

Bij inspanning worden in ons lichaam heftig reagerende stoffen (oxidanten) gevormd die schade kunnen toebrengen aan macromoleculen zoals eiwitten, lipiden en DNA. Deze schade kan leiden tot langdurige vermoeidheid en tot een scala van chronische ziekten. Maar kunnen we die oxidanten eigenlijk wel missen?

Oxidatieve stress, vloek of zegen?

Deel 1: De samenhang met inspanning

Wim Burgerhout

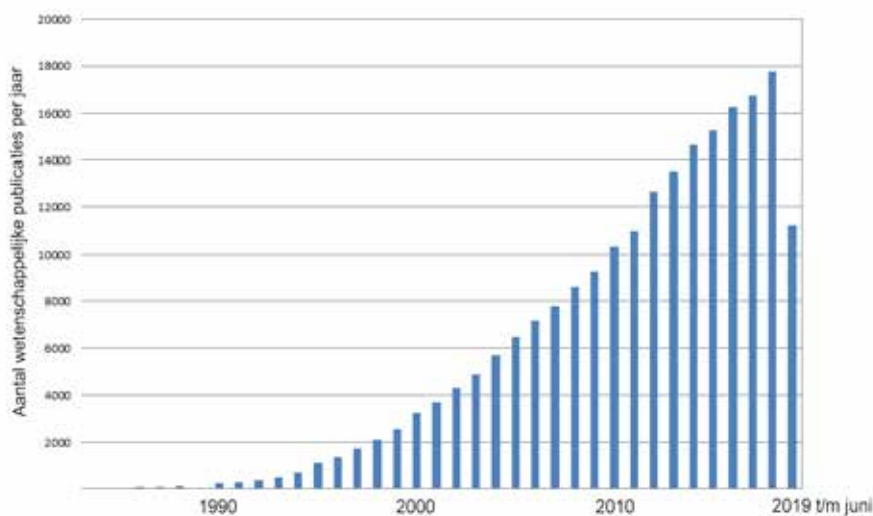
Oxidatieve stress was lange tijd een onbekend begrip. In 1985 duikt het voor het eerst op in de biomedische literatuur. De laatste jaren is de belangstelling voor dit onderwerp enorm toegenomen, wat valt af te lezen aan het aantal treffers op de zoekterm “oxidative stress” in de biomedische database PubMed. Alleen al in de eerste zes maanden van 2019 zijn het er meer dan 11.000 (zie figuur 1).

Deze belangstelling is wel te begrijpen. Oxidatieve stress blijkt een oorzakelijke factor te zijn bij veroude-

ringsprocessen¹ en bij vele chronische aandoeningen, waaronder arthritis², hypertensie³, diabetes type II⁴, kanker⁵ en de ziekte van Alzheimer.⁶ In relatie tot sport en bewegen speelt oxidatieve stress onder meer een rol bij het ontwikkelen van kracht in de spieren⁷, het ontstaan van vermoeidheid⁸ en het tot stand komen van trainingseffecten.⁹ Ook zou regelmatig bewegen de negatieve gevolgen van oxidatieve stress kunnen tegengaan.^{3,10} En dan is er nog de discussie rond het gebruik van antioxidanten in de sport.¹¹⁻¹³ Heeft dat zin, kan dat kwaad? En als het zin heeft, welke antioxidanten komen dan in aanmerking en wanneer kun je die het best innemen? Redenen genoeg om in *Sportgericht* enkele artikelen te wijden aan dit onderwerp. Dit eerste artikel gaat over de fysiologische processen die ten grondslag liggen aan oxidatieve stress.

Oxidatie en reductie

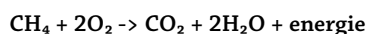
Oxidative stress wordt in recente biomedische literatuur gedefinieerd als ‘An imbalance between oxidants and anti-oxidants in favor of the oxidants, leading to a disruption of redox signaling and control and/or molecular damage’.¹⁴ Om te kunnen begrijpen wat hier staat, moet eerst duidelijk zijn wat de begrippen ‘oxidants’ (oxidanten) en ‘redox signaling’ (het geven van signalen die verband hou-



Figuur 1 | Aantal treffers per jaar van publicatie op de zoekterm “oxidative stress” in de biomedische database PubMed.

den met oxidatie en reductie) precies inhouden.

Oxidatie betekent letterlijk: verbinding met zuurstof. In de scheikunde heeft de term een ruimere betekenis. Oxidatie wordt daar gedefinieerd als: het chemische proces waarbij de geoxideerde stof (de *reductor*) één of meer elektronen afstaat aan een andere stof (de *oxidator*). In onze leefomgeving is die 'andere stof' meestal zuurstof, vandaar de naam. Het proces van elektronenoverdracht wordt ook wel oxidatie-reductiereactie of redoxreactie genoemd. Een voorbeeld van zo'n reactie is de verbranding van methaan (het voornaamste bestanddeel van aardgas):



Methaan fungeert hier als reductor en zuurstof als oxidator. We spreken van verbranding omdat bij deze reactie energie vrijkomt. Dit is ook het geval bij de oxidatie van voedingsstoffen in ons lichaam, bijvoorbeeld glucose:



In het menselijk lichaam verloopt de omzetting van glucose (en andere brandstoffen) in koolzuurgas (CO_2) en water (H_2O) niet rechtstreeks, maar geleidelijk, in tientallen stappen waarbij allerlei tussenproducten ontstaan en nevenreacties optreden (zie de handboeken Fysiologie voor details). Uiteindelijk wordt de vrijkomende energie vastgelegd in de vorm van adenosinetrifosfaat (ATP), de universele energiebron voor lichaamsprocessen. Bij sommige tussenstappen en nevenreacties worden stoffen gevormd met een veel sterker oxiderend vermogen dan moleculaire zuurstof (O_2). Deze *oxidanten* zijn de oorzaak van oxidatieve stress. Tot de oxidanten behoren onder andere zuurstof- en stikstofradicalen. Overigens is de energiestofwisseling niet de enige bron van oxidanten waaraan ons lichaam wordt bloot-

gesteld. Ook straling (UV, Röntgen), verontreinigde lucht en sommige voedings- en genotmiddelen (roken, alcohol, bewerkt vlees) kunnen bijdragen tot oxidatieve stress.¹⁵ Deze factoren blijven hier verder buiten beschouwing.

Zuurstof- en stikstofradicalen

Radicalen (ook wel vrije radicalen genoemd) zijn atomen of moleculen die één of meer ongepaarde elektronen bezitten (zie figuur 2). Dergelijke structuren zijn zeer instabiel. Ze reageren gemakkelijk met naburige moleculen om daaraan elektronen te onttrekken. Wanneer zo'n naburig molecuul bijvoorbeeld een eiwit is, kan dit verlies van elektronen leiden tot veranderingen in de ruimtelijke structuur, waardoor het eiwit zijn biologische functie (bijvoorbeeld als enzym) niet meer kan uitvoeren. Dit geldt ook voor andere stoffen die essentieel zijn voor levensprocessen, zoals DNA en de lipiden waaruit de membranen in en om de cel zijn opgebouwd. Beschadiging van DNA kan leiden tot mutaties, ontregeling van de celstofwisseling en kanker. Beschadiging van lipiden kan leiden tot storingen in membraanfuncties (bijvoorbeeld in het vermogen van de cel om bepaalde stoffen op te nemen) en tot ophoping van cholesterol.^{7,16} De meeste radicalen in ons lichaam zijn verbindingen of vormen van zuurstof en/of stikstof. In de Engelstalige vakliteratuur worden deze stoffen aangeduid als *reactive oxygen and nitrogen species* (RONS). Tot de RONS (die soms worden uitgesplitst in ROS en RNS) behoren ook enkele stoffen die geen radicalen zijn maar wel oxidanten, zoals waterstofperoxide (H_2O_2).

Productie van oxidanten

Oxidanten worden gevormd als bijproducten van de energiestofwisseling. In het algemeen geldt: hoe hoger de productie van ATP in een cel, des te hoger ook de productie van oxidanten.¹⁷ In skeletspiercellen neemt die

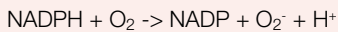


Figuur 2 | Het superoxide-ion (O_2^-), een zuurstofradicaal. Het rode bolletje is het ongepaarde elektron.

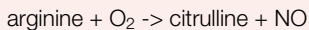
productie dan ook evenredig toe met het inspanningsniveau. Ook in andere typen cellen stijgt de productie van oxidanten bij verhoogde activiteit, bijvoorbeeld in witte bloedcellen tijdens een afweerreactie. Hoe hoog de concentratie oxidanten in een cel daarbij kan worden, hangt af van de verhouding tussen oxidanten en anti-oxidanten, waarover later meer. Overigens is het lastig om de concentratie van oxidanten in het menselijk lichaam te meten.^{4,7,13} Veel kennis over dit onderwerp is afkomstig van experimenten met geïsoleerde weefselpreparaten of proefdieren. Het is altijd de vraag in hoeverre de resultaten van deze experimenten overeenkomen met de situatie in de (sport) praktijk.¹⁸ Maar we zijn daardoor wel meer te weten gekomen over de productie van oxidanten en over hun biologische betekenis. De belangrijkste oxidanten zijn superoxide (O_2^-), stikstofmonoxide (NO), waterstofperoxide (H_2O_2), hydroxylradicalen (HO) en peroxyntriet (ONOO). In het tekstkader 'Primaire en secundaire oxidanten' wordt beschreven hoe deze oxidanten in de cel ontstaan. De oxidanten verschillen qua levensduur, oplosbaarheid en oxiderend vermogen (zie het kader 'Eigenschappen van oxidanten'). Dit maakt dat zij ook verschillen in hun vermogen om schade aan te richten en op andere manieren lichaamsfuncties te beïnvloeden.

Primaire en secundaire oxidanten

De eerste oxidanten die worden geproduceerd (primaire oxidanten) zijn superoxide (O_2^-) en stikstofmonoxide (NO). Superoxide-ionen kunnen op verschillende manieren ontstaan. De belangrijkste bron van O_2^- in de spiercel is een reactie van de gereduceerde vorm van het co-enzym nicotinamide-adenine-dinucleotidefosfaat (NADPH) met zuurstof:



Stikstofmonoxide wordt gevormd door een reactie van zuurstof met het aminozuur arginine:



Primaire oxidanten kunnen verder reageren tot secundaire oxidanten. De belangrijkste reacties zijn weergegeven in figuur 3. Het enzym superoxide-dismutase (SOD) katalyseert een reactie van superoxide met waterstofionen, waarbij waterstofperoxide (H_2O_2) ontstaat. Het waterstofperoxide-molecuul kan bij aanwezigheid van ijzerionen (Fe^{2+}) worden gesplitst in twee hydroxylradicalen (HO). Ook kunnen superoxide en stikstofmonoxide met elkaar fuseren, waardoor het peroxynitriet-ion ($ONOO^-$) wordt gevormd. Deze laatste reactie verloopt spontaan, er is geen katalysator voor nodig.^{2,7,17}

Positieve effecten

Het feit dat ons lichaam schadelijke stoffen produceert lijkt in strijd te zijn met de logica van de evolutie. Waarom is onze stofwisseling zo ingericht dat wij onszelf kapot maken? Zouden we niet beter af zijn zonder die oxidanten? In dergelijke gevallen is er meestal een keerzijde. In de evolutiebiologie wordt dit *antagonistische pleiotropie* genoemd, een geleerde variatie op 'elk voordeel heeft zijn nadeel'. Je kunt het één niet krijgen zonder het ander. Uit recent onderzoek blijkt inderdaad dat oxidanten ook effecten hebben die juist gunstig zijn voor onze overlevingskansen.

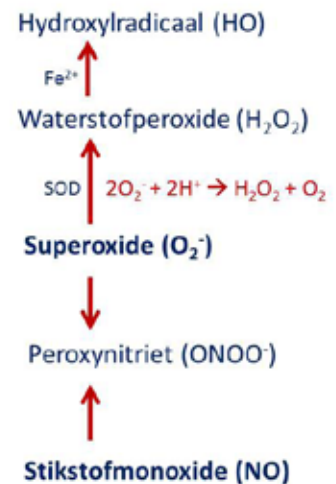
Afweer

De vernietigende kracht van oxidanten kan nuttig worden ingezet tegen ziekteverwekkers. Het is bekend dat cellen van het afweersysteem bij ontstekingsprocessen grote hoeveelheden oxidanten produceren. Deze oxidanten kunnen dodelijk zijn voor bacteriën en andere micro-organismen. Oxidanten spelen ook een rol bij het afbreken van giftige stoffen en het opruimen van beschadigde

weefselcomponenten. Bij chronische ontstekingen bestaat echter wel het gevaar dat ook gezonde weefsels worden aangetast, waardoor het middel erger kan worden dan de kwaal.^{7,21}

Spiercontractie

Oxidanten spelen ook een belangrijke rol bij de contractie van spieren. Wanneer alle oxidanten uit een spiervezel worden verwijderd, is contractie



Figuur 3 | Primaire (vet) en secundaire oxidanten.

Eigenschappen van oxidanten

Als gevolg van hun instabiele structuur bestaan oxidantmoleculen meestal niet lang. Superoxide-ionen en HO-radicalen hebben onder fysiologische condities een halfwaardetijd van een miljoenste seconde of korter. Dit betekent dat er weinig tijd is voor diffusie. Ze kunnen hun werking alleen uitoefenen op of nabij de plaats waar ze zijn ontstaan.^{17,19}

De halfwaardetijd van $ONOO^-$ -ionen is 10 á 20 milliseconden. Dat is lang genoeg voor diffusie binnen de cel, maar omdat het geladen deeltjes betreft, kunnen ze de membranen in en om de cel (die grotendeels uit vetachtige stoffen bestaan) moeilijk passeren.¹⁹

Voor NO en H_2O_2 ligt dit anders. Dat zijn relatief stabiele, ongeladen moleculen die zowel in water als in vetten kunnen oplossen. De halfwaardetijd van NO ligt in de orde van een halve tot enkele seconden. NO kan zich daardoor van cel tot cel verplaatsen en bijvoorbeeld ook vanuit een spiercel naar het inwendige van een bloedvat bewegen. De halfwaardetijd van H_2O_2 bedraagt enkele seconden tot enkele minuten, wat voldoende is om via de bloedsomloop andere lichaamsdelen te bereiken. De verplaatsing van NO en H_2O_2 kan leiden tot de vorming van minder stabiele oxidanten elders in het lichaam. NO zal reageren met O_2^- -ionen wanneer deze ergens aanwezig zijn, waardoor peroxynitriet ontstaat. H_2O_2 kan bij aanwezigheid van ijzer uiteenvallen in HO-radicalen.^{19,20}

Ook qua oxiderende werking zijn er onderlinge verschillen. De sterkste (en daardoor potentieel schadelijkste) oxidanten zijn HO en $ONOO^-$. O_2^- is een matig sterke oxidant, NO en H_2O_2 zijn relatief zwakke oxidanten.^{7,19,20}

zelfs onmogelijk. Bij niet-vermoeide spieren in rust leidt een verhoging van de oxidantenconcentratie tot een toename van de contractiekracht. Dit geldt maar tot een bepaald punt: als de concentratie te hoog wordt, neemt de contractiekracht weer af (zie figuur 4). Het exacte mechanisme hierachter is nog onduidelijk. Waarschijnlijk hebben oxidanten invloed op de calciumhuishouding in de spiercel en op de interactie tussen actine- en myosinefilamenten.^{7,20,22}

Signalen

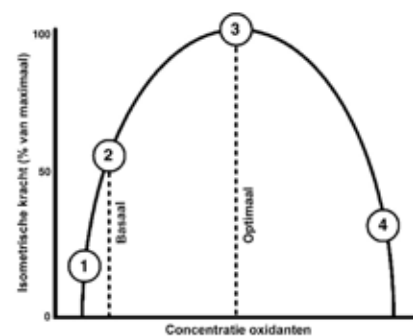
De overgang van rust naar inspanning vereist allerlei aanpassingen in ons lichaam, met name in de spierstofwisseling en de bloedsomloop. Stijging van de oxidantenconcentratie blijkt te fungeren als signaal om deze aanpassingen tot stand te brengen. Soms gebeurt dit rechtstreeks, zoals bij het optreden van vaatverwijding onder invloed van stikstofmonoxide (NO). Hierdoor neemt de doorbloeding van actieve spieren toe. In andere gevallen stimuleren oxidanten de synthese van andere signaalstoffen (*second messengers*) die op hun beurt de celkern binnendringen en de activiteit van bepaalde genen beïnvloeden. Op deze manier kunnen ook 'kortlevende' oxidanten zoals O_2^- -ionen een signaalfunctie vervullen.

Bij regelmatige inspanning fungeren oxidanten als prikkel voor het tot stand komen van trainingseffecten, waardoor het prestatievermogen toeneemt en inspanning beter wordt verdragen. Deze rol van oxidanten bij training komt in een later artikel uitgebreider aan bod.

Ook voor de signaalfuncties geldt dat deze werken totdat de concentratie van oxidanten een bepaalde optimale waarde bereikt. Bij hogere concentraties krijgen schadelijke effecten de overhand en neemt het prestatievermogen af.^{7,9,19,23}

De redoxbalans

Uit het voorafgaande zal duidelijk zijn geworden dat oxidanten het lichamelijk functioneren zowel positief als negatief kunnen beïnvloeden. Hun effecten zijn dosisafhankelijk. Bij relatief lage concentraties overheersen de positieve effecten. Boven een bepaalde grens overheersen de negatieve effecten, vooral wanneer de concentratie oxidanten langdurig verhoogd is. In ons lichaam wordt daarom gestreefd naar een optimale concentratie van oxidanten, die per weefsel en per situatie verschillend kan zijn. Dit gebeurt door het in stand houden van een dynamisch evenwicht tussen oxidanten en



Figuur 4 | Het verband tussen oxidantenconcentratie in een spiervezel en isometrische kracht. 1: verlaagde concentratie; 2: normale situatie in rust; 3: optimale concentratie; 4: supra-optimale concentratie. Bewerkt naar Powers & Jackson⁷.

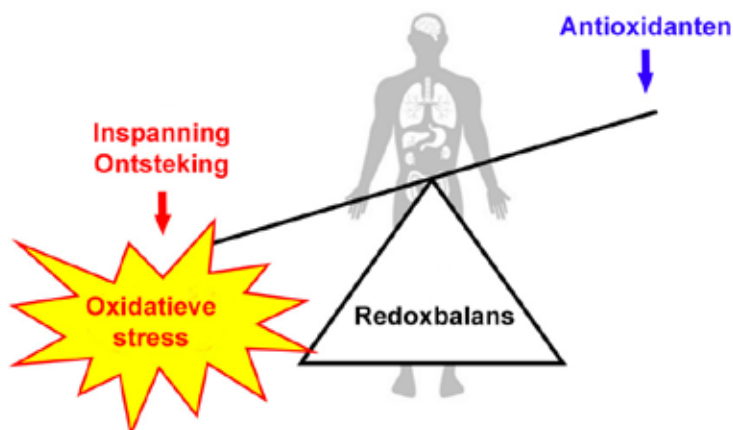
antioxidanten: de redoxbalans (zie figuur 5).

Antioxidanten

Antioxidanten zijn stoffen die in staat zijn om oxidanten te neutraliseren of op te ruimen. We kunnen een onderscheid maken tussen endogene en exogene antioxidant. Endogene antioxidant produceren wij zelf in onze lichaamscellen, exogene antioxidant worden opgenomen als bestanddeel van ons voedsel (met name groente en fruit). Antioxidanten kunnen verschillen in werkingsmechanisme en soms in specificiteit voor bepaalde oxidanten.^{3,12} Daardoor kunnen ze ook verschillende effecten hebben op het inspanningsvermogen. Ook op dit punt kom ik later terug.

Vervolg

Het volgende artikel zal gaan over de vraag hoe wij in staat zijn om tijdens inspanning de redoxbalans in stand te houden. Welke rol spelen endogene en exogene antioxidant daarbij? En hoe kunnen wij onze tolerantie voor oxidanten (en dus voor inspanning) op een hoger peil brengen?



Figuur 5 | De redoxbalans. Bewerkt naar Kawamura & Muraoka¹³.

Over de auteur

Wim Burgerhout is fysioloog. Hij studeerde aan de Universiteit Utrecht en deed zijn promotieonderzoek aan de Erasmus Universiteit Rotterdam. Tot zijn pensionering was hij als docent en onderzoeker verbonden aan de Faculteit Gezondheidszorg van de Hogeschool Utrecht. Momenteel is hij actief als freelance docent en auteur. E-mail: wim.burgerhout@ziggo.nl.

1. Chandrasekaran A, del Pilar Sosa Idelchik M & Melendez JA (2017). Redox control of senescence and age-related disease. *Redox Biology*, 11, 91-102.
2. Bolduc JA, Collins JA & Loeser RF (2019). Reactive oxygen species, aging and articular cartilage homeostasis. *Free Radical Biology and Medicine*, 132, 73-82.
3. Korsager Larsen M & Matchkov VV (2016). Hypertension and physical exercise: the role of oxidative stress. *Medicina*, 52, 19-27.
4. Pesta D & Roden M (2017). The Janus head of oxidative stress in metabolic diseases and during physical exercise. *Current Diabetes Reports*, 17 (6), 41, DOI: 10.1007/s11892-017-0867-2.
5. Bhattacharyya S & Saha J (2015). Tumor, oxidative stress and host T cell response: cementing the dominance. *Scandinavian Journal of Immunology*, 82, 477-488.
6. Wang X (2014). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1842, 1240-1247.
7. Powers SK & Jackson MJ (2008). Exercise-induced oxidative stress: Cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiological Reviews*, 88 (4), 1243-1276.
8. Burgerhout WG (2018). Visies op vermoeidheid. Deel 3: Perifere factoren - vermoeidheid op spierniveau. *Sportgericht*, 72 (1), 12-17.
9. Ferraro E et al. (2014). Exercise-induced skeletal muscle remodeling and metabolic adaptation: Redox signaling and role of autophagy. *Antioxidants & Redox Signaling*, 21 (1), 154-176.
10. Radak Z et al. (2019). Exercise effects on physiological function during aging. *Free Radical Biology and Medicine*, 132, 33-41.
11. He F et al. (2016). Redox mechanism of reactive oxygen species in exercise. *Frontiers in Physiology*, 7, 486, DOI: 10.3389/fphys.2016.00486.
12. Merry TL & Ristov M (2016). Do antioxidant supplements interfere with skeletal muscle adaptation to exercise training? *The Journal of Physiology*, 594 (18), 5135-5147.
13. Kawamura T & Muraoka I (2018). Exercise-induced oxidative stress and the effects of antioxidant intake from a physiological viewpoint. *Antioxidants*, 7, 119, DOI: 10.3390/antiox7090119.
14. Sies H (2015). Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biology*, 4, 180-183.
15. Al-Gubori KH (2014). Environmental pollutants and lifestyle factors induce oxidative stress and poor prenatal development. *Reproductive Biomedicine Online*, 29 (1), 17-31.
16. Liguori I et al. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 757-772.
17. Finaud J, Lac G & Flaire E (2006). Oxidative stress: relationship with exercise and training. *Sports Medicine*, 36 (4), 327-358.
18. Burgerhout WG (2017). Visies op vermoeidheid. Deel 2: Hobbels en valkuilen in het onderzoek. *Sportgericht*, 71 (6), 21-25.
19. Pacher P, Beckman JS & Liaudet L (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological Reviews*, 87 (1), 315-424.
20. Cheng AJ et al. (2016). Reactive oxygen/nitrogen species and contractile function in skeletal muscle during fatigue and recovery. *The Journal of Physiology*, 594.18, 5149-5160.
21. Webb R et al. (2017). The ability of exercise-associated oxidative stress to trigger redox-sensitive signalling responses. *Antioxidants*, 6, 63, DOI: 10.3390/antiox6030063.
22. Di Meo S, Napolitano G & Venditti P (2019). Mediators of physical activity protection against ROS-linked skeletal muscle damage. *International Journal of Molecular Science*, 20, 3024, DOI: 10.3390/ijms20123024.
23. Steinbacher P & Eckl P (2015). Impact of oxidative stress on exercising skeletal muscle. *Biomolecules*, 5, 356-377.

(advertentie)

**October 2th
2019**

sports nutrition conference



TeamNL



www.TEAMNL.org/LPC

About

TeamNL unites leaders in performance to discuss the latest news in sports nutrition

Until August 31 €120,-
After August 31 €150,-

National Training Centre Papendal
Hotel Papendal, Arnhem, The Netherlands

Speakers

Prof. Romain Meeusen
Prof. Asker Jeukendrup
Prof. John Hawley
Prof. Stuart Phillips
Prof. Andrew Jones
Prof. James Betts

Carbohydrate recommendations for performance
Fueling the brain
Training low, does it really work?
Protein as a macronutrient of importance in weight loss
The latest on nitrates
Is breakfast the most important meal of the day?