, thromboxaan (TX) A₁ en leukotrieen (LT) B₄ (Glaser et al. 2010). De producten van AA metabolisme zijn belangrijk in de triggering en instandhouding van de inflammatie die we zien bij parodontitis. Het is voornamelijk LTB₄ dat in grote mate aanwezig is in ontstoken gingiva (Haesman et al. 1993). EPA gaat in competitie met AA als substraat en leidt tot minder potente inflammatoire en anti-inflammatoire eicosanoiden, nl. LTB₅, TXA₃ en PGI₃ (Rosenstein et al. 2003).

Tabel 6. De fysiologische acties van de belangrijkste lipidemediatoren

Mediator	Fysiologische actie
PGE ₂	° Pro-inflammatoir (o.a. stijging vasculaire permeabiliteit), suppressie immuunrespons, bevordering plaatjesaggregatie, celgroei, proliferatie, vasodilatatie en bronchoconstrictie. ° Mild anti-inflammatoir door inhibitie 5-LOX (LT↓)
TXA ₂	Bevordering plaatjesaggregatie en vasoconstrictie
LTB ₄	Pro-inflammatoir, bevordering neutrofiel aggregatie en neutrofiel & eosinofiel chemotaxis
PGE ₃	Bevordering vasodilatatie en vermindering plaatjesaggregatie
Resolvines	Anti-inflammatoire activiteit door inhibitie leukocytactivatie en inflammatoire mediatorsynthese.

(Ratnayake et al. 2009)

Vanuit EPA en DHA worden ook anti-inflammatoire resolvines en protectines gevormd, die de beweging van inflammatoire cellen naar de plaats van inflammatie regelen en de productie van pro-inflammatoire cytokines blokkeren. Zo zorgen ze voor vermindering van de inflammatie en bevorderen ze weefselregeneratie (Elkhoul 2010).

In combinatie met acetylsalicylzuur (aspirine) ondergaan EPA en DHA in menselijke cellen een transcellulair metabolisme, waardoor de stereo-isomeren 18R-resolvines en 17R-docosatrienen (i.p.v. de S-vormen) worden gevormd. Dit zijn krachtige anti-inflammatoire mediators die de beschermende en voordelige acties van omega-3 vetzuren moduleren. Ze zijn potenter en stabielere dan de endogeen geproduceerde resolvines. Acetylsalicylzuur is hier van belang doordat het molecuul COX-2 acetyleert waardoor de activiteit en specificiteit van het enzym verandert en de R- ipv de S-isomeren worden gevormd (El-Sharkawy et al. 2010).

De pro- en anti-inflammatoire effecten van de belangrijkste eicosanoiden en docosanoiden worden weergegeven in tabel 6 (Ratnayake et al. 2009).

Het is dus duidelijk dat (w3) AA en (w6) DHA & EPA contrasterende effecten hebben op inflammatie. Omdat LA en ALA, de precursoren van AA en DHA & EPA, in competitie gaan voor de desaturasen en elongasen in de vorming van de w3 en w6 vetzuren, werd gesuggereerd dat de verhouding w6/w3 vetzuren zou moeten gecontroleerd worden d.m.v. voedingsadviezen. Het is inderdaad zo dat een gestegen inname van ALA en (nog meer) van EPA en DHA via de voeding de AA-synthese remt en dus een anti-inflammatoire invloed uitoefent. Deze vetzuren worden immers ten koste van AA ingebouwd in inflammatoire cellen waardoor er minder substraat aanwezig is voor synthese van eicosanoiden vanuit AA (Ratnayake et al. 2009).

Naast wijziging van de biosynthese van de eicosanoiden op substraatniveau, wijzigen de omega-3 vetzuren de biosynthese ook op het niveau van genexpressie, nl. door vermindering van de expressie van COX-2 en 5-LOX (Ratnayake et al. 2009, Galli et al. 2009). In die zin is hun werkingsmechanisme voor ontstekingsremming hetzelfde als dat van de NSAID's (Campan et al. 1997).

De anti-inflammatoire effecten van EPA en DHA zijn vnl. gebaseerd op het feit dat ze AA metabolisme tegengaan, maar ze hebben ook nog een aantal andere anti-inflammatoire effecten, bv. de beïnvloeding van cytokineproductie en -responsiviteit. Vetten rijk aan omega-3 vetzuren verminderen de productie van IL-1, IL-6 en TNF- α door leukocyten en ze verminderen de responsiviteit op cytokines (Grimble et al. 1998). Vetten rijk aan omega-6 vetzuren hebben het tegenovergestelde effect waardoor ze eerder pro-inflammatoir werken (Jenzsch et al. 2009). Supplementatie van EPA via de voeding kan ook adhesie van de neutrofielen onderdrukken, productie van ROS tegengaan en T-lymfocyt proliferatie en reactiviteit verminderen (Rosenstein et al. 2003).

I.v.m. parodontitis bestaan er enkele onderzoeken die aantonen dat omega-3 vetzuren de ontsteking en weefselschade kunnen tegengaan. Zo hebben Kesavalu et al. aangetoond dat omega-3 vetzuren de osteoclastactiviteit in ratten verminderen via upregulatie van IFN- γ (2006). Ook werd bewezen dat ratten die geïnfecteerd zijn met *Porphyromonas gingivalis* en een dieet rijk aan omega-3 vetzuren gebruiken, minder botverlies tonen dan soortgenoten die een dieet rijk aan omega-6 vetzuren innemen (Kesavalu et al. 2007). I.v.m. resolvines werd gevonden dat ze superoxide productie door neutrofielen verminderen en bij lokale applicatie bij konijnen met parodontitis beschermen tegen weefselschade en botverlies (Hasturk et al. 2006).

Omega-6 vetzuren zorgen dan wel voor vorming van pro-inflammatoire lipidemediatoren (vanuit AA), samen met omega-3 vetzuren zorgen ze ook voor vermindering van de inflammatie door regulatie van enzymen betrokken in vetmetabolisme. De meervoudig onverzadigde vetzuren (w3+w6) activeren immers expressie van genen die zorgen voor vetzuurtransport en vetzuuroxidatie (dus afbraak van

vetten) en ze verminderen de expressie van genen die dienen voor de novo synthese van vetzuren. Zo wordt een negatieve vetbalans bereikt, waardoor de postprandiale hyperlipidemie vermindert. Deze hyperlipidemie induceert oxidatieve stress en bevordert daardoor inflammatie (Ratnayake et al. 2009, Chapple 2009).

Daarnaast bestaan er ook omega-6 vetzuren (bv. 18:3 (w6) of gamma-linoleenzuur) die, net als w3-EPA, in competitie gaan met AA als substraat voor COX. Daardoor wordt er minder PGE₂, TXA₂ en LTB₄ gevormd, ten voordele van de productie van PGE₁. Dit laatste molecuul is in staat om fosfolipase A2 te inhiberen waardoor minder AA wordt vrijgezet uit de celmembranen en de eicosanoïdeproductie verder wordt onderdrukt. Daarnaast heeft PGE₁ ook directe effecten op suppressie van ROS-vorming, T-cel proliferatie, cytokineproductie (IL-1, IL-6, TNF) en myeloperoxidase productie (Rosenstein et al. 2003).

Naast anti-inflammatoire effecten hebben sommige vetzuren antimicrobiële effecten. Zo is er aangetoond dat ALA, DHA en EPA en hun esters sterke antimicrobiële activiteit uitoefenen tegen verschillende orale pathogenen waaronder *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum* en *Porphyromonas gingivalis* (Huang & Ebersole 2010). Hetzelfde resultaat werd gevonden voor w6, w7 en w9 meervoudig onverzadigde vetzuren. De effecten variëren wel sterk tussen de verschillende vetzuren (Huang et al. 2010).

2.3.2.2 De invloed van verzadigde vetzuren op ontsteking

Verzadigde vetzuren hebben een pro-inflammatoire invloed. Na een calorierijke maaltijd (vnl. voeding rijk aan geraffineerde koolhydraten en verzadigde vetzuren) worden ze snel opgenomen in het bloed. Deze maaltijdgeïnduceerde hyperlipidemie induceert ROS-productie die niet in evenwicht kan worden gebracht door endogene antioxidantsystemen, waardoor oxidatieve stress ontstaat. Deze oxidatieve stress zorgt voor downstream pro-inflammatoire mediator productie en dit principe wordt 'postprandiaal dysmetabolisme' of 'maaltijdgeïnduceerde inflammatie' genoemd. De productie van pro-inflammatoire mediators gebeurt o.a. door binding van geoxideerd low-density lipoproteïne (oxLDL) aan TLRs met daaropvolgende activatie van NF- κ B en transcriptie van cytokines. Bovendien wordt bij inname van een vetrijke voeding de overmaat aan vetzuren opgenomen door de adipocyten waarin ze kunnen dienen als bron van pro-inflammatoire adipokines (Ceriello et al. 2005, Chapple 2009).

2.3.3 Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid van vetzuren

Uit het voorgaande kunnen we concluderen dat er naast ongezonde vetten ook vetten bestaan met positieve effecten op de gezondheid. Een overmaat vetinname leidt tot gewichtstoename en uiteindelijk tot obesitas. Prevalentie van overgewicht en obesitas is heden ten dagen een groot gezondheidsprobleem. Het is een risicofactor voor vele chronische ziekten, waaronder parodontitis (Tomofuji et al. 2011). De associatie tussen obesitas en parodontitis kan verklaard worden door het feit dat vetweefsel in staat is tot secretie van bepaalde moleculen die bijdragen tot systemische inflammatie, nl. IL-6, TNF- α , adiposine, complement factor C3, angiotensinogeen enzovoort. Vele van deze moleculen worden gesecreteerd in verhouding met de hoeveelheid aanwezig vetweefsel (Ritchie et al. 2003, Jenzsch et al. 2009).

Er wordt aangeraden van maximaal 30 à 35 % van de energie uit vetten te halen. Daarnaast is het belangrijk de juiste soort vetten te consumeren. Zo wordt de hoeveelheid verzadigde vetten best beperkt tot < 10% van de energie. De inname van meervoudig onverzadigde vetten moeten focussen op een voldoende inname aan omega-3 vetzuren. Er wordt een consumptie van 1 à 2 g ALA per dag en 0,3 g EPA + DHA per dag aangeraden (Galli et al. 2009).

Voor omega-6 vetzuren (LA) raadt men een inname aan die zorgt voor 2 à 3 % van de totale energie. Aangezien deze vetzuren in grote mate voorkomen in het westers dieet (ongeveer 10 keer zo veel als ALA), nemen we er eerder te veel dan te weinig van in.

Rekening houdend met de beperking van verzadigde vetten en de aanbevolen hoeveelheid meervoudig onverzadigde vetzuren komen we op een aanbevolen dagelijkse hoeveelheid van 15 % van de totale energie-inname aan enkelvoudig onverzadigde vetzuren (Galli et al. 2009, Ratnayake et al. 2009).

2.3.4 Bronnen van vetzuren

De voornaamste bron van omega-3 vetzuren voor de mens is visolie, wat we binnenkrijgen door het eten van vette vis zoals zalm, makreel en haring (Campan et al. 1997). De WHO raadt daarom aan op regelmatige basis vette vis te eten (2x/week) en mensen die geen vis eten kunnen best voldoende ALA via plantaardige voeding (lijnzaadolie, groene bladgroenten) of noten (bv. walnoten) innemen. Ook via verrijkte voedingsmiddelen (bv. melk en zuivelproducten) is het mogelijk om voldoende omega-3 vetzuren op te nemen (Williams et al. 2006, Tur et al. 2012).

Omega-6 vetzuren zijn voornamelijk te vinden in diverse plantaardige oliën zoals sojaolie, maïs- en zonnebloemolie. Deze oliën zijn ook rijk aan enkelvoudig onverzadigde vetzuren (Eberhard et al. 2002, Palacios et al. 2009).

Bronnen van verzadigde vetten zijn volle zuivelproducten (room, kaas, boter), vette vleessoorten en kokosnootolie (Chapple 2009).

3. KLINISCHE EVIDENTIE VOOR DE RELATIE TUSSEN DE NUTRIËNTEN EN PARODONTITIS

In de vorige hoofdstukken werd de biologische plausibiliteit van een verband tussen voeding en parodontitis besproken. Om klinische aanbevelingen te kunnen maken, moet er echter een hoger niveau van evidentie bereikt worden. Dit kan d.m.v. klinische studies, nl. observationele (epidemiologische) en experimentele (interventie) studies (Lesaffre et al. 2009).

3.1 Epidemiologische studies

Epidemiologische studies worden ontworpen om de distributie van een bepaalde ziekte in de bevolking en de oorzaken van de ziekte te onderzoeken. Ze geven schattingen van prevalentie¹ en incidentie² en kunnen relaties tussen risicofactoren en ziekten bevestigen (Lesaffre et al. 2009). Als dit toegepast wordt op deze capita selecta, zou dus de associatie tussen de inname of het plasmaniveau van bepaalde nutriënten en de prevalentie of de ernst van parodontitis kunnen aangetoond worden.

Er zijn verschillende soorten observationele studies, die elk gebruikt worden om andere epidemiologische aspecten te onderzoeken. De belangrijkste

epidemiologische studies zijn cohort studies, cross-sectionele studies en case-control studies. In box 3 worden de verschillende designs besproken, toegepast op parodontitis (Mann 2003).

BOX 3: Observationele studies

Case-control studie

'Cases' (groep personen met parodontitis) en controles (groep personen zonder parodontitis) worden retrospectief³ vergeleken. Men meet en vergelijkt de blootstelling aan een bepaalde risicofactor, bv. vitamine C status, in elk van beide groepen.
Doel: risicofactoren van parodontitis bepalen.

Cross-sectionele studie

Op een bepaald tijdstip worden in een bepaalde populatie retrospectief gegevens verzameld over blootstelling aan risicofactoren (voedingsstatus) en/of het al dan niet aanwezig zijn van parodontitis. Deze gegevens worden dan vergeleken.
Doel: prevalentie van parodontitis bepalen, associaties tussen een risicofactor en parodontitis aantonen.

Cohort studie/longitudinale studie

Parodontaal gezonde personen die al dan niet blootgesteld zijn aan een risicofactor (bv. lage vit. C inname) worden gedurende lange tijd opgevolgd en er wordt gekeken of ze gedurende de tijd parodontitis ontwikkelen of niet.
Doel: incidentie parodontitis bepalen, oorzakelijke verbanden tussen risicofactor en parodontitis aantonen.

Mann 2003, Lesaffre et al. 2009

1 Prevalentie = aantal individuen met een bepaalde aandoening in de populatie op eender welk tijdstip (Lesaffre et al. 2009).

2 Incidentie = aantal nieuwe gevallen die gedurende een bepaalde tijdsperiode ontwikkelen (Lesaffre et al. 2009).

3 Retrospectief onderzoek = onderzoeksopzet waarbij reeds verzamelde gegevens gebruikt om bepaalde verbanden te onderzoeken. Uitgaande van een groep personen met de ziekte zoekt men naar blootstelling aan risicofactoren in het verleden. vs. Prospectief onderzoek = onderzoeksopzet waarbij aan het begin van het onderzoek gegevens worden verzameld van een bepaalde groep personen die dan wordt opgevolgd met betrekking tot het optreden van een ziekte (Mann 2003).

Een nadeel van observationele studies is dat ze zelden in staat zijn een onderscheid te maken tussen oorzaak en gevolg. De epidemiologische studie die het meest betrouwbaar oorzakelijke verbanden kan leggen is de longitudinale studie. Het is echter gevaarlijk om de resultaten van deze studies te overschatten en bijvoorbeeld o.b.v. een longitudinale studie klinische aanbevelingen te maken. Een ander nadeel van epidemiologische studies is immers het grote risico op het optreden van vertekening. Dit wil zeggen dat de resultaten of de interpretatie van een onderzoek afwijken van de werkelijkheid door een systematische fout. De vertekening kan bijvoorbeeld ontstaan door bij de selectie van proefpersonen enkel individuen te includeren die sowieso meer voorbeschikt zijn voor parodontitis, bv. ouderen. Ook bij het verzamelen van gegevens kunnen er fouten optreden, bv. als de persoon in kwestie niet de juiste informatie verstrekt i.v.m. zijn voeding (Lesaffre et al. 2009, http://www.minerva-ebm.be/articles/nl/woordenlijst/woordenlijst_ebm_26-4-04.htm, 30/03/2013).

Het belang van de observationele studies mag echter niet teniet gedaan worden. Ze geven de onderzoekers waardevolle informatie over waar en hoe ze verder onderzoek moeten verrichten (Lesaffre et al. 2009).

Hier onder worden epidemiologische studies i.v.m. de associatie tussen vitamine C, andere antioxidanten & vetzuren en parodontitis besproken.

3.1.1 Epidemiologische studies i.v.m. de associatie tussen antioxidanten en parodontitis

De epidemiologische studies i.v.m. de associatie tussen antioxidanten en parodontitis staan chronologisch opgelijst in tabel 6. Er werden vooral studies m.b.t. **vitamine C** gevonden en deze studies focussen meestal op de plasmaconcentratie vitamine C.

In de vroege epidemiologische studies heeft men in verschillende bevolkingsgroepen geen verband kunnen vinden tussen de plasmaconcentratie vitamine C en de graad van parodontitis (Burrill et al. 1942, Barros & Witkop 1963, Russell 1963, Russell et al. 1965, Enwonwu & Edozien 1970).

Meer recente studies hebben echter wel een associatie kunnen aantonen tussen plasma vitamine C en bepaalde kenmerken van parodontitis. In een case-control studie in patiënten met een laag plasmaniveau vitamine C werden er significant meer pockets dieper dan 4 mm en meer % BOP gevonden dan in de controlegroep met een hoog plasmaniveau vitamine C (Väänänen et al. 1993). De case-control studies die als 'case' patiënten met parodontitis beschouwden, vonden een lager plasmaniveau vitamine C in cases t.o.v. parodontaal gezonde controles (Panjamurthy et al. 2005, Staudte et al. 2005, Kuzmanova et al. 2012). Een longitudinale studie bij Japanse ouderen gaf een omgekeerde relatie weer tussen plasma vitamine C en aanhechtingsniveau (Iwasaki et al. 2012), net als de cross-sectionele studies van Amarasena et al. (2005) en Amaliya et al. (2007). De laatste konden geen verband aantonen met PD en % BOP. Chapple et al. konden met gegevens van NHANES III dan weer wel een relatie tussen vitamine C niveau in plasma en zowel AL als PD aantonen (2007) en dan voornamelijk in niet-rokers en bij ernstige parodontitis. Nog een interessante studie is die van Pussinen et al., die een omgekeerde relatie toonde tussen plasma vitamine C en het niveau antilichamen tegen de parodontale pathogeen *P. gingivalis*. Een relatie met antilichaamniveau tegen *A. actinomycetemcomitans* kon niet worden aangetoond (2005).

Naast de studies i.v.m. vitamine C plasmaniveau zijn er ook studies die de invloed van de inname van vitamine C op parodontale gezondheid onderzochten. De cross-sectionele studies gevonden werden, toonden beiden een omgekeerd verband tussen vitamine C inname en klinische parameters van parodontitis (Ismail et al. 1983, Nishida et al. 2000). Toch blijkt inname van vitamine C boven de ADH niet geassocieerd te zijn met betere parodontale gezondheid (Ismail et al. 1983). Bovendien kon, als in de studie van Nishida et al. de rokers en niet-rokers apart werden beschouwd, enkel een statistisch significant verband worden gevonden bij de rokers (2000). Wanneer botverlies als uitkomst werd gekozen, kon er zowel in een longitudinale studie bij zwangere vrouwen (Clark et al. 1990) als in een case-control studie (Kuzmanova et al. 2012) geen verband worden aangetoond tussen vitamine C inname en parodontitis. Zhang et al. kon echter wel besluiten dat parodontitispatiënten minder vitamine C innemen via de voeding dan gezonde controles (2012). Ook Iwasaki et al. konden een omgekeerd verband tussen inname en aanhechtingsverlies aantonen (2013). De observationele studies i.v.m. de inname van vitamine C via de voeding stemmen dus niet overeen in hun resultaten.

Observationele studies i.v.m. de relatie tussen vitamine C in speeksel en parodontale parameters vonden geen significante relatie, zowel niet in gestimuleerd speeksel (Diab-Ladki et al. 2003) als in ongestimuleerd speeksel (Sculley et al. 2003).

Hoewel de meeste studies die gevonden werden i.v.m. antioxidant nutriënten en parodontitis over vitamine C handelen, zijn er ook een heel aantal onderzoeken gebeurd naar de relatie tussen **vitamine E** en de ernst/prevalentie van parodontitis. Cross-sectionele studies o.b.v. gegevens van NHANES III en o.b.v. gegevens van een groep Noord-Ierse mannen konden geen relatie aantonen tussen het plasmaniveau vitamine E en klinische parameters van parodontitis (PD, AL) (Chapple et al. 2007, Linden et al. 2009). Slade et al. konden niet besluiten dat patiënten met parodontitis lagere plasmaniveaus vitamine E hebben (1976). Andere case-control studies vonden wel een lager niveau vitamine E in plasma en gingivaal weefsel van parodontitispatiënten dan in dat van controles (Panjamurthy et al. 2005, Battino et al. 2005). De eerste longitudinale studie die werd gevoerd i.v.m. het verband tussen plasmaniveau vitamine E en aanhechtingsverlies kon in Japanse ouderen een omgekeerde relatie aantonen (Iwasaki et al. 2012). Ook tussen aanhechtingsverlies en inname vitamine E via de voeding werd een positief verband gevonden in een longitudinale studie (Iwasaki et al. 2013).

Recente studies i.v.m. bepaalde precursoren van vitamine A die als antioxidant fungeren, nl. **α - en β -caroteen**, beschouwden ofwel plasmaconcentratie van de antioxidanten ofwel inname. De studies die de plasmaconcentratie van de carotenoïden vergeleken met klinische parameters van parodontitis (AL en PD), waren niet consistent. De studie o.b.v. gegevens van NHANES III kon immers geen verband aantonen (Chapple et al. 2007), terwijl de studie met de gegevens van 1258 Noord-Ierse mannen een omgekeerd verband vond (Linden et al. 2009). In verband met de inname van de carotenoïden vonden zowel Zhang et al., d.m.v. een case-control studie, als Iwasaki et al., d.m.v. een longitudinale studie, een omgekeerd verband tussen de inname en de ernst van parodontitis (Zhang et al. 2012, Iwasaki et al. 2013). Zhang et al. besloten dan ook dat er een nauwe relatie bestaat tussen parodontale gezondheid en antioxidant nutriënten. Ze vonden immers dat naast lagere inname van β -caroteen via de voeding, ook lagere inname vitamine C en **flavonoïden** leidt tot verhoogd risico op parodontitis (2013). Deze studie van Zhang et al. was de enige studie die gevonden werd i.v.m. polyfenolen en hun relatie met parodontitis.

Naast studies over het verband tussen afzonderlijke antioxidanten en parodontitis, werden ook observationele studies gevonden die het verband tussen de *totale antioxidant capaciteit (TAOC)* en parodontitis onderzochten. Het bepalen van de TAOC i.p.v. antioxidanten afzonderlijk heeft enkele voordelen. Eén daarvan is het feit dat de TAOC telt voor de gecombineerde actie van alle aanwezige antioxidant componenten samen, die eventueel meer voordelen biedt dan de afzonderlijke acties opgeteld. Ook houdt de TAOC rekening met de invloed van antioxidanten die nog niet ontdekt of moeilijk te onderzoeken zijn. Bovendien is het bepalen van de TAOC goedkoper, efficiënter en minder tijdrovend dan het bepalen van een groot aantal antioxidanten afzonderlijk (Abou Sulaiman et al. 2010).

De TAOC kan zowel in plasma (systemisch) als lokaal in speeksel, weefsel en gingivale crevulaire vloeistof bepaald worden. Het lichaam is immers gecompartmentaliseerd, ook m.b.t. verdeling van de antioxidanten, wat aangetoond werd door de aanwezigheid van een verschillend antioxidantprofiel voor plasma, speeksel en crevulaire vloeistof (Chapple et al. 2002, Brock et al. 2004). Het belangrijkste antioxidant in speeksel is urinezuur, gevolgd door albumine en vitamine C (Moore et al. 1994). In de crevulaire vloeistof bleek glutathion het voornaamste antioxidant te zijn (Chapple et al. 1997 & 2002).

Van de studies die het verband tussen de TAOC in plasma en parodontitis onderzochten, was er één case-control studie die er niet in slaagde een verband te vinden (Chapple et al. 2002). De andere case-control studies vonden allemaal een verminderde plasma TAOC in parodontitispatiënten t.o.v. de controles (Brock et al. 2004, Konopka et al. 2007, Abou Sulaiman et al. 2010, D'Aiuto et al. 2010). Ook de cross-sectionele studie die gevonden werd, kon een omgekeerde relatie tussen de TAOC in plasma en klinische parameters van parodontitis (PD, AL) aantonen, vnl. bij niet-rokers en ernstige parodontitis (Chapple et al. 2007).

Case-control studies i.v.m. crevulaire vloeistof waren consistent. Ze vonden een verminderde TAOC in GCF van patiënten met parodontitis t.o.v. de TAOC in GCF van gezonde controles (Chapple et al. 2002, Brock et al. 2004).

Als er over TAOC in speeksel gesproken wordt, kan het gaan over gestimuleerd speeksel of over ongestimuleerd speeksel. Bepalen van de TAOC van speeksel kan dan ook op twee manieren, nl. als de hoeveelheid afgeleverde antioxidanten per tijdseenheid (TAOC in $\mu\text{M}/\text{min}$) of als de concentratie antioxidanten in het speeksel (TAOC in μM). Bij gestimuleerd speeksel stijgt de hoeveelheid afgeleverde antioxidanten per tijdseenheid maar door het verdunningseffect daalt de concentratie (Chapple & Matthews 2007).

De gegevens over TAOC in speeksel spreken elkaar over het algemeen tegen. Moore et al. vonden bijvoorbeeld geen verschil tussen TAOC van speeksel van parodontitispatiënten en dat van gezonde controles (1994), terwijl Sculley et al. wel een omgekeerd verband vonden tussen TAOC (μM) van ongestimuleerd speeksel en de CPITN van patiënten op routine mondonderzoek (2003). Brock et al. vonden in een case-control studie van niet-rokers geen verschil in TAOC in speeksel, zowel uitgedrukt als μM als $\mu\text{M}/\text{min}$ (2004). Dit is dan weer in tegenstrijd met de case-control studie van Chapple et al., die geen verschil vonden tussen parodontitispatiënten en controles wat betreft TAOC in gestimuleerd speeksel ($\mu\text{M}/\text{min}$) maar wel verschillen aantoonde in de TAOC uitgedrukt als concentratie (μM) (1997). Deze laatste studie werd echter niet gecorrigeerd voor roken, wat een exogene bron van ROS is, waardoor het antioxidantniveau vermindert (Chapple & Matthews 2007). Ook Diab-ladki et al. vonden een lagere TAOC in gestimuleerd speeksel van parodontitispatiënten versus controles (2003).

Nog een andere manier om de associatie tussen antioxidanten en parodontitis te onderzoeken, is de inname van *groene thee* en klinische parameters van parodontitis te vergelijken in een cross-sectionele studie. Dit is wat Kushiya et al. deden a.d.h.v. gegevens van 940 mannen uit Japan. Ze vonden een omgekeerde correlatie tussen de inname van groene thee en alle onderzochte parodontale parameters (AL, PD en % BOP). Hoe meer groene thee geconsumeerd werd, hoe beter de parodontale conditie. De inname werd beschouwd als aantal kopjes per dag en elke stijging met één kopje leidde tot een daling van 0,023 mm in de gemiddelde PD, een daling van 0,028 mm in het gemiddelde AL en een daling van 0,63 % aan % BOP (2009).

3.1.2 Epidemiologische studies i.v.m. de associatie tussen vetzuren en parodontitis

In tabel 7 vindt u, in chronologische volgorde, de observationele studies die werden gevonden over de relatie tussen vetzuren en parodontitis. Er werd een veel kleiner aantal studies over vetzuren dan over antioxidanten gevonden en alle studies zijn vrij recent.

Het grootste aantal studies onderzocht de inname van omega-3 vetzuren in relatie tot parodontale parameters. Een cross-sectionele studie o.b.v. gegevens van NHANES III vond een omgekeerde relatie tussen de inname van DHA en EPA en de klinische parameters PD en AL (Naqvi et al. 2010). Iwasaki et al. voerden in 2010 een longitudinale studie bij 55 Japanse ouderen en vonden een omgekeerde relatie tussen inname van DHA en AL maar niet tussen EPA-inname en AL. Lage inname van DHA was significant gecorreleerd met een hoger aantal parodontale ziekte-events. Een parodontaal ziekte-event hield in dat er in één jaar tijd een verandering in het aanhechtingsverlies van tenminste 3 mm had plaatsgevonden op eender welke meetplaats en op eender welke tand (Iwasaki et al. 2010). Dezelfde onderzoeksgroep voerde nog een andere longitudinale studie op Japanse ouderen (n = 235) en ze vonden géén relatie tussen de inname van w3-vetzuren en AL (Iwasaki et al. 2011a). Een case-control studie vond eveneens geen verschil in inname van DHA tussen patiënten met parodontitis en gezonde controles (Ramirez-Tortosa et al. 2010).

Van studies die plasmaniveau omega-3 vetzuren in relatie tot parodontale parameters onderzochten, werden er slechts drie gevonden. Het zijn allemaal case-control studies en ze spreken elkaar allemaal tegen. Eén studie vond dat het plasmaniveau DHA en EPA hoger was in patiënten met parodontitis t.o.v. gezonde controles (Figueredo et al. 2012). Een andere vond geen verschil in het plasma tussen cases en controles wat betreft omega-3 vetzuren (Ramirez-Tortosa et al. 2010). De studie van Reguirand et al. vond dan weer dat patiënten met alveolair botverlies een lager plasmaniveau omega-3 vetzuren hadden dan gezonde controles (2000).

De inname van w6-vetzuren is zowel volgens de longitudinale studie van Iwasaki et al. (2011a) als volgens de case-control studie van Ramirez-Tortosa et al. (2010) niet geassocieerd met parodontitis, uitgedrukt in AL respectievelijk alveolair botverlies. Alle drie de case-control studies i.v.m. plasmaniveau omega-6 en parodontitis vonden echter wel een associatie: men vond steeds een hoger niveau AA in het plasma van parodontitispatiënten t.o.v. gezonde controles (Requirand et al. 2000, Ramirez-Tortosa et al. 2010, Figueredo et al. 2012).

Tabel 6. Epidemiologische studies i.v.m. de associatie tussen antioxidanten en parodontitis

Referentie	Design	Studiepopulatie Achtergrond Aantal personen Leeftijd (in jaar)	Antioxidant				Onderzoeksmethode voedingsstatus	Parodontale parameters	Relatie
			Vitamine C	Vitamine E	Polyfenolen	Andere			
Burrill 1942	CS	Patiënten in universiteit (USA) 1396 Niet gegeven	x				P	GI, PD	Geen
Barros & Witkop 1963	CS	Militairen en burgers (Chili) 1906 < 4 - 50+	x				P	PI*	Geen
Russell 1963	CS	Personen van acht landen (Alaska, Ethiopië, Ecuador, Vietnam, Chili, Colombia, Thailand, Libanon) 3065 5 - 50+	x				P	PI*	Geen
Russell et al. 1965	CS	Militairen en burgers (Vietnam) 2474 <4 - 70+	x				P	PI*	Geen
Enwonwu & Edozien 1970	CS	Personen van lage en hoge socio-economische status (Nigeria) 941 5 - 50+	x				P	PI*	Geen

CS cross-sectionele studie, CC case-control studie, L longitudinale studie

NHANES National Health and Nutrition Examination Survey: studieprogramma ontwikkeld om de gezondheids- en voedingsstatus van de kinderen en volwassenen van de USA te onderzoeken. NHANES I 1971-1975, NHANES III 1988-1994 (www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm)

I inname, FFQ food frequency questionnaire, P plasmaconcentratie, S speeksel (US ongestimuleerd, SS gestimuleerd), TAOC totale antioxidant capaciteit, GCF gingivale crevculaire vloeistof, T weefsel

PD pocketdiepte, BOP bloeding na sonderen, AL aanhechtingsverlies, PI plaque index, GI gingivitis index, PI* Parodontale Index (Russell 1956), GPI gingival periodontitis index (O'Leary et al. 1963), CPITN Community Periodontal Index of Treatment Needs (Ainamo et al. 1982).

Tabel 6 – vervolg

Referentie	Design	Studiepopulatie	Antioxidanten				Voedingsstatus	Parodontale parameters	Relatie
			C	E	PF	An			
Slade et al. 1976	CC	Patiënten met parodontitis en controles		x			P	GPI	Geen verschil tussen cases en controles
Ismail et al. 1983	CS	NHANES I (USA) 8609 25-74	x				I (24h recall & FFQ)	PI*	Omgekeerd
Clark et al. 1990	L	Zwangere vrouwen (USA) 102 19 - 30	x				I (24h recall & FFQ)	Alveolair botverlies, PD	Geen
Väänänen et al. 1993	CC	Patiënten met laag plasmaniveau vit C en controles (Finland) 150 (75 + 75) 20 - 64	x				P	PD, BOP	> PD en > BOP in cases
Moore et al. 1994	CC	Patiënten met parodontitis en controles (UK) 35 (7 + 28)				TAOC	S	Doorverwezen naar parodontoloog	Geen
Chapple et al. 1997	CC	Patiënten met parodontitis en controles (UK) 34 (18 + 16) Niet gegeven				TAOC (μM en $\mu\text{M}/\text{min}$)	SS	Niet gegeven	Verminderde TAOC (μM) in cases. Geen verschil voor TAOC ($\mu\text{M}/\text{min}$)
Nishida et al. 2000	CS	NHANES III (USA) 12 419 20 - 90+	x				I (24h recall)	AL	Omgekeerd
Chapple et al. 2002	CC	Niet-rokers met parodontitis en controles 20 (10 + 10)				TAOC (μM)	GCF, P	PD, BOP	Verminderd in GCF in cases, geen verschil in plasma
Diab-Ladki et al. 2003	CC	Patiënten met parodontitis en controles 37 (17 + 20) 30 - 45	x			TAOC (μM)	SS	Botverlies	Verminderde TAOC in cases, geen verschil voor vitamine C
Pussinen et al. 2003	CS	Mannen (Rusland en Finland) 431 25 - 64	x				P	IgG voor P.g. en A.a. in plasma	P.g.: omgekeerd A.a.: geen

Tabel 6 – vervolg

Referentie	Design	Studiepopulatie	Antioxidanten				Voedingsstatus	Parodontale parameters	Relatie
			C	E	PF	An			
Sculley et al. 2003	L	Patiënten op routine mondonderzoek (UK) 129 39 - 76	x			TAOC (µM)	US	CPITN	TAOC: omgekeerd Vit C: geen
Brock et al. 2004	CC	Niet-rokers met parodontitis en controles 34 (17 + 17) 23 - 63				TAOC (µM en µM/min)	GCF, SS, US, P	PD	GCF, P: verminderde TAOC in cases US, SS: geen verschil
Amarasena et al. 2005	CS	Ouderen (Japan) 413 70	x				P	AL, PD, BOP	AL: omgekeerd PD, BOP: geen
Battino et al. 2005	CC	Patiënten met parodontitis en controles Niet gegeven Niet gegeven		x			T	chirurgie nodig	Lager vit E niveau in cases
Panjamurthy et al. 2005	CC	Patiënten met parodontitis en controles (India) 50 (25 + 25) 25 - 35	x	x			P	PD	Lagere vit C en vit E niveaus in cases
Staudte et al. 2005	CC	Patiënten met parodontitis en controles (Duitsland) 78 (58 + 20) 22 - 75	x				P	PD	Lager vit C niveau in cases
Amaliya et al. 2007	CS	Arbeiders theeplantage (Indonesië) 123 33 - 43	x				P	AL, PD, BOP	AL: omgekeerd PD, BOP: geen
Chapple et al. 2007	CS	NHANES III (USA) 11 480 20 - 90	x	x		TAOC (µM) α- en β-caroteen	P	AL, PD	Vit C, TAOC: omgekeerd Vit E, α- en β- caroteen geen

Tabel 6 – vervolg

Referentie	Design	Studiepopulatie	Antioxidanten				Voedingsstatus	Parodontale parameters	Relatie
			C	E	PF	An			
Konopka et al. 2007	CC	Patiënten met parodontitis en controles (Polen) 81 (56 + 25) 18 - 55				TAOC	P (lokaal en systemisch)	PD, botverlies	Verminderde TAOC in cases
Linden et al. 2009	CS	Mannen (Noord-Ierland) 1258 60 - 70		x		α- en β-caroteen	P	AL, PD	α- en β- caroteen: omgekeerd Vit A, vit E: geen verschil
Kushiya et al. 2009	CS	Mannen (Japan) 940 49 - 59				groene thee	I (FFQ)	AL, PD, BOP	Omgekeerd
Abou Sulaiman et al. 2010	CC	Niet-rokers met parodontitis en controles (Syrië) 60 (30 + 30) 25 - 65				TAOC (μM)	P	AL, PD, BOP	Verminderde TAOC in cases
D'Aiuto et al. 2010	CC	Patiënten met parodontitis en controles (UK) 201 (145 + 56) 46				TAOC (μM)	P	PD, alveolair botverlies	Verminderde TAOC in cases
Iwasaki et al. 2012	L	Ouderen (Japan) 224 71	x	x			P	AL	Omgekeerd
Kuzmanova et al. 2012	CC	Patiënten met parodontitis en controles (Nederlands) 42 (21 + 21) 46	x				P, PMNs, I (72h recall)	Botverlies	P: lager vit C niveau in cases PMN, I: geen verschil
Zhang et al. 2012	CC	Patiënten met parodontitis en controles (China) 120 (60 + 60) Niet gegeven	x		x	β-caroteen	I (72h recall, FFQ)	Niet gegeven	Minder inname in cases
Iwasaki et al. 2013	L	Ouderen (Japan) 264 75	x	x		α- en β-caroteen	I (FFQ)	AL	Omgekeerd

Hoewel Iwasaki et al. geen associatie vond tussen de inname omega-3 vetzuren of omega-6 vetzuren en parodontitis, was in hun studie een inname met een hogere verhouding omega-6/omega-3 vetzuren wél significant geassocieerd met een hoger aantal parodontale ziekte-events. Men besloot daarom dat de verhouding inname w6/w3 eerder dan de absolute hoeveelheid van elk vetzuur afzonderlijk een belangrijke risicovoorspeller voor parodontale progressie is bij Japanse ouderen (Iwasaki et al. 2011a). Diëten met een hoge verhouding w6/w3-vetzuren bevorderen blijkbaar de synthese van pro-inflammatoire mediators (Simopoulos 2008). De case-control studie van Ramirez-Tortosa et al. vond echter geen verschil in de verhouding inname w6/w3-vetzuren tussen patiënten met parodontitis en gezonde controles en ook de verhouding w6/w3-vetzuren in plasma toonde geen associatie (2010). Over de relatie tussen de verhouding w6/w3-vetzuren in plasma en parodontitis zijn de verschillende auteurs het duidelijk nog niet eens. In de case-control studie van Figueredo et al. werd immers geen verschil in plasma w6/w3 gevonden tussen cases en controles (2012), terwijl Requirand et al. wel een grotere verhouding w6/w3 (meer AA en minder EPA en DHA) vonden in het plasma van patiënten met alveolair botverlies t.o.v. dat van gezonde controles (2000).

Ook i.v.m. de relatie tussen verzadigde vetzuren (SFA) en parodontitis werden enkele observationele studies gevonden. Ramirez-Tortosa et al. vonden dat het plasmaniveau SFA hoger was in patiënten met parodontitis. Tussen de inname van SFA en parodontitis vond deze onderzoeksgroep echter geen associatie (2010). De longitudinale studie van Iwasaki et al. vond in een populatie Japanse ouderen een positieve relatie tussen inname van SFA en parodontitis, wel enkel in niet-rokers. De groep werd opgesplitst in rokers en niet-rokers omdat er een significante associatie bleek te zijn tussen inname van SFA en rookstatus. In de rokende Japanse ouderen werd geen significante relatie gevonden tussen plasmaniveau SFA en parodontitis. Het effect van roken op de parodontale ziektestatus is dus groter dan het effect van plasma SFA (Iwasaki et al. 2011b). Er werd ook een case-control studie gevonden die de relatie tussen SFA in ongestimuleerd speeksel met parodontitis onderzocht. Ze vond een verschil in het niveau verzadigde OH-vetzuren in US van parodontitispatiënten t.o.v. dat van gezonde controles. Dit komt doordat gramnegatieve anaerobe bacteriën die geassocieerd zijn met parodontitis (*P. gingivalis*, *T. forsythia*) verzadigde OH-vetzuren produceren (Buduneli et al. 2011).

Tabel 7. Epidemiologische studies i.v.m. de associatie tussen vetzuren en parodontitis

Referentie	Design	Studiepopulatie Achtergrond Aantal personen Leeftijd (in jaar)	Vetzuren				Onderzoeksmethode voedingsstatus	Parodontale parameters	Relatie
			w3	w6	w6/w3	SFA			
Requirand et al. 2000	CC	Patiënten met parodontitis en controles 105 (78+27) 42	x	x	x		P	Alveolair botverlies	Hoger niveau w6 en w6/w3 in cases, lager niveau w3 in cases
Iwasaki et al. 2010	L	Ouderen (Japan) 55 74	x				I (72h recall)	AL	DHA: omgekeerd EPA: geen
Naqvi et al. 2010	CS	NHANES III (USA) 9182 ≥20	x				I (24h recall)	AL, PD	Omgekeerd
Ramirez-Tortosa et al. 2010	CC	Patiënten met parodontitis en controles (Spanje) 56 (30 + 26) > 35	x	x	x	x	P, I (24h recall)	AL, PD, BOP	P: hoger niveau w6, SFA in cases P: w3, w6/w3 geen verschil I: geen verschil
Buduneli et al. 2011	CC	Patiënten met parodontitis en controles (Turkije) 66 (37 + 29) 43 - 49				x	US	AL, PD, BOP, alveolair botverlies	Hoger niveau in cases
Iwasaki et al. 2011a	L	Ouderen (Japan) 235 75	x	x	x		I (FFQ)	AL	w6/w3: positief w3, w6: geen
Iwasaki et al. 2011b	L	Ouderen (Japan) 264 75				x	I (FFQ)	AL	Positief (niet-rokers)
Figueredo et al. 2012	CC	Patiënten met parodontitis en controles	x	x	x		P	AL, PD, BOP	DHA, EPA, w6: hoger niveau in cases w6/w3: geen verschil

DHA docosahexaenoic acid, EPA eicosapentaenoic acid, SFA saturated fatty acids

3.2 Interventiestudies

Voorgaande studies bevestigen dat een relatie tussen de nutriënten (vitamine C & andere antioxidanten en vetzuren) en parodontitis mogelijk is. Om betrouwbare conclusies te kunnen trekken en aanbevelingen te kunnen maken, moet er evidentie zijn van experimentele interventiestudies en liefst nog randomized controlled trials (RCTs). De laatste zijn prospectieve studies die twee of meer interventies in een menselijke populatie met elkaar vergelijken. De proefpersonen worden random toegewezen aan bepaalde behandelingen, waarna ze worden opgevolgd. Met 'random toewijzing' wordt bedoeld dat elke proefpersoon even veel kans maakt om in de experimentele- of in de controlegroep terecht te komen. Het doel van deze methode is de systematische invloed van storende factoren te elimineren, doordat deze factoren aselekt over de verschillende groepen worden verdeeld. Meestal zijn deze studies ook double-blinded uitgevoerd, wat wil zeggen dat zowel de proefpersonen zelf als degene die instaat voor de opvolging, niet weten wie welke behandeling kreeg. Deze randomisatie en blinding zorgen ervoor dat er een zeer goede evaluatie van de interventie mogelijk is. De RCT is het enige studiedesign dat oorzakelijke verbanden kan leggen tussen een bepaalde behandeling (bv. voedingssupplement) en parodontitis (Lesaffre et al. 2009).

De experimentele studies die de effecten van vitamine C, andere antioxidanten en vetzuren op de preventie, progressie en therapie van parodontitis onderzoeken, dateren voornamelijk uit de laatste twee decennia.

Er werden drie experimentele studies uit de jaren '80 en '90 gevonden die vitamine C in relatie tot gingivitis onderzochten bij parodontaal gezonde personen die niet vitamine C-deficiënt waren (Leggott et al 1986, Jacob et al. 1987, Leggott et al. 1991). Men onderzocht het effect van alternerende vitamine C depletie en supplementatie op de klinische parameters PI, GI, BI en PD terwijl een redelijke mondhygiëne werd toegepast. De resultaten waren consequent. Na elke depletieperiode waren de individuen vitamine C-deficiënt wat betreft plasma- en leukocytniveau. Er werden echter nooit klinische tekenen van vitamine C-deficiëntie aangetoond. Ook waren er tijdens de depletieperioden geen tekenen van ernstige parodontale ziekte aanwezig (geen significante stijging PD) en de PI was niet gerelateerd met vitamine C status. Wel waren de metingen van gingivale inflammatie direct gerelateerd aan het niveau vitamine C in plasma en leukocyten. Een significante daling van de GI na supplementatie werd teniet gedaan na de periode van depletie en de BI daalde na supplementatie en steeg weer tijdens de periode van depletie. Deze veranderingen gebeurden relatief snel. Samen met de afwezigheid van veranderingen in plaqueniveau suggereert dit dat de bloeding eerder een vasculaire oorzaak heeft dan een microbiologisch gerelateerde oorzaak. Leggott et al. onderzochten naast de klinische parameters ook of de samenstelling van de subgingivale microflora veranderde met de vitamine C status. Dit was niet het geval (1991). Hoewel bloeding na sonderen een belangrijk klinisch teken is van microbiële gingivitis, ondersteunde dit resultaat voornamelijk de hypothese dat gingivale bloeding geassocieerd met vitamine C depletie eerder een vasculair event is. Eventueel zorgt de verandering van de omgeving o.i.v. de depletie-geïnduceerde bloeding (bv. meer ijzer aanwezig) voor een shift in de microflora en dus een stijging van de gingivale inflammatie (Leggott et al 1986, Jacob et al. 1987, Leggott et al. 1991).

De andere interventiestudies die besproken worden, zijn allemaal RCT's. Telkens worden één of meerdere supplementen uitgetest en vergeleken met een controle. Over het algemeen kunnen er een aantal verschillende toenaderingen onderscheiden worden.

Ten eerste zijn er studies die het effect van het supplement op het verloop van niet-behandelde parodontitis onderzoeken. Bij significante verbetering zou het gebruik van dit supplement de progressie van gingivitis/parodontitis positief kunnen beïnvloeden. Daarnaast zijn er ook studie die experimentele gingivitis induceren en het effect van het supplement op het ontstaan en/of de genezing van de gingivitis onderzoeken. Bij positieve resultaten zou gebruik van dit supplement preventief kunnen toegepast worden om gingivitis en/of parodontitis te voorkomen.

Ten slotte zijn er studies die patiënten met parodontitis behandelen en de bijkomende voordelen van het supplement onderzoeken. Het succes van scaling en rootplaning als behandeling is wel meermaals bewezen maar er blijft toch steeds onvermijdelijk een bepaalde hoeveelheid plaque en/of tandsteen achter, wat in sommige patiënten kan leiden tot het falen van de behandeling (Hirasawa et al. 2002). Het is ook zo dat de meeste weefselschade in parodontitis veroorzaakt wordt door de immuunrespons van de gastheer. Daarom is men tegenwoordig op zoek naar therapieën die bijkomend aan de conventionele behandeling kunnen gebruikt worden en dienen om de respons van de gastheer te moduleren. Deze benadering wordt Host Modulatory Therapy (HMT) genoemd en heeft als doel de weefselschade te verminderen en het parodontium te helpen stabiliseren/regenereren. D.m.v. systemisch of lokaal toegepaste middelen tracht men de destructieve aspecten van de gastheerrespons te verminderen en de protectieve/regeneratieve responsen te bevorderen (Rosenstein et al. 2003, El-Sharkawy et al. 2010). Als HMT hebben reeds verschillende medicamenten hun nut bewezen, waaronder NSAID's (bv. aspirine), tetracyclines (bv. doxycycline) en bisfosfonaten. Allen hebben ze echter ook neveneffecten, vooral bij langdurig gebruik. Zo geven NSAID's bijvoorbeeld een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen en nadelige effecten op de nierfunctie en de bloeddruk. Tetracyclines geven op lange termijn resistentieontwikkeling en bisfosfonaten zijn geassocieerd met verhoogd risico op osteonecrose van de kaak (El-Sharkawy et al. 2010). Men is dus op zoek naar veilige producten die kunnen worden gebruikt als HMT en daarvoor zijn nutriënten mogelijks kandidaat. Gebruik van een supplement zou dan de respons op parodontale therapie kunnen verbeteren.

Alle RCT's staan chronologisch opgelijst in tabel 8 en worden hier onder per nutriënt verder uitgelegd.

3.2.1 Vitamine C

Vogel et al. onderzochten het effect van een supplement van 3 x 500 mg vitamine C per dag op het ontstaan van gingivitis in 24 niet-deficiënte, parodontaal gezonde studenten. De groep studenten werd in twee gedeeld en de ene groep kreeg het supplement vitamine C mee naar huis en de andere groep kreeg een placebo. Na 90 dagen toepassing van het supplement werd gedurende 4 weken experimentele gingivitis geïnduceerd, terwijl het supplement of de placebo werd doorgenomen. Aan het eind van de 118 dagen durende experimentele periode werden de PI en de GI van beide groepen met elkaar vergeleken. Ook de PMN chemotaxis werd onderzocht. De resultaten toonden aan dat er geen verschil was tussen beide groepen en er werd besloten dat megadoses vitamine C geen effect hebben op de vatbaarheid voor gingivitis in jonge mensen (Vogel et al. 1986).

Hoewel algemeen aanvaard is dat lage vitamine C inname geen parodontitis veroorzaakt, is het geweten dat bijkomende inname vitamine C vereist is tijdens infectieziekten en weefselregeneratie (Abou Sulaiman et al. 2010).

Tabel 8. Experimentele studies i.v.m. de nutriënten en parodontitis

Referentie	Studiepopulatie	Nutriënt					Interventie	Outcome Gemeten parameters: Resultaat
		Vitamine C	Antioxidantcombi	w3	w6	Andere		
Woolfe et al. 1984	10 niet-deficiënte patiënten met parodontitis	x					Therapie + 7 w supplement 250 mg/d (n=5) vs controle: therapie + 7 w placebo (n=5)	<i>Klinische parameters (niet gegeven):</i> Geen verschil tussen beide groepen
Vogel et al. 1986	24 niet-deficiënte, parodontaal gezonde studenten tandheelkunde (22-28 j)	x					118 d supplement 3x 500 mg/d + 4 w exp ging vanaf d 90 (n=12) vs controle: 118 d placebo + 4 w exp ging vanaf d 90 (n=12)	<i>PI¹, GI, BI, PMN chemotaxis:</i> Geen verschil tussen beide groepen
Cohen et al. 1991	48 volwassen patiënten met parodontitis					Vit E	6 w lokale applicatie vit E gel (800 mg) + therapie in w 2 vs controle: 6 w lokale applicatie placebo gel + therapie in w 2 vs controle: 6 w spoeling met CHX + therapie in w 2	<i>PI, GI, PD:</i> Geen verandering in vit E en placebo groep Wel vermindering PI in CHX groep
Campan et al. 1997	37 gezonde vrijwilligers (18-28 j)			x			3 w exp ging + supplement visolie (1,8 g w3/d) aan eind 2 ^e w (8 d) (n=18) vs controle: 3 w exp ging + placebo (olijfolie) aan eind 2 ^e w (8d) (n=19)	<i>PI, GI, PBI, T (EPA, DHA, DPA, AA, PGE₂, LTB₄):</i> <u>PI, GI</u> : geen verschil tussen de groepen <u>GI</u> : daling in experimentele groep <u>PBI</u> : daling in beide groepen <u>EPA</u> : hoger in experimentele groep

Exp ging experimentele gingivitis, CHX chloorhexidine, T gingivaal weefsel (papil)

PI¹ plaque index (Silness & Loë 1964), GI gingivitis index (Loë & Silness 1963), BI gingival bleeding index (Armitage et al. 1982), PBI papillary bleeding index

Tabel 8 - vervolg

Referentie	Studiepopulatie	Nutriënt					Interventie	Outcome
		C	AO	w3	w6	An		
Munoz et al. 2001	63 patiënten met parodontitis		x				Therapie + 60 d supplement (n=32) vs controle: therapie + 60 d placebo (n=31)	<i>GI, BI, PD, AL:</i> <u>GI, BI, PD</u> : reductie in experimentele groep vs controle groep, ook na subanalyse voor PD ≥ 4 mm <u>AL</u> : geen verschil
Eberhard et al. 2002	21 vrijwilligers met gezonde gingiva (20-33 j)			x	x		Twee fasen: 1) Exp ging fase (21 d) Re en Li + w3-spoeling Re vs controle: geen spoeling Li 2) Resolutiefase (9 d) Re & exp ging fase Li + w3 spoeling Li vs controle: inflammatie Li aan eind fase 1 Idem voor w6-spoeling (n=10)	<i>Volume GCF, BOP:</i> <u>Fase 1</u> : zowel voor w3 als voor w6 geen verschil in ontwikkeling gingivitis (GCF volume, BOP) t.o.v. onbehandelde zijde <u>Fase 2</u> : enkel w6 gaf positief effect op resolutie van de inflammatie (verminderd GCF volume)
Hirasawa et al. 2002	6 gezonde personen met parodontitis (41-64 j)					catechine	(a) Therapie + 8 w plaatselijke applicatie catechine (n=3) vs controle: (b) therapie + 8 w plaatselijke applicatie placebo (n=3) vs controle: (c) geen therapie + 8 w plaatselijke applicatie catechine (n=3)	<i>% BPR en peptidase activiteit in GCF, PD:</i> <u>PD</u> : vermindering na 8 w in (a) t.o.v. baseline (a) en t.o.v. (b) en (c) <u>% BPR</u> : minder na 8 w in (a) t.o.v. baseline (a) en t.o.v. (b) en (c) <u>Peptidase activiteit</u> : na 1 w daling in (a) en (b) tot 25 % van baseline maar na 8 w weer stijging in (b) tot 70 % van baseline en niet in (a). In (c) bleef peptidase activiteit 100 % van baseline

Exp ging experimentele gingivitis, GCF gingivale crevulaire vloeistof, %BPR black-pigmented, gram-negative anaerobic rods
PI¹ plaque index (Silness & Loë 1964), GI gingivitis index (Loë & Silness 1963), BI gingival bleeding index (Armitage et al. 1982), BOP bloeding na sonderen

Tabel 8 – vervolg

Referentie	Studiepopulatie	Nutriënt					Interventie	Outcome
		C	AO	w3	w6	An		
Rosenstein et al. 2003	24 mannen met parodontitis (25-57 j)			x	x		Supplement 1000 mg EPA (n=5) vs controle: Supplement 1000 mg GLA (n=7) vs controle: supplement 500 mg EPA en 500 mg GLA (n=6) vs controle: supplement placebo (n=6)	<i>PI¹, MGI, PD:</i> <u>MGI, PD</u> : verbetering in elke groep maar GLA significant beter t.o.v. placebo
Staudte et al. 2005	58 patiënten met parodontitis (22-75 j)	x					Consumptie 2 pompelmoezen/d gedurende 2 w (n=38) vs controle: geen consumptie pompelmoezen (n=20)	<i>PI¹, PD, SBI:</i> <u>SBI</u> : verminderd in experimentele groep, enkel significant voor niet-rokers
Abou Sulaiman et al. 2010	30 patiënten met parodontitis (23-65 j)	x					Therapie + 4 w supplement 2000 mg/d vit C (n=15) vs controle: therapie + 4 w placebo (n=15)	<i>PD, CAL, BOP, PI¹, GI¹, plasma TAOC:</i> Verbetering alle parameters t.o.v. baseline ne 1 mnd en 3 mnd voor beide groepen. Geen grotere verbetering in experimentele t.o.v. controlegroep
El-Sharkawy et al. 2010	80 patiënten met onbehandelde parodontitis			x		+ ASA	Therapie + 6 mnd supplement (900 mg w3 + 81 mg ASA/d) (n=40) vs controle: therapie + 6 mnd placebo (n=40)	<i>PI², GI², BOP, PD, CAL:</i> Verbetering alle parameters t.o.v. baseline in beide groepen. PD en CAL: grotere verbetering in experimentele t.o.v. controlegroep
Pavel et al. 2010	32 patiënten met behandelde parodontitis maar met minstens 8 residuele pockets ≥ 4 mm (18-65 j)					EPV01	6 mnd supplement (n=16) vs controle: 6 mnd placebo (n=16)	<i>BOP, PD:</i> <u>BOP</u> : grotere daling in experimentele t.o.v. testgroep <u>PD</u> : geen verschil tussen de groepen

PI¹: plaque index (Silness & Løe 1964), PI²: plaque index (Turesky et al. 1970), MGI: modified gingival index (Lobene et al. 1986), SBI sulcus bleeding index (Mühlemann & Son 1971), CAL klinisch aanhechtingsniveau (Carranza 2002), BOP bloeding na sonderen, GI¹ gingivitis index (Løe & Silness 1963), GI²: gingivitis index (Gordon et al. 1985)
EPV01 = 200 mg α-tocoferol acetaat, 600 mg vit C, 10 µg cholecalciferol en 400 mg polyfenolen

Tabel 8 – vervolg

Referentie	Studiepopulatie	Nutriënt					Interventie	Outcome
		C	AO	w3	w6	An		
Elkhouli et al. 2011	40 patiënten met parodontitis en tenminste één tweede graads furcatieletsel (35-60 j)			x		+ ASA	DFDBA + 6 mnd supplement (1,35 g w3 + 75 mg ASA/d) (n=20) vs controle: DFDBA + 6 mnd placebo (n=20)	<i>PI¹, GI, BOP, PD, CAL:</i> In beide groepen zijn de parameters verbeterd t.o.v. baseline In testgroep grotere verbetering t.o.v. de controlegroep
Harpenau et al. 2011	85 patiënten met onbehandelde parodontitis (18-70 j)					PF ₃ Perio- dental formula	MHI + 8 w supplement (n=40) vs controle: MHI + 8 w placebo (n=45)	<i>MGI, EIBI, PD, CAL:</i> In beide groepen geen verbetering van de parameters Als enkel pockets van ≥ 4 mm werden beschouwd: in beide groepen verbetering alle parameters t.o.v. baseline en grotere verbetering MGI voor testgroep t.o.v. controlegroep
Willershausen et al. 2011	40 gezonde studenten tijdens een periode van stress (24-37 j)					Orthomol vital f/m	3 mnd supplement (n=19) vs controle: 3 mnd placebo (n=21)	<i>GI, API, PD, pathogenen in plaque, TAOC van speeksel:</i> Geen verschillen tussen experimentele en controlegroep
Chapple et al. 2012	60 niet-rokende patiënten met parodontitis					FV/FVB	Therapie + 9 mnd supplement FV (n=20) vs controle: therapie + 9 mnd supplement FVB (n=20) vs controle: therapie + 9 mnd placebo (n=20)	<i>PD, CAL, BOP, PI², volume GCF:</i> Verbetering voor alle parameters (behalve CAL) voor alle groepen op 2,5 en 8 mnd t.o.v. baseline <u>CAL</u> : verbetering voor FV en FVB t.o.v. baseline op mnd 2,5 en 8, voor placebo t.o.v. baseline enkel op mnd 5. Bijkomende significante verbetering testgroep t.o.v. placebo: <u>FV</u> voor PD op 2 mnd, BOP op 5 mnd en PI op 8 mnd. <u>FVB</u> voor GCF volume op 2 mnd

PI¹: plaque index (Silness & Loë 1964), PI²: plaque index (Lobene et al. 1982)), MGI: modified gingival index (Lobene et al. 1986), EIBI Eastman interdental bleeding index (Caton et al. 1985), CAL klinisch aanhechtingsniveau (Carranza 2002), BOP bloeding na sonderen, GI¹ gingivitis index (Loë & Silness 1963), API approximal plaque index (Lange 1978), GBI gingival bleeding index (Saxton et al. 1989), DFDBA decalcified freeze-dried bone allograft (=regeneratieve therapie voor furcatiedefecten), ASA: acetylsalicylzuur
PF3 Periodontal formula: vit A, C, E, B6, B12, foliumzuur, zink, selenium, koper + antioxidant extracten
Orthomol vital f/m: vit C, B, A, D, E, Mg, jood, sporenelementen, selenium, omega-3 vetzuren
FV: 7,5 mg β-caroteen, 46 mg vit E, 200 mg vit C, 400 µg foliumzuur
FVB: 7,5 mg β-caroteen, 66 mg vit E, 222 mg vit C, 640 µg foliumzuur

Daarom onderzochten Staudte et al. het effect van een verhoogde consumptie vitamine C op het verloop van parodontitis. De patiënten in deze studie werden niet parodontaal behandeld maar een deel van hen kreeg wel de opdracht om gedurende twee weken elke dag 2 pompelmoezen te eten. Het andere deel van de patiënten veranderde niets aan hun eetgewoonten. Eén pompelmoes bevat gemiddeld 92,5 mg vitamine C, wat maakt dat de patiënten van de experimentele groep hun dagelijkse dosis vitamine C verhoogden met ongeveer 185 mg/d. Na twee weken was het plasmaniveau vitamine C in de testgroep significant verhoogd. De niveaus die bij rokers werden bereikt, waren lager dan de niveaus bij niet-rokers. Plaqueaccumulatie was na twee weken niet beïnvloed en ook de PD was niet veranderd. Dit laatste is vrij logisch na zo'n korte tijd. Er werd in de experimentele groep wel een vermindering van de SBI vastgesteld, die echter enkel significant was voor de niet-rokers. Uit deze resultaten werd besloten dat een gestegen consumptie van vitamine C-rijke voedingsmiddelen bruikbaar kan zijn als toevoeging aan de parodontale therapie (Staudte et al. 2005). Dit is wat de volgende twee studies onderzochten.

Woolfe et al. onderzochten het verschil tussen behandeling van patiënten met gingivitis of parodontitis d.m.v. conservatieve parodontale therapie (MHI en scaling en rootplaning) met en zonder toevoeging van een megadosis vitamine C. De tien proefpersonen waren niet vitamine C-deficiënt. Ze werden verdeeld in twee groepen van vijf patiënten die overeen kwamen wat betreft leeftijd, parodontale status en niveau van mondhygiëne. De ene groep kreeg een supplement van 250 mg vitamine C per dag en de andere groep kreeg een placebo. Na zeven weken werden de klinische parameters van beide groepen met elkaar vergeleken en er bleek geen verschil te zijn. De resultaten van deze kleine studie suggereren dus dat vitamine C geen bijkomende voordelen kan bieden bij de conservatieve parodontale therapie (Woolfe et al. 1984). Ook de recente studie van Abou Sulaiman et al. kon geen bijkomend voordeel van een supplement vitamine C op de parodontale behandeling aantonen. In deze studie werden 30 patiënten met parodontitis behandeld en dan verdeeld in twee groepen, waarvan één groep een supplement van 2000 mg vitamine C/dag kreeg en de andere groep een placebo. Na vier weken waren de gemeten parameters (PD, CAL, GI, PI, BOP en plasma TAOC) voor beide groepen significant verbeterd t.o.v. de baseline waarden maar er werd geen significant verschil gevonden tussen de experimentele en controle groep (Abou Sulaiman et al. 2010).

3.2.2 Antioxidanten

Andere antioxidanten dan vitamine C zijn ook experimenteel onderzocht. Zo testten Cohen et al. het effect van lokale applicatie van vitamine E gel bij parodontitispatiënten. De gel werd zes weken geapliqueerd en in de tweede week werd conventionele therapie uitgevoerd. De resultaten werden vergeleken met die van een placebogel en van een mondspoelmiddel met chloorhexidine (CHX) als werkend bestanddeel. De vitamine E gel gaf geen bijkomende verandering in de klinische parameters PI, GI en PD t.o.v. de placebogroep. De CHX-groep vertoonde wel een significant lagere plaqueaccumulatie t.o.v. de placebo- en vitamine E groep (Cohen et al. 1991).

De lokale applicatie van catechine gaf echter wel bijkomend voordeel aan conventionele parodontale behandeling van parodontitispatiënten (Hirasawa et al. 2002). Catechines zijn de belangrijkste polyfenolische bestanddelen van groene thee. Ze hebben anti-inflammatoire, anti-oxiderende, anti-hypertensieve en anti-thrombogene effecten (Soory 2012). In vitro bleek catechine een bactericide effect uit te oefenen op zowel *P. gingivalis* als *P. intermedia* en *P. negrescens* (Hirasawa et al. 2002).

In de interventiestudie van Hirasawa et al. werd het effect van wekelijks lokale applicatie van catechine gedurende acht weken op de evolutie van behandelde en niet behandelde parodontitis onderzocht. In combinatie met scaling en rootplaning gaf catechine een significante verbetering in PD en een significante vermindering in de verhouding parodontale pathogenen (BPR) en peptidase-activiteit in GCF. Peptidase is een destructief enzyme dat door de BPR geproduceerd wordt. Zonder conventionele behandeling had applicatie van catechine geen significante invloed op de parodontitis (Hirasawa et al. 2002).

Er werden ook RCT's gevonden die de effecten van gecombineerde antioxidanten onderzochten. Zo testten Munoz et al. een multivitaminetablet (foliumzuur, vitamine B12, vitamine C, vitamine E, co-enzyme Q10, piper nigrum, Echinacea) als toevoeging aan conventionele parodontale therapie. Ze vonden na 60 dagen een significant hogere verbetering in GI en PD van de experimentele groep t.o.v. de controle groep, ook na subanalyse voor de pockets ≥ 4 mm. Voor het klinisch aanhechtingsniveau vond men geen verschil tussen beide groepen. De onderzoeksgroep besloot dat het supplement een voordelige aanvulling zou kunnen zijn op de standaard parodontale behandeling (Munoz et al. 2001). Pavel et al. onderzochten of een voedingssupplement dat bestaat uit 200 mg α -tocoferol-acetaat, 600 mg ascorbinezuur, 10 μ g cholecalciferol en 400 mg polyfenolen de resultaten van een conservatieve behandeling van parodontitis kan beïnvloeden. Proefpersonen waren patiënten die al enige tijd onder behandeling waren maar waarbij de behandeling nog niet tot het gewenste resultaat had geleid. Men vond na zes maanden een significant grotere verbetering van het bloeden na sonderen (wat als een eerste indicator van de verbetering van parodontitis wordt beschouwd) in de experimentele groep t.o.v. de testgroep. De uitgevoerde interventie had echter weinig invloed op de diepte van de pockets. Door de negatieve selectie van patiënten, nl. degenen die niet beantwoordden aan initiële therapie, zijn de resultaten mogelijks beïnvloed. Er mag niet uitgesloten worden dat bij grotere groep patiënten en/of een langere interventieperiode wel een statistisch significant resultaat kan worden vastgesteld (Pavel et al. 2010).

Harpenau et al. wilden de effecten van een gecombineerd antioxidant supplement samen met routine MHI (2x/d poetsen en 1x/d flossen) op inflammatie en parodontale gezondheid onderzoeken in patiënten met niet behandelde parodontitis. Het supplement bestond uit vitamine A, C, E, B6, B12, foliumzuur, zink, selenium, koper, extracten van Camillia sinensis, Acacia heartwood, Scutellaria baicalensis, querquetine, alfa-liponzuur en citrus biflavonoïden. Het werd ontwikkeld om het volledige antioxidant netwerk te ondersteunen. Na acht weken waren geen enkele van de onderzochte parameters (MGI, EIBI, PD, CAL) significant verbeterd t.o.v. de baseline metingen. Als enkel de diepste pockets (PD ≥ 4 mm) werden beschouwd, konden wel verbeteringen waargenomen worden. Bovendien was verbetering van de MGI significant hoger in de experimentele groep t.o.v. de testgroep. Hieruit kan besloten worden dat het gecombineerde antioxidant supplement de parodontale inflammatie bescheiden verbetert op korte tijd. Actieve parodontitis verbeteren zonder conventionele parodontale behandeling blijkt echter niet mogelijk te zijn. Dit hangt natuurlijk wel af van de ernst van de aandoening en het neemt niet weg dat supplementen niet zouden kunnen helpen in het verlagen van de vatbaarheid voor parodontitis (Harpenau et al. 2011).

3.2.3 Vetzuren

O.w.v. de in vitro bewijzen voor anti-inflammatoire effecten van omega-3 en omega-6 vetzuren en positieve ervaring met supplementen van onverzadigde vetzuren op uitkomsten van andere ziekten (reumatoïde artritis, systemische lupus erythematosus, syndroom van Sjögren, astma, atherosclerose, ulceratieve colitis,...) (Rosenstein et al. 2005, Serhan et al. 2008), zijn er enkele onderzoeksgroepen die de effecten van omega-3 en omega-6 vetzuren op parodontitis hebben uitgetest.

Campan et al. onderzochten het effect van een systemisch supplement omega-3 vetzuren op het verloop van een experimenteel geïnduceerde gingivitis in parodontaal gezonde vrijwilligers. Voor start van de experimentele periode werd ervoor gezorgd dat de gingiva van alle proefpersonen klinisch gezond was. Vanaf dan werd er gedurende drie weken geen mondhygiëne uitgevoerd, waardoor zich gingivitis ontwikkelde. Aan het einde van de tweede week van de experimentele gingivitis, werd er bij 18 personen gestart met het supplement (1,8 g omega-3 vetzuren EPA en DHA). De resterende 19 personen namen een placebo-capsule. Na de derde week experimentele gingivitis werden klinische parameters (PI, GI en BI) gemeten, evenals het gingivaal weefselniveau van verschillende vetzuren en eicosanoïden (EPA, DHA, DPA, AA, PGE₂, LTB₄). De klinische parameters waren niet-significant verschillend tussen de experimentele en controle groep. De metingen van de vetzuurconcentratie in gingivaal weefsel toonden een niet-significant verschillende totale hoeveelheid omega-3 vetzuren (EPA + DPA + DHA) en een significant hogere EPA in de experimentele groep t.o.v. de controle groep. Dat er geen significante verschillen in totale w3 vetzuurconcentratie werd gevonden, is mogelijks te wijten aan het feit dat er sowieso omega-3 vetzuren aanwezig zijn in het westers dieet en dat de integratie van de omega-3 vetzuren in de weefsels waarschijnlijk nog niet volledig is na slechts acht dagen supplementatie. Uit het voorgaande besluit de onderzoeksgroep dat er een neiging is naar verbetering van de inflammatie onder behandeling met omega-3 vetzuren maar dat het niet mogelijk is te concluderen dat omega-3 vetzuren effectief zijn in de behandeling van gingivitis. Bij meting van de concentratie van AA, LTB₄ en PGE₂ in het gingivaal weefsel, vond men voor alle drie een niet-significante stijging in de controlegroep en een niet-significante daling in de experimentele groep. Dit suggereert dat het anti-inflammatoir effect van de omega-3 vetzuren eerder te wijten is aan substitutie van pro-inflammatoire eicosanoïden door anti-inflammatoire eicosanoïden dan aan de enzymatische inhibitie van COX (Campan et al. 1997).

Omdat de systemische toepassing van omega-3 vetzuren geen significante invloed hadden op de inflammatie (Campan et al. 1997) en vetzuren goed in staat zijn tot epitheliale penetratie (Tanojo et al. 1997), probeerden Eberhard et al. een lokale applicatie van w3- en w6- vetzuren uit. Ze wilden onderzoeken of er een voordelig effect verbonden was aan de plaatselijke applicatie van omega-3- en/of omega-6 vetzuren voor de preventie en/of genezing van experimentele gingivitis. De proefpersonen – met gezonde gingiva bij aanvang van de studie – werden random toegewezen aan een w3- of w6-spoelmiddel. In de eerste fase van de studie werd poetsen van bovenste premolaren en molaren vermeden, waardoor gingivitis werd geïnduceerd. Aan de rechterzijde werd t.h.v. de bovenpremolaren en –molaren gespoeld met het toegewezen mondspoelmiddel. De selectieve toepassing van mondhygiëne en spoeling gebeurde door de tanden te beschermen d.m.v. een beetplaatje gemaakt voor tanden 15 t.e.m. 27 en een plaatje voor de tanden 25 t.e.m. 27. Metingen van GCF volume en BOP gaven aan het einde van de eerste fase geen significante verschillen voor

behandelde en niet-behandelde tanden, waaruit besloten kan worden dat plaatselijke toepassing van w3- en w6-vetzuren geen vermindering in de vatbaarheid voor gingivitis gaf.

In de tweede fase werd de experimentele gingivitisfase verder gezet aan de linkerzijde en werd het effect van spoelen op genezing van reeds aanwezige gingivitis onderzocht. Na negen dagen werden opnieuw metingen van BOP en GCF volume uitgevoerd. Metingen van BOP gaven geen significante daling voor zowel w3 als w6. Het volume GCF was niet significant gedaald na spoeling met w3 maar spoeling met w6-vetzuren gaf wel een significante daling. Er werd dus besloten dat spoeling met w6-vetzuren in zekere mate een verbetering gaf van de klinische symptomen van gingivitis (Eberhard et al. 2002).

Rosenstein et al. onderzochten het effect van omega-3 en omega-6 vetzuur supplementen op het verloop van niet-behandelde parodontitis gedurende 12 dagen. Verschillende preparaten werden vergeleken: 1000 mg w3-EPA, 1000 mg w6-GLA, 500 mg w3-EPA + 500 mg w6-GLA en placebo. Aan het einde van de experimentele periode werden PI, GI en PD vergeleken tussen de verschillende groepen. Voor PI werd in geen enkele groep significante verbetering gevonden. Voor PD en GI werden voor elke groep significante verbeteringen waargenomen. De experimentele groep die 1000 mg w6-GLA als supplement gebruikte, bleek statistisch significant betere resultaten te hebben voor PD en GI t.o.v. de controlegroep. Deze studie suggereert dus dat supplementatie omega-6 vetzuren betere therapeutische resultaten levert dan omega-3 vetzuren of een combinatie van omega-3 en omega-6 vetzuren in lagere dosis (Rosenstein et al. 2005).

In het kader van de host-modulatory therapy hebben El-Sharkawy et al. en Elkhoul et al. recent studies uitgevoerd die het effect van omega-3 vetzuren samen met aspirine (ASA) als bijkomende interventie bij parodontale therapie onderzochten. Het is geweten dat voedingssupplementatie van omega-3 + ASA de circulerende niveaus van resolvines verhoogt, wat potentieel therapeutische voordelen kan hebben. De toepassing van omega-3 vetzuren in combinatie met aspirine brengt zeer weinig risico's met zich mee omdat omega-3 vetzuren natuurlijke componenten van visolie zijn en de kans op gestegen bloedingstijd bij lage dosissen aspirine slechts 4/10 000 is (El-Sharkawy et al. 2010).

Men onderzocht het effect van een supplement van 900 mg omega-3 vetzuren + 81 mg ASA/d gedurende zes maanden op de respons op conventionele parodontale behandeling van parodontitispatiënten. Tachtig patiënten werden gevolgd, waarvan er 40 het supplement namen en 40 een placebo kregen. De resultaten gaven weer dat alle onderzochte parameters (PI, GI, BOP, PD, CAL) significant daalden voor beide groepen t.o.v. de baseline. Dit wil zeggen dat de conventionele therapie op zich effectief is. In de experimentele groep vond men een significant hogere verbetering van de PD en CAL t.o.v. de experimentele groep. De supplementen gaven dus een bijkomend voordeel op de conventionele therapie. Klinisch uitgedrukt kwam het er op neer dat ongeveer 25 % minder plaatsen verdere interventie nodig hadden. Het procentuele aantal pockets met PD < 4 mm was na drie maanden 49,1 % in de controlegroep t.o.v. 74,7 % in de experimentele groep en na 6 maanden was dit 54,7 % in de controlegroep versus 79,5 % in de testgroep (El-Sharkawy et al. 2010).

De HMT kan ook gebruikt worden in combinatie met andere therapieën dan de conventionele scaling en rootplaning. Voor intra-bony pockets en furcatieletsels zijn er verschillende regeneratieve technieken die trachten het weefselverlies te herstellen, waaronder de Decalcified Freeze-Dried Bone Allograft (DFDBA). Ondanks het klinische succes van DFDBA is er variabiliteit in de gerapporteerde klinische uitkomsten en beperkte efficaciteit in gecontroleerde studies. Daarom wordt er gezocht naar therapieën die meer voorspelbare uitkomsten van deze DFDBA techniek kunnen geven (Elkhoul et al.

2011). In een RCT werd het toevoegen van een supplement van 1,35 g omega-3 vetzuren + 75 mg ASA per dag gedurende zes maanden getest als HMT bij de DFDBA techniek ter behandeling van tweede graads furcatieletsels. Aan het eind van de experimentele periode werden in zowel de controle- als de experimentele groep significante verbeteringen bereikt wat betreft PI, GI, BOP, PD en CAL. De testgroep toonde voor alle parameters statistisch significant hogere verbeteringen t.o.v. de controlegroep. Zo was er na zes maanden een gemiddelde CAL winst van 1,5 mm in de experimentele groep t.o.v. 1,3 mm in de controlegroep. De aangetoonde verbetering van de klinische parameters was continu over de hele observatieperiode, wat suggereert dat een verderzetting van het experimentele protocol verdere verbetering zou kunnen geven. Men besloot dat een behandeling met omega-3 vetzuren en lage dosis aspirine een bijkomend voordeel kan bieden bij de DFDBA regeneratieve therapie (Elkhoul et al. 2011).

3.2.4 Combinatiepreparaten

Er zijn ook RCT's die combinatiepreparaten van verschillende vitaminen, antioxidanten en vetzuren getest hebben. Zo hebben Willershausen et al. de invloed van een micronutriënt supplement (vitamine C, B, A, D, E, Mg, jood, sporenelementen, Se, omega-3 vetzuren en Ca) op verschillende parameters van mondgezondheid gemeten tijdens een stresserende periode. Hoge blootstelling aan stress is een risicofactor voor parodontitis. In deze studie werden 40 gezonde studenten verdeeld in twee groepen. De ene groep kreeg gedurende 3 maanden het supplement toegediend en de andere groep kreeg een placebo. Aan het eind van deze 3 maanden werden de GI, API, PD gemeten, evenals de parodontale pathogenen in de plaque en de TAOC van het speeksel. Geen enkele parameter was significant verschillend tussen de experimentele en de controlegroep. Wel werd het duidelijk dat beide groepen minder goede mondhygiëne uitvoerden tijdens de periode van stress, met een verhoogde GI tot gevolg. Er kan uit deze studie dus niet besloten worden dat een nutritioneel supplement voordelen zou bieden in de weerstand tegen gingivitis tijdens perioden van stress (Willershausen et al. 2011).

Chapple et al onderzochten of een groenten/fruit concentraat (FV) en/of een groenten/fruit/bessen concentraat (FVB) bijkomende voordelen zou kunnen bieden bij de conventionele parodontale behandeling. Er werd gestart met negen maanden supplementatie vanaf de scaling en rootplaning van het eerste kwadrant. Twintig proefpersonen kregen het FV supplement, twintig kregen het FVB supplement en nog twintig kregen een placebo. Op 2, 5 en 8 maanden na scaling en rootplaning van het laatste kwadrant werden PD, CAL, BOP, PI en volume van GCF gemeten. De hypothese van het onderzoek was dat het FV supplement op twee maanden na scaling en rootplaning significant betere behandeluitkomsten zou geven t.o.v. de placebo. Ook wou men onderzoeken of het FVB supplement een additioneel voordeel zou geven t.o.v. het FV supplement (en t.o.v. de placebo). Verder wou men nagaan of de verbeterde behandeluitkomsten zouden behouden blijven tot negen maanden na de start van de behandeling. De resultaten waren als volgt. Alle gemeten parameters (behalve CAL) waren tijdens alle meetsessies en voor alle groepen significant verbeterd t.o.v. de baseline metingen. CAL was enkel niet statistisch significant verbeterd voor de placebogroep op maand 2 en 8 t.o.v. de baseline metingen. De conventionele therapie (+ placebo) gaf dus reeds een significante verbetering van de parodontitis na twee maanden en het effect bleef behouden gedurende de hele experimentele periode. Een bijkomend significante verbetering werd gevonden voor de FV-testgroep t.o.v. de placebogroep voor PD op maand 2, voor BOP op maand 5 en voor PI op maand 8. Voor de FVB-groep werd een statistisch grotere daling van het volume GCF t.o.v. de controlegroep gevonden op maand 2.

Dat maakt dat het eerste deel van de hypothese van dit onderzoek gedeeltelijk bewezen is (FV gaf significant additionele reductie van PD t.o.v. placebo op 2 maand). Het tweede en derde deel van de hypothese heeft men niet kunnen hard maken d.m.v. dit onderzoek. Een mogelijke verklaring voor het feit dat het FVB supplement niet significant betere behandeluitkomsten gaf dan het FV supplement (ondanks hogere concentratie functionele stoffen), is dat in de FVB-groep de biobeschikbaarheid van de micronutriënten lager was, eventueel door nutrigenetische verschillen tussen de groepen. Ook is het mogelijk dat er in de FVB-groep een minder goede absorptie over de intestinale wand heeft plaatsgevonden.

Als alles samen beschouwd wordt, is het zelfs eerder verrassend dat een bijkomend klinisch voordeel werd gevonden aangezien de proefpersonen een goede nutritionele status hadden aan het begin van de studie en de conventionele therapie op zich al succesvol was. Eventueel kan meer bijkomend voordeel worden bereikt bij patiënten met een minder goede voedingsstatus en een minder goede toegang tot tandheelkundige zorgen (Chapple et al. 2012).

4. DISCUSSIE EN BESLUIT

De vraag die we in deze capita selecta graag beantwoord zien, is: “Kunnen er, op basis van de bestaande evidentie i.v.m. voeding en parodontitis, voedingsrichtlijnen gegeven worden aan patiënten die parodontitis willen voorkomen of genezen?”.

We hebben ons beperkt tot de nutriënten vitamine C, andere antioxidanten en vetzuren. Er kunnen dus enkel over deze voedingsmiddelen uitspraken gedaan worden, ook al hebben eventueel ook andere voedingsstoffen zoals vitamine D, calcium, sporenelementen en magnesium hun rol. Met deze beperking in het achterhoofd en in het besef dat met de aangehaalde evidentie waarschijnlijk slechts een greep uit de parodontale literatuur i.v.m. de geselecteerde nutriënten werd besproken, wordt er in dit hoofdstuk geprobeerd een antwoord te formuleren op de onderzoeksvraag.

Goede voeding is vitaal voor een goede algemene gezondheid. Ondervoeding is wereldwijd de meest verspreide oorzaak van immuun suppressie bij de mens. Verschillende lijnen van evidentie suggereren dat chronisch ondervoede mensen een speciale risicogroep zijn voor ernstige vormen van parodontale pathologie. Het is dus redelijk om een nutritioneel adequaat dieet te consumeren om de gastheerweerstand en integriteit van de parodontale weefsels te behouden (Thomas et al. 2010).

Naast ondervoeding is ironisch genoeg ook ongezonde levensstijl een groot probleem. Een ongezond dieet en inactieve levensstijl zijn wereldwijd grote oorzaken van morbiditeit en mortaliteit (Palacios et al. 2009). Volgens de WHO is consumptie van een dieet rijk aan verzadigde vetzuren en suikers en laag aan groenten, fruit en vezels een gezamenlijke risicofactor van de chronische ziekten die met parodontitis geassocieerd zijn en parodontitis zelf (WHO, 2003). Er zijn inderdaad studies die aantonen dat de consumptie van een kwaliteitsvol dieet gerelateerd is met een lagere prevalentie van parodontitis, terwijl het omgekeerde werd waargenomen voor een ongezond dieet (Petti et al. 2000, Al-Zahrani et al. 2005, Yoshihara et al. 2008, Bawadi et al. 2011, Tomofuji et al. 2011). Parodontale status kan dus duidelijk moeilijk los van de algemene gezondheid bekeken worden, waaruit sommigen besluiten dat een specifiek dieet voor een goede mondgezondheid niet op zich kan bediscussieerd worden (Willershausen et al. 2011).

Met ‘common risk factor approach’ bedoelt men dat de gemeenschappelijke problematiek van voeding i.v.m. chronische ziekten globaal en geïntegreerd aangepakt wordt. Deze benadering, waarbij tegenstrijdige adviezen steeds worden vermeden, verhoogt de kans op slagen (Martens et al. 2009). Omdat tandartsen hun patiënten vaak meerdere keren per jaar zien, bevinden zij zich in een ideale positie om de patiënten op het belang van een gezonde voeding te wijzen. Advies i.v.m. goede eetgewoonten draagt bij tot zowel de algemene als de mondgezondheid en zou deel moeten uitmaken van de routine preventieve zorg uitgevoerd door de tandarts (Al-Zahrani et al. 2005). Daar kan echter de vraag bij gesteld worden of de tandartsen van vandaag daar wel voldoende tijd voor kunnen vrijmaken en of ze er wel voldoende voor zijn opgeleid (Kelly et al. 2008).

Als er specifiek op de besproken nutriënten gericht wordt, kan uit de vorige hoofdstukken besloten worden dat effecten van specifieke nutriënten op parodontale gezondheid onderzocht zijn via verschillende methoden en studiemodellen. Dat vitamine C, andere antioxidanten en bepaalde vetzuren de pathogenese van parodontitis positief kunnen beïnvloeden, is biologisch aanneembaar. Observatieve studies hebben verschillende graden van associatie gevonden tussen voedingsstoffen

en parodontale status. Er zijn ook reeds meerdere experimentele studies uitgevoerd die het nut van voedingssupplementen als preventief of therapeutisch middel onderzochten.

In het verleden werd vooral gefocust op vitamine C, waarschijnlijk omdat parodontaal verval één van de klinische symptomen van scheurbuik is. Toen de vroeg uitgevoerde observationele studies geen (duidelijke) relatie tussen vitamine C en parodontitis konden aantonen (Burrill et al.1942, Barros & Witkop 1963, Russell 1963, Russell et al.1965, Enwonwu & Edozien 1970), bleef het eerder stil aan de vitamine C-kant. Recentere studies die de associatie tussen inname & plasmaniveau vitamine C en parodontitis onderzochten, konden meestal wel een relatie met parodontale parameters (PD en AL) aantonen (Ismail et al.1983, Väänänen et al.1993, Nishida et al.2000, Amarasena et al.2005, Panjamurthy et al.2005, Staudte et al.2005, Amaliya et al.2007, Chapple et al.2007, Iwasaki et al. 2012, Kuzmanova et al.2012, Iwasaki et al.2013). Voor een associatie tussen vitamine C en parodontitis bestaat er dus wel degelijk evidentie.

Interventiestudies die alternerend perioden van depletie en supplementatie vitamine C uitvoerden, vonden een relatie tussen de vitamine C status van gezonde volwassenen en parameters van gingivale inflammatie (Leggott et al. 1986, Jacob et al. 1986, Leggott et al. 1991). Uit deze experimentele studies werd besloten dat in een relatief plaquevrije dentitie, vitamine C deficiëntie niet leidt tot ernstige parodontale destructie maar dat vitamine C wel de vroege stadia van gingivitis kan beïnvloeden, vnl. de crevulaire bloeding. Als vitamine C werd toegevoegd aan de conventionele therapie voor parodontitis, gaf het supplement niet de gehoopte effecten (Woolfe et al. 1984, Abou Sulaiman et al. 2010). Bij toevoeging van twee pompelmoezen aan het dagelijks dieet werd bij niet-rokers wel een verminderde bloedingsneiging vastgesteld t.o.v. de controles (Staudte et al. 2005). Het zou kunnen dat deze verbeterde bloedingsindex te danken was aan andere bestanddelen van de pompelmoes dan aan (alleen) vitamine C. Mogelijks is vitamine C een zwak antioxidant in vivo of hebben zijn antioxidant acties geen fysiologische rol in het parodontium. Deze resultaten mogen echter niet uitsluiten dat een lokale toediening van vitamine C t.h.v. de parodontale weefsels bescherming tegen ROS zou kunnen bieden.

Naarmate in de loop der jaren de inzichten in de pathogenese van parodontitis groeiden, onderzocht men ook steeds meer de rol van andere antioxidanten en vetzuren op parodontitis.

De meeste epidemiologische studies i.v.m. antioxidanten bevestigen de omgekeerde associatie tussen inname of systemische en lokale concentratie aan deze nutriënten en de ernst/prevalentie van parodontitis (Battino et al.2005, Panjamurthy et al.2005, Linden et al.2009, Kushiyaama et al.2009, Iwasaki et al.2012, Zhang et al.2012, Iwasaki et al.2013).

Onderscheid tussen oorzaak en gevolg kan niet betrouwbaar worden aangetoond door observationele studies maar Chapple et al. en Grant et al. onderzochten het effect van conservatieve parodontale therapie op de antioxidantcapaciteit van de crevulaire vloeistof en ze vonden dat deze capaciteit hersteld werd door de behandeling. Daaruit besluiten ze dan ook dat de lokale en systemische vermindering in antioxidanten eerder een gevolg is van de ontstane oxidatieve stress in parodontitis dan dat het een oorzaak zou zijn (Chapple et al. 2007, Grant et al. 2010). Het zou dus zo kunnen zien worden dat door de productie van ROS in de parodontale weefsels het verbruik van de antioxidanten stijgt en daardoor een depletie ontstaat (Pavel et al. 2010).

Of de toevoeging van antioxidanten aan het dieet een positieve invloed kan hebben op het ontstaan, de progressie en/of als toevoeging aan therapie van parodontitis, werd onderzocht in experimentele

studies. Geen enkele van deze studies testte de effecten van antioxidanten op het verloop van experimentele gingivitis. Harpenau et al. testten het effect van een systemisch toegediend combinatiepreparaat als het werd toegepast op onbehandelde parodontitis. Ze konden geen klinisch waarneembare verbeteringen vaststellen (2011). Lokale toepassing van vitamine E had geen bijkomend voordeel voor de uitkomsten van de conventionele therapie (Cohen et al.1991). De andere antioxidanten die lokaal of systemisch werden toegepast als toevoeging aan conventionele parodontale therapie gaven wel een statistisch significante verbetering t.o.v. de controles waarin enkel de conventionele therapie werd uitgevoerd (Munoz et al.2001, Hirasawa et al.2002, Pavel et al.2010). Om de behandeluitkomsten van conventionele parodontale therapie te verbeteren, blijkt lokale applicatie van catechine nuttig te zijn. Als men voor hetzelfde doeleinde antioxidanten systemisch wil toedienen, kan men best focussen op combinatiepreparaten, zoals Munoz et al. en Pavel et al. deden.

I.v.m. vetzuren kan besloten worden dat er nog geen consistente relaties tussen deze nutriënten en parodontitis zijn aangetoond via observationele studies. De meest consistent aangetoonde relatie is die tussen omega-6 in plasma en parodontitis. Men vond immers consequent een hoger niveau AA in patiënten t.o.v. controles (Requirand et al.2000, Ramirez-Tortosa et al.2010, Figueredo et al.2012). De studies i.v.m. inname omega-3 vetzuren vonden meestal geen relatie (Iwasaki et al.2010, Ramirez-Tortosa et al.2010, Iwasaki et al.2011a) en over het plasmaniveau omega-3 spraken alle gevonden studies elkaar tegen (Requirand et al.2000, Ramirez-Tortosa et al.2010, Figueredo et al.2012). Als de verhouding w6/w3-vetzuren beschouwd werd, vond men via twee case-control studies voor deze verhouding in het plasma geen verschil tussen patiënten met parodontitis en gezonde controles (Ramirez-Tortosa et al.2010, Figueredo et al.2012). Requirand et al. slaagden hier wel in (2000). Via een longitudinale studie werd ook een relatie tussen de verhouding inname w6/w3-vetzuren en parodontitis gevonden (Iwasaki et al. 2011a). De studies komen dus niet overeen in hun resultaten maar over het algemeen vertrouwen we meer op een longitudinale studie, die in dit geval wel een associatie aantoonde.

Hetzelfde kan gezegd worden over de studies i.v.m. SFA: geen consistente relaties maar de aangetoonde relatie tussen inname en parodontitis gebeurde door een longitudinale studie (Iwasaki et al. 2011b). De case-control studie die het niveau SFA in speeksel beschouwde, kan niets besluiten over de verzadigde vetzuren als nutriënten in het dieet want de verzadigde OH-vetzuren die onderzocht werden, waren geproduceerd door parodontale pathogenen (Buduneli et al.2011).

Het feit dat er geen consistente relaties werden gevonden in observationele studies, wil natuurlijk niet zeggen dat supplementen van bepaalde vetzuren met bewezen anti-inflammatoire effecten geen voordelige effecten op de preventie en/of genezing van parodontitis kunnen hebben.

In experimentele studies die het effect van vetzuren op experimentele gingivitis onderzochten, vond men dat systemische toepassing van omega-3 vetzuren geen significante invloed hadden op de inflammatie (Campan et al. 1997). Bij lokale toepassing van omega-3 en omega-6 vetzuren vond men dat spoeling met w6- vetzuren in zekere mate een verbetering gaf van de klinische symptomen van gingivitis (Eberhard et al. 2002). Systemische supplementatie van vetzuren toegepast als therapie voor parodontitis (zonder bijkomende conventionele therapie) gaf enkel lichte verbetering van de parodontitis in het geval van een dagelijkse dosis van 1000 mg GLA (w6-vetzuur) (Rosenstein et al.2003). Systemische toepassing van omega-3 vetzuren in combinatie met aspirine hebben hun voordeel als HMT bewezen in twee RCT's (El-Sharkawy et al.2010, Elkhoul et al.2011).

Over het belang van een gezonde algemene voeding valt niet te discussiëren. Over het algemeen zijn de mensen in de westerse wereld zich daar wel van bewust en voedingsdeficiënties komen - in de strikte zin van het woord – bij ons zelden voor. Zieke en ontstoken weefsels (bv. bij parodontitis) hebben echter altijd een hoger verbruik van beschermende nutriënten zoals vitaminen en antioxidanten. In zo'n pathologische situatie is het dus mogelijk dat de toevoer van nutriënten via enkel een 'gezonde voeding' niet voldoende is. Dan zou het gebruik van voedingssupplementen aangewezen kunnen zijn. Om dan naar standaard vitaminepillen te grijpen is niet de beste keuze omdat ze niet specifiek samengesteld zijn voor deze toepassing. Eventueel bevatten ze overbodige componenten en te lage concentraties van de nuttige componenten (Pavel et al. 2010). Het zou goed zijn moest er een preparaat kunnen samengesteld worden specifiek om patiënten met parodontitis verder te helpen. Eventueel zou zo'n preparaat bij personen die o.b.v. hun leeftijd, algemene gezondheid of afkomst vatbaarder zijn voor parodontitis, ook preventief kunnen worden toegepast. Omdat parodontitis een hoog prevalentie aandoening is met nadelige gevolgen voor de patiënt zou de waarde van zo'n preparaat voor de algemene bevolking enorm zijn.

Als het zo bekeken wordt, wordt er natuurlijk over het hoofd gezien dat alle patiënten verschillend zijn, ook qua voedingsstatus. Meerdere verschillende preparaten kunnen dus aangewezen zijn. Misschien moet er in het parodontale behandelprotocol een vragenlijst i.v.m. eetgewoonten voorzien worden, of zelfs een bloedname uitgevoerd worden, die de voedingsstatus van de patiënt in kwestie inschatten? O.b.v. de resultaten kan dan een nuttig preparaat gekozen worden.

Deze aanpak klinkt aannemelijk maar is in praktijk moeilijk uit te voeren (hoe zou zo'n vragenlijst moeten worden samengesteld? antwoorden de patiënten wel eerlijk? wat zegt een bloedstaal over de eetgewoonten van een patiënt?). Bovendien is het samenstellen van een adequaat voedingssupplement ook nog toekomstmuziek. Eerst moeten de juiste nutriënten geselecteerd worden en de nodige dosissen bepaald worden.

Profylactische supplementatie is op basis van de huidige evidentie nog niet aangewezen, zeker niet bij patiënten die geen voedingsdeficiënties vertonen. In verband met het therapeutisch nut van voedingssupplementen, kan uit de reeds uitgevoerde onderzoeken besloten worden dat supplementen er over het algemeen niet in slagen om actieve parodontitis te genezen zonder dat ook conventionele parodontale therapie (scaling en rootplaning) werd uitgevoerd. Ze hebben dus slechts een beperkte waarde als de primaire etiologische factoren van de inflammatie, nl. de plaque en het tandsteen, niet verwijderd worden.

Om de huidige parodontale therapie te ondersteunen, kan men beginnen denken in de richting van ondersteuning van de antioxidant verdediging (lokale applicatie van catechines en/of systemische toepassing van antioxidantcombinatiepreparaten) met daarbovenop HMT d.m.v. systemische toepassing van omega-3 vetzuren in combinatie met aspirine.

Hoewel men op de goede weg is om voedingssupplementen te kunnen gebruiken in de preventie en behandeling van parodontitis, kunnen er enkele bedenkingen gemaakt worden bij de reeds uitgevoerde studies.

Ten eerste valt tussen de verschillende studies een grote heterogeniteit wat betreft de manier van werken en de onderzochte parameters op. Om de parodontale status van een persoon te bepalen worden bijvoorbeeld niet consequent hetzelfde aantal tanden en/of dezelfde sites beschouwd. Rosenstein et al. evalueren bijvoorbeeld alle tanden behalve de derde molaren en dit t.h.v. zes vlakken

per tand, terwijl Leggott et al. hun metingen uitvoeren op de Ramfjord elementen, t.h.v. het buccale en mesiobuccale oppervlak. Vogel et al. evalueren enkel tanden in het eerste kwadrant (12, 13, 14, 15 en 16), meer bepaald t.h.v. het disto-, mid- en mesiobuccale vlak.

Zoals uit de tabellen kan afgeleid worden, gebruikten verschillende onderzoekers ook vaak verschillende parameters om de parodontale status te bepalen. Al zijn deze verschillende parameters op zich waarschijnlijk wel waardevol, dit maakt het moeilijk om vergelijkingen tussen de verschillende onderzoeken te maken en verdere conclusies te trekken. Ook om de voedingsstatus van een persoon te bepalen gebruikt men vaak andere methoden. Zo worden in sommige studies plasmawaarden bepaald om de voedingsstatus weer te geven en in andere worden de proefpersonen ondervraagd waarna o.b.v. de antwoorden een schatting van de voedingsstatus wordt gemaakt.

Naast de heterogeniteit valt op dat er slechts arbitrair tresholds van aanhechtingsverlies en pocketdiepte gekozen worden om parodontitis als ziekte-entiteit te definiëren. Panjamurthy et al. diagnosticeren bijvoorbeeld parodontitis wanneer er bij een patiënt pockets van $> 3,5$ mm worden gemeten en recessie graad 3, furcatieproblematiek en mobiliteit wordt waargenomen. Abou Sulaiman et al. definiëren parodontitis dan weer als een conditie waarbij per kwadrant ≥ 2 niet naast elkaar gelegen tandoppervlakken aanwezig zijn die pockets van ≥ 5 mm vertonen naast bloeding na sonderen en radiografisch botverlies dat ≥ 30 % van de wortel treft.

Verder is het aantal proefpersonen vaak (zeer) klein en is de duur van suppletie vaak kort. Deze laatste twee zijn eventueel zaken die kunnen verklaren dat sommige klinische studies geen overtuigend resultaat gaven. Een andere verklaring hiervoor kan zijn dat er factoren zijn die sterker correleren met parodontitis dan voeding, en dus de mogelijke effecten van nutriënten maskeren. Denk maar aan mondhygiëne, systemische aandoeningen (bv. diabetes), rookgedrag, enzovoort.

In die zin kunnen er ook vragen gesteld worden bij de gegevensverzameling van sommige onderzoeken. Omwille van de multifactoriële aard van parodontitis zijn er enorm veel factoren waarvoor men in de statistische analyse van de onderzoeksresultaten moet corrigeren om een besluit over die ene factor (voeding, en dan vaak nog een specifiek voedingsmiddel) te kunnen maken. Om voor deze 'verstoringe variabelen' te kunnen corrigeren, is het nodig daaromtrent gegevens te verzamelen bij de proefpersonen, wat niet consequent gebeurde. Hoewel in de meeste van de uitgevoerde studies voor de belangrijkste factoren werd gecorrigeerd, blijft het risico bestaan dat niet onderzochte verstoringe variabelen het resultaat (vals positief) vertekenen.

Tot slot kan er zich afgevraagd worden wat de klinische waarde is van een 'statistisch significant resultaat'. In hun onderzoek i.v.m. het effect van lokale applicatie van catechine vonden Hirasawa et al. bijvoorbeeld een statistisch significant grotere verbetering in gemiddelde PD van catechine t.o.v de placebo. Dit hield in dat de gemiddelde pocketdiepte aan het eind van de experimentele periode in de testgroep 2,2 mm bedroeg en in de controlegroep 3 mm, wat overeen kwam met een daling van 2 mm respectievelijk 1,4 mm t.o.v. de baseline metingen. Dit zijn verschillen van minder dan 1 mm en bovendien gaat het hier over pocketdiepte, dus als die daalt, kan dat door aanhechtingswinst maar ook door het optreden van recessie. De relevantie lijkt dus minimaal maar we mogen ze niet onderschatten. De pocketdieptereductie is namelijk niet evenredig verdeeld over alle pockets. Zelfs een patiënt die aan parodontitis lijdt, heeft meestal nog vele pockets van minder dan 3 mm, die in het gemiddelde eigenlijk niet zouden moeten beschouwd worden. Dat maakt dat de gemiddelde

pocketdieptereductie naar omlaag wordt gehaald en dus wel relevant kan zijn t.h.v. de voormalig diepe pockets. Als de bijkomende reductie in pocketdiepte waarvoor catechine zorgt, maakt dat de patiënt in kwestie geen chirurgische ingreep meer hoeft te ondergaan, zal deze patiënt dat zeker relevant vinden.

Als er rekening gehouden wordt met al deze bedenkingen, lijkt het moeilijk waardevolle conclusies te trekken i.v.m. de rol van voeding op parodontale ziekte en gezondheid. Maar ondanks alles zijn we vol vertrouwen: er zit zeker een positieve trend in dit parodontaal onderzoeksgebied.

Om verder te kunnen evolueren naar een algemene richtlijn i.v.m. voedingssupplementen en parodontitis, zouden de verschillende onderzoeksgroepen tot consensus moeten komen i.v.m. de onderzochte parameters en tresholds voor parodontitis, de confounders waarvoor men controleert en de klinische significantie die men wil bereiken. In de komende interventiestudies zouden bovendien de supplementen best langere perioden toegepast worden, de patiënten langer worden opgevolgd en verschillende onderzoekspopulaties (deficiënt vs. niet-deficiënt in bepaalde voedingsmiddelen, verschillende graden van parodontitis) worden beschouwd. We suggereren ook om eerder te focussen op combinatiepreparaten dan op individuele nutriënten, aangezien deze in het eerdere onderzoeken betere resultaten met zich meebrachten.

We beseffen dat dit alles een ideaalbeeld is dat moeilijk in werkelijkheid kan worden uitgevoerd o.w.v. praktische en financiële redenen. Het grote voordeel aan voedingssupplementen is dat ze weinig of geen risico op nevenwerkingen hebben. Onder het motto 'baadt het niet dan schaadt het niet' kan er dus met een gerust hart worden verder gegaan met het experimenteel onderzoek. De tot nu toe gevonden resultaten zijn veelbelovend en daarom achten we het zeker de moeite om het in de toekomst uitgevoerd experimenteel onderzoek naar een zo hoog mogelijk niveau te brengen. Wie weet wordt er in de toekomst een nutriëntencombinatie gevonden die voor parodontitis hetzelfde heil brengt als fluoride voor tandcariës deed.

Tot het zo ver is, doen tandartsen er het beste aan om hun patiënten te informeren i.v.m. het belang van gezonde voeding voor het parodontium en hen zo veel mogelijk advies te geven i.v.m. gezonde voeding. Om in de dagelijkse behoefte van de belangrijkste vitaminen, antioxidanten, mineralen en vetzuren te voldoen, kan bijvoorbeeld aangeraden worden om dagelijks vijf porties groenten en fruit te eten, minstens twee keer per week vette vis op het menu te zetten en andere vette voeding en zoetigheden zo veel mogelijk te beperken. Zo kunnen ze bijdragen tot het in goede conditie houden van een gezond lichaam, wat ook de mondgezondheid enkel ten goede kan komen.

SAMENVATTING

Parodontitis is een multifactoriële, chronisch inflammatoire aandoening die de tand ondersteunende weefsels treft. Als de aandoening niet adequaat wordt behandeld, kan ze tot tandverlies leiden. Daarnaast zorgt parodontitis voor een grote systemische ontstekingsbelasting, waardoor het een risicofactor kan zijn voor verschillende systemische aandoeningen. De bacteriën die zich in de subgingivale tandplaque bevinden, vormen de primaire etiologie van parodontitis. De weefselbeschadiging die plaatsvindt bij parodontitis gebeurt echter niet zo zeer direct door de bacteriën maar wordt voornamelijk veroorzaakt door de immuunrespons van de gastheer. Vatbaarheid voor parodontitis varieert van patiënt tot patiënt en is afhankelijk van risicofactoren, zoals roken en diabetes.

Ondanks het feit dat er preventieve maatregelen bestaan die parodontitis kunnen voorkomen, nl. het uitvoeren van een goede mondhygiëne, komt de aandoening nog veel voor onder de volwassen bevolking, vnl. na 40 jaar. Behandeling van parodontitis kan voor stabilisatie van de aandoening zorgen maar bij sommige patiënten vindt ondanks adequate behandeling toch nog progressie plaats. Men is dus op zoek naar bijkomende preventieve maatregelen en middelen die de prognose van parodontale behandeling voorspelbaarder maken.

Op basis van nieuwe inzichten in de pathogenese van parodontitis en de analyse van systemische effecten van bepaalde nutriënten, kan de hypothese gesteld worden dat deze nutriënten een rol kunnen spelen bij de start, de progressie en de respons op behandeling van parodontitis.

In deze capita selecta wordt de mogelijke invloed van vitamine C, andere antioxidanten en vetzuren op parodontale gezondheid besproken. Er wordt een antwoord gezocht op de vraag of er, op basis van de huidige evidentie, richtlijnen kunnen gegeven worden aan patiënten die parodontitis willen voorkomen of genezen.

Er is gebleken dat voor elk van de besproken nutriënten een rol in parodontale gezondheid biologisch aanneembaar is. Ook bevestigen veel observationele studies dat een associatie tussen de nutriënten en de ernst of prevalentie van parodontitis mogelijk is. Experimentele studies onderzochten ofwel de effecten van voedingssupplementen op het ontstaan en verloop van experimentele gingivitis, ofwel het nut van de supplementen als therapie voor parodontitis of als toevoeging aan de conventionele parodontale therapie. Uit analyse van de interventiestudies weerhouden we dat profylactische toepassing van voedingssupplementen nog niet geïndiceerd is. In verband met het therapeutisch nut van voedingssupplementen, kunnen we uit de reeds uitgevoerde onderzoeken besluiten dat supplementen er over het algemeen niet in slagen om actieve parodontitis te genezen zonder dat ook conventionele parodontale therapie werd uitgevoerd. Ze hebben dus slechts een beperkte waarde als de primaire etiologische factor van de inflammatie, nl. de plaque en het tandsteen, niet verwijderd wordt. Om de huidige parodontale therapie te ondersteunen, zijn ondersteuning van het antioxidant verdedigingsstelsel (lokale applicatie van catechines en/of systemische toepassing van antioxidantcombinatiepreparaten) en Host Modulatory Therapy d.m.v. systemische toepassing van omega-3 vetzuren in combinatie met aspirine het meest veelbelovend.

Als basis preventieve maatregel voor parodontitis blijft mondhygiëne instructie en aanraden van rookstop door de tandarts zeer belangrijk. Ter behandeling behouden scaling & rootplaning, plaquecontrole en opvolging ook hun waarde. Om de weefselintegriteit en de adequaatheid van de gastheerrespons te behouden – en ook in het kader van het belang voor de algemene gezondheid – is advies i.v.m. gezonde algemene voeding door de tandarts ook op zijn plaats. Verder experimenteel onderzoek zal moeten uitwijzen of er een combinatiepreparaat kan samengesteld worden dat de conventionele therapie optimaal ondersteunt of kan toegepast worden ter preventie van parodontitis.

SUMMARY

Periodontitis is a multi-factorial, chronically inflammatory condition that affects the supporting tissues of the teeth. If the condition is not adequately treated, it may lead to loss of teeth. In addition, periodontitis causes major systemic inflammation, which makes it a risk factor for various systemic conditions.

The subgingival microflora constitute the primary etiology of periodontitis. The tissue damage is not mainly caused directly by periodontal pathogens, as it is caused primarily by the host response instead. Susceptibility to periodontitis varies with the patient and is dependent on risk factors, such as smoking and diabetes. Despite the fact that preventive measures do exist, for example care for oral hygiene, the condition is still rather prevalent among the adult population, especially with patients over 40 years old. Treatment of periodontitis could stabilize the condition, although in some cases the patients may still experience deterioration of the condition despite an adequate treatment. Therefore, additional preventive measures are required to make the prognosis of periodontal treatment more predictable.

Based on recent insights in the pathogenesis of periodontitis and the analysis of systemic effects of certain nutrients, it may be hypothesized that these nutrients can affect the start and progression of, and the response to treatment of periodontitis. This *capita selecta* discusses the potential influence of vitamin C, other antioxidants and fatty acids on periodontal health. The discussion addresses whether, based on current evidence, efficient guidelines can be given to patients who want to avoid or treat periodontitis.

It has become evident that a role in periodontal health can be biologically assumed by each of the discussed nutrients. A majority of observational studies confirm that a link between nutrients and the degree or prevalence of periodontitis is plausible. Experimental studies have investigated either the effects of food supplements on the origin and progression of experimental gingivitis, or the use of supplements as a treatment for periodontitis or as an addition to conventional periodontal treatment. From the analysis of intervention studies it can be learned that prophylactic application of food supplements has not yet been indicated. With regard to the therapeutic benefit of food supplements, we can conclude from previous research that supplements generally do not succeed in curing active periodontitis if conventional periodontal treatment (scaling and rootplaning) is not carried out. As such, they have limited value if the primary etiological factor of the inflammation, dental plaque and calculus, is not removed. To facilitate current periodontal treatment, local application of catechines and/or systemic use of combinations of antioxidants - given their supportive effect in protection from oxidative stress - and systemic use of omega-3 fatty acids in combination with aspirin - as Host Modulatory Therapy - are most promising.

As basic preventive measures, oral hygiene instruction and advice for cessation of smoking remain of primary importance. To maintain the integrity of the tissue and the adequacy of the host response – and also for general health – it is necessary for the dentist to advise the patient in terms of a healthy diet. Further experimental research will have to investigate whether a combined preparation can be composed to optimally support the conventional treatment or to be applied as a preventive measure against periodontitis.

LITERATUURLIJST

- Abou Sulaiman AE, Shehadeh RMH. Assessment of total antioxidant capacity and the use of vitamin C in the treatment of non-smokers with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2010; 81: 1547-1554.
- Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 80-90.
- Ainamo J, Barmes D, Beagrie G, Cutress T, Martin J, Sardo-Infirri J. Development of the World Health Organization (WHO) Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN). *Int Dent J* 1982; 32: 281-291.
- Akalin FA, Baltacioglu E, Alver A, Karabulut E. Lipid peroxidation levels and total antioxidant status in serum, saliva and crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 558-565.
- Al-Zahrani MS, Borawski EA, Bissada NF. Poor overall diet quality as a possible contributor to calculus formation. *Oral Health Prev Dent* 2004; 2: 345-349.
- Al-Zahrani MS, Borawski EA, Bissada NF. Periodontitis and three health-enhancing behaviors: maintaining normal weight, engaging the recommended level of exercise, and consuming a high-quality diet. *J Periodontol* 2005; 76: 1362-1366.
- Amaliya, Timmerman MF, Abbas F, Loos BG, Van der Weijden GA, Van Winkelhoff AJ, Winkel EG, Van der Velden U. Java project on periodontal diseases: the relationship between vitamin C and the severity of periodontitis. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 299-304.
- Amarasena O, Ogawa H, Yoshihara A, Hanada N, Miyazaki H. Serum vitamin C-periodontal relationship in community-dwelling elderly Japanese. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 93-97.
- Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Northwest Dent* 2000; 79: 31-35.
- Baehni PC. Translating science into action – prevention of periodontal disease at patient level. *Periodontol* 2000 2012; 60: 162-172.
- Barros L & Witkop CJ. Oral and genetic study of Chileans 1960 – III. Periodontal disease and nutritional factors. *Arch Oral Biol* 1963; 8: 195-206.
- Bates CJ. Bioavailability of vitamin C. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: S28-33.
- Battino M, Bompadre S, Politi A, Fioroni M, Rubini C, Bullon P. Antioxidant status (CoQ10 and vit. E levels) and immunohistochemical analysis of soft tissues in periodontal diseases. *Biofactors* 2005; 25: 213-217.
- Battino M, Bullon P, Wilson M, Newman H. Oxidative injury and inflammatory periodontal diseases: the challenge of anti-oxidants to free radicals and reactive oxygen species. *Crit Rec Oral Biol Med* 1999; 10: 458-476.
- Bawadi HA, Khader YS, Haroun TF, Al-Omari M, Tayyem RF. The association between periodontal disease, physical activity and healthy diet among adults in Jordan. *J Periodont Res* 2011; 46: 74-81.
- Berglundh T, Donati M. Aspects of adaptive host response in periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 87-107.
- Bikle DD. Vitamin D and the immune system: role in protection against bacterial infection. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 348-352.
- Bowden GHW, Li YH. Nutritional influences on biofilm development. *Adv Dent Res* 1997; 11: 81-99.

- Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple ILC. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis in health. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 515-521.
- Broos P. Over geneeskundigen en geneeskunst. De evolutie van het medische denken door de eeuwen heen. Davidsfonds Uitgeverij nv, Leuven. 2011: 64-65.
- Buduneli N, Larsson L, Biyikoglu B, Renaud DE, Bagautkar J, Scott DA. Fatty acid profiles in smokers with chronic periodontitis. *J Dent Res* 2011; 90: 47-52.
- Burdge GC, Hoile SP, Lillycrop KA. Epigenetics: are there implications for personalized nutrition? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15: 442-447.
- Burrill DY. Relationship of blood plasma vitamin C level to gingival and periodontal disease. *J Dent Res* 1942; 21: 353-363.
- Bursal E, Gülçin I. Polyphenol contents and in vitro antioxidant activities of lyophilised aqueous extract of kiwifruit (*Actinidia deliciosa*). *Food Res Int* 2011; 44: 1482-1489.
- Campan P, Planchand P-O, Duran D. Pilot study on n-3 polyunsaturated fatty acid in the treatment of human experimental gingivitis. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 907-913.
- Carranza FA, Newman MG, Takel HH. Carranza's Clinical Periodontology. 9th ed. W.B. Saunders, Philadelphia. 2002 : 85.
- Caton J, Polston A. The interdental bleeding index: a simplified procedure for monitoring gingival health. *Compend Contin Educ Dent* 1985; 6: 88-92.
- Ceriello A, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Piconi L, Quagliaro L. Effect of atorvastatin and irbesartan, alone and in combination, on postprandial endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2005; 111: 2518-2524.
- Chapple ILC, Mason GM, Matthews JB, Thorpe GHG, Maxwell SRJ, Whitehead T. Enhanced chemiluminescent assay for measuring the total antioxidant capacity of serum, saliva and crevicular fluid. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 412-421.
- Chapple ILC, Brock G, Eftimiadi C, Matthews JB. Glutathione in gingival crevicular fluid and its relation to local antioxidant capacity in periodontal health and disease. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 2002; 55: 367-373.
- Chapple ILC & Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol 2000* 2007; 43: 160-232.
- Chapple ILC, Milward MR, Dietrich T. The prevalence of inflammatory periodontitis is negatively associated with serum antioxidant concentrations. *J Nutr* 2007; 137: 657-664.
- Chapple ILC. Potential mechanisms underpinning the nutritional modulation of periodontal inflammation. *J Am Dent Assoc* 2009; 140: 178-184.
- Chapple ILC, Milward MR, Ling-Mountford N, Weston P, Carter K, Askey K, Dallal GE, De Spirt S, Sies H, Patel D, Matthews JB. Adjunctive daily supplementation with encapsulated fruit, vegetable and berry juice powder concentrates and clinical periodontal outcomes: a double blind RCT. *J Clin Periodontol* 2012; 39: 62-72.
- Cheynier V. Polyphenols in foods are more complex than often thought. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 223S-229S.
- Clark DE, Navia JM, Manson-Hing LR, Duncan HE. Evaluation of alveolar bone in relation to nutritional status during pregnancy. *J Dent Res* 1990; 69: 890-895.

- Cohen RE, Ciancio SG, Mather ML, Curro FA. Effect of vitamin E gel, placebo gel and chlorhexidine on periodontal disease. *Clin Prev Dent* 1991; 13: 20-24.
- Corti A, Casini AF, Pompella A. Cellular pathways for transport and efflux of ascorbate and dehydroascorbate. *Arch Biochem Biophys* 2010; 500: 107-115.
- D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, Donos N. Oxidative stress, systemic inflammation and severe periodontitis. *J Dent Res* 2010; 89: 1241-1246.
- De Jong FM. *Ons voedsel in getallen*. Fontaine Uitgevers B.V., Hilversum. 2010
- Delanghe JR, Langlois MR, De Buyzere ML, Na N, Ouyang J, Speeckaert MM, Torck MA. Vitamin C deficiency: more than just a nutritional disorder. *Genes Nutr* 2011; 6: 341-346.
- de Menezes AC, Costa IM, El-Guindy MM. Clinical manifestations of hypervitaminosis A in human gingiva. a case report. *J Periodontol* 1984; 55: 474-476.
- Dentino A, Lee S, Mailhot J, Hefti AF. Principles of periodontology. *Periodontol 2000* 2013; 61: 16-53.
- Diab-Ladki R, Pellat B, Chahine R. Decrease in the total antioxidant activity of saliva in patients with periodontal disease. *Clin Oral Invest* 2003; 7: 103-107.
- Du J, Cullen JJ, Buettner GR. Ascorbic acid: Chemistry, biology and the treatment of cancer. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1826: 443-457.
- Eberhard J, Heilmann F, Açil Y, Albers H, Jepsen S. Local application of n-3 or n-6 polyunsaturated fatty acids in the treatment of human experimental gingivitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 364-369.
- Ehrlich HP, Tarver H, Hunt TK. Inhibitory effects of vitamin E on collagen synthesis and wound repair. *Ann Surg* 1972; 175: 235-240.
- Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans O, Genco RJ. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res* 2012; 90: 914-920.
- Elkhoul AM. The efficacy of host reponse modulation therapy (omega-3 plus low-dose aspirin) as an adjunctive treatment of chronic periodontitis (clinical and biochemical study): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Periodont Res* 2011; 46: 261-268.
- El-Sharkawy H, Aboelsaad N, Eliwa M, DarweeshM, Alshahat M, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Adjuvant treatment of chronic periodontitis with daily dietary supplementation with omega-3 fatty acids and low-dose aspirin. *J Periodontol* 2010; 81: 1635-1643.
- Enwonwu CO & Edozien JC. Epidemiology of periodontal disease in Western Nigerians in relation to socio-economic status. *Arch Oral Biol* 1970; 15: 1231-1244.
- Enwonwu CO. Interface of malnutrition and periodontal diseases. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 430S-436S.
- Figueredo CM, Martinez GL, Koury JC, Fischer RG, Gustafsson A. Serum levels of long-chain polyunsaturated fatty acids in patients with periodontal disease. *J Periodontol*.2012; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22769444>, 28/03/2013.
- Fokkema SJ. Peripheral blood monocyte responses in periodontitis. *Int J Dent Hygiene* 2012; 10: 229-235.
- Frei B, Birlouez-Aragon I, Lykkesfeldt J. Authors' Perspective: What is the Optimum Intake of Vitamin C in Humans? *Crit Rev Food Sci Nutr* 2012; 52: 815-829.

- Galli C, Calder PC. Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: a critical review. *Ann Nutr Metab* 2009; 55: 123-139.
- Gao F, Kim HW, Igarashi M, Kieseewetter D, Chang L, Ma K, Rapoport SI. Liver conversion of docosahexaenoic and arachidonic acids from the 18-carbon precursors in rats on a DHA-free but α -LNA-containing n-3 PUFA adequate diet. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1811: 484-489.
- Garlet GP. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host-defense and tissue destruction viewpoints. *J Dent Res* 2010; 89: 1349-1363.
- Ghali RF. The potential link between periodontitis and systemic diseases – an overview. *JAMR* 2011; 1: 24-35.
- Gilman A, Goodman LS, Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill, New York. 1996.
- Glaser C, Heinrich J, Koletzko B. Role of FADS1 and FADS2 polymorphisms in polyunsaturated fatty acid metabolism. *Metabolism* 2010; 59: 993-999.
- Glickman I. Acute vitamin C deficiency and periodontal disease I. The periodontal tissues of the guinea pig in acute vitamin C deficiency. *J Dent Res* 1948; 27: 9-23.
- Gomez RS, Dutra WO, Moreira PR. Epigenetics and periodontal disease: future perspectives. *Inflamm Res* 2009; 58: 625-629.
- Gonzalez R, Ballester I, Lopez-Posadas R, Swarez MD, Zarzuelo A, Martinez-Augustin O, Sanchez de Medina F. Effects of flavonoids and other polyphenols on inflammation. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2011; 51: 331-362.
- Gordon JM, Lamster IB, Selger MC. Efficacy of Listerine antiseptic in inhibiting the development of plaque and gingivitis. *J Clin Periodontol* 1985; 12: 697-704.
- Grant MM, Brock GR, Matthews JB, Chapple ILC. Crevicular fluid glutathione levels in periodontitis and the effect of non-surgical therapy. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 17-23.
- Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 2008; 79: 1585-1591.
- Grimble RF. Nutritional modulation of cytokine biology. *Nutrition* 1998; 14: 634-640.
- Grimble RF, Tappia PS. Modulation of pro-inflammatory cytokine biology by unsaturated fatty acids. *Z Ernährungswiss* 1998; 37: 57-65.
- Groff JL, Gropper SS, Hunt SM. The Fat Soluble Vitamins. Advanced Nutrition and Human Metabolism. West Publishing Companu, Minneapolis. 1995 : 284-324.
- Gülçin I. Antioxidant activity of food constituents: an overview. *Arch Toxicol* 2010; 86: 345-391.
- Haesman PA, Collins JG, Offenbacher S. Changes in crevicular fluid levels of interleukine-1 β , leukotriene-B₄, prostaglandin-E₂, thromboxane-B₂ and tumor necrosis factor- α in experimental gingivitis in humans. *J Periodont Res* 1993; 28: 241-247.
- Handique JG, Baruah JB. Phenolic compounds: an overview. *React Funct Polym* 2002; 52: 163-188.
- Harpenau LA, Cheema AT, Zingale JA, Chambers DW, Lundergan WP. Effects of nutritional supplementation on periodontal parameters, carotenoid Antioxidant Levels, and serum C-Reactive Protein. *CDA Journal* 2011; 39: 309-318.
- Hart TC, Atkinson JC. Mendelian forms of periodontitis. *Periodontol 2000* 2007; 45: 95-112.

- Hasturk H, Kantarci A, Ohira T, Arita M, Ebrahimi N, Ciang N, Petasis NA, Levy BD, Serhan C, van Dyke TE. RvE1 protects from local inflammation and osteoclast-mediated bone destruction in periodontitis. *FASEB J* 2006; 20: 401-403.
- Hayami T, Zhang Q, Kapila Y, Kapila S. Dexamethasone's enhancement of osteoblastic markers in human periodontal ligament cells is associated with inhibition of collagenase expression. *Bone* 2007; 40: 93-104.
- Heaton B, Dietrich T. Causal theory and the etiology of periodontal diseases. *Periodontol 2000* 2012; 58: 26-36.
- Hirasawa M, Takada K, Makimura M, Otake S. Improvement of periodontal status by green tea catechin using a local delivery system: a clinical pilot study. *J Periodont Res* 2002; 37: 433-438.
- Holtfreter B, Kocher T, Hoffmann T, Desvarieux M, Micheelis W. Prevalence of periodontal disease and treatment demands based on a German dental survey (DMS IV). *J Clin Periodontol* 2010; 37: 211-219.
- http://nl.wikipedia.org/wiki/Hippocrates_van_Kos, 15/10/2012
- <http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional/#h3>, 16/03/2013
- http://www.minerva-ebm.be/articles/nl/woordenlijst/woordenlijst_ebm_26-4-04.htm, 30/03/2013
- <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/002400.htm>, 16/03/2013
- <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/002406.htm>, 16/03/2013
- http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/trs916/en/gsfao_introduction.pdf
- Huang CB & Ebersole JL. A novel bioactivity of omega-3 polyunsaturated fatty acids and their ester derivatives. *Mol Oral Microbiol* 2010; 25: 75-80.
- Huang CB, George B, Ebersole JL. Antimicrobial activity of n-6, n-7 and n-9 fatty acids and their esters for oral microorganisms. *Arch Oral Biol* 2010; 55: 555-560.
- Ismail AI, Burt BA, Eklund SA. Relation between ascorbic acid intake and periodontal disease in the United States. *J Am Dent Assoc* 1983; 107: 927-931.
- Iwasaki M, Yoshihara A, Moynihan P, Watanabe R, Taylor GW, Miyazaki HM. Longitudinal relationship between dietary w-3 fatty acids and periodontal disease. *Nutrition* 2010; 26: 1105-1109.
- Iwasaki M, Taylor GW, Moynihan P, Yoshihara A, Maramatsu K, Watanabe R, Miyazaki H. Dietary ratio of n-6 to n-3 polyunsaturated fatty acids and periodontal disease in community-based older Japanese: a 3-year follow-up study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011a; 85: 107-12.
- Iwasaki M, Manz MC, Moynihan P, Yoshihara A, Maramatsu K, Watanabe R, Miyazaki H. Relationship between saturated fatty acids and periodontal disease. *J Dent Res* 2011b; 90: 861-867.
- Iwasaki M, Manz MC, Taylor GW, Yoshihara A, Miyazaki. Relations of serum ascorbic acid and α -tocopherol to periodontal disease. *J Dent Res* 2012; 91: 167-172.
- Iwasaki M, Moynihan P, Manz MC, Taylor GW, Yoshihara A, Muramatsu K, Reiko Watanabe, Miyazaki H. Dietary antioxidants and periodontal disease in community-based older Japanese: a 2-year follow-up study. *Public Health Nutr* 2013; 16: 330-338.
- Jacob RA, Stanley TO, Skala JH, Leggott PJ, Rothman DL, Murray PA. Experimental vitamin C depletion and supplementation in young men. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 498: 333-346.

- Jenzsch A, Eick S, Rassoul F, Purschwitz R, Jentsch H. Nutritional intervention in patients with periodontal disease: clinical, immunological and microbiological variables during 12 months. *Br J Nutr* 2009; 101: 879-885.
- Jepsen R, Kuchel GA. Nutrition and inflammation: the missing link between periodontal disease and systemic health in the frail elderly? *J Clin Periodontol* 2006; 33: 309-311.
- Johnston CS, Thompson LL. Vitamin C status of an outpatient population. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 366-370.
- Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement* 2008; 4: 242-250.
- Kaye EK. Nutrition, dietary guidelines and optimal periodontal health. *Periodontol 2000* 2012; 58: 93-111.
- Kelly SAM, Moynihan PJ. Attitudes and practices of dentists with respect to nutrition and periodontal health. *Br Dent J* 2008; 205: 1-5.
- Kesavalu L, Vasudevan B, Raghu B. Omega-3 fatty acid effect on alveolar bone loss in rats. *J Dent Res* 2006; 85: 648-652.
- Kesavalu L, Bakthavatchalu V, Rahman MM, Su J, Raghu B, Dawson D, Fernandes G, Ebersole JL. Omega-3 fatty acids regulates inflammatory cytokine/mediator messenger RNA expression in Porphyromonas gingivalis-induced experimental periodontal disease. *Oral Microbiol Immunol* 2007; 22: 232-239.
- König J, Holtfreter B, Kocher T. Periodontal health in Europe: future trends based on treatment needs and the provision of periodontal services – position paper 1. *Eur J Dent Educ* 2010; 14: 4-24.
- Konopka T, Krol K, Kopéc W, Gerber H. Total antioxidant status and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in gingival and peripheral blood of periodontitis patients. *Arch Immunol Ther Exp* 2007; 55: 417-425.
- Kushiyama M, Shimazaki Y, Murakami M, Yamashita Y. Relationship between intake of green tea and periodontal disease. *J Periodontol* 2009; 80: 372-377.
- Kuzmanova D, Jansen IDC, Schoenmaker T, Nazmi K, Teeuw WJ, Bizzarro S, Loos BG, van der Velden U. Vitamin C in plasma and leukocytes in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2012; 39: 905-912.
- Kye W, Davidson R, Martin J, Engebretson S. Current status of periodontal risk assessment. *J Evid Base Dent Pract* 2012; 12: 2-11.
- Lange DE. Anwendung von indices zur diagnostic der perodontopathien. *Dtsch Zahnärztl Z* 1978; 33: 8-11.
- Lee JY, Plakidas A, Lee WH, Heikkinen A, Chanmugam P, Bray G, Hwang DH. Differential modulation of Toll-like receptors by fatty acids: preferential inhibition by n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res* 2003; 4: 479-486.
- Leggott PJ, Robertson PB, Rothman DL, Murray PA, Jacob RA. The effect of controlled ascorbic acid depletion and supplementation on periodontal health. *J Periodontol* 1986; 57: 480-485.
- Leggott PJ, Robertson PB, Jacob RA, Zambon JJ, Walsh M, Armitage GC. Effects of ascorbic acid depletion and supplementation on periodontal health and subgingival microflora in humans. *J Dent Res* 70; 1991: 1531-1536.
- Lesaffre E, Feine J, Leroux B, Declerck D. Statistical and Methodological Aspects of Oral Health Research. John Wiley & Sons Ltd, West Sussex. 2009 : 14-16, 97-111.
- Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, Welch RW, Washko PW, Dhariwal KR, Park JB, Lazarev A, Graumlich JF, King J, Cantilena LR. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence from recommended daily allowance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 3704-3709.

- Linden, GJ, McClean KM, Woodside JV, Patterson CC, Young IS, Kee F. Antioxidants and periodontitis in 60-70-year-old men. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 843-849.
- Linster CL, Van Schaftingen E. Biosynthesis, recycling and degradation in mammals. *FEBS Journal* 2006; 274: 1-22.
- Loë H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 1963; 21: 533-551.
- Lobene R, Soparker PM, Newman BS. Use of dental floss. Effect on plaque and gingivitis. *Clin Prev Dent* 1982; 4: 5-8.
- Lobene R, Weatherford T. A modified gingival index for use in clinical trials. *Clin Prev Dent* 1986; 8: 3-6.
- Makimura M, Hirasawa M, Kobayashi K, Indo J, Sakanaka S, Taguchi T, Otake S. Inhibitory effect of tea catechins on collagenase activity. *J Periodontol* 1993; 64: 630-636.
- Manjunath BC, Praveen K, Chandrashekar BR, Vatchala Rani RM, Bhella A. Periodontal infections: a risk factor for various systemic diseases. *Natl Med J India* 2011; 24: 214-219.
- Mann CJ. Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies. *Emerg med J* 2003; 20: 54-60.
- Martens L, Declerck D, Leroy R, Vanobbergen J. De mond, Spiegel van gezondheid. Bijzondere aandachtsgroepen. Acco, Leuven. 2009: 167, 169.
- Meyle J, Kapitzka K. Assay of ascorbic acid in human crevicular fluid from clinically healthy gingival sites by high-performance liquid chromatography. *Archs oral Biol* 1990; 35: 319-323.
- Michalowicz BS, Aeppli D, Virag JG. Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol* 1991; 62: 293-299.
- Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolly JC. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71: 1699-1707.
- Middleton E, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 673-751.
- Moore S, Calder KA, Miller NJ, Rice-Evans CA. Antioxidant activity of saliva and periodontal disease. *Free Radic Res* 1994; 21: 417-425.
- Mora JR, Iwata M, von Adrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamin A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8: 685-698.
- Moynihan P. The interrelationship between diet and oral health. *Proc Nutr Soc* 2005; 64: 571-580.
- Mühlemann HR, Son S. Gingival sulcus bleeding – a leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odont Acta* 1971; 15: 107-113.
- Munoz CA, Kiger RD, Stephens JA, Kim J, Wilson AC. Effects of a nutritional supplement on periodontal status. *Compend Contin Educ Dent* 2001; 22: 425-428.
- Naqvi AZ, Buettner C, Phillips RS, Davis RB, Mukamal KJ. Omega 3 fatty acids and periodontitis in U.S. adults. *J Am Diet Assoc* 2010; 110: 1669-1675.
- National Academy of Sciences. Dietary Reference Intakes: Recommended Intakes for Individuals. *Food and Nutrition Board, Institute of Medicine* 2000.

- Neiva RF, Steigenga J, Al-Shammari KF, Wang H-L. Effects of specific nutrients on periodontal disease onset, progression and treatment. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 579-589.
- Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ. Dietary vitamin C and the risk for periodontal disease. *J Periodontol* 2000; 71: 1215-1223.
- O'Leary TJ, Gibson WA, Channan IL, Schwessler CF, Nabers CL. A screening examination for detection of gingival and periodontal breakdown and local irritants. USAF School of Aerospace Medicine Technical Documentary Report. *Periodont* 1963.
- Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH, Chen S, Corpe C, Dutta A, Dutta SK, Levine M. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr* 2003; 22 : 18-35.
- Paiva SAR, Russell RM. Beta-carotene and other carotenoids as antioxidants. *J Am Coll Nut* 1999; 18: 426-433.
- Palacios C, Josphura K, Willett W. Nutrition and health: guidelines for dental practitioners. *Oral Dis* 2009; 15: 369-381.
- Panjamurthy K, Manoharan S, Ramachandran CR. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis. *Cell Mol Biol Lett* 2005; 10: 255-264.
- Pavel L, Pavel S. Bruikbaarheid micronutriënten bij behandeling van parodontitis. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2010; 117: 103-106.
- Petersen PE, Ogawa H. The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontol* 2000 2012; 60: 15-39.
- Petti S, Cairella G, Tarsitani G. Nutritional variables related to gingival health in adolescent girls. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000; 28: 407-413.
- Preshaw PM, Taylor JJ. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol* 2011; 38: 60-84.
- Pussinen PJ, Laatikainen T, Alfthan G, Asikainen S, Jousilahti P. Periodontitis is associated with a low concentration of vitamin C in plasma. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10: 897-902.
- Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Battino M, Granados S, Morillo JM, Bompadre S, Newman HN, Bullon P. Periodontitis is associated with altered plasma fatty acids and cardiovascular risk markers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 010; 20: 133-139.
- Ratnayake NWM, Galli C. Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism: a background review paper. *Ann Nutr Metab* 2009; 55: 8-43.
- Requirand P, Geilbert P, Tramini P, Cristol JP, Descomps B. Serum fatty imbalance in bone loss: example with periodontal disease. *Clin Nutr* 2000; 19: 271-276.
- Rice-Evans CA & Miller NJ. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and isoflavonoids. *Flavonoids in Health and Disease*. Marcell Dekker, Inc., New York. 1998 : 199-238.
- Rickman JC, Barrett DM, Bruhn CM. Nutritional comparison of fresh, frozen and canned fruits and vegetables. Part 1. Vitamins C and B and phenolic compounds. *J Sci Food Agri* 2007; 87: 930-944.
- Ritchie CS, Kinane D. Nutrition, inflammation and periodontal disease. *Nutrition* 2003; 19: 475-476.
- Rodrigo R, Guichard C, Charles R. Clinical pharmacology and therapeutic use of antioxidant vitamins. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21: 111-127.

- Rosaiah K, Aruna K, Nandini TN. Nutritional requirements of the periodontal patient. *Indian J Stomatol* 2011; 2: 175-178.
- Rosenstein ED, Kushner L, Kramer N, Kazandjian G. Pilot study of dietary fatty acid supplementation in the treatment of adult periodontitis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 68: 213-218.
- Ross, A.C. Vitamin A. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*. Ninth Edition. Williams & Wilkins, Baltimore. 1999 : 305-313.
- Russell AL. A system of classification and scoring for prevalence surveys of periodontal disease. *J Dent Res* 1956; 35: 350-359.
- Russell AL. International surveys: a summary of preliminary dental findings. *J Dent Res* 1963; 42: 233-244.
- Russell AL, Leatherwood FC, Consolazio CF, Van Reen R. Periodontal disease and nutrition in South Vietnam. *J Dent Res* 1965; 44: 775-782.
- Sakanaka S, Aizawa M, Kim M, Yamamoto T. Inhibitory effects of green tea polyphenols on growth and cellular adherence of an oral bacterium, *Porphyromonas gingivalis*. *Biosci Biotechnol Biochem* 1996; 60: 745-749.
- Saxton CA, van der Querra FJ. The effect of a dentifrice containing zinc citrate and triclosan on developing gingivitis. *J Periodontol Res* 1989; 24: 75-80.
- Scalbert A, Johnson IT, Saltmarch M. Polyphenols: antioxidants and beyond. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 215S-217S.
- Schifferle RE. Periodontal disease and nutrition: separating the evidence from current fads. *Periodontol* 2009; 50: 78-89.
- Schlueter AK, Johnston CS. Vitamin C: an overview and update. *JEBCAM* 2010; 16: 49-57.
- Schneider C. Chemistry and biology of vitamin E. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49: 7-30.
- Schuit FC. *Medische Biochemie. Moleculaire benadering van de Geneeskunde*. Eerste druk. Bohn Stafleu Van Loghum, Houten. 2000 : 706-734.
- Scott DA, Krass JL. Neutrophils in periodontal inflammation. *Front Oral Biol* 2012; 15: 56-83.
- Sculley DV, Langley-Evans SC. Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation. *Clin Sci (Lond)* 2003; 105: 167-172.
- Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 349-361.
- Shiga M, Kapila YL, Zhang Q, Hayami T, Kapila S. Ascorbic acid induces collagenase-1 in human periodontal ligament cells but not in MC3T3-E1 osteoblast-like cells: potential association between collagenase expression and changes in alkaline phosphatase phenotype. *J Bone Miner Res* 2007; 18: 67-77.
- Sies H. Strategies of antioxidant defence. *Eur J Biochem* 1993; 215: 213-219.
- Sies J, Jones D. Oxidative stress. In: Fink, G, (ed). *Encyclopedia of Stress*. Elsevier, Amsterdam. 2007 : 45 – 48.
- Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964; 22: 121-125.
- Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med* 2008; 233: 674-688.

- Slade EW, Bartuska D, Rose LF, Cohen WF. Vitamin E and periodontal disease. *J Periodontol* 1976; 47: 352-354.
- Smith A, Di Primio G, Humphrey-Murto S. Scurvy in the developed world. *CMAJ* 2011; 183: E752-E755.
- Soory M. Inflammatory mechanisms and redox status in periodontal and cardiometabolic diseases: effects of adjunctive nutritional antioxidants and statins. *Infect Disord Drug Targets* 2012; 12: 301-315.
- Staudte H, Sigusch BW, Glockmann E. Grapefruit consumption improves vitamin C status in periodontitis patients. *Br Dent J* 2005; 199: 213-217.
- Tammen SA, Friso S, Choi SW. Epigenetics: the link between nature and nurture. *Mol Aspects Med* 2012.
- Tanojo H, Boelsma E, Junginger HE, Ponc M, Boddé HE. In vivo human skin barrier modulation by topical application of fatty acids. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1997; 11: 87-97.
- Tariq M, Iqbal Z, Ali J, Baboota S, Talegaonkar S, Ahmad A, Sahni JK. Treatment modalities and evaluation models for periodontitis. *Int J Pharm Investig* 2012; 2: 106-122.
- Teughels W, Dekeyser C, Van Essche M, Quirynen M. One-stage, full-mouth disinfection: fiction or reality? *Periodontol 2000* 2009; 50: 39-51.
- Thomas B, Kumari S, Ramitha K, Ashwini Kumari MB. Comparative evaluation of micronutrient status in the serum of diabetes mellitus patients and healthy individuals with periodontitis. *J Indian Soc Periodontol* 2010; 14: 46-49.
- Tomofuji T, Furuta M, Ekuni D, Irie K, Azuma T, Iwasaki Y, Morita M. Relationships between eating habits and periodontal condition in university students. *J Periodontol* 2011; 82: 1642-1649.
- Tonetti MS, Chapple ILC. Nutritional modulation of periodontal inflammation. Biological Approaches to the Development of Novel Periodontal Therapies Group 3- Consensus of the 7th European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*. 2011; 38(s11): 114-118.
- Torres de Heens GL, Loos BG, van der Velden U. Monozygotic twins are discordant for chronic periodontitis: clinical and bacteriological findings. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 120-128.
- Traber MG. Vitamin E. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins R, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore. 2006 : 396-411.
- Tur JA, Bibiloni MM, Sureda A, Pons A. Dietary sources of omega 3 fatty acids: public health risks and benefits. *Br J Nutr* 2012; 107: S23-S52.
- Turesky S, Gilmore ND, Glickman I. Reduced plaque formation by the chloromethyl analogue of vitamin C. *J Periodontol* 1970; 41: 41-43.
- Väänänen MK, Markkanen HA, Tuovinen VJ, Kullaa AM, Karinpää AM, Kumpusalo EA. Periodontal health related to plasma ascorbic acid. *Proc Finn Dent Soc* 1993; 89: 51-59.
- Van Acker SABE, Best A, van der Vijgh WJF. Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. *Flavonoids and Health and Disease*. Marcell Dekker, Inc., New York. 1998 : 221-251.
- Van der Putten GJ, Vanobbergen J, De Visschere L, Schols J, de Baat C. Association of some specific nutrient deficiencies with periodontal disease in elderly people: a systematic literature review. *Nutrition* 2009; 25: 717-722.
- Van der Velden U, Kuzmanova D, Chapple ILC. Micronutritional approaches to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2011; 38: 142-158.

- Verburgh K. De voedselzandloper. Uitgeverij Prometheus - Bert Bakker, Amsterdam. 2012 : 12.
- Vogel RI, Lamster IB, Wechsleer SA, Macedo B, Hartley LJ, Macedo JA. The effects of megadoses of ascorbic acid on PMN chemotaxis and experimental gingivitis. *J Periodontol* 1986; 57: 472-479.
- Waelkens E. Metabolisme en metabole regeling. Medische biochemie. Eerste uitgave 2005, herdruk 2007-2008. Acco, Leuven. 2007 : 134-139.
- Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004; 173: 2909-2912.
- Wei D, Zhang XL, Wang YZ, Yang CX, Chen G. Lipid peroxidation levels, total antioxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Aust Dent J* 2010; 55: 70-78.
- WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation. Geneva, 28 January-01 February 2002. WHO 2003.
- Willershhausen B, Ross A, Förch M, Willershhausen I, Mohaupt Ph, Callaway A. The influence of micronutrients on oral and general health. *Eur J Med Res* 2011; 16: 514-518.
- Williamson G & Manach C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 243S-255S.
- Williamson G, Holst B. Dietary reference intake (DRI) value for dietary polyphenols: are we heading in the right direction? *Br J Nutr* 2008; 99: S55-S58.
- Woolfe SN, Kenney EB, Hume WR, Carranza FA. Relationship of ascorbic acid levels of blood and gingival tissue with response to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 159-165.
- www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm, 27/03/2013
- Yoshihara A, Watanabe R, Hanada N, Miyazaki H. A longitudinal study of the relationship between diet intake and dental caries and periodontal disease in elderly Japanese subjects. *Gerodontology* 2009; 26: 130-136.
- Zasloff M. Fighting infections with vitamin D. *Nat Med* 2006; 12: 388-390.
- Zhang MF, Chen RJ, Tang W, Zhang HF. The relationship between dietary factors and susceptibility of periodontal disease. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue* 2012; 21: 99-103.

BIJLAGE

Classification of periodontal diseases and conditions (1999)

I: Gingival diseases

- A Dental plaque-induced gingival diseases
- B Non-plaque-induced gingival lesions

II: Chronic periodontitis

- A Localized
- B Generalized (>30% of sites are involved)

III: Aggressive periodontitis

- A Localized
- B Generalized (>30% of sites are involved)

IV: Periodontitis as a manifestation of systemic diseases

- A Associated with hematological disorders
- B Associated with genetic disorders
- C Not otherwise specified

V: Necrotizing periodontal diseases

- A Necrotizing ulcerative gingivitis
- B Necrotizing ulcerative periodontitis

VI: Abscesses of the periodontium

- A Gingival abscess
- B Periodontal abscess
- C Pericoronal abscess

VII: Periodontitis associated with endodontic lesions

- A Combined periodontic–endodontic lesions

VIII: Developmental or acquired deformities and conditions

- A Localized tooth-related factors that modify or predispose to plaque-induced gingival diseases & periodontitis
- B Mucogingival deformities and conditions around teeth
- C Mucogingival deformities and conditions on edentulous ridges
- D Occlusal trauma