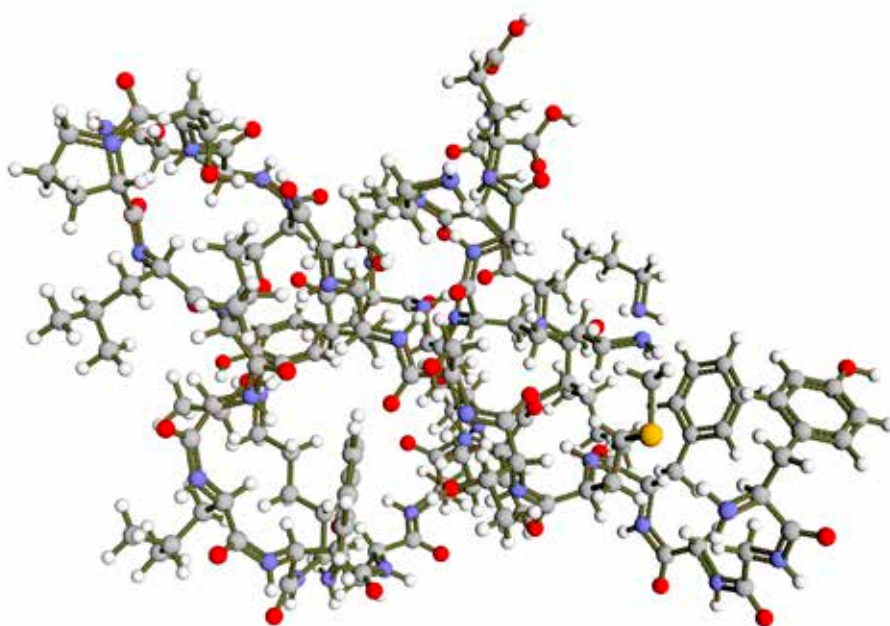


Deel 3 | Het endorfine herstelplan

Het DPP-IV-enzym



Het derde en afsluitende artikel van het drieluik over het endorfine herstelplan. In deze aflevering wordt de rol van het DPP-IV-enzym belicht als centrale factor om de exorfines af te breken, waardoor de belasting op het endorfinesysteem afneemt.

Het DPP-IV-enzym is een multifunctioneel eiwit met meer dan 70 substraat functies. Het enzym is actief op de membranen van diverse lichaamscellen.¹ Tot de substraten behoren onder meer exorfines. Dit zijn opioïde peptiden uit voeding en micro-organismen. Exorfines worden geactiveerd via de MOR- en DOR-receptoren van het endorfinesysteem.² Door de exorfines af te breken worden de endorfine-receptoren beschermd tegen een exogene opioïde belasting. Deze belasting zorgt er namelijk voor dat er na verloop van tijd een endorfinesistentie ontstaat,³ waardoor er minder dopamine,⁴ serotonine⁵ en insuline⁶ geactiveerd kan worden. Een goede werking van het DPP-IV-enzym biedt dan ook bescherming tegen het ontstaan van aandoeningen die het gevolg zijn van endorfinesistentie. Voorbeelden zijn AD(H)D,⁷ depressie⁸ en diabetes.⁹

De aanmaak en de werking van het DPP-IV-enzym wordt geactiveerd door verschillende genen,¹⁰ cofactoren en

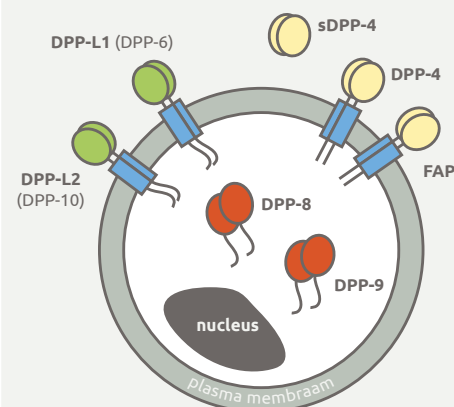
micro-organismen zoals de *Lactobacillus rhamnosus*¹¹ en sommige schimmels.¹² Het DPP-IV-enzym is grotendeels opgebouwd uit aminozuren met een klein aandeel in vetten en 18,3 % koolhydraten (waarvan 0,9 % fructose; 3,9 % mannose; 5,1 % galactose; 8,2 % glucosamine en 0,7 % salicine zuur).¹³

Het DPP-IV-enzym wordt aangemaakt in de pancreas,¹⁴ de epitheelcellen (bv. luchtwegen)¹⁵ en het oorkanaal.¹⁶ Dit laatste is vooral belangrijk omdat het DPP-IV-enzym beschermt tegen het ontstaan van otitis media¹⁷ (middenoorontsteking). Een klein gedeelte van het DPP-IV-enzym circuleert vrij in de bloedbaan. Het overige deel bevindt zich in het speeksel, en is gebonden aan de cellulaire membranen van neuronen en andere cellen (bv. lymfocyten). We bespreken een aantal pathologieën die het gevolg zijn van een verminderde DPP-IV-enzymwerking.

Exorfines

Exorfines zijn morfineachtige stoffen uit voeding (gluten, caseïne, soja, spinazie) en micro-organismen. Ze worden afgebroken door het DPP-IV-enzym, hetzij in het begin van cyclus (darmen) of eenmaal ze zijn opgenomen in de bloedbaan. Exorfines werken als 'valse' neurotransmitters. Het zijn MOR-agonisten, dat betekent dat ze de endorfine-receptoren activeren,¹⁸ die op hun beurt het dopamine-beloningssysteem stimuleren.¹⁹ Exorfines geven aanvankelijk een goed gevoel. Op langere termijn veroorzaken ze echter een resistentie van endorfine, dopamine, insuline, cortisol en andere signaalstoffen. Een exorfinesintolerantie of belasting betekent dat het DPP-IV-enzym de exorfines onvoldoende afbreekt. De oorzaak kan een deficiënte DPP-IV-werking zijn of een dieet dat te

figuur 1 Het membraam gebonden DPP-IV-enzym (bron: Mark Kirby *et al.* Clinical Science. 2010; 118, 31-41)



Auteurs

Lucas Flamend

orthomoleculair- en psychotherapeut

Age Smilde

psychiater

Jan Blaauw

orthomoleculair therapeut

veel exorfinen bevat. Exorfinen kunnen via een urineonderzoek geanalyseerd worden (www.exorfinen-analyse.nl).

Leaky gut

Onderzoek wijst uit dat een deficiënte DPP-IV-enzymwerking (bv. onder invloed van gluten) de microvilli verkleinen en *leaky gut* in de hand werkt.²⁰ Het DPP-IV-enzym bevindt zich in de dunne mucosale laag van de darmen. Daar verhindert het de opname van exorfinen in de bloedbaan. Het DPP-IV-enzym helpt de microvilli in stand houden en is daarmee het belangrijkste enzym (dat in de handel verkrijgbaar is) om *leaky gut* te voorkomen en te behandelen.²¹

Serotonine en depressie

Volgens diverse onderzoeken hebben mensen met een depressie een verlaagde DPP-IV-activiteit.^{22,23} Hierdoor ontstaat een exorfinenbelasting. Exorfinen hebben een nadelig effect op de werking van serotonine. Sommige exorfinen werken als een serotonine-antagonist. Andere exorfinen hyperactiveren (zoals alle exogene opioïden) de KOR-receptoren van het endorfinesysteem, dat zijn de anti-beloningsreceptoren.²⁴ Deze receptoren worden vooral actief door stress^[25] en via het overmatig activeren van het endorfine-/dopamine-beloningssysteem.²⁶ De KOR-receptoren activeren MAP-kinase 38.²⁷ Dit eiwit boycot het transport van serotonine in de neuronen^[28] en ligt mee aan de basis van het ontstaan van de ziekte van Alzheimer^[29] en Parkinson.³⁰ De meeste antidepressiva worden geactiveerd via de endorfine receptoren^[31-33] die op hun beurt de vrijgave van serotonine reguleren.^{34,35} Uit een meta-studie van het FDA blijkt dat antidepressiva niet beter werken dan een placebo.³⁶ Dit zou kunnen verklaren waarom mensen met een exorfinenbelasting amper baat vinden bij antidepressiva.³⁷

Maagzuur en reflux

Een deficiënte DPP-IV-werking zorgt voor vertraagde maaglediging.³⁸ De maaginhoud wordt tot viermaal langer vastgehouden waardoor het maagzuur toeneemt. Tot de complicaties behoren reflux (vooral bij baby's) en ontstekingen van de slokdarmklep. Dit fenomeen wordt versterkt aangezien exorfinen de

aanmaak van maagzuur met meer dan de helft doen toenemen.³⁹

Candida

Bij een deficiënte DPP-IV-activiteit heeft het lichaam minder weerstand tegen candida, aspergillus en andere schimmels. Neuropeptide Y is een substraat van het DPP-IV-enzym. Zodra het DPP-IV-enzym de N-terminus van het neuropeptide Y eiwit heeft verwijderd, kunnen de restanten van het afgebroken neuropeptide-Y-eiwit, candida en andere schimmels neutraliseren.^{40,41} De samenwerking tussen het DPP-IV-enzym en neuropeptide Y blijkt zelfs een sterkere werking te hebben dan de medicinale antimycotica.

Allergieën en astma

Zodra het DPP-IV-enzym een immunologische functie heeft, wordt de naam gewijzigd in het CD26-enzym. Een deficiënte CD26-enzym werking zorgt voor een toename van de eosinofiele granulocyten.⁴² Deze cellen zijn betrokken bij de pathogenese van allergische reacties, zoals allergisch astma, rinitis en dermatitis. Toename van de eosinofiele granulocyten veroorzaken een systemische respons. Bij deze respons komen ontstekingsmediatoren (IL1, IL6 en TNF α) in de bloedbaan terecht die een allergische reactie op gang brengen.

Het DPP-IV-enzym is een essentieel enzym voor de antigeen presentatie. Het DPP-IV-enzym promoot een normale cellulaire immuunrespons en is belangrijk voor de vorming van signaalstoffen die betrokken zijn bij inflammatie en andere immunologische reacties. Uit onderzoek blijkt dat de afbraak van TNF α gebeurt door CD26. TNF α is een signaalstof dat inflammatie stimuleert en betrokken is bij auto-immuunziekten en kanker. Een verminderde werking van DPP-IV heeft overproductie van TNF α tot gevolg. Dit wordt in verband gebracht met een aantal immuunziekten, zoals autisme, kanker, darmontstekingen en reumatoïde artritis.⁴³⁻⁴⁶ Moeders met een DPP-IV-deficiëntie die borstvoeding geven, hebben beduidend meer kans op een kind met astma, dermatitis en allergieën.^{47,48}

Stress

Een afgenomen DPP-IV-activiteit leidt tot

een verhoging van GLP1.⁴⁹ Dit neurohormoon zorgt voor biologische stress door CRH te activeren, een stresshormoon dat de HPA-as activeert. Een afname in de DPP-IV-activiteit leidt tot een toename van stresssymptomen.⁵⁰

Galstenen en andere galblaasproblemen

Cholecystokinine is een neurohormoon dat de galblaas stimuleert tot het afscheiden van gal. Cholecystokinine veroorzaakt een toename van dynorphin,⁵¹ dat een DPP-IV remmer is.⁵² Exorfinen veroorzaken een sterke toename van cholecystokinine.⁵³ Dit kan op langere termijn kan leiden tot het ophopen van galstenen en galblaasinfecties. Gluten veroorzaakt een acht keer langzamere lediging van de galblaas door toename van cholecystokinine.⁵⁴ Hierdoor kan er zich een ophoping van galstenen en infecties aan de galblaas voordoen.



Kwik is DPP-IV remmend

DPP-IV-remmende factoren

De werking van het DPP-IV-enzym wordt geremd door verschillende natuurlijke en chemische stoffen. Sommige van deze stoffen kunnen de werking van het enzym jarenlang afremmen (bv. kwik in de hersenen).

Koemelk is ongeschikt voor de mens. Koemelk bevat casomorfine-5, een exorfine uit caseïne. De afbraakproducten van casomorfine-5 blokkeren de werking van het DPP-IV-enzym.⁵⁵ Indien niet-humane melk geschikt was voor de mens, zou het onwaarschijnlijk zijn dat het een enzym remt met meer dan 70 functies

(humane melk bevat geen casomorfine-5). Bovendien is casomorfine-5 in de hersenen zowat tien maal sterker dan morfine.⁵⁶ Een klein overzicht van de DPP-IV-remmende factoren:


- › organofosfaten (insecticiden);⁵⁷
- › kwikverbindingen (amalgam, vaccins en vis);⁵⁸
- › vaccins tegen baarmoederhals kanker;⁵⁹
- › statines (cholesterolverlagers);⁶⁰
- › DPP-IV remmers (diabetes);⁶¹
- › glucocorticoïden (voornamelijk cortisol en corticoïden);⁶²
- › histamine, een stof die vrijkomt bij allergische reacties en een dynorfine-activator,⁶³ een stof met een sterk DPP-IV remmend effect;⁶⁴
- › dopamine-stimulerende medicatie en drugs, deze middelen hyperactiveren dynorfine, een eiwit met een DPP-IV remmende werking;⁶⁵
- › cholecystokinine, een neurohormoon dat de galblaas stimuleert tot het afscheiden van gal;⁶⁶
- › chronische en belastende stress acti-

- › veert het CRH-hormoon, dat op zijn beurt dynorfine activeert;⁶⁷
- › berberine;⁶⁸
- › EDTA (een zware-metalen-chelator);⁶⁹
- › fosforzuur (een smaakversterker in bijna alle frisdranken);⁷⁰
- › fluor en fluoriden;⁷¹
- › antibiotica;⁷²
- › chitosaan: 80 % verminderde activiteit van het DPP-IV gen (wordt onder meer verkocht als voedingssupplement omdat het de opname van vet via de darmwand blokkeert);⁷³
- › cadmium (roken)⁷⁴
- › wei-eiwit.⁷⁵

Slot

Het DPP-IV-enzym is een centrale factor in het voorkomen en behandelen van diverse 'beschavingsziekten' en kanker. De invloed van exorfinen op het endorfinesysteem is in dit drieluik uitgebreid aan de orde gekomen. We weten nu ook dat een eventuele belasting te meten is en dat we hier therapeutische mogelijk-

heden hebben die deel uitmaken van het endorfine herstelplan.

In het najaar van 2013 of begin 2014 zal er een uitgebreid boek verschijnen aangaande dit onderwerp geschreven door Lucas Flamend. Tevens zal hierop gebaseerd een opleiding worden aangeboden door Ortho Linea. 

MEER INFORMATIE:

www.exendo.be
www.adhd-specialist.nl
www.ortholinea.nl

REFERENTIES

<http://www.ata.nl/ata-14-3/deel-3-endorfine-herstelplan>