

Pycnogenol

Overzicht van ruim veertig jaar wetenschappelijk onderzoek

01-jun-2015

Inleiding



Afbeelding 1. *Pinus pinaster*

Pycnogenol is een gestandaardiseerd schorsextract van de zeeden (*Pinus pinaster*), afkomstig uit het grootste aangeplante natuurpark van Europa, Les Landes de Gascogne in Frankrijk. Dennen worden van oudsher ook wel aangeduid als pijnbomen vandaar dat men pycnogenol ook wel pijnboomschorsextract noemt. Pycnogenol bevat een uniek complex van wateroplosbare polyfenolen, grofweg onderverdeeld in monomeren (catechine, epicatechine, taxifolin), oligomere proanthocyanidines (OPC), polymere proanthocyanidines en organische zuren (waaronder ferulazuur, kaneelzuur en koffiezuur) met uiteenlopende biologische en klinische effecten. Het extract is gestandaardiseerd op 65- 75% proanthocyanidines, het meeste daarvan is OPC (met name dimeren van catechine en epicatechine).(1) De bioactieve bestanddelen van pycnogenol worden na inname snel opgenomen, hebben een hoge biologische beschikbaarheid en versterken elkaars werking (synergie).(1) Al ruim 40 jaar is pycnogenol onderwerp van wetenschappelijke (preklinische en klinische) studies, hetgeen heeft geleid tot meer dan 300 wetenschappelijke publicaties over dit specifieke voedingssupplement.

Gezondheidseffecten

1. Antioxidant en vrije radicalenvanger

Pycnogenol heeft diverse biologische effecten. Op de eerste plaats is pycnogenol een uitstekende antioxidant en vrijeradicalenvanger (van zuurstof- en stikstofradicalen).(1-3) Daarnaast ondersteunt pycnogenol de activiteit en recycling van andere antioxidanten zoals vitamine C en vitamine E (synergie).(3) Pycnogenol heeft ook een gunstige invloed op het cellulaire antioxidantstelsel (stijging glutathion en antioxidantenzymen) door beïnvloeding van de expressie van genen die worden gereguleerd door de redoxstatus (de balans tussen oxidanten en antioxidanten).(1) Biomoleculen zoals eiwitten worden door pycnogenol beschermt tegen oxidatieve beschadiging. Pycnogenol beschermt zenuwcellen tegen β -amyloïd- en glutamaatgeïnduceerde

toxiciteit.(4) Dierstudies laten onder meer zien dat pycnogenol de nieren beschermt tegen, door ischemiereperfusie veroorzaakte, oxidatieve stress en de lever tegen oxidatieve beschadiging door koolstoftetrachloride (tetra) of nietalcoholische steatohepatitis.(5-7) Bij rokers leidt supplementie met 50 mg pycnogenol per dag tot significante afname van oxidatieve stress.(8) In een pilotstudie met kinderen met de ziekte van Crohn zorgde pycnogenol-suppletie (2 mg/kg/dag) voor verlaging van oxidatieve stress, een belangrijke factor in de pathogenese van de ontstekingsziekte.(9) Andere belangrijke biologische effecten kunnen tot stand komen doordat pycnogenol bindt aan specifieke eiwitten en daarmee de structuur en functie van deze eiwitten verandert.(1)

2. Ontstekingsremmende en immunomodulerende

In diverse in-vitro en in-vivo studies is vastgesteld dat pycnogenol een ontstekingsremmende activiteit bezit.(3) Ontstekingsremming is mede het gevolg van verlaging van oxidatieve stress en remming van de genexpressie van het eiwit NF-kB (nuclear factor kappa B), een transcriptiefactor die een centrale rol speelt in ontstekingsprocessen.(1,2,10) Daarnaast remt pycnogenol de activiteit van AP-1 (activator protein-1), een transcriptiefactor die ook bij ontstekingen betrokken is.(3) Verlaging van de activiteit van NF-kB en AP-1 zorgt voor daling van de genexpressie van pro-inflammatoire cytokines (waaronder interleukine-1 β), leukotriënen en adhesiemoleculen. Bij gezonde proefpersonen is vastgesteld dat pycnogenol de productie van ontstekingsbevorderende eicosanoiden verlaagt door remming van de enzymen PLA2 (fosfolipase A2), 5-LOX (5-lipoxygenase) en COX-2 (cyclo-oxygenase-2).(3,11) In onderzoek met astmapatiënten verlaagde pycnogenol de concentratie leukotriënen in urine en serum met afname van klachten en verbetering van de longfunctie.(3,12,13) In-vitro en dierstudies laten zien dat pycnogenol (IgE-gemedieerde) allergische reacties tegengaat door remming van NFkB activering en het tegengaan van afgifte van histamine en pro-inflammatoire cytokines door geactiveerde mestcellen.(3,14,15) Pycnogenol remt de histamine-afgifte daarbij even goed als natriumchromoglicaat.(15) In een diermodel voor veroudering remde pycnogenol achteruitgang van immuunsysteem en bloedaanmaak.(16) Pycnogenol heeft ontstekingsremmende en immunomodulerende effecten bij de mens in doseringen vanaf 50-100 mg per dag.

3. Cardiovasculaire effecten

. Verbetering NO-productie vaatendotheel, remming plaatjesaggregatie: pycnogenol gaat endotheeldisfunctie tegen. Doordat pycnogenol de genexpressie van het enzym eNOS (endothelial nitric oxide synthase) in vaatendotheel verhoogt, verbetert de productie van stikstofmonoxide (NO) uit het aminozuur L-arginine.(3,17) Toename van de NO-productie in bloedvaten zorgt voor een betere (endotheelafhankelijke) vaatverwijding, verbetering van weefselperfusie (microcirculatie), bloeddrukverlaging en remming van atherosclerose en trombose (NO remt plaatjesaggregatie). Dat pycnogenol de NO-synthese in de bloedvaten verbetert, is in diverse humane studies aangetoond.(17) Endotheeldisfunctie speelt onder meer een rol bij hypertensie, atherosclerose (bijvoorbeeld bij kransvatziekte, perifere arteriële ziekte), diabetes en veroudering.

. Bloeddrukverlaging: pycnogenol verlaagt de bloeddruk niet alleen door verhoging van de NO-synthese door vaatendotheel, maar ook door verhoging van de synthese van het vaatverwijdende prostacycline en verlaging van de synthese van endotheline-1 en tromboxaan A2, die vaatvernauwing veroorzaken.(18) In-vitro experimenten suggereren bovendien dat pycnogenol een natuurlijke ACE-remmer (angiotensine convertende enzyme) is (ACE veroorzaakt vaatvernauwing).(19) Vermindering van oxidatieve stress door pycnogenol draagt vermoedelijk ook bij aan verlaging van de bloeddruk.(20)

. Versterking venen en capillairen, toename weefselperfusie, remming oedeem: pycnogenol versterkt en beschermt het bindweefsel in de wanden van venen en capillairen en gaat ontsteking, verhoging van de vaatpermeabiliteit, oedeem, veneuze insufficiëntie en (micro)bloedingen tegen.(21-23) In een humane studie leidde consumptie van 60 mg pycnogenol per dag gedurende 4 weken tot significante verbetering van de microcirculatie (betere verwijding van capillairen in de vingertoppen onder de nagels).(24) Bij 78% van de proefpersonen was al na 15 minuten na inname van pycnogenol

toename van de microcirculatie waarneembaar. Pycnogenol beschermt tegen oedeem bij verschillende aandoeningen, waaronder diabetische microangiopathie, hypertensie en chronische veneuze insufficiëntie.(22,23)

4. Stabiliteit bloedglucosespiegel

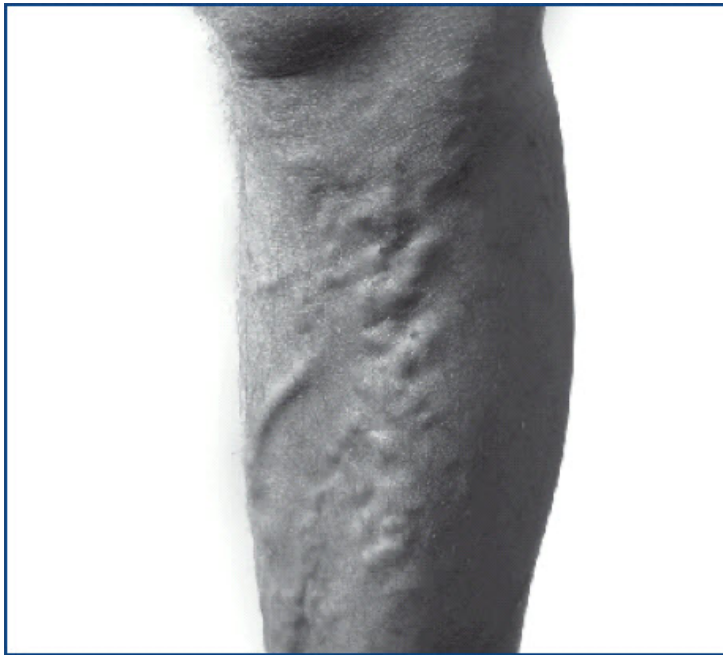
Pycnogenol remt het enzym α -glucosidase, waardoor complexe koolhydraten in het maagdarmkanaal minder snel afgebroken worden en de postprandiale bloedglucosespiegel (na de maaltijd) minder snel stijgt.(4) Pycnogenol helpt daarmee hoge pieken in de bloedglucosespiegel te voorkomen, van belang bij mensen met (aanleg voor) metabool syndroom en/of diabetes type 2. Pycnogenol is een krachtiger α -glucosidaseremmer dan acarbose, een regulier oraal antidiabeticum.(25)

5. Antimicrobiële effecten

Pycnogenol remt in-vitro de groei en aanhechting aan maagepitheel van *Helicobacter pylori*, de bacterie die zweren in maag en twaalfvingerige darm veroorzaakt.(26) Daarnaast heeft pycnogenol (in-vitro) antimicrobiële activiteit tegen grampositieve en gramnegatieve bacteriën (waaronder *Staphylococcus aureus*, *Salmonella*, *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Campylobacter*), virussen (HIV-1, hepatitis C virus), *Candida albicans* en *Aspergillus oryzae*.(3,27,28) In een placebogecontroleerde studie is aangetoond dat geregeld gebruik van kauwgom met pycnogenol (6x5 mg per dag) bloedend tandvles significant tegengaat en de vorming van tandplaque remt.(29) Welke bestanddelen in pycnogenol verantwoordelijk zijn voor de antimicrobiële effecten is nog niet goed onderzocht. Van organische zuren zoals galluszuur, koffiezuur en ferulazuur, die in pycnogenol voorkomen, is al wel bekend dat ze krachtige (in-vitro) antibacteriële en antivirale eigenschappen bezitten.(1)

Indicaties

Chronische veneuze insufficiëntie, spataderen



Afbeelding 2. Spataderen

. Chronische veneuze insufficiëntie: vele klinische studies hebben aangetoond dat pycnogenol (dosis vanaf 150 mg/dag) klachten van chronische veneuze insufficiëntie (CVI) zoals oedeem, pijn, kramp en een zwaar gevoel in de benen significant verlicht.(23,30-32) Kenmerken van CVI zijn oedeem (vooral in benen en voeten) door chronische veneuze stuwings, jeuk, pijn, kramp, trofische stoornissen (stoornissen in voeding en groei van weefsels; dunne en atrofische huid, ontbreken van beharing, verdikte, brokkelige en langzaam groeiende nagels, hyperpigmentatie in met name het gebied boven de enkels) en/of verwijding van onderhuidse bloedvaten. Het verminderen van

onderhuids oedeem en het gevoel van 'zware benen' is mede het resultaat van antioxidatieve en ontstekingsremmende effecten van pycnogenol en het verlagen van veneuze stuwings.(29)

. Posttrombotisch syndroom: pycnogenol is geschikt voor de behandeling van posttrombotisch syndroom (veneuze insufficiëntie als gevolg van diepe veneuze trombose) en verkleint de kans op herhaling van veneuze trombose.(33) Orale suppletie met pycnogenol vermindert oedeem door veneuze insufficiëntie beter dan het dragen van steunkousen; de combinatie van beide is nog effectiever tegen oedeem.(33)

. Veneuze ulcera: pycnogenol (150 mg/dag) verbetert de microcirculatie bij chronische veneuze insufficiëntie en gaat lokale ischemie tegen, waardoor minder snel veneuze zweren ontstaan. Door verbetering van de weefselperfusie, ontstekingsremming en vermindering van oedeem bevordert pycnogenol de genezing van bestaande veneuze ulcera, zeker als naast orale inname van pycnogenol ook pycnogenolpoeder (uit een capsule) over de wond wordt gestrooid, na deze mild gedesinfecteerd te hebben.(23,34)

. Acuut veneus oedeem: pycnogenol beschermt tegen acuut veneus oedeem, met name in de onderbenen, bijvoorbeeld door langdurig stilzitten tijdens een vliegreis.(23,102)

. Spataderen: patiënten met primaire spataderen gebruikten gedurende 3 maanden pycnogenol (150 mg/dag) voorafgaande aan operatieve verwijdering van de aangedane delen van de venen.(31) Na de operatie bleek dat het spataderweefsel van de pycnogenolgroep elastischer was dan van de controlegroep, waarbij het weefsel minder gemakkelijk passief kon worden uitgerekt en daarna beter in zijn oude vorm terugkwam (verbetering veneuze vaattonus). Dit is waarschijnlijk mede het gevolg van remming van matrix afbrekende enzymen (matrix metalloproteases) door pycnogenol; daarbij heeft pycnogenol mogelijk een tonifiërende invloed op het gladde spierweefsel in de aderen.(2) Pycnogenol-suppletie in een vroeg stadium van spataderen verkleint mogelijk de kans op chronische veneuze insufficiëntie. Vrouwen die na de zwangerschap last hadden van spataderen, werden hiervoor behandeld met pycnogenol (100 mg/ dag) of steunkousen (controlegroep).(35) Zes maanden later hadden vrouwen in de pycnogenolgroep significant minder vaak oedeem, spider nevi (spinnenkop, teleangiectasia aranea) en kramp, waren de symptomen sterker verbeterd dan in de controlegroep en was er minder vaak aanvullende behandeling nodig. Ook herstelden de aderen zich sneller.

. Aambeien: pycnogenol is effectief gebleken in het verlichten van klachten van aambeien na de bevalling (150 mg pycnogenol per dag) en bij acute klachten van aambeien (orale suppletie 400 mg/ dag gedurende 4 dagen, daarna 150 mg per dag gedurende 3 dagen, al dan niet in combinatie met een crème met 0,5% pycnogenol).(36,37) De combinatie van orale suppletie en een crème met pycnogenol werkte het snelst en best met significante afname van intensiteit en duur van pijn en bloedingen.(37)

Trombosepreventie

. Roken: roken bevordert de aggregatie van bloedplaatjes, waardoor de kans op trombose toeneemt. Deze verhoogde tromboseneiging wordt tegengegaan door pycnogenol. Bij een groep rokers werd bloed afgenomen, voorafgaande en twee uur na inname van een enkele dosis pycnogenol (variërend van 25 mg tot 200 mg). Pycnogenol zorgde voor significante, dosisafhankelijke verlaging van de plaatjesaggregatie vanaf een dosis van 25 mg.(38) Dagelijkse inname van 100-150 mg pycnogenol, 3 uur voorafgaande aan de eerste sigaret, normaliseert de plaatjesaggregatie en remt bloeddrukverhoging door roken.(38) Pycnogenol (100-150 mg) remt plaatjesaggregatie even effectief als aspirine (500 mg), maar verlengt de bloedingstijd niet, in tegenstelling tot aspirine. Daarmee is pycnogenol een effectief en veilig alternatief voor aspirine. Pycnogenol remt plaatjesaggregatie door verbetering van de NO- en prostacyclinesynthese, verlaging van oxidatieve stress en afname van de tromboxaan A₂-spiegel (deze is onder meer verhoogd bij roken en hypertensie).(39)

. Lange vluchten: pycnogenol beschermt tegen trombose bij mensen met een verhoogd risico door spataderen, obesitas, trombose in de voorgeschiedenis, klinische hart- en vaatziekten en/of immobiliteit.(40) Tweehonderd proefpersonen met een verhoogd tromboserisico verbleven langer dan 8 uur in een vliegtuig. Door het vliegen en lange zitten treedt veneuze stuwings op in de benen, wat bijdraagt aan de ontwikkeling van trombose. Inname van pycnogenol (200 mg 3 uur voorafgaande aan vertrek, 100 mg 6 uur na vertrek en 100 mg pycnogenol de dag na aankomst) zorgde voor significante bescherming. Geen van de 101 personen die pycnogenol hadden ingenomen, had trombose gekregen, terwijl 5 van de 97 personen (5,15%) in de placebogroep last kregen van trombose (diepe of oppervlakkige veneuze trombose).

. Retinale trombose: de kans op herhaling van veneuze trombose in een bloedvatje van het netvlies is significant lager bij inname van 100 mg pycnogenol per dag (kans 3,6%) dan bij inname van 100 mg aspirine per dag (kans 15,4%) of alleen de standaardbehandeling (kans 17,4%).(41) Pycnogenol-suppletie leidt tot een beter gezichtsvermogen en minder oedeem in het netvlies dan de andere behandelingen en verhoogt de kans op retinale bloedingen niet zoals aspirine.

Hypertensie

In diverse klinische studies is aangetoond dat pycnogenol de bloeddruk significant verlaagt bij mensen met (essentiële) hypertensie door verbetering van de endotheelafhankelijke vaatverwijding.(4,19,42-44) In een dosis van 150-200 mg/dag verlaagt pycnogenol de systolische en diastolische bloeddruk met gemiddeld 7,2 en 1,8 mm Hg.(19,42,43) Ook beschermt pycnogenol de bloedvaten tegen oxidatieve beschadiging, onafhankelijk van het effect op de bloeddruk.(45) In een placebogecontroleerde klinische studie hadden proefpersonen die nifedipine (een calciumantagonist) tegen hypertensie gebruikten, baat bij aanvullende suppletie met pycnogenol (100 mg/dag gedurende 12 weken).(19) Ze konden de dosis nifedipine verlagen en bijna 60% van de proefpersonen had nog maar de helft van de oorspronkelijke dosis nifedipine nodig. De endotheelfunctie was significant verbeterd, met daling van (vaatvernauwende) endotheline-1 en stijging van (vaatverwijdende) NO en prostacycline. Reguliere bloeddrukverlagers zoals calciumantagonisten en ACE-remmers kunnen oedeem veroorzaken. Een Italiaanse klinische studie toonde aan dat pycnogenol (3x50 mg/dag) oedeem van de enkel/voet door gebruik van deze medicijnen zeer effectief onder controle brengt.(22) Pycnogenol beschermt de nieren bij hypertensie en zorgt voor een betere weefselperfusie.(4,44,46) De helft van 55 proefpersonen met hypertensie en de eerste tekenen van achteruitgang van de nierfunctie (stijging serumcreatininespiegel, microalbuminurie) nam gedurende 6 maanden alleen de ACE-remmer ramipril (10 mg/dag) in, de andere helft nam er ook pycnogenol bij (150 mg/dag).(44) De combinatie van pycnogenol en ramipril zorgde voor een aanmerkelijk grotere daling van albumineverlies met de urine dan ramipril alleen; ook daalden de creatinine en CRP-spiegels in bloed sterker en trad meer verbetering op van de doorbloeding van de niercortex. Ramipril verlaagde de systolische en diastolische bloeddruk; aanvullende suppletie met pycnogenol verlaagde de diastolische bloeddruk verder.

Bescherming tegen atherosclerose en kransvatziekte

Pycnogenol beschermt de bloedvaten en draagt bij aan de preventie van atherosclerose door het tegengaan van oxidatieve stress en het verbeteren van endotheelafhankelijke vaatverwijding.(3) Het vermogen van pycnogenol om NF-kB activering te remmen, evenals de expressie van VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), ICAM- 1 (intercellular adhesion molecule-1), ADRP (adipose differentiation-related protein) en ontstekingsbevorderende cytokines, suggereert dat pycnogenol atherosclerose tegengaat.(3,47) Er zijn aanwijzingen dat pycnogenol een gunstige invloed heeft op de bloedlipiden (verlaging LDL-cholesterol, stijging HDL-cholesterol), maar een systematische review en meta-analyse concludeert dat het bewijs daarvoor vooralsnog onvoldoende is.(48-50) Bij 23 patiënten met kransvatziekte is in een placebogecontroleerde kruisproef vastgesteld, dat pycnogenol (200 mg/dag gedurende 8 weken) zorgt voor significante verbetering van endotheelafhankelijke vaatverwijding, mede door afname van oxidatieve stress.(51) Verbetering van de endotheelfunctie remt progressie van atherosclerose en de overgang van stabiele naar instabiele kransvatziekte. Bij proefpersonen met (asymptomatische) arteriële plaques in de hals- of dijslagader zorgde

pycnogenolsuppletie (100 mg/ dag) voor significante remming van atherosclerose en van progressie naar klinische (symptomatische) atherosclerose, met name in combinatie met een gotu kolaextract (*Centella asiatica*).⁽⁵²⁾

Hartfalen

Bij patiënten (54-68 jaar) met (stabiel) hartfalen (New York Heart Association functionele klasse II/III) is in een 12 weken durende studie gekeken naar de effecten van aanvullende behandeling met pycnogenol (105 mg/dag) en co-enzym Q10 (350 mg/dag) op functionele parameters zoals ejectiefractie (spierkracht van het hart), uithoudingsvermogen en distaal oedeem.⁽⁵³⁾ Resultaat van suppletie was significante daling van de systolische en diastolische bloeddruk, hartritme en ademhalingsnelheid, stijging van de ejectiefractie (percentage dat uitdrukt hoeveel bloed er bij het samentrekken van de hartspier uit de linker- of de rechterkamer wordt geperst) met 22,4% (tegenover 4% in de controlegroep), toename van de loopafstand op een loopband met een factor 3,3 en significante afname van distaal oedeem. De conclusie van de studie is dat suppletie met pycnogenol en co-enzym Q10 een zinvolle aanvullende behandeling is voor patiënten met hartfalen.⁽⁵³⁾

Metabool syndroom en diabetes

. Metabool syndroom: pycnogenol (150 mg/dag) beïnvloedt verschillende (ongunstige) aspecten van metabool syndroom (een complex van met elkaar samenhangende risicofactoren voor diabetes type 2 en hart- en vaatziekten): een te grote tailleomtrek, hypertensie, chronische laaggradige ontsteking, oxidatieve stress, endotheeldisfunctie, atherosclerose, een verhoogde nuchtere bloedglucosespiegel, verhoogde trombosekansen en microalbuminurie (afname nierfunctie).^(4,54) Er zijn aanwijzingen dat pycnogenol helpt bij het afvallen door het stimuleren van de vetafbraak en remmen van de vetaanmaak.⁽⁵⁵⁾

. Diabetes type 2: bij diabetici verlaagt pycnogenol de nuchtere en postprandiale bloedglucosespiegel op dosisafhankelijke wijze.^(4,42,46) Pycnogenol verbetert de glycemische controle (daling HbA1c) en endotheelfunctie en helpt bij de preventie van diabetescomplicaties.^(1,46) Pycnogenol (50-200 mg/dag) kan in combinatie met reguliere orale antidiabetica worden gebruikt.

. Diabetische microangiopathie: pycnogenol (150 mg/dag) beschermt tegen (progressie van) diabetische microangiopathie. (1) Pycnogenol verkleint de kans op retinale bloedingen bij retinopathie (door diabetes type 1 of 2) en in 5 klinische studies met meer dan 1200 diabetici is aangetoond dat pycnogenol de progressie van retinopathie significant remt.⁽⁵⁶⁾ Ook zijn er aanwijzingen dat pycnogenol diabetische nefropathie tegengaat.⁽⁵⁷⁾

. Diabetische dermopathie: door ontstekingsremming en verbetering van de microcirculatie door pycnogenol neemt de kans op slecht genezende wondjes en zweren af en verbetert de genezing van bestaande diabetische ulcera.⁽²²⁾ Het strooien van pycnogenolpoeder direct op diabetische ulcera vergroot de kans op volledige genezing na 6 weken van 61% (standaardbehandeling) naar 84% (standaardbeh. + lokaal 100 mg pycnogenol per dag) of 89% (standaardbeh. + lokaal 100 mg pycnogenol per dag + oraal 150 mg pycnogenol per dag).⁽⁵⁸⁾

. Trombosepreventie: diabetes vergroot de kans op trombose. Pycnogenol verbetert de glycemische controle en remt de (verhoogde) tromboxaanproductie en draagt bij aan de preventie van trombose en embolie.

Osteoarthritis

Drie placebogecontroleerde klinische studies van goede kwaliteit hebben aangetoond dat pycnogenol (100-150 mg/ dag) helpt tegen osteoarthritis; gewrichtspijn daalde met 40-55% en gewrichtsstijfheid met 35-53%, terwijl de mobiliteit verbeterde met 22-56%.^(18,59,60) De grootste dubbelblinde, placebogecontroleerde studie betreft 156 mannen en vrouwen (gemiddeld 48 jaar) met osteoarthritis

die gedurende 3 maanden dagelijks 100 mg pycnogenol innamen.(59) Suppletie met pycnogenol leidde tot significante daling van de WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) score met 56% tegenover 9,6% in de placebogroep. WOMAC is een gevalideerd meetinstrument bij osteoarthritis van heup of knie, dat het ziektebeloop, de invloed van de ziekte op het dagelijkse leven en het effect van behandeling monitort. Pycnogenol zorgde onder meer voor afname van pijn (-55%), stijfheid (-53%) en bewegingsbeperking en toename van mobiliteit, sociale activiteiten en emotioneel welbevinden. Daarnaast nam de pijnvrije loopafstand in de pycnogenolgroep significant toe van 68 naar 198 meter (68 naar 88 meter in de placebogroep) en nam het gebruik van NSAID's af met 58% (1% in de placebogroep). Oedeem in de voeten, aanwezig bij ruim driekwart van de deelnemers en mede veroorzaakt door gebrek aan lichaamsbeweging, was afgenomen bij 79% van de deelnemers in de pycnogenolgroep, tegenover 1% in de controlegroep. Pycnogenol-suppletie zorgde voor lagere behandelkosten en minder bijwerkingen van medicijngebruik doordat de behoefte aan reguliere medicijnen sterk daalde.(59) Bij osteoarthritis remt pycnogenol het ontstekingsproces vermoedelijk door remming van activering van de pro-inflammatoire 'masterswitch' NF-kB (nuclear factor kappa B) in immuuncellen.(10) Mede daardoor produceren immuuncellen minder MMP (metalloproteases), enzymen die het kraakbeen afbreken. Tevens verlaagt pycnogenol de activiteit van het enzym COX-2, dat door de productie van prostaglandine E2 bijdraagt aan gewrichtspijn en kraakbeenafbraak.(11) Daarnaast stimuleert pycnogenol de aanmaak van collageen en hyaluronzuur, bestanddelen van kraakbeen en gewrichtssmeer.(104)

Jicht

Acute gewrichtsontsteking bij jicht (arthritis urica) is het gevolg van de neerslag van natriumuraatkristallen in de gewrichten. De natriumuraatkristallen veroorzaken een ontstekingsreactie door verhoging van de expressie van COX-2 (cyclo-oxygenase-2), IL-8 (interleukine-8) en iNOS (inducible nitric oxide synthase) in chondrocyten en COX-2 en IL-8 in synoviale fibroblasten. In een in-vitro studie remde pycnogenol opregulatie van COX-2 en IL-8 in chondrocyten en synoviale fibroblasten en iNOS in chondrocyten (met daling van stikstofoxideproductie).(61) Ook remde pycnogenol het ontstekingsproces door remming van activering van NF-kB door natriumuraatkristallen in de gewrichtscellen. In een diervoorbeeld voor jicht zorgde pycnogenol eveneens voor remming van het ontstekingsproces (afname ontstekingsinfiltraat en expressie COX-2 en iNOS) in synovia en gewrichtskraakbeen.(61) De studieresultaten suggereren dat pycnogenol kan helpen bij jicht.

Sport

Italiaanse wetenschappers hebben onderzocht of pycnogenol de lichamelijke conditie bij gezonde volwassenen kan verbeteren, vastgesteld met de APFT (Army Physical Fitness Test).(62) De helft van 147 mannen en vrouwen nam gedurende 8 weken 100 mg pycnogenol per dag in en allen volgden een trainingsprogramma. Na 8 weken presteerde de pycnogenolgroep significant beter dan de controlegroep (11% sneller op een hardlooppafstand van circa 3,3 km, 12% meer push-ups en 23% meer sit-ups); tevens was er sprake van sterkere daling van oxidatieve stress door training. In een tweede studie werd gekeken in welke mate semiprofessionele (mannelijke) atleten, die trainden voor een triathlon, profijt hadden van pycnogenol-suppletie (150 mg/dag gedurende 4 weken). Vergeleken met de controlegroep (22 personen) presteerde de pycnogenolgroep (32 personen) na 4 weken trainen significant beter bij het zwemmen, fietsen en hardlopen. De totale tijd van de triathlon was 89 minuten en 44 seconden in de pycnogenolgroep tegenover 96 minuten en 5 seconden in de controlegroep. De pycnogenolgroep was gemiddeld 10,8 minuten sneller geworden, de controlegroep 4,6 minuten. Degenen die pycnogenol hadden gebruikt, hadden beduidend minder last van krampen en pijn tijdens en na het hardlopen. Ook herstelden ze zich beter na de triathlon, waren ze minder moe en was de mate van oxidatieve stress (vrije radicalen in plasma) tijdens en na de triathlon aanmerkelijk lager.(62) De 2 deelstudies suggereren dat pycnogenol (100-150 mg/dag), in combinatie met de juiste voeding en training, de lichamelijke conditie significant verbetert, zowel bij amateurs als bij semiprofessionele atleten.

Spierkramp en spierpijn

In een klinische studie is aangetoond dat pycnogenol (200 mg/dag gedurende 4 weken) de kans op spierkramp en spierpijn tijdens rust of inspanning significant verlaagt bij gezonde recreatieve sporters (die vaak last hebben van kramp), proefpersonen met chronische veneuze insufficiëntie (CVI) en atleten die vaak spierkramp hebben door (te) intensieve training.(23,63) Het aantal krampaanvallen daalde bij de eerste groep van 4,8 naar 1,3 per week; bij patiënten met CVI van 6,3 naar 2,6 per week en bij atleten van 8,6 naar 2,4 per week. Bij proefpersonen met diabetische microangiopathie of etalagebenen (claudicatio intermittens) was eveneens sprake van significante afname van kramp en spierpijn door suppletie met pycnogenol (200 mg/dag).(63)

Astma

Pycnogenol is geschikt voor de aanvullende behandeling van astma bij volwassenen en kinderen.(1,3,12,13,64) Door remming van het enzym 5-lipoxygenase verlaagt pycnogenol de synthese van leukotriënen, ontstekingsmediatoren die een belangrijke rol spelen in het ziekteproces. Ook gaat pycnogenol dosisafhankelijk degranulatie van mestcellen tegen.(15) Pycnogenol remt zwelling en ontsteking en verlaagt de expressie van pro-inflammatoire mediators. Een klinische studie uit 2011 laat zien dat pycnogenol suppletie allergische astma verlicht en de medicijnbehoefte verlaagt. (64) Ongeveer 40 volwassenen met stabiele astma namen 's ochtends en 's avonds 50 mg pycnogenol in gedurende 6 maanden. Bij 55% van hen leidde dit tot significante verbetering van astma (afname gebruik inhalatiecorticosteroiden), vergeleken met 6% in de controlegroep. In de pycnogenolgroep was er niemand bij wie de toestand verslechterde en daardoor meer puffjes nodig had, terwijl dit wel het geval was bij 19% van de controles. Deelnemers in de pycnogenolgroep sliepen beter door, hadden minder dagen met een PEF < 80% (expiratoire piekflow, de maximale volumestroom tijdens een zo krachtig mogelijk uitgevoerde uitademing na een maximale diepe inademing) of een astmascore >1, gebruikten minder medicijnen en bezochten de huisarts en specialist minder frequent. De ernst van astmasymptomen zoals (droge) hoest, piepend ademen en kortademigheid nam significant af, terwijl de IgE-titer met 15,2% daalde (deze steeg met 13,4% in de controlegroep). In een andere studie met 60 kinderen (6-18 jaar) met astma leidde pycnogenol suppletie (2,2 mg/kg/dag) tot significante verbetering van astmaklachten en longfunctie, afname van medicijngebruik en daling van het leukotriëengehalte in urine.(12) In een placebogecontroleerde kruisproef met 22 astmapatiënten (18-50 jaar) had vrijwel iedereen baat bij pycnogenol suppletie (2 mg/kg/dag tot een maximum van 200 mg/ dag). Het gebruik van pycnogenol leidde tot significante daling van de serumspiegel van leukotriënen vergeleken met placebo.(13)

Hooikoorts

Pycnogenol kan helpen tegen hooikoorts als al geruime tijd voor blootstelling aan het allergeen wordt gestart met suppletie. In 2008 startten 19 mensen met hooikoorts (berkenpollenallergie) 3 weken voorafgaande aan het pollenseizoen met het innemen van pycnogenol ('s ochtends 50 mg en 's avonds 50 mg).(65) Ondanks afname van hooikoortsklachten waren de verbeteringen niet-significant vergeleken met placebo. Het daarop volgende jaar gebruikten 39 proefpersonen opnieuw pycnogenol, maar al vanaf 5-8 weken voorafgaande aan het pollenseizoen. Het resultaat was veel beter, met lagere scores voor oog- (-35%) en neusklachten (-20,5%) vergeleken met placebo. In de pycnogenolgroep steeg tijdens het pollenseizoen de specifieke IgE-spiegel minder sterk dan in de placebogroep (19,4% tegenover 31,9%) en daalde het medicijngebruik. De beste resultaten met pycnogenol werden gezien bij degenen die al 7 tot 8 weken voor het allergieseizoen begonnen met pycnogenol suppletie.

Systemische lupus erythematosus

In een placebogecontroleerde pilotstudie is de werkzaamheid van pycnogenol bij 11 patiënten met de auto-immuunziekte SLE getest.(66) Suppletie met pycnogenol (120 mg/dag gedurende een maand, daarna 60 mg/dag gedurende een maand) leidde tot significante daling van oxidatieve stress, afname van activering en apoptose van T-lymfocyten (kenmerkend voor SLE), daling van erythrocyten bezinkingssnelheid (een niet-specifieke ontstekingsmarker) en de serum anti-dsDNA titer (IgG

antistoffen tegen dubbelstrengs DNA, een belangrijke immunologische biomarker voor SLE). Bovendien daalde de ziekteactiviteit significant, gemeten met SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). De resultaten suggereren dat pycnogenol door antioxidatieve, ontstekingsremmende en immunomodulerende effecten kan bijdragen aan de behandeling van SLE.(66)

Dysmenorroe

Pycnogenolsuppletie (60 of 100 mg/dag), eventueel gecombineerd met een laag gedoseerde anticonceptiepil, vermindert significant ernstige menstruatiepijn en lage rugpijn en verlaagt de behoefte aan pijnstillers bij vrouwen met dysmenorroe. (67-69) Dit komt vermoedelijk door verlaging van oxidatieve stress, remming van NF-kB activering en verlaging van pro-inflammatoire prostaglandines (PGE2, PGF2 α), die een belangrijke rol spelen bij dysmenorroe. Organische zuren in pycnogenol, zoals ferulazuur en koffiezuur, hebben mogelijk een krampstillende werking.

Endometriose

In een klinische studie is het effect van pycnogenol (60 mg/dag gedurende 48 weken) bij endometriose vergeleken met leuproreline.(70) Uit de significante resultaten (pijnreductie, afname endometriomen, geen negatieve invloed op de oestrogeenspiegel in tegenstelling tot leuproreline) kan worden geconcludeerd dat pycnogenol een geschikt alternatief is voor leuproreline. In een tweede klinische studie is aangetoond dat pycnogenol (100 mg/dag gedurende 3 maanden) vermoedelijk een synergetisch effect heeft tegen endometriose-gerelateerde pijn in combinatie met de anticonceptiepil.(69,71) In een klinische studie is het effect van pycnogenol (60 mg/dag gedurende 48 weken) bij endometriose vergeleken met leuproreline.(70) Uit de significante resultaten (pijnreductie, afname endometriomen, geen negatieve invloed op de oestrogeenspiegel in tegenstelling tot leuproreline) kan worden geconcludeerd dat pycnogenol een geschikt alternatief is voor leuproreline. In een tweede klinische studie is aangetoond dat pycnogenol (100 mg/dag gedurende 3 maanden) vermoedelijk een synergetisch effect heeft tegen endometriose-gerelateerde pijn in combinatie met de anticonceptiepil.(69,71)

Overgangsklachten

In een placebogecontroleerde Taiwanese studie gebruikten 200 perimenopauzale vrouwen (45-55 jaar) pycnogenol (200 mg/dag) als alternatief voor hormonale suppletie therapie.(72) Klachten zoals opvliegers, nachtzweeten, gebrek aan libido, menstruatieklachten, concentratieproblemen, slapeloosheid, depressie, angst, stemmingswisselingen en onzekerheid waren na een maand significant afgenomen, vergeleken met placebo. Na 6 maanden waren frequentie en ernst van overgangsklachten zeer sterk gedaald. Daarnaast verbeterden de antioxidantstatus en de LDL/HDL-ratio in het bloed.(72) Twee andere studies lieten ook significante resultaten zien met een lagere dosis pycnogenol (60 of 100 mg/dag gedurende resp. 9 en 8 weken).(73,74) Pycnogenol was daarbij zeer effectief tegen opvliegers, pijnklachten, spijsverterings- en slaapproblemen.

Pijn tijdens zwangerschap

Pycnogenol gaat pijn tegen die is geassocieerd met de zwangerschap. Vrouwen die in het derde trimester van de zwangerschap pijnklachten hadden (lage rugpijn, pijn in heupen, bekkenpijn, pijn door spataderen, kuitkramp) slikten het laatste deel van de zwangerschap dagelijks 30 mg pycnogenol. Dit leidde tot significante afname van pijnklachten vanaf de tweede week van pycnogenolinname, vergeleken met de controlegroep.(75) Het gebruik van pycnogenol had geen ongewenste neveneffecten.

Impotentie en verminderde vruchtbaarheid

Pycnogenol, in combinatie met arginine (en asparaginezuur), helpt tegen impotentie. Dit blijkt uit placebogecontroleerd onderzoek met Japanse mannen met een milde tot matige erectiestoornis, die

gedurende 8 weken een supplement met 60 mg pycnogenol, 690 mg arginine en 552 mg asparaginezuur innamen.(76) Tevens zorgde het supplement voor verlaging van de bloeddruk. In een andere studie was suppletie met arginine (1,7 gram/dag) en pycnogenol (3x40 mg/dag) effectief tegen impotentie bij 92,5% van de proefpersonen. (77) Arginine met pycnogenol in een lagere dosis (2x40 mg/dag) hielp bij 80% van de mannen, terwijl suppletie met alleen arginine (de precursor van stikstofmonoxide) hielp bij 5% van de mannen. Bij mannen met impotentie en subfertiliteit leidde suppletie met arginine (1,7 gram/dag) en pycnogenol (80 mg/dag) gedurende een jaar ook tot significante verbetering van de spermakwaliteit; bij 42% van de paren resulteerde dit in een zwangerschap.(77) Een andere studie laat eveneens zien dat pycnogenol (200 mg/dag) de spermakwaliteit significant verbetert.(78)

ADHD bij kinderen

Eenenzestig kinderen met ADHD namen gedurende 4 weken pycnogenol in (1 mg/ kg/dag) of placebo.(79) Pycnogenol suppletie resulteerde in significante afname van hyperactiviteit en verbetering van aandacht, visuele-motorische coördinatie en concentratie. In de placebogroep werden geen verbeteringen waargenomen. In de pycnogenolgroep was de renale uitscheiding van catecholamines (adrenaline, noradrenaline, dopamine) afgenomen, wat suggereert dat pycnogenol de synthese of stofwisseling van catecholamines beïnvloedt. Het vermoeden bestaat dat bij kinderen met ADHD sprake is van overactiviteit van het (nor)adrenerge systeem en dat pycnogenol dit systeem bijstuurt en daarnaast zorgt voor verlaging van oxidatieve stress.(80,81) Ook is het mogelijk dat pycnogenol de doorbloeding van bepaalde hersengebieden verbetert.(82) Al eerder werden positieve resultaten met pycnogenol gezien en een Japanse studie vermeldde een succespercentage van 70% na behandeling van 40 kinderen met ADHD met pycnogenol.(79) Pycnogenol lijkt geen effect te hebben bij volwassenen met ADHD.(1)

Verkoudheid

Pycnogenol (2x50 mg/dag) zorgt voor afname van verkoudheidsklachten en versnelt het herstel, vooral in combinatie met zink (2x15 mg/dag) en vitamine C (2x100 mg/dag).(83) Vergeleken met de placebogroep namen ernst van de klachten, ziekte duur en verloren werktijd door het gebruik van pycnogenol af, terwijl de kans op verergering en langer aanhouden van de klachten en het gebruik van nietreceptplichtige medicijnen significant afnamen.

Jetlag

Pycnogenol (150 mg/dag vanaf 2 dagen voor de vlucht, gedurende 7 dagen) gaat symptomen van jetlag tegen. In pilotonderzoek was de totaalscore van symptomen (waaronder verandering van het korte termijngeheugen, slechte concentratie, slaapproblemen, hoofdpijn, oedeem en zwelling in de benen, vermoeidheid) in de pycnogenolgroep significant lager dan in de controlegroep. De gemiddelde duur van een jetlag symptoom was ook veel korter (18,2 uur tegenover 39,3 uur). Op basis van een CT-scan van de hersenen, die binnen 28 uur na afloop van de vliegreis werd gemaakt, kon tevens worden geconcludeerd dat pycnogenol significant beschermt tegen (minimaal) hersenoedeem.(84) Mensen met hypertensie scoorden hoger op jetlag symptomen en hersenoedeem en zijn nog meer gebaat bij pycnogenol suppletie dan degenen met een normale bloeddruk.

Cognitie en stemming

Pycnogenol kan de cognitieve functies bij gezonde (jong)volwassenen verbeteren. Dit is de conclusie van een 8 weken durende studie, waarbij 53 studenten (18-27 jaar) pycnogenol innamen.(85) Vergeleken met de controlegroep verbeterden de scores van stemming, het vermogen om lang geconcentreerd te blijven, plannen en organiseren, en geheugen significant. Ook presteerde de pycnogenolgroep significant beter bij een tentamen (gemiddeld hoger cijfer, kleiner percentage dat niet slaagde voor het tentamen). In een tweede studie met een duur van 12 weken slikten 60 proefpersonen (35- 55 jaar) dagelijks 150 mg pycnogenol.(86) Zowel de pycnogenolgroep als de controlegroep onderwierp zich aan een gezondheidsregime (onder meer minimaal 8 uur slapen per

nacht, vroeg naar bed, geregeld eten, minder zout en suiker eten, minimaal 20 minuten lichaamsbeweging per dag) om de cognitieve prestatie te verbeteren en oxidatieve stress te verminderen. Bij alle deelnemers was bij aanvang van de studie sprake van oxidatieve stress (verhoogde plasmaspiegel van vrije radicalen) zonder verdere klachten. De pycnogenolgroep scoorde na 12 weken beter op stemming (angst, tevredenheid) en cognitieve testen (waaronder aandacht, geheugen, plannen en organiseren en mentale prestatie) en presteerde beter op het werk. Tevens daalde oxidatieve stress significant met gemiddeld 30,4%, terwijl deze in de controlegroep gelijk bleef. Bij een groep gezonde ouderen (60-85 jaar) zorgde pycnogenol-suppletie (150 mg/dag gedurende 3 maanden) vergeleken met placebo voor significante verbetering van het werkgeheugen en afname van oxidatieve stress (lipidenperoxidatie).(87) Met het ouder worden zijn met name de hersenen gevoelig voor oxidatieve beschadiging.

Tinnitus, ziekte van Ménière

In een klinische studie leidde aanvullende behandeling met pycnogenol (150 mg/ dag gedurende 6 maanden) bij 55 mensen met de ziekte van Ménière en verminderde doorbloeding van het slakkenhuis (cochlea), na 6 maanden tot significant meer verbetering dan de standaardbehandeling alleen (52 controles).(88) Bij de ziekte van Ménière is sprake van een niet goed werkend binnenoor met klachten van slechthorendheid, duizeligheid, druk in het oor, tinnitus (oorsuizen) en een onzekere loop. Pycnogenol-suppletie leidde tot significante verbetering van deze klachten; ook was het ziekteverzuim lager dan in de controlegroep. Na 3 maanden was 87,3% van de pycnogenolgroep klachtenvrij, tegenover 34,6% van de controlegroep. De doorbloeding van de cochlea was significant verbeterd door pycnogenolgebruik.

Huidproblemen

. Zonnebrand: in een humane studie is aangetoond dat orale inname van pycnogenol (1,1-1,7 mg/kg/dag) een ontstekingsremmende werking heeft en de huid significant beschermt tegen UV-geïnduceerd erytheem (zonnebrand).(89) Pycnogenol remt UV-geïnduceerde NF-kB activering (en daarmee de ontstekingsreactie) op dosisafhankelijke wijze.(103)

. Huidveroudering: orale inname van pycnogenol helpt huidveroudering tegen te gaan. Twintig postmenopauzale vrouwen namen 12 weken lang dagelijks 50 mg pycnogenol in. Dit resulteerde in significante verbetering van de hydratatie en elasticiteit van de huid, vooral bij de vrouwen met een droge huid. Deze effecten zijn mede het gevolg van verbetering van de weefselperfusie, toename van de synthese van extracellulaire matrixmoleculen zoals hyaluronzuur en collageen en bescherming van deze structuren tegen oxidatieve en enzymatische afbraak.(90)

. Wondheling: op de huid aangebrachte pycnogenol versnelt dosisafhankelijk de wondheling en vermindert littekenvorming.(91)

. Melasma: melasma (of chloasma, zwangerschapsmasker) is hyperpigmentatie van, met name aan de zon blootgestelde, huid van gezicht en hals door een overgevoelig pigmentsysteem. In een 30 dagen durende studie met 30 vrouwen was pycnogenol (75 mg/dag) bij 80% van hen effectief in het verminderen van de donkere pigmentvlekken (significante afname in grootte en kleurintensiteit), vermoedelijk door een betere bescherming tegen UV-straling, afname van oxidatieve stress en remming van excessieve melaninesynthese.(92,93)

. Psoriasis: 47 patiënten met matige tot ernstige psoriasis vulgaris (minimaal 10% van de huid aangedaan) namen 12 weken lang dagelijks 150 mg pycnogenol in. Vergeleken met de controlegroep leidde dit tot significante afname van de uitgebreidheid en ernst van psoriasis, een betere hydratatie van de huid en afname van oxidatieve stress.(94) De deelnemers besteedden minder tijd aan verzorging van de huid; ook nam het gebruik van reguliere medicijnen af en daalden de kosten met 32% in vergelijking tot de standaardbehandeling.

Aambeien: 150 mg/dag Algemeen: 1-2 mg/kg/dag ADHD: 1 mg/kg/dag Astma: 2 mg/kg/dag Atherosclerose: 100 mg/dag Chronische veneuze insufficiëntie: 150-350 mg/dag Cognitie: 150 mg/dag Diabetes mellitus: 100-200 mg/dag Dysmenorroe: 50-100 mg/dag Endometriose: 50-100 mg/dag Erectiestoornis/impotentie: 100-150 mg/dag Hartfalen: 100-150 mg/dag	Hooikoorts: 2 mg/kg/dag of 100 mg/dag Huidveroudering: 50 mg/dag Hypertensie: 100-200 mg/dag Jetlag: 150 mg/dag Jicht: 100-150 mg/dag Kransvatziekte: 100-200 mg/dag Melasma: 50-100 mg/dag Menopauze: 50-200 mg/dag Metabool syndroom: 150 mg/dag Spierkrampen: 200 mg/dag Osteoartritis: 100-150 mg/dag Psoriasis: 150 mg/dag Retinopathie: 50-150 mg/dag	SLE: 50-150 mg/dag Spataderen: 100-150 mg/dag Sport: 100-150 mg/dag Tinnitus, ziekte van Ménière: 150 mg/dag Trombosepreventie: 50-200 mg/dag Veneuze ulcera: 150 mg/dag Verkoudheid: 100 mg/dag Vruchtbaarheid verlaagd (mannen): 100 mg/dag Zonnebrand preventie: 100 mg/dag Zwangerschap, pijn: 50 mg/dag (niet eerste trimester)
--	--	---

Tabel 1. Aanbevolen dosering pycnogenol per aandoening

Suppletie en veiligheid

Pycnogenol is één van de best onderzochte voedingssupplementen en is uitvoerig toxicologisch getest. Deze testen hebben aangetoond dat pycnogenol volkomen veilig is, zelfs als pycnogenol in hoge doseringen gedurende langere tijd wordt ingenomen. Er zijn geen bijwerkingen bekend uit klinische studies, afgezien van incidentele meldingen van milde bijwerkingen die ook bij het gebruik van een placebo worden gezien zoals duizeligheid, hoofdpijn en misselijkheid. Pycnogenol gaat niet gepaard met een verhoogde bloedingsneiging en heeft geen invloed op de INR (International Normalized Ratio).(95) Er zijn geen contra-indicaties bekend voor pycnogenol.

Voorzichtigheidshalve wordt aan vrouwen aangeraden de eerste drie maanden van de zwangerschap geen pycnogenol te gebruiken. Vanwege het ontbreken van veiligheidsgegevens is het ook beter dat kinderen onder 6 jaar geen pycnogenol innemen. Het advies is om pycnogenol bij de maaltijd in te nemen vanwege de iets adstringerende smaak, en de dosis verdeeld over de dag in te nemen. Het beste is pycnogenol niet te laat op de dag in te nemen; sommige mensen kunnen dan moeite hebben met inslapen.

Interacties

. Pycnogenol (lokaal) gaat orale mucositis door chemotherapie bij kinderen tegen, vooral in combinatie met vitamine E.(96)

. In-vitro onderzoek suggereert dat pycnogenol beschermt tegen periodontitis door oxidatieve stress als gevolg van roken.(97)

. Pycnogenol kan bijwerkingen van radiotherapie en chemotherapie verminderen.(98)

. Pycnogenol beschermt mogelijk tegen toxiciteit van cisplatine (dierstudies).(99,100)

. Aangebracht op de huid beschermt pycnogenol tegen dermatotoxiciteit van hexavalent chroom (dierstudie).(101)

Referenties

1. D'Andrea G. Pycnogenol: A blend of procyanidins with multifaceted therapeutic applications? Fitoterapia 2010;81:724-736.

2. Grimm T et al. Antioxidant activity and inhibition of matrix metalloproteinases by metabolites of maritime pine bark extract (pycnogenol). *Free Radic Biol Med*. 2004;36(6):811-22.
3. Maimoona A et al. A review on biological, nutraceutical and clinical aspects of French maritime pine bark extract. *J Ethnopharmacol*. 2011;133:261-277.
4. Gulati OP. Pycnogenol in metabolic syndrome and related disorders. *Phytother Res*. 2015 May 1.
5. Sehirli AO et al. Protective effects of pycnogenol against ischemia reperfusion-induced oxidative renal injury in rats. *Renal Failure* 2009;31:690-697.
6. Ahn TH et al. Ameliorative effects of pycnogenol on carbon tetrachloride-induced hepatic oxidative damage in rats. *Phytother Res*. 2007;21(11):1015-9.
7. Mei L et al. Hepatoprotective effects of pycnogenol in a rat model of non-alcoholic steatohepatitis. *Phytother Res*. 2012;26(10):1572-4.
8. Belcaro G et al. A controlled study shows daily intake of 50 mg of French pine bark extract (Pycnogenol®) lowers plasma reactive oxygen metabolites in healthy smokers. *Minerva Med*. 2013;104(4):439-46.
9. Kolářček M et al. Effect of natural polyphenols (Pycnogenol) on oxidative stress markers in children suffering from Crohn's disease - a pilot study. *Free Radic Res*. 2013;47(8):624-34.
10. Grimm T et al. Inhibition of NF-kB activation and MMP-9 secretion by plasma of human volunteers after ingestion of maritime pine bark extract (Pycnogenol®). *J Inflamm*. 2006;3:1-15.
11. Schäfer A et al. Inhibition of COX-1 and COX-2 activity by plasma of human volunteers after ingestion of French maritime pine bark extract (Pycnogenol). *Biomed Pharmacother*. 2006;60(1):5-9.
12. Lau BH et al. Pycnogenol as an adjunct in the management of childhood asthma. *J Asthma* 2004;41:825-32.
13. Hosseini S et al. Pycnogenol in the management of asthma. *J Med Food* 2001;4:201-9.
14. Choi YH et al. Pycnogenol inhibits immunoglobulin E-mediated allergic response in mast cells. *Phytother Res*. 2009;23(12):1691-5.
15. Sharma SC et al. Pycnogenol inhibits the release of histamine from mast cells. *Phytother Res*. 2003;17:66-69.
16. Liu FJ et al. Pycnogenol enhances immune and haemopoietic functions in senescence-accelerated mice. *Cell Mol Life Sci*. 1998;54(10):1168-72.
17. Nishioka K et al. Pycnogenol, French maritime pine bark extract, augments endothelium-dependent vasodilation in humans. *Hypertens Res*. 2007;30(9):775-80.
18. Cisar P et al. Effect of pine bark extract (Pycnogenol) on symptoms of knee osteoarthritis. *Phytother Res*. 2008;22(8):1087-92.
19. Liu X et al. Pycnogenol, French maritime pine bark extract, improves endothelial function of hypertensive patients. *Life Sciences* 2004;74:855-862.
20. Rezzani R et al. Effects of melatonin and Pycnogenol on small artery structure and function in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 2010;55(6):1373-80.
21. Rohdewald P. A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol®), a herbal medication with a diverse pharmacology. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40:158-168.
22. Belcaro G et al. Control of edema in hypertensive subjects treated with calcium antagonist (nifedipine) or angiotensin converting enzyme inhibitors with pycnogenol. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006;12(4):440-444.
23. Gulati OP. Pycnogenol in chronic venous insufficiency and related venous disorders. *Phytother Res*. 2014;28:348-362.
24. Kohama T. Clinical applications of Pycnogenol in Japan. *Prog Med*. 2004;24:1503-10.
25. Schafer A et al. Oligomeric procyanidins of French maritime pine bark extract (Pycnogenol) effectively inhibit alpha-glucosidase. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(1):41-46.
26. Rohdewald P et al. In vitro inhibition of *Helicobacter pylori* growth and adherence to gastric mucosal cells by pycnogenol. *Phytother Res*. 2008;22:685-688.
27. Torras MA et al. Antimicrobial activity of Pycnogenol. *Phytother Res*. 2005;19(7):647-8.
28. Ezzikouri S et al. Inhibitory effects of Pycnogenol on hepatitis C virus replication. *Antiviral Res*. 2015;113:93-102.

29. Kimbrough C et al. Pycnogenol chewing gum minimizes gingival bleeding and plaque formation. *Phytomedicine* 2002;9:410-413.
30. Cesarone MR et al. Comparison of Pycnogenol® and Daflon in treating chronic venous insufficiency: a prospective, controlled study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006;12:205-212.
31. Belcaro G et al. Improvements of venous tone with pycnogenol in chronic venous insufficiency: an ex vivo study on venous segments. *Int J Angiol* 2014;23:47-52.
32. Cesarone MR et al. Rapid relief of signs/symptoms in chronic venous microangiopathy with pycnogenol: a prospective, controlled study. *Angiology* 2006;57(5):569-576.
33. Errichi BM et al. Prevention of post thrombotic syndrome with pycnogenol in a twelve month study. *Panminerva Med.* 2011;53(3 Suppl 1):21-7.
34. Belcaro G, Cesarone MR, Errichi BM, et al. Venous ulcers: microcirculatory improvement and faster healing with local use of Pycnogenol. *Angiology* 2005;56(6):699-705.
35. Belcaro G et al. Postpartum varicose veins: supplementation with pycnogenol or elastic compression- a 12-month follow-up. *Int J Angiol.* 2014;29 may.
36. Belcaro G et al. Pycnogenol in postpartum symptomatic hemorrhoids. *Minerva Ginecol.* 2014;66(1):77-84.
37. Belcaro G et al. Pycnogenol treatment of acute hemorrhoidal episodes. *Phytother Res.* 2010;24(3):438-444.62.
38. Pütter M et al. Inhibition of smoking-induced platelet aggregation by aspirin and pycnogenol. *Thromb Res.* 1999;95:155-161.
39. Araghi-Niknam M et al. Pine bark extract reduces platelet aggregation. *Int Med.* 1999;2(2-3):73-77.
40. Belcaro G et al. Prevention of venous thrombosis in longhaul flights with pycnogenol. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2004;10:373-377.
41. Rodriguez P et al. Recurrence of retinal vein thrombosis with pycnogenol or aspirin supplementation: a registry study. *Panminerva Med.* 2015;57(3):121-5.
42. Zibadi S et al. Reduction of cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes by Pycnogenol supplementation. *Nutr Res.* 2008;28:315-320.
43. Hosseini S et al. A randomized, double blind, placebo controlled, prospective, 16 week crossover study to determine the role of Pycnogenol in modifying blood pressure in mildly hypertensive patients. *Nutr Res.* 2001;21(9):1251-1260.
44. Cesarone MR et al. Kidney flow and function in hypertension: protective effects of pycnogenol in hypertensive participants-a controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2010;15:41-46.
45. Rezzani R et al. Effects of melatonin and pycnogenol on small artery structure and function in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2010;55:1373-1380.
46. Liu X et al. Antidiabetic effect of Pycnogenol, French maritime pine bark extract, in patients with diabetes type II. *Life Sci.* 2004;75:2505-2513.
47. Peng Q et al. Pycnogenol inhibits tumor necrosis factor α - induced nuclear factor kappa B activation and adhesion molecule expression in human vascular endothelial cells. *Cell Mol Life Sci.* 2000;57:834-841.
48. Watson RR. Pycnogenol and cardiovascular health. *Evidence Based Integr Med.* 2003;1:27-32.
49. Sahebkar A. A systematic review and meta-analysis of the effects of pycnogenol on plasma lipids. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014;19(3):244-55.
50. Guerrero L et al. Serum metabolites of proanthocyanidin administered rats decrease lipid synthesis in HepG2 cells. *J Nutr Biochem.* 2013;24(12):2092-9.
51. Enseleit F et al. Effects of Pycnogenol on endothelial function in patients with stable coronary artery disease: a doubleblind, randomized, placebo-controlled, cross-over study. *Eur Heart J.* 2012;33(13):1589-97.
52. Belcaro G et al. Pycnogenol and Centella asiatica in the management of asymptomatic atherosclerosis progression. *Int Angiol.* 2015;34(2):150-7.
53. Belcaro G et al. Investigation of Pycnogenol® in combination with coenzyme Q10 in heart failure patients (NYHA II/III). *Panminerva Med.* 2010;52(2 Suppl 1):21-5.
54. Stuard S et al. Kidney function in metabolic syndrome may be improved with pycnogenol. *Panminerva Med.* 2010;52(S1- 2):27-32.

55. Ho JN et al. Pycnogenol supplementation promotes lipolysis via activation of cAMP-dependent PKA in ob/ob mice and primary-cultured adipocytes. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2014;60(6):429-35.
56. Schönlau F et al. Pycnogenol for diabetic retinopathy. A review. *Int Ophthalmol*. 2002;24:161-171.
57. Kim YJ et al. Pycnogenol modulates apoptosis by suppressing oxidative stress and inflammation in high glucose-treated renal tubular cells. *Food Chem Toxicol*. 2011;49(9):2196-201.
58. Belcaro G et al. Diabetic ulcers: microcirculatory improvement and faster healing with pycnogenol. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006;12(3):318-23.
59. Belcaro G et al. Treatment of osteoarthritis with Pycnogenol. The SVOS (San Valentino Osteoarthritis Study). Evaluation of signs, symptoms, physical performance and vascular aspects. *Phytother Res*. 2008;22(4):518-23.
60. Farid R et al. Pycnogenol supplementation reduces pain and stiffness and improves physical function in adults with knee osteoarthritis. *Nutr Res*. 2007;27:692-697.
61. Peng YJ et al. Pycnogenol attenuates the inflammatory and nitrosative stress on joint inflammation induced by urate crystals. *Free Radic Biol Med*. 2012;52(4):765-74.
62. Vinciguerra G et al. Evaluation of the effects of supplementation with Pycnogenol on fitness in normal subjects with the Army Physical Fitness Test and in performances of athletes in the 100-minute triathlon. *J Sports Med Phys Fitness*. 2013;53(6):644-54.
63. Vinciguerra G et al. Cramps and muscular pain: prevention with pycnogenol in normal subjects, venous patients, athletes, claudicants and in diabetic microangiopathy. *Angiology*. 2006;57:331-9.
64. Belcaro G et al. Pycnogenol improvements in asthma management. *Panminerva Med*. 2011;53(3Suppl1):57-64.
65. Wilson D et al. A randomized, double-blind, placebocontrolled exploratory study to evaluate the potential of pycnogenol for improving allergic rhinitis symptoms. *Phytother Res*. 2010;24(8):1115-9.
66. Stefanescu M et al. Pycnogenol efficacy in the treatment of systemic lupus erythematosus patients. *Phytother Res*. 2001;15:698-704.
67. Suzuki N et al. French maritime pine bark extract significantly lowers the requirement for analgesic medication in dysmenorrhea: a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled study. *J Reprod Med*. 2008;53(5):338-46.
68. Kohama T et al. Analgesic efficacy of French maritime pine bark extract in dysmenorrhea: an open clinical trial. *J Reprod Med*. 2004;49(10):828-32.
69. Maia H Jr et al. The effect of pycnogenol on patients with dysmenorrhea using low-dose oral contraceptives. *Int J Womens Health*. 2014;6:1019-22.
70. Kohama T et al. Effect of French maritime pine bark extract on endometriosis as compared with leuprorelin acetate. *J Reprod Med*. 2007;52(8):703-8.
71. Maia J Jr et al. Combining oral contraceptives with a natural nuclear factor-kappa B inhibitor for the treatment of endometriosis-related pain. *Int J Womens Health*. 2013;6:35-9.
72. Yang HM et al. A randomised, double-blind, placebocontrolled trial on the effect of Pycnogenol on the climacteric syndrome in peri-menopausal women. *Acta Obstet Gynecol*. 2007;86:978-985.
73. Errichi S et al. Supplementation with pycnogenol improves signs and symptoms of menopausal transition. *Panminerva Med*. 2011;53:65-70.
74. Kohama T et al. Effect of low-dose French maritime pine bark extract on climacteric syndrome in 170 perimenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Reprod Med*. 2013;58(1-2):39-46.
75. Kohama T et al. Pycnogenol alleviates pain associated with pregnancy. *Phytother Res*. 2006;20:232-234.
76. Aoki H et al. Clinical assessment of a supplement of Pycnogenol® and L-arginine in Japanese patients with mild to moderate erectile dysfunction. *Phytother Res*. 2012;26(2):204-7.
77. Lamm S et al. Prelox for improvement of erectile function: a review. *Eur Bull Drug Res*. 2003;11:29-37.

78. Roseff SJ. Improvement in sperm quality and function with French maritime pine tree bark extract. *J Reprod Med.* 2002;47:821-824.
79. Trebatická J et al. Treatment of ADHD with French maritime pine bark extract, Pycnogenol. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2006;15(6):329-35.
80. Dvoráková M et al. Urinary catecholamines in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): modulation by a polyphenolic extract from pine bark (pycnogenol). *Nutr Neurosci.* 2007;10(3-4):151-7.
81. Dvoráková M et al. The effect of polyphenolic extract from pine bark, Pycnogenol on the level of glutathione in children suffering from attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Redox Rep.* 2006;11(4):163-72.
82. Rucklidge JJ et al. Nutrient supplementation approaches in the treatment of ADHD. *Expert Rev Neurother.* 2009;9(4):461- 76.
83. Belcaro G et al. Improvement of common cold with Pycnogenol: a winter registry study. *Panminerva Med.* 2014;56(4):301-8.
84. Belcaro G et al. Jet-lag: prevention with Pycnogenol. Preliminary report: evaluation in healthy individuals and in hypertensive patients. *Minerva Cardioangiol.* 2008;56(5 Suppl):3-9.
85. Luzzi R et al. Pycnogenol supplementation improves cognitive function, attention and mental performance in students. *Panminerva Med.* 2011;53(3Suppl1):75-82.
86. Belcaro G et al. Pycnogenol improves cognitive function, attention, mental performance and specific professional skills in healthy professionals aged 35-55. *J Neurosurg Sci.* 2014;58(4):239-48.
87. Ryan J et al. An examination of the effects of antioxidant pycnogenol on cognitive performance, serum lipid profile, endocrinological and oxidative stress biomarkers in an elderly population. *J Psychopharm.* 2008;2:553-562.
88. Luzzi R et al. Improvement in symptoms and cochlear flow with pycnogenol in patients with Meniere's disease and tinnitus. *Minerva Med.* 2014;105:245-54.
89. Saliou C. Solar ultraviolet-induced erythema in human skin and nuclear factor-kappa-B-dependent gene expression in keratinocytes are modulated by a French maritime pine bark extract. *Free Radic Biol Med.* 2001;30:154-160.
90. Marini A et al. Pycnogenol® effects on skin elasticity and hydration coincide with increased gene expressions of collagen type I and hyaluronic acid synthase in women. *Skin Pharmacol Physiol.* 2012;25(2):86-92.
91. Blazsó G et al. Pycnogenol accelerates wound healing and reduces scar formation. *Phytother Res.* 2004;18(7):579-81.
92. Gupta AK et al. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:1048-65.
93. Kim YJ et al. The anti-melanogenic effect of pycnogenol by its anti-oxidative actions. *Food Chem Toxicol.* 2008;46(7):2466-71.
94. Belcaro G et al. Improvement in signs and symptoms in psoriasis patients with Pycnogenol® supplementation. *Panminerva Med.* 2014;56(1):41-8.
95. Oliff H. Scientific and clinical monograph on Pycnogenol. The American Botanical Council: USA; 2009.
96. Khurana H et al. An evaluation of vitamin E and pycnogenol in children suffering from oral mucositis during cancer chemotherapy. *Oral Dis.* 2013;19(5):456-64.
97. Figuero E et al. Oxidant/antioxidant interactions of nicotine, coenzyme Q10, pycnogenol and phytoestrogens in oral periosteal fibroblasts and MG63 osteoblasts. *Steroids* 2006;71:1062-1072.
98. Belcaro G et al. Pycnogenol may alleviate adverse effects in oncologic treatment. *Panminerva Med.* 2008 Sep;50(3):227- 34.
99. Ko JW et al. Protective effects of pine bark extract against cisplatin-induced hepatotoxicity and oxidative stress in rats. *Lab Anim Res* 2014;30(4):174-180.
100. Aydin B et al. The antioxidant and antigenotoxic effects of pycnogenol on rats treated with cisplatin. *Biol Trace Elem Res.* 2011;142(3):638-50.
101. Lee IC et al. Protective effects of pine bark extract on hexavalent chromium-induced dermatotoxicity in rats. *Phytother Res.* 2012;26(10):1534-40.

102. Cesarone MR et al. Prevention of edema in long flights with Pycnogenol. Clin Appl Thromb Hemost. 2005;11(3):289-294.
103. Saliou C et al. Solar ultraviolet-induced erythema in human skin and nuclear factor-kappa-B-dependent gene expression in keratinocytes are modulated by a French maritime pine bark extract. Free Radic Biol Med. 2001;30(2):154-60.
104. Marini A et al. Pycnogenol effects on skin elasticity and hydration coincide with increased gene expressions of collagen type I and hyaluronic acid synthase in women. Skin Pharmacol Physiol. 2012;25(2):86-92.

Copyright (C) Orthokennis <https://www.orthokennis.nl/artikelen/pycnogenol-overzicht-van-ruim-veertig-jaar-wetenschappelijk-onderzoek>