

DPP-IV

Het moonlighting enzym



Het menselijk lichaam telt ongeveer 3.000 verschillende enzymen waarvan het overgrote deel één functie heeft. Een voorbeeld is lactase dat lactose omzet in glucose en galactose. Een enzym is een eiwit dat andere stoffen afbreekt en opbouwt. Het stofje dat deze enzymatische bewerking ondergaat noemt men een substraat.

Het DPP-IV-enzym bewerkt 70 eiwitten

Het DPP-IV-enzym wordt ook het 'moonlighting enzym' genoemd vanwege zijn veelzijdigheid.¹ In het volgende overzicht worden een aantal substraten besproken met de mogelijke symptomen indien deze onvoldoende door het DPP-IV enzym worden afgebroken. Een meer volledige lijst kunt u op de volgende webpagina raadplegen: <http://exendo.be/dpp-iv-enzym-onderzoek-en-referenties>

Neuropeptide Y Candida en andere schimmelinfecties;² voortdurende hongergevoel met *binge eating*, eetstoornissen en overgewicht tot gevolg.³ Andere

kenmerken zijn toename van het CRH-stresshormoon⁴ (dit wordt verergerd door leptineresistentie⁵ en histamine⁶).

Exorfinen uit gluten, caseïne, soja en spinazie Een langdurige exorfinebelasting put de werking van endorfine uit (endorfineresistentie).⁷ Aangezien endorfine een centrale modulator is die verschillende neurotransmitters en hormonen aanstuurt, kan hierdoor de werking van dopamine,⁸ GABA,⁹ insuline¹⁰ en serotonine¹¹ afnemen. De symptomen zijn afhankelijk van de ernst van de resistentie. De verstoring van deze centrale modulatie kan de typerende accumulatie van de

comorbiditeiten bij psychische aandoeningen veroorzaken (zie 'Endorfine, meer dan een gelukshormoon'). Bij baby's en volwassenen kunnen exorfinen leiden tot reflux¹² en slokdarmklepontsteking,¹³ wiegendood¹⁴ en middenoorontsteking¹⁵.

Wiegendood wordt vermoedelijk in gang gezet doordat exorfinen de ademhaling deprimeren,¹⁶ een bijwerking dat bij volwassenen mede aan de basis ligt van niet-obesitas-gemedieerde apneu. Opmerkelijk is dat zowel zuivel, soja als wei (drie DPP-IV-remmers) reflux stimuleren bij baby's.¹⁷

Vermoedelijk wordt dit effect in gang gezet doordat het *glucagon-like peptide 1* (GLP1) wordt afgebroken door DPP-IV. Bij een onvoldoende afbraak neemt GLP1 toe, wat de maaglediging tot vier uur vertraagt en het maagzuur doet toenemen.¹⁸ Een gelijkaardig effect treedt op als kentsine¹⁹ en enterostatine²⁰—twee substraten van DPP-IV—onvoldoende worden afgebroken. In de praktijk blijkt dat het toedienen van een

breedspectrum DPP-IV-preparaat de maagzuurproblematiek doet afnemen. Zowat 30 % van de pediatrie consulten handelen om middenoorontsteking. Uit onderzoek blijkt niet alleen dat de epitheelcellen in het middenoor DPP-IV produceren,¹⁵ maar ook dat een koemelk- en sojavrije voeding middenoorontsteking grotendeels kan voorkomen.²¹

Seprase Seprase is een enzym dat samenwerkt met het DPP-IV-enzym om de vorming van angiogenese in kankercellen tegen te gaan.²² Angiogenese is het proces waarbij kankercellen de vorming van bloedvaten stimuleren voor het organiseren van een kankergezwell.

TNF-alfa²³ Overproductie van de tumornecrosefactor α wordt in verband gebracht met een aantal ziekten, zoals kanker, reumatoïde artritis, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en andere chronische

(darm) infecties.

GLP1²⁴ Overproductie van glucagon-like peptide 1 veroorzaakt stress door de toename van het CRH-stresshormoon.

G-CSF G-CSF is geen substraat van DPP-IV. DPP-IV stimuleert de *granulocyte colony-stimulating factor*²⁵ tot de aanmaak van stamcellen in het beenmerg en de rijping van witte bloedcellen in neutrofiële granulocyten (NG). De NG staan in voor het opruimen van bacteriën en schimmels. Een deficiënte DPP-IV-activiteit vermindert de weerstand tegen deze micro-organismen.

Bèta-amyloïde Een eiwit dat wordt afgebroken door het DPP-IV-enzym.²⁶ Toename van β -amyloïde wordt in verband gebracht met verschillende degeneratieve aandoeningen zoals diabetes type 1, alzheimer, de ziekte van Parkinson en neuropathische pijn.

Kentsine²⁷ Een eiwit dat bij overmaat kan leiden tot onvruchtbaarheid, uitblijven van de menstruatie, overactieve darmperistaltiek en toegenomen pijngevoeligheid. Kentsin vertraagt de maaglediging met twee tot vier uur met overtollig maagzuur tot gevolg.²⁸ Kentsine activeert sarcoomkanker.

Substance P²⁹ De pijnprikkel wordt in gang gezet door *substance P*, een neuropeptide en een neurotransmitter die bij overmaat kan leiden tot verhoogde pijngevoeligheid, chronische en neuropathische pijn, verlaagde bloeddruk, eczeem, stemmings-, angst- en stressstoornissen, neurotoxiciteit, misselijkheid en overgeven.

GHRH Het *growth hormone-releasing hormone* activeert de vrijgave van het groeihormoon en wordt afgebroken door het DPP-IV-enzym.³⁰ GHRH stimuleert het groeihormoon. Klachten die in verband gebracht worden met een teveel aan GHRH zijn overmatig zweten, insulineresis-

tentie, diabetes type 2 en seksuele disfuncties. Uit onderzoek blijkt dat mensen met fibromyalgie na een inspanning sneller pijn hebben en moe zijn door een toename van het groeihormoon.³¹

Fibrine³² Een bloedstollingseiwit dat een belangrijke factor speelt in het ontwikkelen van bloedklonters die vervolgens de bloedvaten kunnen verstopen. Trombose-gerelateerde aandoeningen zijn onder meer hartinfarct, herseninfarct (CVA) en longembolie.

TYR-MIF1³³ Een peptide die bij overmaat en remmend effect heeft op de endogene pijnvermindering van endorfine en de werking van lichaamsvreemde pijnstillers zoals morfine.³³

Non-substraatfuncties van het DPP-IV-enzym

Het DPP-IV-enzym heeft buiten het katalyseren van substraten nog een aantal non-substraatfuncties.

Integraal membraanglycoproteïne Het DPP-IV-enzym is een integraal membraanglycoproteïne³⁴ dat permanent is gekoppeld aan het buitenmembraan, en de membranen van de celkern en de mitochondriën. Een uitzondering vormt de DPP-IV-activiteit in het serum dat niet membraangebonden is. Membraaneiwwitten fungeren als kanaal of pomp om het transport te regelen van andere stoffen die de celwand willen binnentreden. Het DPP-IV-enzym (dat bij een immunologische reactie in de naam CD26 verandert) activeert op deze manier onder meer T-helpercellen.³⁵ In de afweer spelen de T-cellen—een soort witte bloedcel—een centrale rol. T_H1-cellen leveren stoffen die ongewenste binnendringers aanvallen en vernietigen. T_H2-cellen produceren antistoffen die betrokken zijn bij de allergische reactie. Normaal houden deze twee cellen elkaar in evenwicht, maar als er meer T_H2-cellen zijn, kan er een allergische reactie

optreden. Uit onderzoek blijkt dat een verminderde DPP-IV-activiteit de kans op het ontwikkelen van een T_H2 gerelateerde allergische aanleg aanzienlijk doet toenemen. Voorbeelden zijn astma³⁶ en allergieën³⁷. Uit onderzoek blijkt dat medicinale DPP-IV-remmers luchtweginfecties en astma significant doet toenemen, alsook de vermoeidheid.³⁶

Receptor Het DPP-IV-enzym doet dienst als celingang (receptor) voor andere eiwitten. Zowat 95 % van de hoeveelheid adenosine in het serum wordt geactiveerd door de DPP-IV-receptoren.³⁸ Adenosine is onderdeel van ATP, onze voornaamste energiedrager in het lichaam. Een mens van 70 kg verbruikt ongeveer 65 kg ATP per dag, dat onmiddellijk wordt 'verbruikt' als energie voor onze cellen. Een ATP-tekort staat in verband met (chronische) vermoeidheid en snellere verzuring van de spieren. Hierdoor ontstaan spierpijnen, krampen en heeft men moeite om te herstellen na een inspanning.

Immuunstimulator DPP-IV belet bijvoorbeeld dat het HIV-virus,³⁹ SARS-virus⁴⁰ en vermoedelijk andere virussen geactiveerd worden. Uit onderzoek blijkt dat vrouwen met een sterke DPP-IV-werking een minimale kans hebben om besmet te raken met het HIV1-virus.³⁹

Adhesiemolecule DPP-IV bindt andere cellen aan elkaar. DPP-IV zorgt ervoor dat de cellen in de darmwand dicht genoeg tegen elkaar staan. Bij een verminderde DPP-IV-functie kan dan ook lekkende darm (*leaky gut*) ontstaan. Omgekeerd geldt dat toedienen van het DPP-IV-enzym een gunstig effect heeft op het herstel van de lekkende darm.⁴¹

Apoptosemolecule Apoptose is het proces van geprogrammeerde celdood. DPP-IV zorgt bijvoorbeeld voor het opruimen van kankercellen.⁴²

DPP-IV en exorfinen

Het DPP-IV-enzym staat in voor de afbraak van exorfinen.⁴³ Dit zijn morfineachtige eiwitten die men aantreft in gluten (tarwe, spelt, kamut, gerst en rogge),⁴⁴ zuivel (caseïne),⁴⁵ soja,⁴⁶ spinazie.⁴⁷ Een aantal van deze exorfinen (vooral deze uit gluten, zuivel en soja) zijn tot 10 maal sterker dan een gelijkaardige dosering morfine.⁴⁸ Bij mensen met een DPP-IV-enzymdeficiëntie stapelen de exorfinen zich op en veroorzaken op langere duur endorfineresistentie (verminderde werking van endorfine door afname van de endorfinereceptoren).⁴⁹ Endorfineresistentie komt voor bij een groot aantal psychische aandoeningen en symptomen waaronder AD(H) D-achtige klachten, autisme, depressie, psychose, schizofrenie, bipolaire stoornis, hypomanie, vermoeidheidsklachten, erectiele stoornissen, libidoafname en problemen met de verwerking van stress en prikkels.

Een tweede bron zijn de microbiele exorfinen zoals dermorphin en deltorphin. Deze exorfinen zijn achtereenvolgens tot 200⁵⁰ en 2.000⁵¹ keer sterker dan morfine. Uit de praktijkervaring blijkt dat mensen met CVS, burn-out, PTSS en therapieresistente whiplash sterk verhoogde waarde van exorfinen uit micro-organismen hebben. Een verklaring voor deze vermoeidheidsklachten is de forse ATP-depletie. Voedingsexorfinen en de dermorphin/deltorphin dragen bij tot het ontstaan van dynorfineresistentie.^{7,52} Dynorfine is een NMDA-remmer, hierdoor neemt achtereenvolgens NMDA, stikstofmonoxide en peroxynitriet toe, wat op zijn beurt leidt tot een verminderde aanmaak én een versnelde afbraak van ATP.⁵³ Deze exorfinen kunnen in de meeste gevallen geëlimineerd worden door een breedspectrum en gecombineerd DPP-IV-enzym/probioticum-preparaat.

AUTEUR

Lucas Flamend is orthomoleculair therapeut met specialisatie in de opioïde epigenetica en de EEG analyse van CVS, burn-out en stress-gemedieerde aandoeningen. Meer informatie is terug te vinden op www.exendo.be en www.exendo-epigenomics.com. De opleidingen worden aangekondigd op www.exendo.nl.

Exorfinen kunnen gemeten worden d.m.v. een gespecialiseerd urineonderzoek dat kan aangevraagd worden via www.exorfinen-analyse.nl.

Allergieën

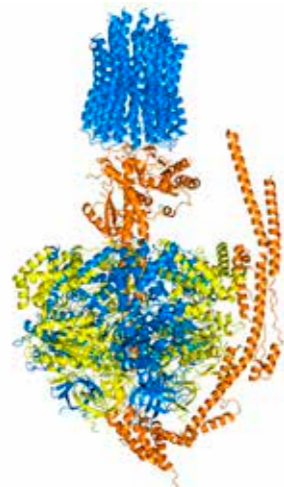
In recent onderzoek is een rechtstreeks verband aangetoond tussen de consumptie van gluten, zuivel, exorfinen en het ontwikkelen van allergieën en chronische ontstekingen.

Meer dan de helft van de gezonde proefpersonen maakt na het eten van gluten en zuivel IgA/IgM/IgG-antistoffen aan tegen deze voedingsmiddelen en bepaalde lichaamseigen peptiden in het hersenweefsel.⁵⁴ Cerebrale IgG- en IgA-antistoffen tegen gluten en zuivel worden onder meer in verband gebracht met hypomanie,⁵⁵ psychose,⁵⁶ postnatale psychose,⁵⁷ postnatale depressie,⁵⁷ autisme,⁵⁸ schizofrenie,⁵⁸ alzheimer⁵⁹ en de ziekte van Parkinson.⁶⁰ Koemelk veroorzaakt bij muizen een forse toename van de IgG/IgE-antistoffen en T_H2-gemedieerde darmontstekingen.⁶¹

Een onderzoek gepubliceerd in 2014 duidt aan dat er een rechtstreeks verband is tussen de hoeveelheid exorfinen, IgG-antistoffen tegen gluten en caseïne en bipolaire stoornis.⁶²

Endorfine, meer dan een gelukshormoon

Telkens als we iets spannend, leuk of lekker vinden wordt er endorfine geactiveerd. Endorfine heeft een halfwaardetijd tussen de 2 en 15 minuten.⁶³ Het activeert dopamine⁶⁴ dat een erg korte halfwaardetijd heeft van ongeveer een seconde.⁶⁵ Sommige voedingsstoffen hebben een verslavend effect vanwege hun effect op de werking van endorfine. Exorfinen zijn samen met suiker en E621 (smaakversterker) voedingsstoffen met een maximaal effect in het stimuleren van het beloningssysteem. Tarwe, zuivel en



ATP-synthase, lint model

soja (drie exorfinen leveranciers) hebben bij mensen met een deficiënte DPP-IV-werking, een langdurige overstimulatie van endorfine tot gevolg.⁶⁶⁻⁶⁸ Hierdoor neemt de kans op het ontwikkelen van endorfineresistentie toe. Uit onderzoek bij ratten blijkt dat troostvoeding – voeding met een maximaal effect op het activeren van endorfine/dopamine route – twee directe effecten heeft op het endorfine/dopamine beloningssysteem:

1. Het vermindert het aantal endorfine-receptoren met 280 %, waardoor de activatie en de gevoeligheid van endorfine en dopamine afneemt.⁶⁹
2. Het vermindert de heropname van dopamine in de synaps met 190 %.⁶⁹ Hierdoor neemt de werkingsduur van dopamine fors af. Methylfenidaat (Ritalin®, Concerta®), dextro-amfetamine en cocaïne zijn geneesmiddelen die endorfine activeren.⁷⁰⁻⁷² én de heropname van dopamine in de synaps verlengen.⁷³

Een functies van endorfine hebben betrekking op het psychische functioneren. Deze worden samen met de symptomen van een (graduele) endorfineresistentie in het onderstaande schema weergegeven.

1. **Activeren van het dopamine beloningssysteem**⁷⁴ AD(H)

D-achtige symptomen, uitstelgedrag (het mijden van handelingen die onvoldoende beloning opleveren), problemen met de motivatie en het ervaren van geluk, postnatale depressie, postcoïtale dysforie (depressief worden na een orgasme) en toegenomen gevoeligheid voor eetstoornissen en verslavingen.

2. Activeren van energie

Endorfine is betrokken het in stand houden van ATP⁷⁵ en het activeren van dopamine,⁷⁶ twee factoren die bijdragen tot een gevoel van energie. Vermindering van deze factoren leidt tot vermoeidheid en lusteloosheid.

3. Filteren van zintuiglijke prikkels⁷⁷ en het verminderen van stress⁷⁸

Prikkel- en stressgevoeligheid, HSP-achtige kenmerken, reactief gedrag, lethargie, moeite met ontspannen en slaapproblemen.

3. Geheugen

Moeite met inprenten van leerstof,⁷⁹ concentratie- en aandachtsproblemen.⁸⁰ Bij ratten ontdekte men dat het toedienen van casomorfine 5 (caseïne-exorfine) leidt tot geheugenverlies.⁸¹

1. Regulatie van de impulsen en de psychomotoriek

Impulsief gedrag,⁸² *restless legs*,⁸³ problemen met de motoriek,⁸⁴ ruimtelijke oriëntatie⁸⁵ en lethargie.⁸⁶

2. Hechting

Onthechtingsproblemen,⁸⁷ afgenomen binding tussen ouder en kind,⁸⁸ neiging tot egocentrisme en/of antisociaal gedrag,⁸⁹ moeite met het verwerken van sociale stress⁹⁰ en borderline.⁹¹ Moederratten die worden gevoed met koemelk schenken minder aandacht aan hun kroost. Dit zou te wijten zijn aan de aanwezigheid van casomorfine 7

(caseïne-exorfinen).⁹²

4. **Centrale modulatie** De centrale aansturing van endorfine wordt onder meer mogelijk gemaakt doordat de endorfinereceptoren zich koppelen aan andere receptoren. Dit proces noemt men receptor heterodimerisatie en is verantwoordelijk voor de endorfinereceptor-koppeling vanonder meer serotonine,⁹³ dopamine,⁹⁴ adrenaline,⁹⁵ enkefaline,⁹⁶ dynorfine,⁹⁷ substance P,⁹⁸ cannabinoïde⁹⁹ en de TRPV-receptoren¹⁰⁰ (pijn- en temperatuurregulatie). Een van de gevolgen van endorfineresistentie is een verminderde werking van deze stoffen.

DPP-IV-enzymremmers

De werking van het DPP-IV-enzym wordt geremd door verschillende natuurlijke en chemische stoffen. We geven hier een summier overzicht. Een meer uitgebreid schema kan geraadpleegd worden op de webpagina: <http://exendo.be/dpp-iv-enzym-onderzoek-en-referenties>

- › Kwik heeft een halfwaardetijd van 27 jaar in de hersenen.¹⁰¹ De opname van kwik neemt met 1000 % toe als men zuivel consumeert.¹⁰² Eén millimol kwik (de fractie van de kwikhoeveelheid in een vaccin met Thimerosal) remt het DPP-IV-enzym met 98 %.¹⁰³
- › Verschillende pesticiden hebben een remmend effect op de werking van het DPP-IV-enzym.^{104,103}
- › De smaakversterker E621 staat bekend onder meer dan 40 benamingen, waaronder Ve-tsin en monosodiumglutamaat (MSG), en heeft een halfwaardetijd van 30 tot 45 minuten en is na ongeveer 4 uur verdwenen uit het lichaam.¹⁰⁵ E621 heeft als effect dat het afgifte van insuline tot 4 maal doet toenemen¹⁰⁶ en onderdrukt het verzadigingsgevoel,¹⁰⁷ twee factoren waardoor

we meer eten.

- › Exorfinen bevatten verschillende stoffen die de werking van het DPP-IV-enzym afremmen.¹⁰⁸
- › Verschillende geneesmiddelen remmen de werking van DPP-IV: statines¹⁰⁹ en Ezetimibe¹¹⁰ (twee cholesterolverlagers), cortisonpreparaten,¹¹¹ dopamine-stimulerende geneesmiddelen (via het activeren van dynorfine, dat een DPP-IV-remmer is),¹¹² vaccins met Thimerosal® (bv. griepvaccin),¹⁰³ en baarmoederhalskankervaccin.¹¹³
- › Cadmium komt vrij bij roken.¹¹⁴ Wordt verder toegepast in solderingen en zonnepanelen.
- › Langdurige stress kan een toename van cortisol induceren (hypercortisol) waardoor de werking van het DPP-IV wordt afgeremd. Hetzelfde voor het gebruik van cortisone preparaten.¹¹¹
- › Wei¹¹⁵ is een veelgebruikt preparaat bij fitness en bodybuildingtraining.
- › Fluor en fluoriden¹¹⁶ zijn een

afvalproduct uit de staal- en aluminiumindustrie, wordt gebruikt in tandpasta.

- › Fosforzuur¹¹⁷ is een smaakversterker in bijna alle frisdranken.
- › TNFα speelt een belangrijke rol bij ontstekingsprocessen. TNFα heeft een bipolaire werking t.a.v. DPP-IV. Het is een DPP-IV-remmer die tegelijk wordt afgebroken door het DPP-IV-enzym.¹¹⁸
- › Chitosan¹¹⁹ is een stof met een antibacteriële werking. Wordt gebruikt in de waterzuivering, wasverzachters, deodoranten, voedings-supplementen (om te vermageren) en voor het klaren van wijn. Chitosan kan tevens de groei van bepaalde bacteriën bevorderen, waaronder de *Borrelia burgdorferi*,¹²⁰ beter bekend als de bacterie die de ziekte van Lyme veroorzaakt.
- › Cholecystokinine is een hormoon dat de galblaas stimuleert tot het afscheiden van gal. Het remt DPP-IV via het verhogen van

dynorfine.¹²¹ Glutenexorfinen hebben een keer acht tragere lediging van de galblaas tot gevolg wat op zijn beurt kan leiden tot galblaasinfecties en het ophopen van galstenen.¹²² Cholecystokinine remt tevens de werking van endorfine.¹²³

Slot

Het DPP-IV-enzym speelt een belangrijke rol in verschillende processen m.b.t. op het psychisch en fysisch functioneren. De werking van DPP-IV wordt zoveel mogelijk intact gehouden door het elimineren van exorfinerijke voeding en consumeren van biologische voeding. Het DPP-IV-enzym is een belangrijke factor in het voorkomen en genezen van diverse beschavingsziekten. Een groot deel van de comorbiditeiten bij de psychische en somatische aandoeningen kunnen verklaard worden doordat exorfinen onvoldoende worden afgebroken. Dit heeft tot gevolg dat de

werking van endorfine en de stoffen die door endorfine worden gemoduleerd afnemen. Een actueel voorbeeld is de modulatie van insuline door endorfine. Door troostvoeding neemt de werking van endorfine af, wat zich laat vertalen in een drastische toename van insulineresistentie en diabetes type 2. Endorfine heeft de eigenschappen van een meester-modulator. Endorfineresistentie kenmerkt zich dan ook door het tegelijk voorkomen van meerdere aandoeningen en klachten die door de klassieke geneeskunde worden gezien als losstaande comorbiditeiten. ☞

REFERENTIES
Boonacker E. et al. The multifunctional or moonlighting protein CD26/DPP-IV. *Eur J Cell Biol.* 2003.