



OP DEN DUUR KAN EEN LAAG-FODMAP-DIEET LEIDEN TOT EEN VERSTORING IN HET DARMMICROBIOOM, OFTEWEL EEN DYSBIOSE.

Samenvatting

Het heterogene ziektebeeld dat past bij het prikkelbaredarmsyndroom maakt het moeilijk om een eenduidig behandelprotocol op te stellen. Wetenschappelijke en klinische onderzoeken leiden evenwel tot steeds meer inzichten in de pathogenese van het prikkelbaredarmsyndroom en wijzen een dysbiose in het microbiom aan als cruciale factor in het ontstaan van darmklachten. Voedingsinterventies, gerichte suppletie en aanpassingen in leefstijl kunnen meer evenwicht in het microbiom brengen en versterking van de darmbarrière. Een persoonlijke aanpak is van belang om de darmgezondheid van patiënten met het prikkelbaredarmsyndroom blijvend te verbeteren.

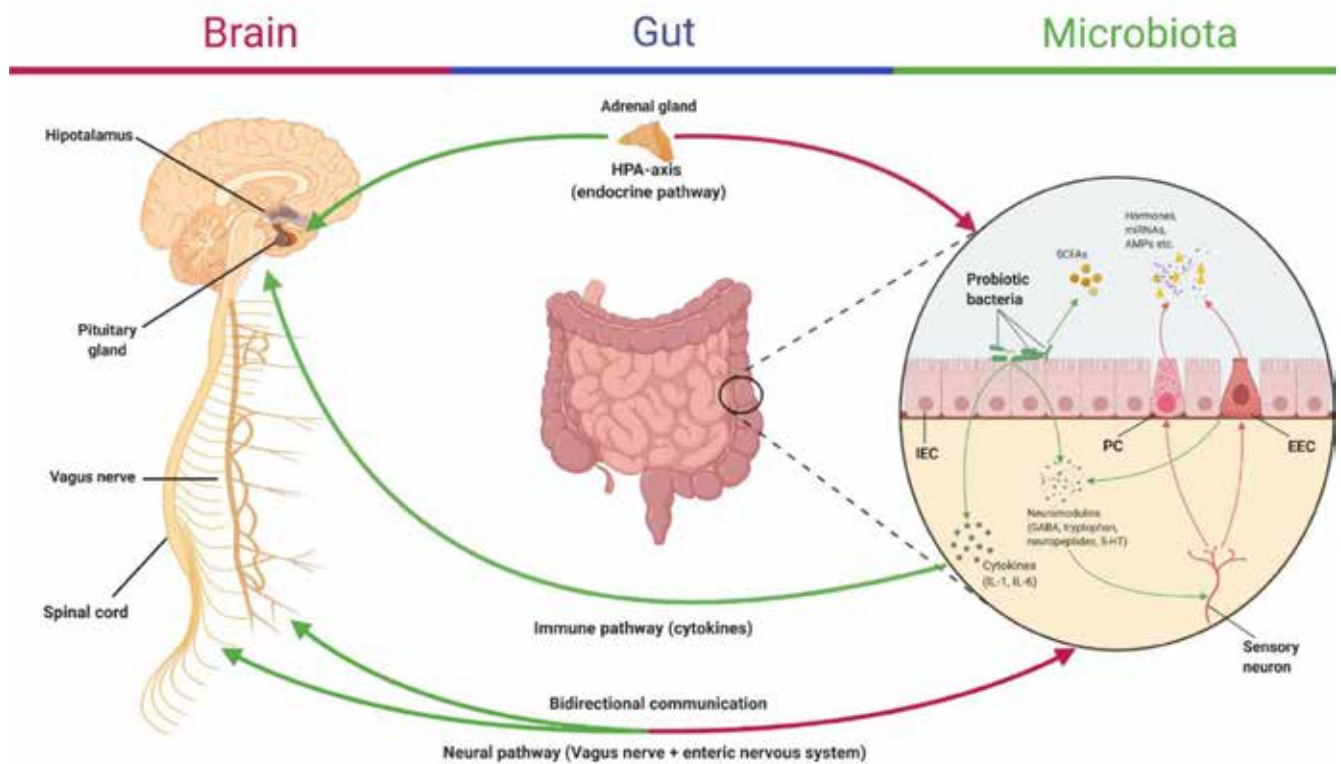


Orthomoleculaire perspectieven voor de prikkelbare darm

Het prikkelbaredarmsyndroom (PDS) is een zeer complexe en heterogene aandoening. Het niet goed kunnen verteren van koolhydraten uit de voeding zoals fermenteerbare oligosachariden, disachariden, monosachariden en polyolen (FODMAPs) is veelal de boosdoener. Bij dit verstoorde fermentatieproces leiden gasproductie en het aantrekken van water als gevolg van het osmotische effect van de FODMAPs vaak tot prikkeling van de darmwand.

>





FIGUUR 1. *Communicatiewegen binnen de microbiota-darm-hersenas.*^[10]

De veel voorkomende gastro-intestinale aandoening PDS kent een prevalentie van rond de 11% wereldwijd.^[1] Specifieke klachten als buikpijn, een afwijkend ontlastingspatroon, een opgeblazen gevoel en winderigheid gaan vaak gepaard met depressie, chronische vermoeidheid en een verlaagde kwaliteit van leven. Het laag-FODMAP-dieet, dus het vermijden van fermenteerbare vezels, geeft vaak verlichting en vermindering van klachten. Toch lijkt zo'n dieet geen goede oplossing voor de langere termijn.

Fermenteerbare vezels fungeren immers als voedingsbron voor de darmbacteriën die ze omzetten in korte ketenvetzuren zoals butyraat, azijnzuur en propionzuur. Deze hebben tal van gunstige eigenschappen voor de functionaliteit van de darm en de rest van het lichaam. Op den duur kan een laag-FODMAP dieet leiden tot een verstoring in het darmmicrobioom, oftewel een dysbiose. Uit steeds meer onderzoeken blijkt dat factoren die leiden tot een darmdysbiose een fundamentele rol spelen in de etiologie en pathogenese van PDS. Een verhoogde darmpermeabiliteit, inflammatie en verstoring van de microbiom-darm-hersen-as kunnen het gevolg zijn.^[2]

Een dysbiose in het microbiom betekent dat het evenwicht tussen gunstige en potentieel schadelijke micro-organismen in de darm, en in relatie tot de gastheer, verloren is gegaan. Een evenwichtig microbiom is divers in bacteriesoorten, bevat voldoende butyraat producerende bacteriën en is weerbaar en veerkrachtig. In het algemeen wordt een dysbiose in de darm geassocieerd met ziekte.^[1] PDS-patiënten hebben een tekort aan de probiotische, commensale lactobacillen en bifidobacteriën, terwijl de pathogene enterobacteriën vaker voorkomen in vergelijking met gezonde personen. Een dysbiose kan leiden tot een verstoring in de aanmaak van metaboliëten als korteketenvezuren, endocriene factoren, enzymen en neurotransmitters. Het microbiom beïnvloedt daarmee direct de slijmlaag en epitheliale laag in de darm en de verschillende communicatieroutes met het brein (Figuur 1).

Afname van de lactobacillen en bifidobacteriën in PDS-patiënten vermindert de aanmaak van korteketenvezuren, waardoor de lumenale darmomgeving minder verzuurt. Pathogene bacteriën maken daar dankbaar gebruik van. Minder korteketenvezuren betekent ook een verminderde contractiliteit van de darmwand en verlies van darmintegriteit, omdat ze functioneren als belangrijke energiebron voor de darmepitheelcellen. De butyraat producerende bacterie *Faecalibacterium prausnitzii* met anti-inflammatoire eigenschappen, en bovendien van belang voor de integriteit van de slijmlaag, is verlaagd in PDS-patiënten.

Een verhoogde darmpermeabiliteit en activatie van het immuunsysteem is recentelijke in een studie in PDS-patiënten in verband gebracht met microbiomdysbiose en een verhoogde productie van proteases.^[3] Een verhoogde darmpermeabiliteit wordt vooral gezien in PDS-D (subtype diarree) en PI-PDS (subtype postinfectieus): respectievelijk 62% en 50%. Daarnaast blijkt een deel van de PDS-patiënten een verlaagde expressie te hebben van tight junction-eiwitten (occludin, zonula-occludens-1 en claudin-1), die juist van belang zijn voor een optimale barrière functie van de darm. Een permeabele darm, ofwel lekke darm, kan op den duur leiden tot chronische (laag-gradige) ontstekingen.

Een verhoogde intestinale activiteit van mestcellen is een van de meest consistente pathologische bevindingen in PDS-patiënten.^[4] Vaak als gevolg van een voorafgaande acute infectie van de darm: in ongeveer 10% van de gevallen. De infectie activeert lokaal het afweersysteem waardoor mestcellen, als respons op voedingsallergenen die in de darm aanwezig zijn, histamine gaan maken.^[5] Het blijkt dat PDS-patiënten baat kunnen hebben bij het blokkeren van histamine. Sommige darmbacteriën, zoals *Klebsiella aerogenes*, beïnvloeden specifiek de functie en activering van mestcellen.

Het vermijden van anti-nutriënten zoals saponines, lectinen, en gluten draagt bij aan een betere darmbarrière.

Recent koloniseerden onderzoekers kiemvrije muizen met het fecale microbiom van PDS-patiënten met hoge histaminespiegels in de urine. De muizen ontwikkelden mest-celactivatie en viscerale overgevoeligheid.^[6] De darmbacterie *Klebsiella aerogenes* was hiervoor verantwoordelijk.

Een verstoring van de microbiom-darm-hersenas is recent beschreven als fundamenteel pathologisch mechanisme van PDS.^[2] Serotonine polymorfismen zijn bijvoorbeeld betrokken bij PDS-patiënten met depressieve of angststoornissen. Omdat meer dan 90% van de serotonine wordt geproduceerd door bacteriën in de darm, heeft een dysbiose effect op de serotoninesynthese. In een studie bleken PDS-patiënten lagere serotonine- en norepinefrinewaarden te hebben dan gezonde controles.

Orthomoleculaire interventies voor PDS-patiënten zijn uiteenlopend, vanwege het heterogene karakter van de aandoening. Een gepersonaliseerde aanpak lijkt bovendien noodzakelijk. Aanvullende testen die voorspellen wie baat heeft bij welke interventie op welk moment kunnen hierbij van waarde zijn. Het herstellen van een dysbiose in het microbiom bij PDS-patiënten lijkt een voorwaarde voor een goede oplossing voor de lange termijn. Er is uitgebreid wetenschappelijk bewijs dat voedingsfactoren de samenstelling en functie van het microbiom beïnvloeden.^[7] In het algemeen ligt hierin een grote uitdaging, omdat ons Westerse voedingspatroon voortdurend aanspraak doet op de veerkracht van ons microbiom. De overmaat aan verzadigd vet, dierlijk eiwit, geraffineerde koolhydraten, maar ook bijvoorbeeld medicijn- en antibioticagebruik, dwingen veranderingen af in het microbiom. De Nederlander eet bovendien te weinig groente en fruit, waardoor het fermentatieproces in de darm naar korteketenvezuren nadelig wordt beïnvloed.

Het verhogen van de plantaardige vezelinname is een must voor een goede darmgezondheid van ieder individu. Het wordt geassocieerd met een grotere diversiteit van het microbiom, voornamelijk Prevotella-bacteriën. Wanneer de eiwitbron meer plantaardig is dan dierlijk verschuift bovendien de compositie van het microbiom naar meer lactobacillen en bifidobacteriën.^[7] Het mediterrane voedingspatroon levert bijvoorbeeld veel vezels en stimuleert de aanmaak van korteketenvezuren. Het is bovendien rijk aan polyfenolen, die de strijd kunnen aangaan met vrije radicalen. Het nuttigen van meer vezels betekent tegelijkertijd vaak minder inname van bewerkt voedsel en blootstelling aan kunstmatige additieven.

Het vermijden van anti-nutriënten zoals saponines, lectines, en gluten draagt bij aan een betere darmbarrière. Gliadine, een glycoproteïne en component van gluten, is in staat zonuline vrij te maken en de intercellulaire tight junctions te moduleren waardoor de epitheliale laag doorlaatbaarder wordt. In PDS-patiënten wordt een gluten-vrij-dieet meestal geassocieerd met een vermindering van

gastro-intestinale klachten, al geldt dit mogelijk vooral voor een subgroep van PDS-patiënten met een niet-coeliakie-gevoeligheid voor tarwe. Ook het vermijden van prikkelende stoffen als koffie en alcohol spaart de darmen. Een hoge alcoholconsumptie kan leiden tot een dysbiose geassocieerd met een afname van Bacteroidetes, en een toename van onder meer de Proteobacteria en de families Enterococaceae en Streptococaceae, wat kan resulteren in inflammatie.^[7]

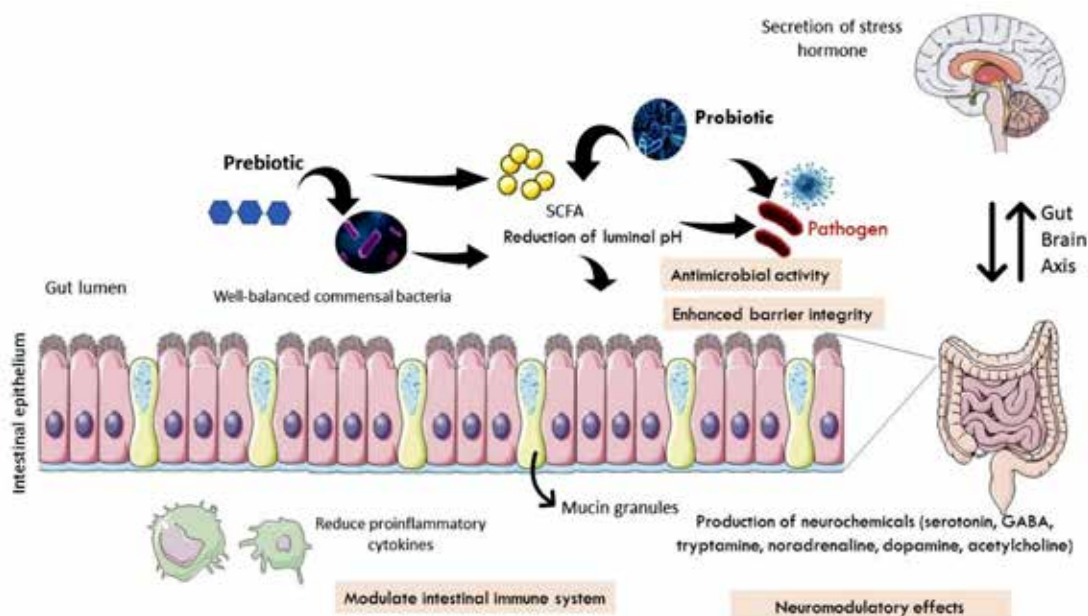
Gefermenteerde voeding, zoals zuurkool, kimchi, miso, kombucha en zure zuivel als kefir (die een langdurig fermentatieproces heeft ondergaan) is gunstig voor de darm. Na een goed fermentatieproces is het voedingsmiddel voorverteerd en levert het zowel probiotische bacteriën als fermentatieproducten (prebiotische vezels).

Het tijdelijk verlagen van FODMAPs kan een positieve verschuiving in het microbiom doen plaatsvinden. In een recente studie werden PDS-patiënten ingedeeld in twee groepen op basis van hun microbiomsamenstelling.^[8] De groep met het pathogene microbiomprofiel (lage bacteriële diversiteit, minder commensale micro-organismen zoals Bacteroides, maar meer pathogene stammen) bleek meer baat te hebben bij een dieet met weinig FODMAPs dan de groep zonder afwijkend microbiom. Het resulteerde in een gezonder microbiomprofiel. Inzicht in microbiomprofielen kan mogelijk in de toekomst dienen als marker om te voorspellen welke mensen het meest baat hebben bij een tijdelijk laag-FODMAP-dieet.

Ook hadden PDS-patiënten met de darmbacterie *Klebsiella aerogenes* in hun microbiom baat bij het volgen van een laag-FODMAP dieet.^[6] Bij deze patiënten namen de aanwezigheid van *Klebsiella aerogenes* en de buikpijn af. Omdat de histamineproductie door de *Klebsiella*-bacterie sterk verminderde bij een hoge zuurgraad, is toepassing van een probioticum met melkzuur producerende lactobacillen een potentiële therapie voor deze patiënten.

Het toevoegen van niet-fermenteerbare vezels, zoals psyllium, aan de voeding kan ook verlichting van klachten geven. Een gerandomiseerde studie in negentien PDS-patiënten liet zien dat psyllium de inuline-gerelateerde gasproductie bij PDS-patiënten verminderde en symptomen verlichtte.^[9] Dit stelt PDS-patiënten in staat de vezelinname te verhogen zonder dat klachten optreden. >

Een acute darminfectie activeert lokaal het afweersysteem waardoor mestcellen, als respons op voedingsallergenen, histamine gaan maken.



FIGUUR 2. Mechanismen van prebiotica en probiotica bij het moduleren van de bidirectionele darm-hersenas.^[2]

Suppletie met prebiotica en probiotica kan ingezet worden om het microbioom respectievelijk te voeden en te ondersteunen (Figuur 2). Probiotica beïnvloeden het microbioom, de slijmlaag en het epitheel, hebben een ontstekingsremmend effect en verbeteren de darm-hersensamenwerking.^[10] De effecten van probiotica bij PDS-patiënten lijken symptoom- en stam-specifiek te zijn; gunstige effecten worden echter veelal toegeschreven aan *Lactobacillus* en *Bifidobacterium*.^[2] Eén studie oppert de selectie van microbioomsuppletie met protease-remmende eigenschappen om de dysfunctie van de darmbarrière te herstellen in patiënten met postinfectieus PDS.

Een positief effect van prebiotische suppletie in PDS-patiënten lijkt af te hangen van de dosis.^[10] Wel bleek in een gerandomiseerde klinische studie aan veertig patiënten met een gastro-intestinale aandoening dat prebiotische suppletie een ander effect had op de microbioomsamenstelling dan een laag-FODMAP-dieet. *Bifidobacteriën* namen toe in de prebiotische groep en namen af in de laag-FODMAP-groep.^[11]

Aandacht is er ook voor synbiotica: een mix van probiotische bacteriën en het prebiotische substraat, waarbij het substraat selectief kan worden verbruikt door de probiotica of door het microbioom van de gastheer.^[10] De eerste resultaten van klinische onderzoeken laten een gunstig effect zien van synbiotica op PDS-klachten.

Suppletie met spijsverteringsenzymen kan verlichting geven van de PDS-klachten. Uit een gerandomiseerde studie bleek dat PDS-patiënten baat hadden bij een preparaat bestaande uit spijsverteringsenzymen, inositol

en bèta-glucanen.^[12] Inositol stimuleert onder meer de contractiliteit van de darm. Bèta-glucanen fungeren als immuunmodulator en kunnen inflammatoire processen in de darm onderdrukken. Een deel van de PDS-patiënten, met als onderliggende aandoening exocriene pancreasinsufficiëntie, had bovendien baat bij suppletie met pancreasenzymen.

Leefstijlaanpassingen vormen belangrijke onderdelen van het behandelplan. Bewust eten volgens het circadiaans ritme stimuleert de aanmaak van verteringsenzymen en draagt bij aan een betere darmwerking.^[7] Stresshormonen hebben een direct effect op de darmpermeabiliteit. Als gevolg van chronische stress kan dysbiose en toename van laaggradige ontstekingen ontstaan.^[13] Onderzoek naar het exacte effect van bewegen op het microbioom is nog gaande; duidelijk is wel dat bewegen, ontspanning en voldoende slaap bijdragen aan het in toom houden van stresshormonen en een goede spijsvertering ondersteunen.

De tabel geeft een overzicht van orthomoleculaire adviezen die alle van belang kunnen zijn in de aanpak van PDS. Ze kunnen bijvoorbeeld gericht zijn op voeding of suppletie ter ondersteuning van het microbioom, maar ook op leefstijl om een normale vertering en darmwerking te bevorderen.

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

U vindt de bronvermelding op pagina 51 en op www.orthofyto.com bij het betreffende artikel. Abonnees kunnen daar inloggen.

Interventies met een gunstige uitwerking op de darm	
Meer plantaardige, onbewerkte vezels	Pre- en probiotica of synbiotica
Variatie aanbrengen in groente en fruit	Verbeteren van vertering met spijsverteringsenzymen
Tijdelijk FODMAPs vermijden	Vermijden van stress
Verminderen van anti-nutriënten	Bewegen
Toevoegen van niet-fermenteerbare vezels, zoals psyllium	Ontspanning en rust
Gefermenteerde voeding	Voldoende slaap
Verminderen nuttigen van koffie en alcohol	

TABEL. Een overzicht van mogelijke orthomoleculaire adviezen bij PDS.