

Bruikbaarheid micronutriënten bij behandeling van parodontitis

Micronutriënten kunnen oxidatiereacties onder invloed van micro-organismen in weefsels tegengaan. In een dubbel geblindeerd, placebogecontroleerd en gerandomiseerd pilotonderzoek is nagegaan of een specifiek voedingssupplement de resultaten van een conservatieve behandeling van parodontitis kan beïnvloeden. Een groep van 16 reeds behandelde parodontitispatiënten kreeg een mengsel van micronutriënten, bestaande uit α -tokoferol acetaat, ascorbinezuur, cholecalciferol en een extract van groene thee, terwijl een vergelijkbare groep van 16 patiënten een placebo kreeg. Bij aanvang van het onderzoek en na 3 en 6 maanden werd van iedere patiënt het aantal door parodontitis aangedane gebitselementen, het aantal gingivabloedingen na sonderen en de diepte van de pockets geregistreerd. Een evidente verbetering werd gedefinieerd als een afname van het aantal gingivabloedingen na sonderen of van de gesommeerde pocketdiepte met 40%. Na 6 maanden was het aantal gingivabloedingen na sonderen in de experimentele groep significant meer gedaald dan in de placebo-groep. Ook een evidente verbetering werd significant meer waargenomen in de experimentele groep dan in de placebogroep.

Pavel L, Pavel S. Bruikbaarheid micronutriënten bij behandeling van parodontitis. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2010; 117: 103-106

Inleiding

Elke ontsteking van weefsels in een organisme kan worden gezien als een respons op een weefselbeschadiging die wordt veroorzaakt door chemische, fysische of biologische factoren. Het doel van deze respons is eventuele verwekkers te elimineren, de producten van de beschadiging op te ruimen en daarmee gunstige omstandigheden te scheppen voor een herstel van de weefselintegriteit. Tijdens de ontsteking worden door infiltrerende polymorfonucleaire leukocyten een grote hoeveelheid vrije zuurstofradicalen geproduceerd. Daardoor wordt het bestaande evenwicht tussen oxidatieve en antioxidatieve processen verstoord. Vrije zuurstofradicalen stimuleren de fibroblasten tot aanmaak van het enzym collagenase en dat leidt tot de destructie van collageenvezels in het ontstoken gebied (Brenneisen et al, 1997). Bovendien kunnen veel ontstekingscellen ter plaatse van de ontsteking sterven. Van deze dode cellen komen andere enzymen vrij, zoals cathepsine G, gelatinase of elastase. Deze enzymen kunnen diverse eiwitten in het bindweefsel afbreken en daardoor wordt de omvang van de schade nog groter.

Geactiveerde polymorfonucleaire leukocyten zijn niet alleen aanwezig op de plaats van de ontsteking, maar ook in de bloedcirculatie. Zoals aangetoond bij patiënten met inflammatoire acné, produceren deze cellen daar een grote hoeveelheid vrije zuurstofradicalen (Akamatsu et al, 2003). Dat is ook beschreven bij patiënten met parodontitis

Wat weten we?

Oxidatiereacties door grote hoeveelheden vrije zuurstofradicalen bij ontstekingen, zoals parodontitis, kunnen de omvang van de schade aan de weefsels vergroten en de regeneratie vertragen. Het antioxidatieve vermogen van de ontstoken gingiva en de crevulaire vloeistof is aanzienlijk verlaagd. Als gevolg daarvan heeft de ontstoken gingiva een grotere behoefte aan de bescherming tegen oxidatieve stress dan gezond weefsel. Gezond en gevarieerd eten kan in dit geval onvoldoende zijn.

Wat is nieuw?

Sommige micronutriënten in voedingssupplementen gaan de oxidatiereacties tegen. In een dubbelblind gecontroleerd onderzoek onder parodontitispatiënten bleek dat na gebruik van een dergelijk voedingssupplement er een evidente afname van gingivabloeding na sonderen en de gesommeerde pocketdiepten was opgetreden.

Praktijktoepassing

Parodontitispatiënten zouden gebaat zijn bij het gebruik van speciaal voor hen samengestelde voedingssupplementen met micronutriënten.

(Matthews et al, 2007; Wright et al, 2008). Vrije zuurstofradicalen kunnen door de celmembranen diffunderen. Ook in de pockets aangemaakte vrije zuurstofradicalen kunnen dus gemakkelijk fibroblasten bereiken en die vervolgens aanzetten tot een grotere productie van fibroblastcollagenase.

De levende cellen (en extracellulaire ruimten) kunnen gebruik maken van een aantal beschermende mechanismen tegen de oxidatieprocessen. Dat zijn bijvoorbeeld de enzymen katalase en glutathionperoxidase die vrije zuurstofradicalen kunnen afbreken. Waarschijnlijk de belangrijkste factor is de aanwezigheid van micronutriënten die de oxidatiereacties kunnen tegengaan. Bij een vergroot verbruik en onvoldoende toevoer van deze beschermende stoffen via de voeding kan de ontstekingsreactie langer duren. Er wordt meer schade aangericht en de weefselregeneratie kan vertragen.

Chronische parodontitis is in dit opzicht geen uitzondering. De progressie van deze destructieve ziekte kan (mede) worden veroorzaakt door een intensieve afweer tegen de aanwezige micro-organismen. Daarbij worden de beschermende stoffen verbruikt. Het is herhaaldelijk aangetoond dat het antioxidatieve vermogen van de crevulaire vloeistof bij parodontitis aanzienlijk is verlaagd. Tot dezelfde conclusies kwamen onderzoekers ook na het meten van de concentratie van glutathion, een belangrijke endogene antioxidant

(Chapple et al, 2002). Daarentegen is ook aangetoond dat de succesvolle (conservatieve) behandeling van parodontitis leidt tot herstel van de normale antioxidatieve capaciteit van de crevculaire vloeistof (Chapple et al, 2007).

Eén van de belangrijkste antioxidatieve micronutriënten is ascorbinezuur of vitamine C. Deze stof is essentieel voor de hydroxylatie van proline en lysine en dus cruciaal voor de aanmaak van collageenvezels. In diverse onderzoeken is aangetoond dat de lage serumconcentratie van ascorbinezuur gepaard gaat met een verhoogd risico op parodontitis (Väänänen et al, 1993; Nishida et al, 2000; Amaliya et al, 2007). De resultaten van enkele klinische interventieonderzoeken met ascorbinezuur waren echter niet overtuigend. De oorzaak zou kunnen zijn dat de duur van de suppletie van ascorbinezuur te kort was om waarneembare klinische effecten te kunnen bereiken (Woolfe et al, 1984). De rol van andere (antioxidatieve) micronutriënten bij parodontitis is onvoldoende onderzocht.

Door een klinisch en experimenteel onderzoek is duidelijk geworden dat ook calcium en vitamine D een belangrijke rol spelen bij de preventie van parodontitis (Krall et al, 2001; Al-Zahrani, 2006). Het effect van vitamine D zou niet alleen uit de preventie van de afbraak van parodontaal bot kunnen bestaan, maar ook uit zijn antimicrobiële functie (Dietrich et al, 2004; Wang et al, 2004; Jagelaviciene en Kubilius, 2006). In Nederland is de inname van calcium via de zuivelconsumptie op een relatief hoog niveau. De situatie met vitamine D is echter minder gunstig (Van der Meer et al, 2008). Er zijn sterke aanwijzingen dat in de wintermaanden veel mensen gebrek aan vitamine D hebben. Dat geldt vooral voor oudere mensen en mensen met een donkere huid.

Het doel van dit onderzoek was om na te gaan of een dagelijkse inname van een mengsel van speciaal voor dit doel geselecteerde natuurlijke micronutriënten het effect van de conservatieve behandeling van parodontitis kan verbeteren of versnellen.

Materiaal en methode

Om de maximale betrouwbaarheid van de onderzoeksresultaten te garanderen, werd gekozen voor een prospectief, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met een dubbelblinde beoordeling van de resultaten. De onderzoeksgroep bestond uit 32 patiënten met parodontitis. Ze waren afkomstig van een groepspraktijk van mondhygiënist en de meesten waren daar al enige tijd onder behandeling, waarbij het resultaat van de behandeling nog niet het gewenste resultaat had opgeleverd. Alleen patiënten in de leeftijdsgroep van 18-65 jaar waren geïncludeerd en ze moesten ten minste 8 pockets hebben van 4 mm of meer, verdeeld over minimaal 4 gebitselementen. Exclusiecriteria waren diabetes mellitus, nierinsufficiëntie, zwangerschap, gebruik van anticoagulantia en regelmatig gebruik van immunosuppressiva. Patiënten werden gevraagd naar hun medische voorgeschiedenis, rookgewoonten en gebruik van medicijnen en voedingssupplementen. In elke groep waren 6 patiënten die meer dan 10 sigaretten per dag rookten. Ook hun consumptie van fruit en groenten werden genoteerd.

Alle patiënten gaven hun schriftelijke toestemming voor participatie. Zij konden zich vroegtijdig terugtrekken uit het onderzoek zonder opgave van redenen. Iedere patiënt kreeg een codenummer, terwijl de codenummers van tevoren willekeurig waren toegekend aan de dozen met placebo of met actieve stoffen.

Alle patiënten kregen dezelfde schriftelijke instructies over mondverzorging en een standaard tandpasta om gedurende de onderzoeksperiode te gebruiken. Het voedings-supplement bestond uit 200 mg D,L- α -tokoferol-acetaat, 600 mg ascorbinezuur, 10 μ g cholecalciferol en 400 mg polyfenolen die een extract van 98% groene thee bevatten. Deze stoffen staan bekend om hun anti-inflammatoire werking en/of ondersteunend effect tijdens de weefselregeneratie. De dagelijkse dosis was verdeeld in 4 capsules, 2 's morgens en 2 's avonds in te nemen. De capsules met de actieve stoffen, EPV01 genaamd, en de capsules met placebo waren niet van elkaar te onderscheiden.

Alle metingen zijn verricht door 3 ervaren mondhygiënist van de groepspraktijk. Tijdens het eerste bezoek werd de mate van parodontitis geregistreerd met behulp van de parostatus. Het aantal door parodontitis aangedane gebitselementen werd genoteerd, samen met het aantal gingivabloedingen na sonderen en de diepte van de pockets. Voor de meting van de pockets werden dezelfde soort sondes gebruikt en iedere mondhygiënist beoordeelde alleen eigen patiënten om aldus het aantal meetfouten te minimaliseren. Dezelfde procedure vond plaats tijdens het tweede bezoek 3 maanden later en tijdens het derde bezoek weer 3 maanden later. Toen de behandeling van alle patiënten was beëindigd, werden de codes verbroken zodat bekend werd wie de actieve stoffen en wie het placebo hadden gebruikt.

Voor de statistische analyse van de verschillen in het aantal gingivabloedingen na 6 maanden werd gebruik gemaakt van de one-tailed t-test. Een evidente verbetering werd gedefinieerd als een afname van het aantal gingivabloedingen na sonderen of van de gesommeerde pocketdiepte met 40%. Voor de vergelijking van de verschillen in het percentage patiënten met evidente gingivabloeding en



Afb. 1. De belangrijkste voedingsbronnen van de componenten (vitaminen C, D, E en polyfenolen van groene thee) die in het supplement EPV01 aanwezig zijn.

gesommeerde pocketdiepte werd gebruik gemaakt van de chi-square test. In beide gevallen was het vereiste significantieniveau $p \leq 0,05$.

Resultaten

Achteraf bleek dat de experimentele groep en de placebo-groep voor aanvang van het onderzoek redelijk homogeen waren met betrekking tot gingivabloeding na sonderen en gesommeerde pocketdiepte. De aantallen gingivabloedingen na sonderen en de gesommeerde pocketdiepte waren respectievelijk 142 en 148 in de experimentele groep en 150 en 153 in de placebogroep. Na 3 maanden was er ook nog geen statistisch significant verschil tussen de 2 groepen.

Na 6 maanden was het aantal gingivabloedingen na sonderen in de experimentele groep gedaald met 46% en in de placebogroep met 27%. Dit verschil was statistisch significant ($p = 0,05$). Een evidente verbetering werd waargenomen bij 62,5% van de patiënten in de experimentele groep en bij 25% in de placebogroep. Ook dit verschil was statistisch significant ($p = 0,03$). De gesommeerde pocketdiepte vertoonde geen verschil tussen de groepen. In beide groepen werd een daling van 11% gevonden. In de experimentele groep had 38% een evidente verbetering van gesommeerde pocketdiepte ($\geq 40\%$), terwijl dit in de placebogroep voor 12,5% gold. Dit verschil was een positieve trend, maar niet statistisch significant. Er werden geen verschillen gevonden tussen rokers en niet-rokers.

Discussie

Omdat alle patiënten al enige tijd onder behandeling waren, waarbij de behandeling nog niet tot het gewenste resultaat had geleid, was de totale onderzoeksgroep geen aselechte steekproef van patiënten met parodontitis. De zogenoemde 'negatieve selectie' die heeft plaatsgevonden, kan theoretisch de resultaten hebben beïnvloed. Ook was er geen mogelijkheid geweest te controleren of de patiënten de capsules hadden gebruikt. Deze eventuele therapie-ontrouw kan uiteraard ook van invloed zijn geweest op de resultaten.

Het gebruikte voedingssupplement had in het onderzoek nog weinig effect op de diepte van de pockets. Niet uitgesloten mag worden dat bij een grotere groep patiënten en/of bij een langere onderzoeksperiode wel een statistisch significant effect kan worden vastgesteld.

Vermindering van gingivabloeding na sonderen wordt beschouwd als de eerste indicator van de afname van de mate van parodontitis. Met een eerder onderzoek is aangetoond dat een gingivabloeding na sonderen kan reageren op veranderingen in de serumspiegel van ascorbinezuur (Leggot et al, 1991). Verder leidde in een ander onderzoek het eten van grapefruit al na 2 weken tot een verhoogde serumspiegel van ascorbinezuur en een verlaagde gingivabloeding na sonderen bij patiënten met parodontitis die niet rookten (Staudte et al, 2005). Hoewel klinisch waarneembare effecten van suppletie van ascorbinezuur zich pas na enkele maanden kunnen manifesteren, bleken de veranderingen op microscopisch niveau in de gingiva al zichtbaar na 6 weken suppletie van 70 mg per dag (Aurer-Kozelj et al, 1982). Dit

elektronmicroscopisch onderzoek toonde een duidelijke activatie van de fibroblasten in de lamina propria met vergrote aantallen collageenbundels, meer tonofibrillen en meer desmosomen.

Vitamine E speelt in het preparaat EPV01 slechts een ondersteunende rol als 'partner' van ascorbinezuur. Het zorgt voor de regeneratie van geoxideerd ascorbinezuur en versterkt het anti-inflammatoir effect daarvan. Het nadeel is echter dat vitamine E de synthese van collageen remt (Ehrlich et al, 1972; Houglum et al, 1991). Dat kan een negatieve rol spelen in de regeneratie van de parodontale aanhechting. Het gebruik van een grote dosis vitamine E bij patiënten met parodontitis is daarom niet verstandig.

De invloed van systemisch toegepaste polyfenolen (katechinen) uit groene thee op parodontitis is nog onvoldoende bestudeerd. Deze stoffen hebben echter een sterke antiflogistische werking. Laboratoriumexperimenten hebben laten zien dat katechinen uit thee goed in staat waren de collagenase-activiteit in de crevulaire vloeistof van volwassenen met parodontitis te remmen (Makimura et al, 1993). Het effect van katechinen is door een lokaal toedieningsysteem te gebruiken ook getest bij enkele vrijwilligers met parodontitis (Hirasawa et al, 2002). In dit onderzoek vertoonden katechinen een antibacteriële werking en na 8 weken was een significante vermindering van de pocketdiepte meetbaar. Deze lokale effecten waren echter slechts meetbaar na scaling en root planing.

Het is al lang bekend dat vitamine D een zeer belangrijke rol speelt bij de opbouw van botweefsel. De laatste jaren kreeg deze vitamine een sterk toenemende aandacht vanwege zijn rol in de preventie van inwendige maligniteiten, zoals darm-, prostaat- en borstkanker. Ook de antibacteriële effecten van vitamine D krijgen een ruime wetenschappelijke aandacht. Dit effect is gebaseerd op het stimuleren van de productie van de antimicrobiële peptiden door diverse soorten van cellen, inclusief de circulerende bloedcellen (Wang et al, 2004). De verhoging van de concentratie van vitamine D vergroot het vermogen van monocyt en macrofagen om microben te doden (Zasloff, 2006). Of deze antibacteriële werking van vitamine D ook een rol speelt bij parodontitis is nog niet onderzocht.

Gezond en gevarieerd eten levert een belangrijke bijdrage aan het in goede conditie houden van een gezond lichaam. Echter, zieke en ontstoken weefsels, bijvoorbeeld bij parodontitis, hebben altijd een verhoogd verbruik van sommige beschermende vitaminen en andere stoffen. In deze situatie kan de aanvulling door een gezonde voeding onvoldoende zijn. Ook de meeste vitaminepillen zullen hier tekortschieten. Deze bevatten vaak onnodige componenten en de hoeveelheid noodzakelijke vitaminen is te klein. Een goede keuze van de natuurlijke stoffen in een goede dosering zou voor de ondersteuning van de behandeling van parodontitis belangrijk kunnen zijn.

Literatuur

- * Akamatsu H, Horio T, Hattori K. Increased hydrogen peroxide generation by neutrophils from patients with acne inflammation. *Int J Dermatol* 2003; 42: 366-369.
- * Al-Zahrani MS. Increased intake of dairy products is related to lower periodontitis prevalence. *J Periodontol* 2006; 77: 289-294.
- * Amaliya, Timmerman MF, Abbas F, et al. A project on periodontal diseases: the relationship between vitamin C and the severity of periodontitis. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 299-304.
- * Aurer-Kozelj J, Kralj-Klobucar N, Buzina R, Bacic M. The effect of ascorbic acid supplementation on periodontal tissue ultrastructure in subjects with progressive periodontitis. *Int J Vitam Nutr Res* 1982; 52: 333-341.
- * Brenneisen P, Briviba K, Wlaschek M, Wenk J, Schaeffter-Kochanek K. Hydrogen peroxide (H₂O₂) increases the steady-state mRNA levels of collagenase/MMP-1 in human dermal fibroblasts. *Free Radic Biol Med* 1997; 22: 515-524.
- * 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. *Mol Pathol* 2002; 55: 367-373.
- * Chapple ILC, Brock GR, Milward MR, Ling N, Matthews JB. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? *J Clin Periodontol* 2007; 34: 103-110.
- * Ehrlich HP, Tarver H, Hunt TK. Inhibitory effects of vitamin E on collagen syntheses and wound repair. *Ann Surg* 1972; 175: 235-240.
- * Dietrich T, Josphipura KJ, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D₃ and periodontal disease in the US population. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 108-113.
- * Hirasawa M, Takada K, Makimura M, Otake S. Improvement of periodontal status by green tea catechins using a local delivery system: A clinical pilot study. *J Periodontol* 2002; 37: 433-438.
- * Houghlum K, Brenner DA, Chojkier M. α -Tocopherol inhibits collagen alpha 1(I) gene expression in cultured human fibroblasts. Modulation of constitutive collagen gene expression by lipid peroxidation. *J Clin Invest* 1991; 87: 2230-2235.
- * Jagelaviciene E, Kubilius R. The relationship between general osteoporosis of the organism and periodontal diseases. *Medicina (Kaunas)* 2006; 42: 613-618.
- * Krall EA, Wehler C, Garcia RI, Harris SS, Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med* 2001; 111: 452-456.
- * 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* 1991; 70: 1531-1536.
- * 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.
- * Matthews JB, Wright H, Roberts A, Ling-Mountfold N, Cooper PR, Chapple ILC. Neutrophil hyper-responsiveness in periodontitis. *J Dent Res* 2007; 86: 718-722.
- * Meer IM van der, Boeke AJ, Lips P, et al. Fatty fish and supplements are the greatest modifiable contributors to the serum 25-hydroxyvitamin D concentration in a multiethnic population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 466-472.
- * 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.

- * Staudte H, Sigusch BW, Glockmann B. Grapefruit consumption improves vitamin C status in periodontitis patients. *Br J Dent* 2005; 199: 213-217.
- * Väänänen MK, Markkanen HA, Tuovinen VJ, Kulaa AM, Karinpää AM, Kumpusalo EA. Periodontal health related to plasma ascorbic acid. *Proc Finn Dent Soc* 1993; 89: 51-59.
- * Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004; 173: 2909-2912.
- * Woolfe SN, Kenney EB, Hume WR, Carranze FA. Relationship of ascorbic acid levels of blood and gingival tissue with response to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 159-165.
- * Wright H, Mattheuw's JB, Chapple ILC, Ling-Mountfold N, Cooper PR. Periodontitis associates with a type 1 INF signature in peripheral blood neutrophils. *J Immunol* 2008; 181: 5775-5784.
- * Zasloff M. Fighting infections with vitamin D. *Nat Med* 2006; 12: 388-390.

Summary

Usefulness of micronutrients in the treatment of periodontitis

Micronutrients can inhibit oxidation reactions due to micro-organisms in human tissues. In this randomized, double-blind and placebo-controlled pilot study, it was examined whether supplementation of a mixture of selected micronutrients could affect the outcome of conservative treatment of periodontitis. A group of 16 periodontitis treated patients received a mixture of micronutrients consisting of tocopherol acetate, ascorbic acid, cholecalciferol and an extract from green tea, whereas a group of 16 similar patients received a placebo. At baseline and after 3 and 6 months, in every patient the number of teeth with periodontitis, the number of gingival bleedings on probing, and the pocket depths were registered. An evident improvement was defined as 40% reduction of the number of gingival bleedings on probing or of the summated pocket depth. After 6 months, the number of gingival bleedings on probing was significantly more reduced in the experimental group when compared with the placebo group. Also evident improvement was significantly more observed in the experimental group when compared with the placebo group.

Bron

L. Pavel¹, S. Pavel²

Uit¹ een tandartsenpraktijk in Uithoorn; huidige praktijk DentArt Centro Dental, Barcelona, Spanje, en² uit de afdeling Dermatologie van het Universitair Medisch Centrum Leiden

Datum van acceptatie: 21 oktober 2009

Adres: S. Pavel, Dermatologie LUMC, postbus 9600, 2300 RC Leiden

S.Pavel@lumc.nl

Dankwoord

De auteurs danken mw. I. Alberts-Philippo, mw. D. Biervliet en mw. A. Grashuis van Mondhygiënistpraktijk Uithoorn en Almeer voor hun participatie in het klinisch onderzoek.