

CITRUSPECTINE : EEN OVERZICHT

Inleiding

Pectine is een vertakt polysacharide van D-galacturonzuur dat in celwanden van planten en vruchten voorkomt. Het zorgt voor het aan elkaar klitten van plantencellen. COOH-groepen van de polymeer zijn in meer dan wel mindere mate veresterd tot methoxygroepen; aan de OH-groepen kunnen acetylgroepen veresterd zijn en er kunnen ook nog rhamnosegroepen aan de ketens vastzitten (Bron Wikipedia).

Pectine vormt in een zuur milieu bij verhitten met suiker een gelei en wordt zodoende als een verdikkingsmiddel gebruikt. Denk aan jam! Appels, pruimen, sinaasappels, maar vooral kweeperen bevatten veel pectinen. Kersen en aardbeien juist weinig (Bron Wikipedia).

Het moleculairgewicht varieert: van MCP (modified citrus pectin) varieert dit van 21000 tot circa 66000 (31). Belangrijk is ook dat citruspectine door darmbacteriën in onder andere korte keten vetzuren (propionzuur en butyraat) wordt omgezet. Het levert meer van dergelijke vetzuren dan fermentatie van soja-, bieten-, erwten- en haverhoutvezels (37). Juist butyraat is met een kleinere kans op darmkanker in verband gebracht (38,39). Dit artikel spitst zich toe op citruspectinen en dan vooral in relatie tot de gezondheid.

Citruspectine en obesitas

Bij ratten blijkt citruspectine (maar liefst 15% van het eten) vooral als het een vetrijk dieet is de ontwikkeling van obesitas tegen te gaan (1). Blokkade van galectine-3-receptoren door citruspectine blijkt hartproblemen, die door obesitas kunnen ontstaan bij proefdieren overigens in belangrijke mate tegen te kunnen gaan.

Citruspectine en atherosclerose

Gemodificeerde citruspectine (MCP), wat uit kortere niet vertakte ketens bestaat kan bij muizen aan de galectine-3-receptor, die op monocytten, macrofagen en endotheelcellen voorkomt, binden. Hierdoor wordt de vorming van atherosclerotische plaques geremd in het bijzonder bij apo-proteïne-E deficiënte muizen (2,30). Interessanter nog is dat bij de mens citruspectine (15 gram per dag) in staat is om het LDL-cholesterol te verlagen (10). De grotere galzuursecretie via de ontlasting wanneer citruspectine wordt genomen, staat hier vrijwel zeker mee in verband (12). De excretie via de ontlasting van neutrale steroïden neemt dan ook toe (12,13). Overigens vonden Vargo et al (16) na 2 weken wel, maar na 3 weken geen significante verlaging van het serumcholesterol door extra citruspectine in de voeding. Meschecheria et al (42) bevestigen overigens de resultaten van 10 wel ondubbelzinnig (42).

Daarnaast blijkt citruspectine vooral wanneer er veel carboxylgroepen met sulfaat veresterd zijn een heparine-achtig bloedverdunnend effect te hebben (44). Verder onderzoek is nodig.

MCP in ratten bij zenuw-/nier-/lever-/hartbeschadiging

Met CCL4 is bij proefdieren levercirrhose op te wekken. MCP nu gaat dit tegen door blokkade van galectine-3, inductie van apoptose in fibrotische cellen en door een antioxydant effect (8).

MCP remt in vitro ook door LPS geïnduceerde autofagie van microglia (7).

Bij ratten met een gedeeltelijke afsluiting van de aorta ascendens leidt een vet dieet tot verdere vaatproblemen en nierschade. Tevens neemt de expressie van galectine-3 toe. Remming van de galectine-3-receptor met MCP vermindert de galectine-3 dichtheid en verbetert de conditie van de nieren (6).

Wat MCP bij de mens in vergelijkbare omstandigheden doet is evenwel niet bekend.

Blokkade van galectine-3 door citruspectine bij ratten met experimentele hyperaldosteronisme en hypertensie waarbij het hart ontstoken is en deels verbindweefselst, wordt zo deze ontsteking en verbindweefseling geremd (9).

Citruspectine en diabetes

Bij ratten met diabetes blijkt citruspectine de glucosetolerantie te verbeteren; de bloedlipiden gaan ook omhoog. Mogelijk is citruspectine bij de behandeling van diabetes van belang (5). Doses van een paar gram hebben bij gezonden na het eten evenwel geen aantoonbare invloed op glucose- en insulineaarden na het eten (40). Onderzoek zou met hogere doses juist bij patiënten met diabetes type-2 moeten plaatsvinden.

Citruspectine en micro-organismen

MCP blijkt in vitro antimicrobiële activiteit tegen *Staphylococcus aureus* te hebben (4). Niet alleen dat: de productie van staphylococcen-enterotoxinen A en B wordt in vitro door citruspectine ook geremd (25). De vraag is natuurlijk hoe relevant dit in vivo is. De vraag is: hoe vindt de besmetting plaats en waar komen citruspectinen allemaal? Chen et al hebben aangetoond dat juist ook het schadelijke LPS, wat met *Staphylococcen* infecties samenhangt in z'n impact wordt beperkt (28).

Citruspectine in relatie tot preventie van kanker en bestrijding van kanker

Pectinen van appel blijken bij ratten de kans op darmkanker door azoxymethaan te verlagen (32); mogelijk speelt een verlaging van PGE-2-niveau's lokaal ook een rol (33). Citruspectine blijkt de kans op kwaadaardige darmtumoren door 1,2-dimethylhydrazine bij ratten niet te verminderen (50).

MCP bevordert in vitro apoptose van prostaatkankercellen en remt los daarvan sowieso in vitro hun delingssnelheid (14). Bij ratten blijkt MCP ook uitzaaiing van prostaatkanker te remmen (20). In een fase-2-onderzoek blijkt MCP de stijging van de PSA na een prostatectomie duidelijk te vertragen. De individuele eerdere PSA-waarden waren daarbij steeds de controle (36).

In vivo blijkt MCP, evenals quercetine darmkanker tot regressie te kunnen brengen (26)

In vitro blijkt citruspectine kankergroei expliciet te kunnen remmen door remming van de galectine-expressie (17). Door een dergelijke blokkade blijkt bij muizen uitzaaiing van het melanoom te worden geremd (18) en niet alleen dat, blokkade van de galectin-3-receptor gaat ook hechting van melanoomcellen in vreemde organen tegen (21). In een muismodel blijkt de aanwezigheid op de kankercellen van de galectine-3-receptor uitzaaiing te bevorderen en MCP dit weer te remmen (24). Citruspectine blijkt in vivo door blokkade van de galectine-3-receptor ook het agressieve anaplastische schildklier carcinoom in de groei te kunnen remmen (48).

Ik denk overigens dat citruspectine op meer manieren dan blokkade van de galectine-3-receptor kankergroei, uitzaaiing remt/tumoren tot regressie brengt. En ja hoor: pectine blijkt prostaatkankercellen tot apoptose aan te kunnen zetten (29). MCP blijkt ook kankergroei te kunnen remmen door angiogeneseremming (41) en blijkt in vitro in staat om NK-cellen te activeren, die dan feller chronische myeloïde leukemiecellen aanvallen (45).

Andere interessante effecten in dierproeven

Citruspectine bevordert bij de rat het genezen van weer aan elkaar genaaide darmdelen. Zeer waarschijnlijk is dit aan de vorming van korte keten vetzuren uit citruspectine te danken (46).

Wanneer het colon bij de rat verkort is dan blijkt citruspectine door een betere resorptie in het colon het optreden van het zogenaamde short bowel syndrome in belangrijke mate tegen te gaan (47).

Citruspectine: interacties

De mate waarin pectine versterd is heeft geen invloed op de mate waarin ijzer wordt gebonden (3): de bio-availability is onveranderd (3). Wel is het zo dat citruspectine los van de samenstelling bij ileostomiepatiënten de ijzeropname vermindert (43); de opname van P, Ca, Mg en zink was ongewijzigd.

In de darm remt citruspectine en dan vooral de hoogmoleculaire fractie de lipaseactiviteit (22) ; zie ook 34. Mogelijk ook interessant om obesitas te bestrijden.

Laag gewicht citruspectine blijkt in vitro de werking van oxaliplatine tegen darmkankercellen te versterken (11). Versterking van apoptose via de mitochondriale weg lijkt hier een belangrijk effect te zijn.

MCP blijkt in vitro de werking van taxol tegen eierstokkankercellen te potentiëren, naar alle waarschijnlijkheid door een blokkade van de galectine-3-receptor (19).

Onder andere citruspectine bindt 5-aminosalicylzuur. Dit leidt tot een hoger aanbod verderop in de darm en zo tot minder ziekteactiviteit van de darmontsteking in casu (15).

Citruspectine blijkt bij kinderen met een te hoog loodgehalte in het bloed de looduitscheiding via de urine te verhogen en zo de loodbelasting te verlagen (23). Rhamnogalacturaan II zou hierbij een belangrijke rol spelen (27).

Bij ratten blijkt citruspectine de foliumzuurstatus te verbeteren door vermoedelijk een betere resorptie en zo de homocysteïne te verlagen (35).

Samenvatting

Citruspectine blijkt in staat het LDL-cholesterol bij de mens te verlagen, wat uiteraard juist bij mensen met een hartinfarct dan wel een TIA in de voorgeschiedenis citruspectine vrijwel zeker zinvol maakt. Er zijn ook aanwijzingen dat citruspectine het bloed dunner maakt.

MCP lijkt zondermeer zinvol ter behandeling van prostaatkanker. Er zijn aanwijzingen dat citruspectine ook zinvol is bij het maligne melanoom.

In dierproeven is gevonden dat citruspectine obesitas deels tegengaat en ook gunstig is bij diabetes type 2.

Zoals altijd betekenen deze gegevens met betrekking tot de mens niet meer dan aanwijzingen. In dierproeven is ook gevonden dat MCP bij stafylococceninfecties gunstig is: het remt hun groei en de productie van toxinen door deze bacteriën.

Een open vraag is: verbetert citruspectine bij de mens ook de foliumzuurstatus?

De twee belangrijkste feiten uit dit artikel zijn: citruspectine dan wel MCP zijn zinvol om het cholesterol te verlagen en MCP is bij prostaatkanker te adviseren.

Literatuurlijst

- 1) Sefcikova Z en Racek L; *Physiol Int* 2016 Jun 1;103(2):183-190;PMID 28639868.
- 2) Lu Y et al; *Mol Med rep* 2017 Jul;16(1):647-53;PMID 28560429.
- 3) Jaramillo A et al; *Biol Trace Elem Res* 2017 May 12; PMID 28500577.
- 4) Dahdouh E et al; *Med Chem* 2017 Mar 6;PMID 28266280.
- 5) Liu Y et al; *Int J Biol Macromol* 2016 Aug;89:484-8;PMID 27164497.
- 6) Martinez-Martinez E et al; *PLoS One*. 2016 Nov 9;11(11);PMID 27829066.
- 7) Ma Z et al; *PLoS One* 2016 Feb 12;11(2);PMID 26872020.
- 8) Abu-Elsaad NM en Elkashef WF ; *Can J Physiol Pharmacol* 2016 May;94(5):554-62;PMID 27010252.
- 9) Martinez-Martinez E et al; *Hypertension* 2015 Oct;66(4):767-75;PMID 26238446.
- 10) Brouns F et al; *Eur J Clin Nutr*. 2012 May;66(5):591-9;PMID 22190137.
- 11) Lu WQ et al; *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2013 Jan;16(1):84-8;PMID 23355248.
- 12) Kay RM en Truswell AS ; *Am J Clin Nutr* 1977 Feb;30(2):171-5;PMID 319647.
- 13) Ross JK en LeKlem JE; *Am J Clin Nutr* 1981 Oct;34(10):2068-77;PMID 6271000.
- 14) Yan J en Katz A ; *Integr Cancer Ther* 2010 Jun;9(2):197-203;PMID 20462856.
- 15) Henriksen C et al; *Therap Adv Gastroenterol* 2010 Jan; 3(1):5-9;PMID 21180585.
- 16) Vargo D et al; *Am J Gastroenterol* 1985 May;80(5):361-4;PMID 2986452.
- 17) Bergman M et al; *Biomed Pharmacother* 2010 jan;64(1):44-7;PMID 19748758.
- 18) Platt D en Raz A; *J Natl Cancer Inst*. Mar 18;84(6):438-42;PMID 1538421.
- 19) Hossein G et al; *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(12):7561-8;PMID 24460334.
- 20) Pienta KJ et al; *J Natl Cancer Inst*. 1995 Mar 1;87(5):348-53;PMID 7853416.
- 21) Inohara H en Raz A ; *Glycoconj J*. 1994 dec;11(6):527-32;PMID 7696855.
- 22) Edashige Y et al; *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2008 Oct;54(5):409-15;PMID 19001774.
- 23) Zhao ZY et al; *Altern Ther Health Med*. 2008 Jul-Aug;14(4):34-8;PMID 18616067.
- 24) KLiou HY et al; *World J Gastroenterol* 2008 dec 28;14(48):7386-91;PMID 19109874.
- 25) Fluer FS et al; *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2007 Nov-dec;(6):11-6;PMID 18277535.
- 26) Hayashi A et al; *Altern Med Rev*. 2000 Dec;5(6):546-52;PMID 11134977.
- 27) Eliaz I et al; *Phytother Res* 2006 Oct;20(10):859-64 ;PMID 16835878.
- 28) Chen CH et al; *Biochem Pharmacol*. 2006 Oct 16; 72(8):1001-9;PMID 16930561.
- 29) Jackson CL et al; *Glycobiology* 2007 aug;17(8):805-19 ;PMID 17513886.
- 30) MacKinnon AC et al; *Glycobiology* 2013 jun;23(6):654-63;PMID 23426722.
- 31) Zhang W et al; *Se Pu*. 2007 Sep;25(5):711-4;PMID 18161323.
- 32) Ohkami H et al; *Jpn J Cancer Res* 1995 Jun;86(6):523-9;PMID 7622415.
- 33) Tazawa K et al; *J Exp Clin Cancer Res* 1997 Mar;16(1):33-8 ;PMID 9148858.
- 34) Tsujita T et al ; *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2003 Oct;49(5):340-5 ;PMID 14703309.
- 35) Thoma C et al; *Int J Vitam Nutr Res*. 2003 Nov; 73(6):403-9;PMID 14743543.
- 36) Guess BW et al; *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2003;2003;6(4):301-4;PMID 14663471.
- 37) Titgemeyer EC et al; *Am J Clin Nutr* 1991 Jun;53(6):1418-24;PMID 1852091.
- 38) Navarro SL et al; *Nutrients* 2016 Nov 30;8(12). pii E779 ;PMID 27916893.
- 39) O'Keefe SJ ; *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016 dec 13(12):691-706;PMID 27848961.
- 40) Frape DL en Jones AM; *Br J Nutr* 1995 May;73(5):733-51;PMID 7626592.
- 41) Nangia-Makker P et al; *JNCI* 2002 Dec 18;94(24):1854-62;PMID 12488479.
- 42) Meshcheriakova VA et al; *Vopr Pitan* 1988 Jan-Feb ;(1):14-8;PMID 3363908.
- 43) Sandberg AS et al; *Hum Nutr Clin Nutr*. 1983 May;37(3):171-83;PMID 6307932.
- 44) Maas NC et al; *Carbohydr Polym*. 2012 Aug 1;89(4):1081-7;PMID 24750917.
- 45) Ramachandran C et al; *BMC Complement altern Med*. 2011 Aug 4;11:59;PMID 21816083.
- 46) Rolandelli RH et al; *Surgery* 1986 Jun; 99(6):703-7;PMID 3086994.
- 47) Roth JA et al; *J Surg Res* 1995 Feb;58(2):240-6;PMID 7861779.
- 48) Menachem A et al; *Cell Death Discov*. 2015 Nov 2;1:15047;PMID 27551476.
- 49) Martinez-Martinez E et al; *Hypertension* 2015 Nov;66(5):961-9;PMID 26351031.
- 50) Bauer HG et al; *Cancer Res* 1979 Sep;39(9):3752-6;PMID 476699.