



‘MET PLANTS FOR JOINTS
PROBEREN WE IN TE SPELEN
OP CHRONISCHE LAAGGRADIGE
INFLAMMATIE.’

Samenvatting

Wendy Walrabenstein promoveert bij reumatoloog Dirkjan van Schaardenburg (Amsterdam UMC) op onderzoek naar het effect van leefstijl op reumatische aandoeningen. In het project Plants for Joints wordt met gerandomiseerde en gecontroleerde studies gekeken naar het effect van een leefstijlprogramma op patiënten met reumatoïde artritis (RA), artrose in combinatie met metabool syndroom, en patiënten met een verhoogd risico op RA (ACPA positieve artralgie). De eerste resultaten worden eind volgend jaar verwacht.

Wendy Walrabenstein is gespecialiseerd in leefstijltherapie op basis van plantaardige voeding, werkt ook vanuit haar eigen praktijk in Utrecht en schreef het boek Food Body Mind, over het remmen van inflammatie en veroudering. Haar focus ligt in het verlengen van de zogenaamde healthy lifespan. ‘Het gaat immers niet alleen om hoe lang je leeft, maar vooral ook hoe je die tijd doorbrengt.’



Het onderzoek *Plants for Joints* van diëtist Wendy Walrabenstein

Gewrichtspijn, plantaardige voeding en leefstijl

Toen een vriendin vertelde dat ze van haar reumatoloog het advies kreeg op plantaardige voeding over te stappen, was de belangstelling van Wendy Walrabenstein meteen gewekt. De diëtist had zich toen al enige jaren in plantaardige voeding verdiept. De reumatoloog bleek ook hoogleraar te zijn én geïnteresseerd in onderzoek naar voeding. 'Vind je het goed als ik hem een mailtje stuur?' vroeg ze haar vriendin. Het bleek de kiem te zijn van het onderzoek *Plants for Joints*. >



Wendy over dat eerste contact: ‘Ik schreef hem dat ik begrepen had dat hij dit plantaardige voedingspatroon adviseerde aan zijn patiënten en dat ik benieuwd was hoe hij dat deed en of mensen dat ook in de praktijk brachten’. Ze kreeg per ommegaande een mailtje van hem terug met het verzoek maar even langs te komen.

Inmiddels ligt dit moment alweer een paar jaren achter ons en heeft Wendy een inspirerende samenwerking met Dirkjan van Schaardenburg, reumatoloog en hoogleraar aan het Amsterdam UMC. Het blijkt een supermatch. Vanuit deze energieke samenwerking realiseerden zij het onderzoek naar het leefstijlprogramma Plants for Joints. ‘Het onderzoek loopt bij Reade, centrum voor reumatologie en revalidatie in Amsterdam. Eind volgend jaar verwachten we de eerste uitkomsten’. Wendy Walrabenstein promoveert bij Van Schaardenburg op het leefstijlprogramma. Ik ontmoet haar in haar praktijk in Utrecht om daar verder te praten over haar werk. ‘Als ik ergens voor ga, ga ik er vol voor’, lacht ze.

Plants for Joints leefstijlonderzoek

In drie gerandomiseerde en gecontroleerde studies wordt onderzoek gedaan naar het effect van een leefstijlprogramma op patiënten met reumatoïde artritis (RA), artrose (in combinatie met metabool syndroom) en met een hoog risico op reumatoïde artritis (ACPA positieve artralgie). Het programma van vier maanden omvat plantaardige voeding, beweging en stress- en slaapmanagement; het bestaat uit tien groepsbijeenkomsten van ieder ruim twee uur. De controlegroepen ontvangen gebruikelijke zorg.

Gedurende de studie worden algemeen welzijn, ziekte-specifieke, metabole en antropometrische kenmerken in kaart gebracht. Na afloop van de studie worden de deelnemers nog een jaar gevolgd, vooral om te zien of ze het programma dan in hun leven hebben kunnen integreren en hoe dat vervolgens van invloed is op hun welzijn en het verdere verloop van hun ziekteproces. Meer details over het onderzoek zijn te vinden in het Nederlands Trial Register.^[1] Voor deelnemers met artrose én metabool syndroom is nog ruimte in het onderzoek. Aanmelden kan via de website van Reade.

Wendy kwam op dit ‘plantaardige’ pad tijdens haar internationale carrière als econoom bij een bank: ‘Ik was al wel met leefstijl bezig. Dat kwam voort uit mijn interesse voor veroudering, niet in de laatste plaats vanwege het feit dat mijn man aanzienlijk ouder is dan ik. Wij kenden de Blue Zones al en probeerden onze leefstijl à la Blue Zones te verbeteren.’ In 2011 zag ze een interview met Bill Clinton. De ex-president bleek – nadat hij diverse ingrepen had moeten ondergaan in verband met vernauwingen in zijn kransslagaders – zijn leefstijl compleet te hebben veranderd met een uitstekende gezondheid als resultaat. De arts Dean Ornish had hem geadviseerd plantaardig te eten. Die adviezen waren gebaseerd op onderzoek dat hij al in

Posttraumatische stress-stoornis (PTSS) wordt geassocieerd met een 75 - 100% hoger risico op reumatoïde artritis.



de jaren '80 had gedaan, naar het effect van een plantaardig leefstijlprogramma op hart- en vaatziekten.^[2,3] 'Ornish was en is voor mij een voorbeeld. Zijn lessen nam ik mee toen ik mijn diëtetiek-opleiding deed, maar ook later, toen ik als klinisch diëtist bij het VU Medisch Centrum werkte en natuurlijk in mijn eigen praktijk.'

'Waar we met de leefstijlbehandeling Plants for Joints op proberen in te spelen is chronische laaggradige inflammatie. Die speelt een rol bij ontstaan van reuma en wij denken dat deze inflammatie de activiteit van de reuma ook beïnvloedt. We hebben ook deelnemers met een combinatie van artrose met metabool syndroom. Het RIVM schat dat artrose de snelst stijgende chronische aandoening in Nederland is. Van 1,2 miljoen patiënten nu naar 2,3 miljoen in 2040.^[4] Dat is enorm en daarom is het heel relevant om te zien wat een leefstijlprogramma als Plants for Joints voor hen kan betekenen.

In de ontwikkeling van dat onderzoek (zie kader) zijn Wendy Walrabenstein en Dirkjan van Schaardenburg hun kennis gaan bundelen en hun visie gaan uitwerken tot een concreet behandelplan. 'We begonnen met het idee om alleen het effect van voeding te onderzoeken, maar zagen dat het toevoegen van beweging en stressmanagement wellicht het effect zou kunnen vergroten. Zo kwamen we weer terug bij het leefstijlprogramma van Ornish, waarin ook plantaardige voeding, beweging en stressmanagement worden gecombineerd. Met name twee studies die laten zien dat posttraumatische stress-stoornis (PTSS) geassocieerd wordt met een 75-100% hoger risico op reumatoïde artritis, maakte indruk op me.'^[5,6]

Wendy ziet de belangrijke rol van stress ook in haar praktijk terug. Soms ontvangt ze mensen die eigenlijk alles volgens het boekje doen – ze eten plantaardig en bewegen genoeg – maar die toch niet verder komen. 'Dan proef je al, hier is winst te behalen in de ontspanning; minder stress, betere slaap.' Je komt soms niet verder met voeding als dat onvoldoende geadresseerd wordt. Zowel in het onderzoek alsook in de praktijk werkt Wendy daarom graag samen met de in slaap gespecialiseerde ergotherapeute Marieke Rinkema.

In Plants for Joints is ook ruimte gemaakt voor belangrijk sub-onderzoek naar verandering van het darmmicrobioom. 'Samen met het Microbiota Center van het Amsterdam UMC en hoogleraar Max Nieuwdorp, die bekend is van onderzoek naar fecestransplantatie, doen we onderzoek naar het microbioom. Enerzijds zien we dat de intake van vezels bij een gezond, plantaardig voedingspatroon flink toeneemt. Dat heeft invloed op de goede bacteriën en laat ook in het bloed waarschijnlijk een toename zien van goede metaboliëten zoals butyraat. Anderzijds zien we een verminderde intake van carnitine en choline. Deze stoffen, die veel voorkomen in dierlijke producten, leiden tot een toename aan slechte metaboliëten zoals trimethylamineoxiden (TMAO's), die worden geassocieerd



Wendy Walrabenstein

met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. En dat laatste is weer van belang in mijn onderzoekspopulatie, omdat mensen met reuma en artrose een groter risico lopen op hart- en vaatziekten.'

Voedingsintoleranties worden ook vaak genoemd als mogelijke oorzaak van opvlammingen. Wendy ziet in haar praktijk vooral bij reumatoïde artritis bijzondere reacties op allerlei voedingsmiddelen zoals kikkererwten, citrusvruchten en andere producten waarvoor normaal zelden intoleranties gezien worden. Ze denkt dat wellicht het darmmicrobioom hier een rol bij speelt.

De hoeveelheid prebiotische vezels in een plantaardig dagmenu is gunstig voor de samenstelling van het darmmicrobioom. Via die weg kunnen intoleranties verbeteren. 'Vasten kan overigens ook voor zowel de opvlammingen als voor een herstel van het microbioom uitkomst bieden. Bij reuma zien we dat de inflammatie na het vasten daalt. Door daarna plantaardig te eten houd je dit effect vast.'^[7] >



‘Mijn focus is gericht op het verlengen van de zogenaamde healthy lifespan.’

Wendy heeft een aanstekelijk, van nature komend, enthousiasme. ‘Als ik eenmaal begin te praten over dit onderwerp dan ben ik niet te stoppen’. De motivatie om hier echt werk van te maken begon bij haar echtgenoot, die ze zo lang mogelijk fit en gezond wil houden. Haar focus is gericht op het verlengen van de zogenaamde healthy lifespan. Immers, het gaat niet alleen om hoe lang je leeft, maar vooral ook hoe je die tijd doorbrengt. Hopelijk in goede mentale en fysieke gezondheid. ‘Dat is echt mijn doel. Want veel aandoeningen zijn in mijn beleving ‘versnelde veroudering’, artrose is daar een goed voorbeeld van. En voor het verlengen van die gezonde levensduur helpt het om overwegend plantaardig te eten, te vasten en ook gebruik te maken van andere vormen van ‘lichte’ stress, zoals kort, zeer krachtig en intensief sporten of koud baden; het zijn allemaal hulpmiddelen om die versnelde veroudering te remmen, om die chronische laaggradige inflammatie te vermijden. En natuurlijk, los daarvan kunnen we allemaal vette pech hebben, dat blijft. Maar die kans is slechts zo’n 20-30%, voor de rest kunnen we het echt zelf beïnvloeden.’

www.walrabenstein.nl

www.reade.nl/plantsforjoints

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

U vindt de volledige bronvermelding op pagina 44 van dit tijdschrift en op www.orthofyto.com bij het betreffende artikel. Abonnees kunnen hier inloggen.

Dit is niet voor iedereen makkelijk, ‘maar’, zegt Wendy, ‘tijdens het vasten gebeurt er al wat met de smaak en door daarna tijdelijk plantaardig te eten als experiment blijft het uitvoerbaar voor patiënten. Bij verbetering zie je dan de motivatie stijgen en de behoefte aan ‘meer’. Dan kijken we – op gecontroleerde wijze – verder of gluten een rol spelen.’

De Australische reumapatiënt Clint Paddison, met wie ze ook gesproken heeft en die veel mensen met reuma geholpen heeft, gaat een paar stapjes verder.^[8] Als ervaringsdeskundige moedigt hij mensen aan om een strikt eliminatiedieet te volgen, dat start met een vastenperiode, waarna heel langzaam producten aan het voedingspatroon worden toegevoegd. Volgens Wendy veelbelovend en geschikt voor sommige mensen, maar te heftig voor de meeste mensen die zij begeleidt. ‘Als je een drukke baan hebt en jonge kinderen, dan is het al heel wat om te vasten en daarna plantaardig te gaan eten.’

In het onderzoek moet het onderzoeksprotocol strikt gevolgd worden. Daar is weinig ruimte voor afwijkingen per individuele deelnemer. In haar eigen praktijk daarentegen hanteert Wendy het credo ‘ontwikkel je eigen gezonde leefstijl’. Ze begeleidt haar cliënten daarbij en stimuleert ze om zelf te ontdekken welke leefstijlaanpassingen voor hen werken. Het gaat om bewust experimenteren en verkennen van datgene wat bij je past. Dat is de basis voor een duurzame verbetering van de leefstijl. Pijlers blijven plantaardige voeding, beweging, stressmanagement, maar dan wel passend bij de mens en zijn of haar situatie.

Illustratief voor haar wijze van begeleiding is het relaas van Jan Heemskerk, oud-hoofdredacteur van Playboy en cliënt van Wendy. Van zijn hand verscheen het voor veel mensen zeer herkenbare, humorvolle boekje *Als Jan het kan*, waarin hij zijn pad van 50-plusser met flink overgewicht en het metabool syndroom, naar fitte en gezonde man schetst. Het boekje is een bestseller en via Jan Heemskerk komt Wendy in gesprek met zijn uitgeverij Spectrum. Dit resulteerde in de publicatie van *Food Body Mind*.^[9] Het is een boek dat zowel patiënt als zorgverlener een brede basis biedt aan kennis, inclusief een indrukwekkende bronnenlijst. Naast theorie geeft het ook praktische handvatten; van een checklist voor de voorraadkast, tot een 21-dagen-inspiratieplan en een volledig uitgewerkt vastenplan.



Pagina 6 | Column Anna - In welke wereld willen wij leven?

(Anna Kruyswijk-van der Heijden)

1. Ord T. *The precipice, existential risk and the future of humanity*. Bloomsbury Pub. 2020
2. Orwell G. 1984. De Arbeiderspers, 2020
3. Wetsvoorstel tijdelijke maatregelen ter bestrijding van de epidemie van Covid-19
4. Einstein A. *Brief aan zijn dochter 1938*, voorgedragen door Brandon Bays <https://www.youtube.com/watch?v=xFmO6a0fRs8>

Pagina 10 | Rubriek Interacties – Astaxanthine (Han Siem)

1. Ito, N., Seki, S., & Ueda, F. *The protective role of astaxanthin for UV-induced skin deterioration in healthy people—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Nutrients*, 2018 10(7).
2. Fakhri S, Nouri Z, Moradi SZ, Farzaei MH. *Astaxanthin, COVID 19 and immune response: Focus on oxidative stress, apoptosis and autophagy*. *Phytotherapy Research*. 2020 ptr.6797.
3. Jyonouchi H, Sun S, Tomita Y, et al. *Astaxanthin, a carotenoid without vitamin A activity, augments antibody responses in cultures including T-helper cell clones and suboptimal doses of antigen*. *J Nutr* 1995;125:2483-92.
4. Chew BP, Wong MW, Park JS, et al. *Dietary beta-carotene and astaxanthin but not canthaxanthin stimulate splenocyte function in mice*. *Anticancer Res* 1999;19:5223-8.
5. Lee SJ et al. *Astaxanthin inhibits nitric oxide production and inflammatory gene expression by suppressing I(kappa)B kinase-dependent NF-kappaB activation*. *Mol Cells*. 2003;16(1):97-105.
6. Li W et al. *Alpha-tocopherol and astaxanthin decrease macrophage infiltration, apoptosis and vulnerability in atheroma of hyperlipidaemic rabbits*. *J Mol Cell Cardiol*. 2004;37(5):969-78.
7. Park JS, Chyun JH, Kim YK, Line LL, Chew BP. *Astaxanthin decreased oxidative stress and inflammation and enhanced immune response in humans*. *Nutr Metab (Lond)* 2010;7:18.
8. Xia W, Tang N, Kord-Varkaneh H, Low TY, Tan SC, Wu X, Zhu, Y. *The effects of astaxanthin supplementation on obesity, blood pressure, CRP, glycemic biomarkers, and lipid profile: A meta-analysis of randomized controlled trials*. *Pharmacological Research*, 2020 161, 105113.
9. Kudo Y et al. *Effects of astaxanthin on brain damage due to ischemia*. *Carotenoid Science*. 2002;5:25.
10. Nir Y et al. *Effect of an astaxanthin containing product on rheumatoid arthritis*. *J Am Coll Nutr*. 2002;21(5):490.
11. Wu T et al. *Astaxanthin protects against oxidative stress and calcium-induced porcine lens protein degradation*. *J. Agric. Food Chem*. 2006;54:2418–2423.
12. Tso MO et al. *Method of retarding and ameliorating central nervous system and eye damage*. US Patent 5,527,533 (1996).
13. Miyawaki H, Takahashi J, Tsukahara H et al. *Effects of astaxanthin on human blood rheology*. *Journal of Clinical Therapeutics & Medicines*. 2005;21(4):421-429.
14. The Natural Standard *Astaxanthine*
15. Naguib Y. *Antioxidant activities of astaxanthin and related carotenoids*. *J Agric Food Chem*. 2000;48:1150-4.
16. Spiller GA et al. *Safety of an astaxanthin-rich Haematococcus pluvialis algal extract: a randomized clinical trial*. *J Med Food*. 2003;6:51-6.
17. Choi HD, Youn YK, Shin WG. *Positive effects of astaxanthin on lipid profiles and oxidative stress in overweight subjects*. *Plant Foods Hum Nutr*. 2011;66:363-369.
18. Kupcinskas L, Lafolie P, Lignell A, et al. *Efficacy of the natural antioxidant astaxanthin in the treatment of functional dyspepsia in patients with or without Helicobacter pylori infection: A prospective, randomized, double blind, and placebo-controlled study*. *Phytomedicine*. 2008;15:391-99.
19. Kistler A et al. *Metabolism and CYP-inducer properties of astaxanthin in man and primary human hepatocytes*. *Arch Toxicol*. 2002;75(11-12):665-75.
20. Siem H, *Interacties tussen reguliere en complementaire medicatie synergie of tegenwerking?* OrthoFyto 2016 (5).
21. Kistler A, Liechti H, Pichard L, Wolz E, Oesterheldt G, Hayes A, Maurel P. *Metabolism and CYP-inducer properties of astaxanthin in man and primary human hepatocytes*. *Arch.Toxicol*. 2002;75(11-12):665-675.
22. Siem H. *Tamoxifen en kruiden*. Orthofyto. 2019 (3).

Pagina 12 | Gewrichtspijn, plantaardige voeding en leefstijl (Fleur Kortekaas)

1. *Protocollen Plants for Joints RA, OA en RA (Trial NL7800), OA (Trial NL7801) en ACPA positieve artralgie* (2019) Geraadpleegd op 15 augustus 2020 via www.trialregister.nl.
2. Ornish D, et al. *Can lifestyle changes reverse coronary heart disease?* *The Lancet*. 1990;336:129-133.
3. Ornish D, et al. *Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease*. *JAMA*. 1998;280(23):2001-2007.

4. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. *Volksgezondheid Toekomst verkenning 2018*. Een gezond vooruitzicht juni 2018 Geraadpleegd op 15 augustus 2020 via www.rivm.nl.
5. O'Donovan A, et al. *Elevated risk for autoimmune disorders in Iraq and Afghanistan veterans with posttraumatic stress disorder*. *Biol Psychiatry*. 2015;77(4):365-374.
6. Lee YC, et al. *Post-Traumatic Stress Disorder and Risk for Incident Rheumatoid Arthritis*. *Arthritis Care & Research*. 2016;3:292-298.
7. Kjeldsen-Kragh et al. *Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis*. 1991;338(8772):899-902.
8. *The Paddison Program for Rheumatoid arthritis*. Geraadpleegd op 15 augustus 2020 via www.paddisonprogram.com.
9. Walravenstein W. *Food Body Mind – Rem inflammatie, blijf langer gezond en ontwikkel je eigen leefstijl*. Amsterdam: Spectrum; 2020.

Pagina 18 | De link tussen parodontitis en reumatische artritis

(Vera van Randwijk)

1. de Oliveira Ferreira R. et al. *Does periodontitis represent a risk factor for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis*. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2019, 11.
2. Gabarrini G. et al. *Dropping anchor: Attachment of peptidylarginine deiminase via A-LPS to secreted outer membrane vesicles of Porphyromonas gingivalis*. *Scientific Reports*. 2018 8(1).
3. Gabarrini G. *There's no place like OM: Vesicular sorting and secretion of the peptidylarginine deiminase of porphyromonas gingivalis*. In *Virulence* 2018 Vol. 9, Issue 1, pp. 456–464.
4. Stobernack T. *Porphyromonas gingivalis – an oral keystone pathogen challenging the human immune system*. 2019 thesis University of Groningen.
5. de Smit J, Tonckens-Brouwer E, Vissink A, van Winkelhoff J. *Rheumatoid arthritis and periodontitis; a possible link via citrullination*. *Anaerobe*. 2011 17(4), 196-200.
6. de Molon R. et al. *Linkage of periodontitis and rheumatoid arthritis: Current evidence and potential biological interactions*. In *International Journal of Molecular Sciences* 2019 Vol. 20, Issue 18, p. 4541.
7. González-Feblés J. et al. *Association between periodontitis and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study*. *Arthritis Research & Therapy* 2020 22:27.
8. Wegner N. et al. *Peptidylarginine deiminase from Porphyromonas gingivalis citrullinates human fibrinogen and -enolase: Implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*. 2011 62(9), 2662–2672.
9. Wegner N. et al. *Peptidylarginine deiminase from Porphyromonas gingivalis citrullinates human fibrinogen and -enolase: Implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis*. *Arthritis and Rheumatism*. 2010 62(9), 2662–2672.
10. Haeze N. *Analyse van membraire eiwitexpressieparatronen in het synoviale weefsel van patiënten met inflammatoire artritis*. Universiteit van Gent Faculteit farmaceutische wetenschappen 2010.
11. Al-Katma M. et al. *Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis*. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2007 13(3), 134–137.
12. Erciyas K. et al. *Effects of periodontal therapy on disease activity and systemic inflammation in rheumatoid arthritis patients*. *Oral Diseases* 2013 19(4), 394–400.
13. Ortiz P. et al. *Periodontal Therapy Reduces the Severity of Active Rheumatoid Arthritis in Patients Treated With or Without Tumor Necrosis Factor Inhibitors*. *Journal of Periodontology*. 2009, 80(4), 535–540.

Pagina 24 | Natuurlijke alternatieven bij chronische gewrichtsklachten (Han Siem)

1. Rijksvoorzorg *Artrose, huidige cijfers*. Geraadpleegd op 31 juli 2020 via www.volksgezondheidszorg.info.
2. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. *Harm-wrestling, Een voorstel van de Expertgroep Medicatieveiligheid m.b.t. concrete interventies die de extramurale medicatieveiligheid op korte termijn kunnen verbeteren*. Den Haag 2009.
3. Farmacotherapeutisch Kompas. *NSAID's*. Geraadpleegd op 31 juli 2020 via www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/nsaids.
4. Fox B A, Stephens M M. *Glucosamine hydrochloride for the treatment of osteoarthritis symptoms*. *Clin Interv Aging* 2007;2(4):599-604.
5. Hochberg M C; on behalf of the MOVES Investigation Group. *Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib*. *Ann Rheum Dis* 2016;75(1):37-44.
6. Bethapudi, B. et al. (2017) *Bioactive Turmericosaccharides from Curcuma longa Extract (NR-INF-02): Potential Ameliorating Effect on Osteoarthritis Pain*. *Pharmacognosy magazine* 13;S623-S627.
7. Wu D, Huang Y, Gu Y, Fan W. *Efficacies of different preparations of glucosamine for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials*. *Int J Clin Pract* 2013;67(6):585-94.

8. Houpt J B, McMillan R, Wein C, Paget-Dellio S D. *Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee*. J Rheumatol 1999;26:2423-30.
9. Wu D, Huang Y, Gu Y, Fan W. *Efficacies of different preparations of glucosamine for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials*. Int J Clin Pract 2013;67(6):585-94.
10. Gregori D, et al. *Association of Pharmacological Treatments With Long-term Pain Control in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA 2018 Dec 25;320(24):2564-2579.
11. Nakamura H, Masuko K, Yudoh K, et al. *Effects of glucosamine administration on patients with rheumatoid arthritis*. Rheumatol Int 2007;27:213-8.
12. Baron A D, Zhu JS, Zhu J H, et al. *Glucosamine induces insulin resistance in vivo by affecting GLUT 4 translocation in skeletal muscle. Implications for glucose toxicity*. J Clin Invest 1995;96(6):2792-801.
13. Nelson B A, Robinson K A, Buse M G. *High glucose and glucosamine induce insulin resistance via different mechanisms in 3T3-L1 adipocytes*. Diabetes 2000;49(6):981-91.
14. Reginster J Y, Deroisy R, Rovati L C, et al. *Long-term effects of glucosamine sulfatate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled trial*. Lancet 2001;357:251-6.
15. Muniyappa R, Karne R J, Hall G, et al. *Oral glucosamine for 6 weeks at standard doses does not cause or worsen insulin resistance or endothelial dysfunction in lean or obese subjects*. Diabetes 2006;55:3142-50.
16. Yun J, Tomida A, Nagata K, Tsuruo T. *Glucose-regulated stresses confer resistance to VP-16 in human cancer cells through a decreased expression of DNA topoisomerase II*. Oncol Res 1995;7:583-90.
17. Knudsen J, Sokol G H. *Potential glucosamine-warfarin interaction resulting in increased international normalized ratio: Case report and review of the literature and MedWatch database*. Pharmacotherapy 2008;28:540-8.
18. Cobb C S, Ernst E. *Systematic review of a marine nutraceutical supplement in clinical trials for arthritis: the effectiveness of the New Zealand green-lipped mussel Perna canaliculus*. Clin Rheumatol 2006;25:275-84.
19. Gibson S L M, Gibson R G. *The treatment of arthritis with a lipid extract of Perna canaliculus: a randomised trial*. Complement Ther Med 1998;6:122-6.
20. Coulson S, Vecchio P, Gramotnev H, Vitetta L. *Green-lipped mussel (Perna canaliculus) extract efficacy in knee osteoarthritis and improvement in gastrointestinal dysfunction: a pilot study*. Inflammopharmacology 2012;20:71-6.
21. Science learning hub. *Extracting bioactives from muscles*. Geraadpleegd op 7 augustus 2020 via www.sciencelearn.org.nz/resources.
22. Stebbings, S et al. *A randomized double-blind placebo-controlled trial to investigate the effectiveness and safety of a novel green-lipped mussel extract -BioLex®- for managing pain in moderate to severe osteoarthritis of the hip and knee* BMC. Complement Altern Med 2017 Aug 22;17(1):416.
23. Larkin J G, Capell H A, Sturrock R D. *Seatonine in rheumatoid arthritis: a six-month placebo-controlled study*. Ann Rheum Dis 1985;44:199-201.
24. Cobb C S, Ernst E. *Systematic review of a marine nutraceutical supplement in clinical trials for arthritis: the effectiveness of the New Zealand green-lipped mussel Perna canaliculus*. Clin Rheumatol 2006;25:275-84.
25. Highton T C, McArthur A W. *Pilot study on the effect of New Zealand green mussel on rheumatoid arthritis*. N Z Med J 1975;81:261-2.
26. Caughey, D E, Grigor R R, Caughey E B, et al. *Perna canaliculus in the treatment of rheumatoid arthritis*. Eur J Rheum Inflamm 1983;6:197-200.
27. Gibson S L. *The effect of a lipid extract of the New Zealand green-lipped mussel in three cases of arthritis*. J Altern Complement Med 2000;6:351-4.
28. Siem H. *Curcuma*. Orthofyto 2017 (4).
29. Usha P R, Naidu M U. *Randomised, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of Oral Glucosamine, Methylsulfonylmethane and their Combination in Osteoarthritis*. Clin Drug Investig. 2004;24(6):353-63.
30. Debbi E M, Agar G, Fichman G, et al. *Efficacy of methylsulfonylmethane supplementation on osteoarthritis of the knee: a randomized controlled study*. BMC Complement Altern Med. 2011 Jun 27;11:50.
31. Murav'ev IuV, Venikova M S, Pleskovskaia G N, et al. *Effect of dimethyl sulfoxide and dimethyl sulfone on a destructive process in the joints of mice with spontaneous arthritis*. Patol Fiziol Eksp Ter 1991;37-9.
32. Kim L S, Axelrod L J, Howard P, et al. *Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial*. Osteoarthritis Cartilage 2006;14:286-94.
33. Tennent D. *A randomized controlled trial evaluating methylsulfonylmethane versus placebo to prevent knee pain in military initial entry trainees*. US Army Med Dep J Oct-Dec 2017;(3-17):21-25.
34. Sengupta K, Krishnaraju A V, Vishal A A, et al. *Comparative efficacy and tolerability of 5-Loxin and Aflapin against osteoarthritis of the knee: a double blind, randomized, placebo controlled clinical study*. Int J Med Sci 2010;7:366-77.
35. Kimmatkar N, Thawani V, Hingorani L, et al. *Efficacy and tolerability of Boswellia serrata extract in treatment of osteoarthritis of knee—a randomized double blind placebo controlled trial*. Phytomedicine 2003;10:3-7.
36. Sontakke S, Thawani V, Pimpalkhute S, et al. *Open, randomized, controlled clinical trial of Boswellia serrata extract as compared to valdecoxib in osteoarthritis of knee*. Indian Journal of Pharmacology 2007;39:27-9.
37. Sterk, V, Buche, B, and Simmet, T. *Effect of food intake on the bioavailability of boswellic acids from a herbal preparation in healthy volunteers*. Planta Med 2004;70(12):1155-1160.
38. Watson, J, Byars, M L, McGill, P, and Kelman, A W. *Cytokine and prostaglandin production by monocytes of volunteers and rheumatoid arthritis patients treated with dietary supplements of blackcurrant seed oil*. Br.J.Rheumatol. 1993;32(12):1055-1058.
39. Guivernau M, Meza N, Barja P, Roman O. *Clinical and experimental study on the long-term effect of dietary gamma-linolenic acid on plasma lipids, platelet aggregation, thromboxane formation, and prostacyclin production*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1994;51:311-6.

Pagina 28 | Bijwerkingen van supplementen met fyto-oestrogenen (Veren van Randwijk)

1. Bijwerkingencentrum Lareb. *Herbal preparations with phytoestrogens - overview of the adverse drug reactions*. 2019. Geraadpleegd op 4 juni 2020 via https://www.lareb.nl/media/glo150ix/signals_2019_overview_herbal-supplements-with-phytoestrogens.pdf.
2. Rijksoverheid. *Beantwoording-kamervragen-over-borstvergrotingen-pillen*. 2019 Geraadpleegd 4 juni 2020 via <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2019/11/20/beantwoording-kamervragen-over-borstvergrotingen-pillen>.
3. Website Menocool: www.menocool.nl.
4. Website Breastgro: www.breastgro.nl.
5. van Hunsel F, Kampschöer, P. *Postmenopauzale bloedoverlies en voedings-supplementen*. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. 2012.
6. van Hunsel F, van de Koppel S, van Puijenbroek E. *Post-Menopausal Vaginal Hemorrhage Related to the Use of a Hop-Containing Phytotherapeutic Product*. Drug Safety - Case Reports, 2015 2(1).
7. Voedingcentrum. *Zijn voedings-supplementen met isoflavonen of fyto-oestrogenen slecht voor je gezondheid?* Geraadpleegd op 4 juni 2020 via www.voedingcentrum.nl
8. Nederlands Huisartsgenootschap. *NHG standaard de overgang*. Geraadpleegd op 4 juni 2020 via www.nhg.org versie 2.0 april 2012.
9. NVWA. *De eerste Staat van voedselveiligheid*. Geraadpleegd op 4 juni 2020 via www.rijksoverheid.nl 2018.
10. European Safety Authority. *Endocrine active substances*. EFSA to deliver scientific opinion in March. Geraadpleegd 25 mei 2020, via www.efsa.europa.eu/en/press/news/121001.
11. Milligan S, Kalita J, Pocock V, Van De Kauter J, Rong D. *The Endocrine Activities of 8-Prenylnaringenin and Related Hop (Humulus lupulus L.) Flavonoids*. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Dec;85(12):4912-5.
12. Milligan S, Kalita J, Pocock V, Heyerick A, De Cooman L, Rong H, De Keuleleire D. *Oestrogenic activity of the hop phyto-oestrogen, 8-prenylnaringenin*. Reproduction, 2002 123(2), 235-242.
13. Rad M, Humpel M, Schaefer O, Schoemaker R, Schleuning W, Cohen A, Burggraaf J. *Pharmacokinetics and systemic endocrine effects of the phyto-oestrogen 8-prenylnaringenin after single oral doses to postmenopausal women*. British Journal of Clinical Pharmacology. 2006 62(3), 288-296.
14. Dueholm M, Hjorth D, Secher P, Jørgensen A, Ørtoft G. *Reproducibility of Endometrial Pathologic Findings Obtained on Hysteroscopy, Transvaginal Sonography, and Gel Infusion Sonography in Women With Postmenopausal Bleeding*. Journal of Minimally Invasive Gynecology 2015 22(6), 1036-1044.
15. Walji R, Boon H, Barnes J, Austin Z, Welsh S, Ross Baker G. *Consumers of natural health products: natural-born pharmacovigilantes?* BMC Complement Altern Med. 2010; 10: 8.
16. Unfer V, Casini M, Costabile L, Mignosa M, Gerli S, Di Renzo C. *Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: A randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Fertility and Sterility 2004 82(1), 145-148.
17. Tempfer C, Froese G, Heinze G, Bentz E, Hefler A, Huber C. *Side Effects of Phytoestrogens: A Meta-analysis of Randomized Trials*. American Journal of Medicine 2009 122(10).
18. Chandraredy A, Muneyirci-Delale O, McFarlane S, Murad M. *Adverse effects of phytoestrogens on reproductive health: A report of three cases*. Complementary Therapies in Clinical Practice. 2008 14(2), 132-135.
19. Rietjens I, Lousse J, Beekmann K. *The potential health effects of dietary phytoestrogens*. British Journal of Pharmacology. John Wiley and Sons Inc. 2017.
20. Chi F, Wu R, Zeng Y, Xing R, Liu Y, Xu Z. *Post-diagnosis Soy Food Intake and Breast Cancer Survival: A Meta-analysis of Cohort Studies*. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2013 14(4), 2407-2412.

21. Wada K, Nakamura K, Tamai Y, Tsuji M, Kawachi T, Hori A, Nagata C. *Soy isoflavone intake and breast cancer risk in Japan: From the Takayama study*. International Journal of Cancer. 2013 133(4), 952–960.
22. Maskarinec G, Ju D, Morimoto Y, Franke A, Stanczyk Z. *Soy Food Intake and Biomarkers of Breast Cancer Risk: Possible Difference in Asian Women?* Nutrition and Cancer. 2017 69(1), 146–153.
23. Zhu Y, Zhou L, Xu L. *Relationship Between Soy Food Intake and Breast Cancer in China*. Asian Pac J Cancer Prev. 2011;12(11):2837–40.
24. Youtube lezing van dr Messina in 2016: <https://www.youtube.com/watch?v=BSfoaXYle3k>.
25. Chen M, Lin C, Liu C. *Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: A meta-analysis and systematic review*. Climacteric. 2015 Vol. 18, pp. 260–269.
26. van Randwijk V. *Fyto-oestrogenen en borstkanker* OrthoFyto 2019 (4).
27. Messina M. *Soy foods, isoflavones, and the health of postmenopausal women*. American Journal of Clinical Nutrition. 2014 100(SUPPL. 1).
28. Usui T. *Pharmaceutical prospects of phytoestrogens*. Endocrine Journal. 2006 Vol. 53, pp. 7–20.
29. Ewies A. *Phytoestrogens in the management of the menopause: Up-to-date*. Obstetrical and Gynecological Survey. 2002 Vol. 57, pp. 306–313.
30. Rossouw J, Anderson L, Prentice L, LaCroix Z, Kooperberg C, Stefanick M. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial*. Journal of the American Medical Association. 2002, 288(3), 321–333.
31. Poluzzi E. et al. *Phytoestrogens in Postmenopause: The State of the Art from a Chemical, Pharmacological and Regulatory Perspective*. Current Medicinal Chemistry 2013 21(4), 417–436.
32. Whitekus M. *Adverse Drug Reactions - Expert Article*. 2014 Geraadpleegd op 8 augustus via <https://www.robsonforensic.com/articles/adverse-drug-reactions-expert-article>.

Pagina 34 | Voedingsadviezen bij maagklachten (Henny de Lint)

1. Groen J. (1942) *Standaard voeding en standaard diëten*. Handleiding voor artsen, studenten en diëtistes. Scheltema, Holkema's boekhandel.
2. Zuster Benedicto. (1949) *Richtlijnen bij de toepassing van diëten*. Uitgeverij de Koepel, Nijmegen.
3. Maag Lever Darm Stichting. *Maagzweer*. Geraadpleegd op 25 mei via www.mlids.nl/ziekten/maagzweer.
4. Kathryn P, Gaddy J A. *Nutrition and Helicobacter pylori: Host Diet and Nutritional Immunity Influence Bacterial Virulence and Disease Outcome*. Gastroenterol Res Pract. 2016; 2016: 3019362.

Pagina 40 | De kans op een heupfractuur bij vitamine B6 en B12 (Cindy de Waard)

1. Garcia Lopez M, Bónaa KH, Ebbing M, Eriksen EF, Gjesdal CG, Nygård O, et al. *B Vitamins and Hip Fracture: Secondary Analyses and Extended Follow-Up of Two Large Randomized Controlled Trials*. J Bone Miner Res. 2017;32(10):1981–9.
2. Meyer HE, Willett WC, Fung TT, Holvik K, Feskanich D. *Association of High Intakes of Vitamins B6 and B12 From Food and Supplements With Risk of Hip Fracture Among Postmenopausal Women in the Nurses' Health Study*. JAMA Netw open. 2019;2(5):e193591.
3. Vrolijk M F, Opperhuizen A, Jansen E H J M, Hageman G J, Bast A, Haenen G R M M. *The vitamin B6 paradox: Supplementation with high concentrations of pyridoxine leads to decreased vitamin B6 function*. Toxicol Vitro. 2017 Oct 1;44:206–12.
4. Jung S B, Nagaraja V, Kapur A, Eslick G D. *Association between vitamin B12 deficiency and long-term use of acid-lowering agents: a systematic review and meta-analysis*. Intern Med J. 2015;45(4):409–16.

Pagina 43 | Rubriek Optimum - Reuma en hypercoagulatie (Angélique De Beule)

1. Mayo Clinic. *Antiphospholipid syndrome*. Geraadpleegd op 5 juli 2020 via <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/antiphospholipid-syndrome>
2. Marios G, Lykissas et al. *The role of hypercoagulability in the development of osteonecrosis of the femoral head*. Orthopedic reviews. 2012. 4(2).
3. Mounou N, Ornelas et al. *Frequency of Fibromyalgia in Patients with Antiphospholipid Syndrome. A Cross-Sectional Study*. American College of Rheumatology – Meeting abstract. 2017.
4. Molina F et al. *Are Patients with Fibromyalgia in a Prothrombotic State?* 2019 Mar;21(2):224–230.
5. Berg D, et al. *Chronic fatigue syndrome and/or fibromyalgia as a variation of antiphospholipid antibody syndrome: an explanatory model and approach to laboratory diagnosis*. Blood Coagul Fibrinolysis. 1999 Oct;10(7):435–8.