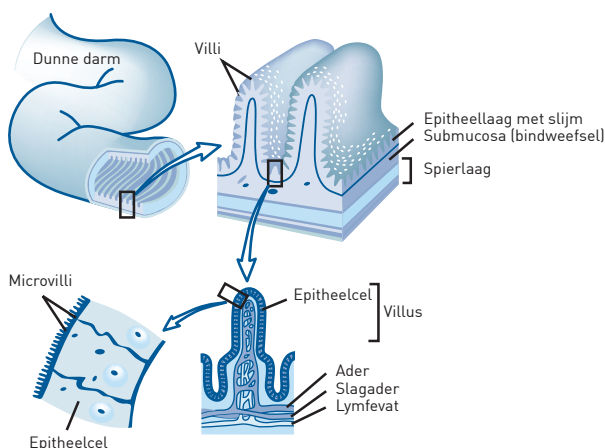


Inleiding op de darmwerking en probiotica

‘Voor een goede weerstand’ is een veelgebruikte motivatie voor het gebruik van voedingssupplementen ⁽¹⁾. Met een goede weerstand bedoelen we het vermogen tot afweer tegen schadelijke invloeden van buitenaf, zoals bacteriën of virussen. Vanzelfsprekend spelen organen die in direct contact staan met de buitenwereld hierbij een belangrijke rol. In eerste instantie zou je denken dat de huid de grootste speler is. Echter, met een oppervlakte van ruim 200 m², zijn de darmen cruciaal voor de bescherming tegen omgevingsinvloeden. Andere primaire activiteiten van de darm zijn de vertering en absorptie van nutriënten. De darm functioneert dus niet alleen als ‘toegangspoor’ voor het lichaam, maar is ook de eerste barrière van het immuunsysteem. Om deze paradoxale functies te kunnen vervullen, zijn een goede gezondheid van de microbiota, de epitheellaag en het onderliggend immuunsysteem onontbeerlijk. Door op deze drie niveaus invloed uit te oefenen, kunnen probiotica ingezet worden om een goede darmwerking bevorderen.

Het lumen

De darm is een lange tunnel waardoor de maaginhoud zich richting de anus beweegt. De binnenkant van die tunnel, die in feite tot de ‘buitenwereld’ behoort, wordt het lumen genoemd. In het lumen bevinden zich de maaginhoud, vermengd met gal, verteringsenzymen uit de darmwand en de pancreas en een enorme hoeveelheid bacteriën. Een goed verloop van de vertering en een gunstige balans tussen de verschillende bacteriën in de darm is belangrijk voor het behoud van een gezonde darm en wordt gezien als het eerste niveau waarop probiotica invloed kunnen uitoefenen. Een onvolledige vertering kan voedselovergevoeligheid veroorzaken en een disbalans van de microbiota kan een breed scala aan klachten veroorzaken.

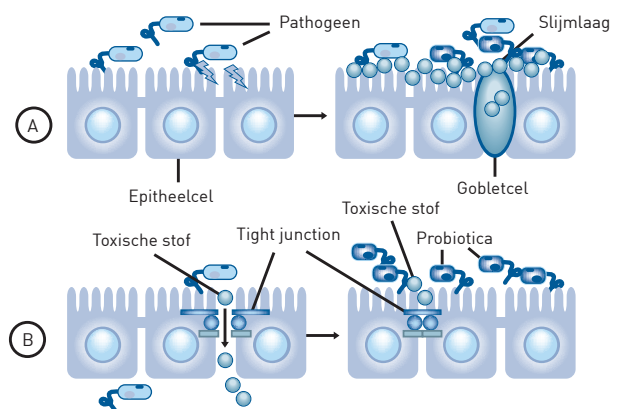


Afbeelding 1 De darmwand is opgebouwd uit verschillende lagen. Het darmoppervlak bedraagt dankzij de villi en microvilli ruim 200 m².

De darmwand

De darm zelf is opgebouwd uit verschillende lagen (afbeelding 1). De bovenste laag cells, grenzend aan het lumen,

noemen we het darmepitheel. Deze epitheellaag bestaat uit vier celtypen, namelijk de gobletcellen (slijmbekercellen), de Paneth-cellen, de enterocyten en de entero-endocriene cellen. Deze cellen hebben elk hun eigen rol in de spijsvertering, de absorptie en/of de afweer. Zo zijn de entero-endocriene cellen verantwoordelijk voor de productie van hormonen, zoals serotonine en cholecystokinine (CCK, een verzadigingshormoon). Enterocyten absorberen het gros van de nutriënten en de gobletcellen produceren een slijmlaag die over de cellen ligt, zodat de darminhoud niet in direct contact komt met de cellen. Paneth-cellen zijn onder andere belangrijk bij de afweer doordat ze een aantal antimicrobiële peptiden afscheiden. Een goed functionerende darmwand is dus zeer belangrijk voor zowel de afweer als de absorptie. De epitheelcellen zijn verbonden door zogenaamde tight junctions. De membranen van twee aangrenzende cellen komen op deze punten samen en worden gehecht door middel van eiwitten in de membranen.



Afbeelding 2 A: de slijmlaag en tight junctions zijn intact. Pathogenen kunnen het lichaam niet binnendringen. B: Bij aantasting van de slijmlaag en de tight junctions kunnen pathogenen de darmwand passeren en een infectie veroorzaken.

Daarmee wordt voorkomen dat vloeistoffen ongehinderd de darmwand kunnen passeren (afbeelding 2). Dit zorgt ervoor dat stoffen altijd via de cel (transcellulair) de darmwand moeten passeren. Onder de epitheellaag bevindt zich het ondersteunend weefsel (de submucosa) en verschillende spierlagen die de peristaltiek (darmbeweging om de darminhoud te verplaatsen en te kneden) mogelijk maken. De darmwand met de epitheellaag is het tweede niveau waar probiotica kunnen helpen de darmfunctie te ondersteunen. Meer informatie hierover is te vinden in het artikel 'Probiotica ter ondersteuning van het darmepitheel'.

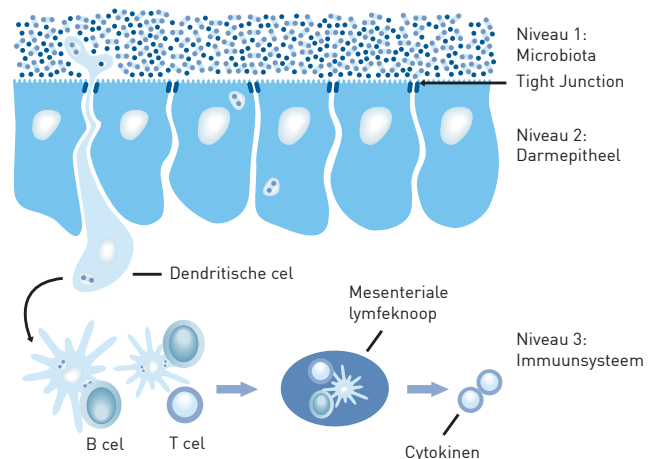
De dunne darm

De dunne darm is met name belangrijk voor de vertering en opname van nutriënten. De darmwand van de dunne darm is gevouwen. Deze plooien (plicae) zijn met het blote oog zichtbaar. Daarnaast is de mucosa (bovenste laag) gerimpeld, waardoor de zogenaamde 'villi' (uitstulpingen) ontstaan. Elke uitstulping bevat een ader en een slagader om de bloedtoevoer en -afvoer van de cellen van de epitheellaag te verzorgen. Op het oppervlak van de epitheelcellen vormen zich weer kleine uitstulpingen, de 'microvilli'. Dit alles tezamen zorgt voor een vergroting van het darmoppervlak tot zo'n 200 m² (afbeelding 1). Het grote oppervlak dient voor een snelle en efficiënte opname van voedingsstoffen door de darmwand. Tegelijkertijd brengt het een risico met zich mee. Hoe groter het absorptieoppervlak, des te groter de verdedigingslinie van het immuunsysteem moet zijn om ervoor te zorgen dat er geen schadelijke factoren de darmwand binnendringen. De darmmicrobiota en de epitheelcellen helpen het immuunsysteem hierbij. De meeste cellen van het immuunsysteem van de darm bevinden zich in de laag onder de mucosa, de submucosa. Een niveau onder de darmwand dus, dat het immuunsysteem het derde niveau maakt waar probiotica effect op hebben. In het artikel 'Probiotica: Interactie met het immuunsysteem' staat meer informatie over het immuunsysteem en de afweer in de darm (afbeelding 3).

De dikke darm

De functie van de dikke darm bestaat onder andere uit het absorberen van vocht, elektrolyten en een aantal vitamines uit de darminhoud. In tegenstelling tot de dunne darm heeft de darmwand van de dikke darm geen villi en microvilli. Het grootste deel van de nutriënten is reeds opgenomen, dus de oppervlakvergroting is niet meer nodig. Kenmerkend voor de dikke darm, ook wel het colon genoemd, is de enorme hoeveelheid bacteriën die aanwezig is in het lumen. De darm bevat duizenden soorten, in totaal zo'n 100.000 miljard bacteriën, wat neerkomt op 10 keer zo veel cellen als het menselijk lichaam telt. Deze bacteriën, ook wel (darm)microbiota of darmflora genoemd, leven in mutualisme met de mens. Dat wil zeggen dat beide soorten voordeel hebben van dit samenleven. Sterker nog, de mens kan inmiddels niet eens meer zonder deze bacteriën. Ze hebben een aantal fysiologisch onmisbare functies, waaronder het voorkomen van

infecties en het ondersteunen van het darmepitheel en de immuunfunctie (zie onder). De microbiota is verantwoordelijk voor de productie van vitamine K en verschillende B-vitamines, zoals foliumzuur. Daarnaast zijn ze in staat een aantal voor de mens onverteerbare verbindingen om te zetten in korteketenvezuren. Deze vezuren worden door de epitheelcellen van de dikke darm als energiebron gebruikt en zijn belangrijk voor de opname van natrium, bicarbonaat, calcium, magnesium en ijzer. Ook zijn de 'goede' bacteriën uit de microbiota in staat om antimicrobiële stoffen te produceren, wat hen sterkt in de competitie met 'slechte' bacteriën.



Afbeelding 3 **Drie niveaus in de darm waar probiotica effect kunnen uitoefenen.**

Vochthuishouding

Een belangrijke taak van de dikke darm is het reguleren van het vochtgehalte in het lumen. De absorptie van 90% van het vocht uit het lumen van de dikke darm is passief mogelijk, door het creëren van een osmotische gradiënt tussen de darminhoud en de darmcellen. Deze gradiënt wordt gecreëerd door het absorberen van elektrolyten, zoals natrium, door de epitheelcellen. Als de concentratie natrium in de cel groter is dan in het lumen, zal er passief (via osmose) vocht de cel instromen zodat de concentraties weer gelijk worden. De darminhoud wordt hierdoor ingedikt. De vochthuishouding in de darm is complex. De cellen zijn namelijk niet alleen in staat om vocht op te nemen. In sommige situaties kunnen de cellen ook natrium de cel uitpompen, waardoor er vocht de darm instroomt. Diarree is dan vaak het gevolg en dit kan worden veroorzaakt door bijvoorbeeld pathogenen of andere schadelijke stoffen in de darm. Het lichaam probeert door middel van diarree de darminhoud, inclusief pathogeen, zo snel mogelijk kwijt te raken. Een andere kant van het verhaal is dat het pathogeen door toxines uit te scheiden zelf diarree veroorzaakt, en op die manier gemakkelijker wordt verspreid. Langdurige diarree, bijvoorbeeld door antibioticagebruik of door chronische infecties, kan schadelijk zijn. Een goede balans van darmbacteriën zorgt ervoor dat pathogenen geen kans krijgen om schade aan te richten aan de darmwand en daarmee symptomen zoals diarree te veroorzaken. Een gezonde darmmicrobiota is dus essentieel voor onze gezondheid.

Het immuunsysteem

Het immuunsysteem omvat alle structuren en processen in het lichaam die zorgen voor de verdediging tegen potentiële ziekteverwekkers. Dit systeem kan worden onderverdeeld in twee categorieën: de aangeboren en de verworven afweer. Het aangeboren deel van het immuunsysteem, ook wel niet-specifieke afweer genoemd, omvat cellen en structuren die al vanaf de geboorte aanwezig zijn en continu actief zijn om het lichaam vrij van pathogenen te houden. De manier van verdedigen is niet specifiek op één ziekteverwekker gericht en pakt zogezegd alles aan wat 'lichaamsvreemd' is.

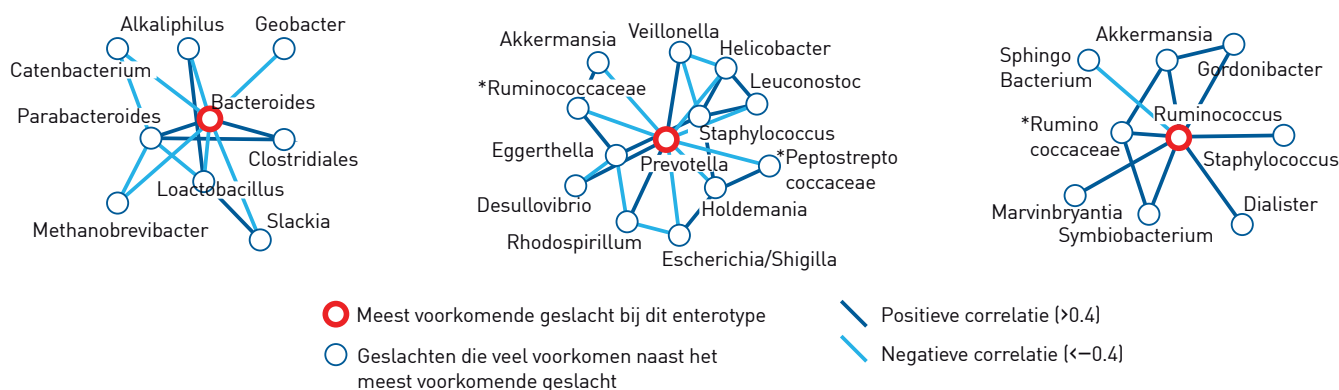
De verworven, ook wel specifieke, afweer treedt op tegen één specifiek pathogeen. Het immuunsysteem herkent het pathogeen aan een specifiek antigeen en ontwikkelt hiervoor een passend antilichaam. Het antilichaam bindt het antigeen en zorgt er voor dat het pathogeen onschadelijk wordt gemaakt en wordt verwijderd uit het lichaam. Deze antilichamen zijn natuurlijk niet vanaf de geboorte voor alle denkbare ziekteverwekkers aanwezig. Het immuunsysteem ontwerpt deze aan de hand van een eerste infectie, zoals met een virus. Daarna onthoudt het immuunsysteem het recept en de eerstvolgende keer dat het lichaam weer wordt blootgesteld aan hetzelfde virus, schiet het direct in de verdediging en word je vaak niet eens meer ziek. Vaccineren is bijvoorbeeld op dit principe gebaseerd.

Voldoende blootstelling aan verschillende pathogenen op jonge leeftijd is dus belangrijk voor de ontwikkeling van een gezond immuunsysteem, zodat het voldoende 'recepten' voor antilichamen kan ontwikkelen voor als er een infectie plaatsvindt. Ook is het van belang dat het immuunsysteem leert herkennen welke bacteriën en stoffen 'goed' of 'slecht' zijn. Dit betekent niet dat hygiëne niet belangrijk is. Door een goede hygiëne hebben we immers een aantal levensbedreigende ziektes kunnen uitbannen. Echter, opgroeien in een extreem hygiënische omgeving zou de ontwikkeling van het immuunsysteem kunnen verstoren. Eén van de hypothesen voor het ontstaan van allergieën, gekenmerkt door een abnormale immunreactie, wordt dan ook de hygiënehypothese genoemd.

Het wordt steeds duidelijker dat het immuunsysteem een belangrijke rol speelt bij een groot aantal veelvoorkomende ziekten en aandoeningen (afbeelding 4). Algemene chronische laaggradige ontsteking (ten gevolge van bijvoorbeeld overgewicht) wordt geassocieerd met onder andere artritis, kanker, diabetes en hart- en vaatziekten (zoals arteriosclerose). Daarnaast kan ontregeling van het immuunsysteem leiden tot auto-immuunziekten en allergieën. Bij een auto-immuunziekte reageert het immuunsysteem op lichaamseigen stoffen en bij een allergie op eiwitten die niet schadelijk zijn voor het lichaam en die het lichaam zelfs kan gebruiken, zoals het geval is bij voedselallergieën.

Afweer in de darm

De darm is zowel belangrijk in de specifieke als in de niet-specifieke afweer. Dit begint bij de samenstelling van de microbiota in de darm, die ervoor moet zorgen dat pathogenen geen kans krijgen om te koloniseren. Daarnaast is er de slijmlaag die wordt geproduceerd door de gobletcellen in de epitheel laag en voorkomt dat pathogenen in direct contact komen met de cellen zelf. Onder de slijmlaag ligt de darmwand zelf. In die darmwand, en met name in de submucosa, ligt het zogenaamde Gut Associated Lymphoid Tissue (GALT) dat gezien wordt als het immuunsysteem van de darm. Het GALT speelt een grote rol bij het totale immuunsysteem en krijgt zowel signalen van binnenuit als van buitenaf (uit het lumen). In feite verzorgt het GALT dus de communicatie tussen binnen en buiten met betrekking tot immunfunctie. De cellen in de mucosa, waaronder het epitheel, bevatten bepaalde receptoren (Toll-like receptors). Deze receptoren kunnen pathogenen herkennen aan structuren aan de buitenkant van het pathogeen, de zogenaamde 'pathogen associated molecular patterns', afgekort als PAMPs. Een bekende PAMP is lipopolysaccharide (LPS), aanwezig op het membraan van gram-negatieve bacteriën, zoals *Salmonella* of *E. coli*. Bij herkenning van een PAMP door een Toll-like receptor worden macrofagen en dendritische cellen, behorend tot de niet-specifieke afweer, geactiveerd. Toll-like receptors induceren, indien nodig, een immunrespons. Deze receptoren zijn in staat onderscheid te maken tussen pathogenen en niet-pathogene bacteriën en verbindingen.



Afbeelding 4 **Drie enterotypen.** (Bron: Nature, 2011 ⁽²⁾).

Daarnaast zijn ze belangrijk voor het in stand houden van de intestinale homeostase, het beschermen van het epitheel en het repareren van de mucosa ⁽³⁾. De dendritische cellen liggen tussen de darmcellen in de darmwand en presenteren het antigen van een pathogeen aan het specifieke deel van het immuunsysteem (B- en T-cellen). Deze cellen geven dus stoffjes af aan het immuunsysteem in de submucosa; het GALT wordt geactiveerd. Het specifieke immuunsysteem maakt dan passende antilichamen. Dit proces wordt versneld indien het lichaam al eerder met het pathogeen in aanraking is geweest. Macrofagen worden aangetrokken uit omliggend weefsel en eten het pathogeen als het ware op. Dit proces wordt fagocytose genoemd. De macrofagen en dendritische cellen produceren een aantal regulerende moleculen (cytokines) die andere immuuncellen activeren. Dit hele proces, veroorzaakt door het niet-specifieke immuunsysteem, vormt een ontstekingsreactie, die gekenmerkt wordt door lokale zwelling, warmte (koorts), roodheid, pijn en functieverlies. Dit alles met als doel om het lichaam zo snel mogelijk te ontdoen van de ziekteverwekker.

Een 'oud' genoom in een moderne samenleving

De afgelopen decennia is de prevalentie van immuungerelateerde aandoeningen als obesitas, diabetes, arteriosclerose en allergie in rap tempo toegenomen. Dit wordt met name veroorzaakt door een snel en sterk veranderende leefstijl, voedingspatroon en omgeving. We zijn van voedselschaarste naar voedselovervloed gegaan, van een milieu vol pathogenen naar een soms té schone omgeving. Ook moesten we vroeger noodgedwongen veel bewegen, alleen al om aan eten te komen. Tegenwoordig kun je praktisch alles vanuit een luie stoel regelen.

Ons genoom is in de afgelopen millennia echter nauwelijks gewijzigd en heeft evolutie-technisch geen kans gehad om zich aan te passen aan deze grote verschuivingen in de samenleving. Het is dan ook niet gek dat wij niet goed kunnen omgaan met die snel veranderende omgevingsfactoren.

Het verschil in leefstijl, voedingspatroon en omgeving heeft eveneens gevolgen voor de ontwikkeling en samenstelling van de darmmicrobiota en ook op deze veranderingen zijn wij als mens niet ingesteld. Een gevolg is dat de ontwikkeling van het immuunsysteem, dat voor een deel afhankelijk is van de darminhoud, verstoord raakt. Ook ontstaan hierdoor allerlei metabole problemen. Interessant is dat deze verstoringen ook met elkaar zijn geassocieerd. Laaggradige ontsteking wordt sterk geassocieerd met metabole aandoeningen, zoals obesitas en diabetes ^(4, 5). Buitensporige productie van de cytokines TNF- α , IL-6 en IL1 door immuuncellen zou bijvoorbeeld bijdragen aan het ontstaan van insulineresistentie en hyperglykemie, uiteindelijk resulterend in type II-diabetes ⁽⁵⁾. Dat er ook een relatie is met de darmmicrobiota wordt steeds duidelijker. Het is echter tot nu toe erg lastig om te bepalen wat dit verband precies inhoudt en daarom concentreert het huidige wetenschappelijk onderzoek zich met name hierop.

Samenstelling darmmicrobiota

Allereerst tracht men in dit onderzoek een verband te ontdekken tussen de aan- of afwezigheid van bepaalde soorten bacteriën bij patiënten met bijvoorbeeld diabetes of een prikkelbare darm. Daarna wordt gekeken welke metabole activiteit deze soorten uitvoeren of wat het effect is op de immunrespons, om te ontdekken op welke manier een bepaalde samenstelling een ziekte veroorzaakt. Echter, het onderzoek blijft voornamelijk grotendeels steken bij de eerste stap. Om dit wat beter te begrijpen zullen we eerst wat uitleg geven over het ontstaan en bestaan verschillen in de microbiota.

De darmen van pasgeborenen zijn vrij van micro-organismen. Om tot een goede samenstelling hiervan te komen, is het eerste levensjaar van groot belang. Vrijwel direct na de geboorte start de ontwikkeling van een volledig nieuw microbiële ecosysteem in de darmen. Hoewel het een universeel deel is van de menselijke biologie, zijn er veel en grote verschillen in hoe snel dit systeem zich ontwikkelt en wat de bronnen zijn van de bacteriën. Er is veel onbekend over waarom de samenstelling tussen kinderen (en later ook volwassenen) zo veel verschilt. Waarschijnlijk spelen genetische eigenschappen van het kind, de manier van geboorte en de blootstelling aan omgevingsfactoren een belangrijke rol ⁽⁶⁾. Ook borstvoeding lijkt van belang te zijn ⁽⁷⁾. Na het eerste levensjaar begint de microbiota al behoorlijk te lijken op die van een volwassene ⁽⁸⁾. Naarmate de jaren verstrijken blijft de samenstelling van bacteriën in het lumen veranderen ⁽⁹⁾. Bij ouderen ziet men bijvoorbeeld vaak een grote verschuiving in de populatie *Firmicutes* (fermenterende bacteriën). Een oorzaak hiervoor zou kunnen liggen in een verminderde immunfunctie en een verhoogde systemische chronische ontstekingsgraad. Dit leidt tot een veranderde afbraak van koolhydraten (fermentatie) en eiwitten in het colon en een hogere vatbaarheid voor ziekte. Dit, samen met de veranderingen van leefstijl en voedingspatroon, verandert de metabole processen in de darm behoorlijk ⁽¹⁰⁾. De samenstelling van de microbiota is dus bij iedereen anders en verandert ook gedurende het leven. Gebaseerd op genetisch onderzoek zijn er drie clusters gedefinieerd waarin we mensen kunnen indelen op grond van de samenstelling van hun microbiota, de zogenaamde enterotypen ⁽²⁾. Hierover verscheen in 2011 een wetenschappelijk artikel in het blad 'Nature'. Elk enterotype wordt gekenmerkt door een verschillend ecosysteem van bacteriën in de darm, gedomineerd door de geslachten *Bacteroides*, *Prevotella* of *Ruminococcus* (afbeelding 4). De eerste twee geslachten zijn gram-negatief en vallen onder de stam van de *Bacteroidetes*. De laatste, *Ruminococcus*, is een gram-positief geslacht en valt onder de stam *Firmicutes*, fermenterende bacteriën die ook worden gebruikt bij het maken van bier of wijn. De *Firmicutes* worden over het algemeen gezien als 'goede' bacteriën, maar een overgroei wordt geassocieerd met overgewicht en het prikkelbare darm syndroom ^(11, 12). Deze resultaten worden echter niet in alle onderzoeken bevestigd.

In de publicatie waar de drie enterotypen worden geïntroduceerd, is bijvoorbeeld geen associatie gevonden tussen BMI en de Firmicutes/Bacteroidetes-ratio ⁽²⁾. Waarom mensen met een bepaald enterotype gemakkelijker in gewicht lijken toe te nemen, zou deels kunnen worden verklaard door het verschil in efficiëntie waarmee verschillende bacteriesoorten energie vrijmaken uit voedsel ⁽¹³⁾. Er is dus een associatie tussen de samenstelling van de microbiota (of zelfs bepaalde enterotypen) en aandoeningen, zoals obesitas en diabetes, en zelfs darmontstekingen, zoals de ziekte van Crohn. Concrete verbanden zijn echter nog niet gelegd en ook de term 'enterotypen' wordt lang niet door elke wetenschapper erkend. Vragen die opkomen, zijn: bestaan er misschien meer dan drie enterotypen? Zijn de enterotypen nog verder onder te verdelen? En in hoeverre kun je een bepaalde samenstelling linken aan een aandoening? Om dit soort vragen te beantwoorden worden methoden ontwikkeld om, op basis van genetische eigenschappen van de microbiota, gezamenlijke functies van de soorten en ook de verschillen inzichtelijk te maken. Het huidige onderzoek naar microbiota-samenstelling concentreert zich onder andere hierop. Van enkele bacteriesoorten is al wat meer bekend over hun invloed op het immuunsysteem en de epitheel laag. Echter, voor een volledig inzicht, is nog veel onderzoek nodig.

Daarnaast blijft het natuurlijk de vraag of de bacteriesamenstelling bepaalt of iemand gemakkelijk in gewicht aankomt of een darmontsteking krijgt, of dat de gewichtstoename, het eetpatroon of de ontsteking heeft gezorgd voor een veranderde microbiota. Waarschijnlijk spelen beide richtingen een rol en misschien versterken ze elkaar zelfs. In een muizenstudie is gevonden dat enterotypen mogelijk ontstaan door ontstekingsprocessen of hier zelfs aan bijdragen ⁽¹⁴⁾. Het is bekend dat overgewicht, laaggradige ontsteking en diabetes sterk geassocieerd zijn. Deze drie factoren zijn los van elkaar ook in verband gebracht met de samenstelling van de microbiota ^(15, 16, 17). In afbeelding 5 zijn de verhoudingen geschetst tussen enterotype, ontsteking, overgewicht en diabetes. In welke richtingen de pijlen precies lopen is dus nog niet geheel duidelijk.



Afbeelding 5: Schematische weergave van associaties en verbanden tussen enterotypen, laaggradige ontsteking en overgewicht en diabetes.

Drie doelstellingen

In dit artikel komt meerdere malen terug dat een goede balans tussen de verschillende soorten bacteriën in de darm belangrijk is voor het behoud van een goede gezondheid en functionaliteit van de darm. Met probiotica is deze balans, indien verstoord, te beïnvloeden. Hoewel nog niet altijd het exacte verloop van processen kan worden beschreven, zijn er verschillende studies die aantonen dat het gebruik van probiotica zinvol kan zijn op de drie omschreven niveaus: microbiota, darmwand en het onderliggend immuunsysteem. In de artikelen, zoals hieronder weergegeven, wordt daar verder op ingegaan. Het is door de grote variatie in genetische eigenschappen van de soorten én door de verschillen die ook tussen mensen bestaan nog erg lastig om te bepalen bij welke bacteriesoorten je baat kunt hebben bij bepaalde aandoeningen. Hier is dus nog veel onderzoek nodig en mogelijk. Voorlopig gaan we uit van de kennis die er is met betrekking tot bijvoorbeeld diarree, het leaky gut syndroom en allergie.

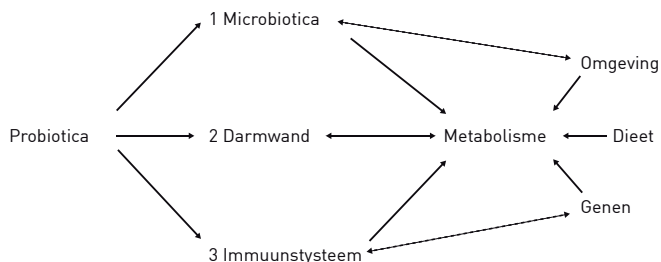
Er zijn verschillende doelstellingen denkbaar om probiotica te gebruiken. Behoud van de gezondheid is een eerste beweegreden. Een voorbeeld is het ondersteunen van de darmfunctie en het lichaam beter bestand maken tegen infecties. Een tweede doelstelling is risicoreductie en gezondheidsbevordering. Een allergische ouder zou bijvoorbeeld preventief probiotica kunnen gebruiken om te voorkomen dat zijn of haar kind ook een allergie ontwikkelt. Ten derde kunnen probiotica therapeutisch worden ingezet, zoals bij chronische darmontsteking of bij een prikkelbare darm. Overeenkomstig aan de drie doelstellingen van suppletie is voor deze drie redenen voor het gebruik van probiotica een verschillend niveau van bewijskracht van toepassing. De onderbouwing voor therapeutisch gebruik van probiotica, de derde doelstelling, is enigszins beperkt. Voor de eerste twee doelstellingen, de optimalisatie van de gezondheid en preventie, is redelijk wat onderbouwing beschikbaar. In tegenstelling tot vitaminen- en mineralenpreparaten worden probiotica vaker ingezet wanneer iemand al klachten heeft, en minder vaak wanneer iemand ogenschijnlijk gezond is. Steeds vaker worden ze ook preventief ingezet, zoals ter voorkoming van atopisch eczeem bij kinderen van allergische ouders.

Drie niveaus

Los van de drie doelstellingen als beweegredenen om probiotica te gebruiken, zijn er grofweg drie niveaus in de darm waar probiotica hun effect uitoefenen: de microbiota, de darmwand en het immuunsysteem. Deze niveaus worden beïnvloed door het metabolisme, waarbij omgevingsfactoren, voeding en de genetische eigenschappen van de gastheer een belangrijke rol spelen. Het immuunsysteem kan genexpressie beïnvloeden en andersom. De darmwand, het metabolisme en het voedingspatroon zijn natuurlijk nauw verbonden en omgevingsfactoren beïnvloeden de samenstelling van de microbiota. De microbiota op haar beurt kan

de invloed van de omgeving op het metabolisme beperken. Kortom: Genen, samen met de microbiota, voedingspatroon en omgevingsinvloeden, bepalen het metabole fenotype van een individu^(18,19). Het metabolisme, ook wel stofwisseling genoemd, wordt omschreven als het geheel van biochemische processen die plaatsvinden in cellen en organismen. Het metabolisme staat dan ook centraal in afbeelding 6, waar bovenstaande verbanden schematisch zijn weergegeven. Via de drie beschreven niveaus (microbiota, darmwand en immuunsysteem) kunnen probiotica van de andere kant het metabolisme weer beïnvloeden. Let op: het schema in afbeelding 6 is slechts een vereenvoudigde weergave van een zeer complex systeem.

- **Niveau 1: Darmmicrobiota**
Herstel van de balans in de microbiota zorgt ervoor dat pathogenen en 'slechte' bacteriën geen kans krijgen. Meer informatie hierover kunt u vinden in het artikel 'Darmproblemen; het belang van een gezonde darmmicrobiota'.
- **Niveau 2: Darmepitheel**
Ondersteuning van de epitheelcellen en de tight junctions zorgt er mede voor dat het darmepitheel als geheel goed kan functioneren. De barrièrefunctie en de absorptie blijven behouden. Meer informatie hierover kunt u vinden in het artikel 'Probiotica ter ondersteuning van het darmepitheel'.
- **Niveau 3: Immuunsysteem**
Interactie met en bijdrage aan ontwikkeling van een gezond immuunsysteem zorgt voor een verminderd risico op het ontwikkelen van bijvoorbeeld allergie. Meer informatie hierover kunt u vinden in het artikel 'Probiotica: Interactie met het immuunsysteem'.



Afbeelding 6: **Probiotica zijn werkzaam op drie niveaus, en kunnen op die manier de impact van omgevingsinvloeden beperken en het metabolisme en genexpressie beïnvloeden. Het effect is dus breder dan enkel het herstellen van het microbieel evenwicht in het lumen.**

Samengevat

Sanders et al. vat in een review uit 2013 de invloed van de microbiota en probiotica die op dat moment bekend was, in het kort samen⁽²⁰⁾. Ten eerste wordt een veranderde microbiota geassocieerd met obesitas, het metabool syndroom, non-alcoholische hepatitis, IBD, PDS, arteriosclerose, diabetes, autisme, allergie, astma en coeliakie. Echter, een oorzaak-gevolg relatie van de rol van de micro-organismen in de pathogenese van deze aandoeningen is nog niet goed beschreven. Ten tweede is er nog steeds de vraag in

hoeverre een ziektegevoelige microbiota kan worden beïnvloed en blijvend worden verbeterd met probiotica, hetzij ter preventie, hetzij als therapie. Wel is het aangetoond dat probiotica kunnen helpen bij verschillende vormen van diarree. Hierover kunt u meer vinden in het artikel 'Darmproblemen; het belang van een gezonde darmmicrobiota'. Ook is het bekend dat probiotica bij een bepaalde groep mensen het risico kunnen verminderen op het krijgen van infectieziekten en de darmfunctie kunnen versterken.

Tot slot is het waarschijnlijk dat probiotica hun effect uitoefenen door de samenstelling en de activiteit van de microbiota te beïnvloeden, maar ook door middel van directe interactie met het immuunsysteem.

Voor meer informatie over probiotica kunt u de volgende artikelen raadplegen:

- Probiotica en antibiotica;
- Orale probiotica bij vaginale klachten.

Referenties

1. Gaus M. Voedingssupplementen Consumentenonderzoek NPN. 2009, Schuttelaar & Partners.
2. Arumugam M et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature, 2011.
3. Rakoff-Nahoum S et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. Cell 2004; 118(2):229-241.
4. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. Nature 2006; 444(7121):860-867.
5. de Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. FEBS Letters 2008; 582(1):97-105.
6. Matamoros S et al. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. Trends in Microbiology 2013; 21(4):167-173.
7. Rautava S et al. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2012; 9(10):565-576.
8. Palmer C et al. Development of the human infant intestinal microbiota. PLoS biology 2007; 5(7).
9. Biagi E et al. Through ageing, and beyond: Gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. PLoS ONE 2010; 5(5).
10. Nicholson JK et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. Science 2012; 336(6086):1262-1267.
11. Ley RE et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature 2006; 444(7122):1022-1023.
12. Jeffery IB et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. Gut 2012; 61(7):997-1006.
13. Turnbaugh PJ et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature 2006; 444(7122):1027-1131.
14. Hildebrand F et al. Inflammation-associated enterotypes, host genotype, cage and inter-individual effects drive gut microbiota variation in common laboratory mice. Genome Biology 2013.

15. Serino M, Blasco-Baque V, Burcelin R. Microbes on-air: Gut and tissue microbiota as targets in type 2 diabetes. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2012; 46(SUPPL. 1):S27-S28.
16. Lomax AR, Calder PC. Probiotics, immune function, infection and inflammation: A review of the evidence from studies conducted in humans. *Current Pharmaceutical Design* 2009; 15(13):1428-1518.
17. Cani PD et al. Role of gut microflora in the development of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding. *Pathologie Biologie* 2008; 56(5):305-309.
18. Nicholson JK. Global systems biology, personalized medicine and molecular epidemiology. *Mol Syst Biol* 2006; 2.
19. Holmes E, Wilson ID, Nicholson JK. Metabolic Phenotyping in Health and Disease. *Cell* 2008; 134(5):714-717.
20. Sanders ME et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut* 2013; 62(5):787-796.