

Voeding en de huid: de rol van microbiota anno 2016

H. Thio

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

*Correspondentieadres:
Burg. s'Jacobplein 51
3015 CA Rotterdam
Tel: 010-7031781
E-mail: h.thio@erasmusmc.nl*

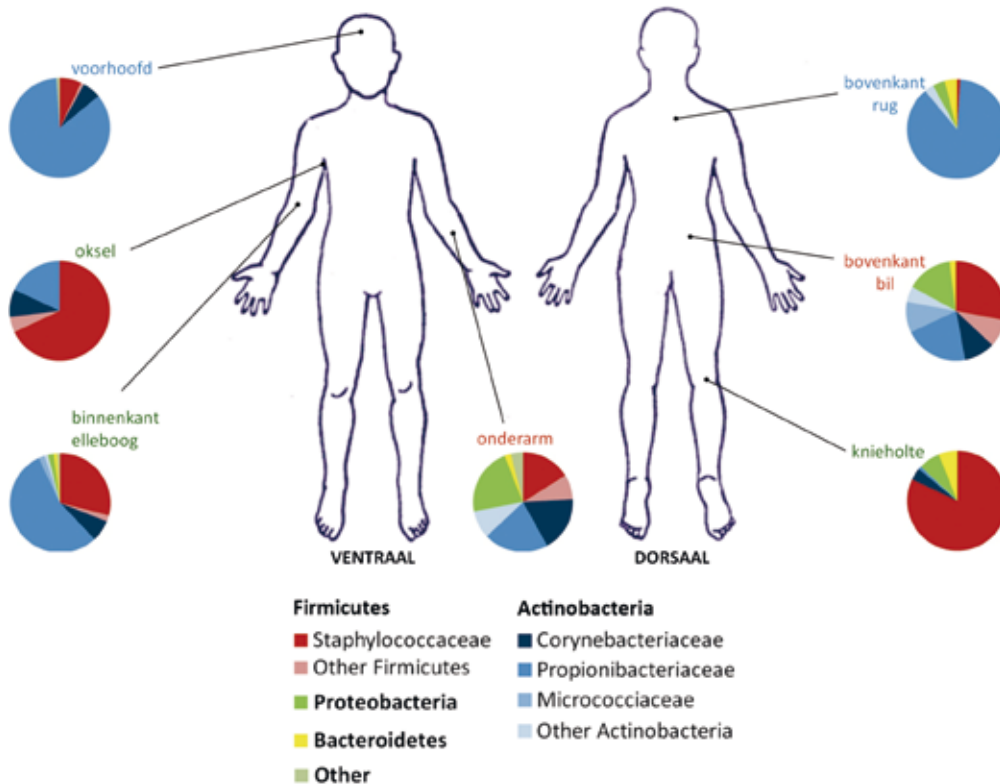
Het is al heel lang bekend dat onze maag- en darmflora invloed kunnen hebben op de gezondheid van de huid. De Chinese gezondheidsleer gaat al eeuwen uit van een link tussen wat er zich afspeelt in de maag en darmen en de huid. In 1908 beschreef Nobelprijswinnaar Elie Metchnikoff reeds deze relatie.¹ De huid is een belangrijk onderdeel van het immuunsysteem. Het is de laatste tijd bekend dat het gastro-intestinale microbiom invloed kan hebben op het in de huid acterende immuunsysteem, met name op de functies van interleukine-17 producerende T-helpercellen (Th17) en van regulatoire T-cellen (Treg).² Bepaalde voedingsbestanddelen kunnen via deze weg van het gastro-intestinale microbiom een modulatie van het immuunsysteem bewerkstelligen wat uiteindelijk ofwel ongunstig ofwel gunstig is voor bepaalde chronische immunologische gemedieerde huidziekten. In het maag-darmstelsel bevinden zich van nature ongeveer 2 kg aan bacteriën (100 biljoen bacteriën van 1100 verschillende soorten), virussen en schimmels (dit ecosysteem wordt microbiota/microbiom genoemd).³ Deze 'wonen' daar en veroorzaken – in de juiste balans – geen maag- en darmproblemen. Alles wat je eet gaat door deze 'ecodierentuin'. De bacteriën reageren in principe op alles wat je eet; de ene bacterie kan er harder van gaan groeien, terwijl de andere wordt geremd. Dit kan resulteren in een overtal situatie van een bepaalde bacterie en een verstoorde balans in het ecosysteem. Een dergelijk proces wordt dysbiosis genoemd en leidt tot een effect op het immuunsysteem. In de huid vinden naast immunologische tevens zelfstandig regulerende (neuro)endocriene processen plaats met lokaal acterende feedbacksystemen. De mestcel is de spil en de verbindende cel tussen het lokale neuro-endocriene systeem en het immuunsysteem.

'OER'MICROBIOTA

Volgens een recente studie wordt het gastro-intestinale microbiom voornamelijk gevormd door de zogenaamde 'Microbiota-Accessible Carbo hydrates' (MACs) die aanwezig zijn in met name vezelrijke voeding.⁴ Deze MACs hebben een belangrijke rol bij het opzetten van het gastro-intestinale microbiële ecosysteem. In de vaak vezelarme westerse voeding is er sprake van grote hoeveelheden vetten en eenvoudige koolhydraten. Door dit MAC-arme dieet zou een ander microbiële ecosysteem worden gecreëerd waardoor immunologische functies en metabolisme anders worden gereguleerd. Het veranderen van dergelijke 'westerse microbiota' vraagt veel tijd. Het is in het algemeen niet gemakkelijk om met een dieet blijvende veranderingen teweeg te brengen in een bestaand microbiom. Hiervoor is een langdurige dieetaanpassing nodig. Het is bekend dat in verscheidene ethnische groepen de huidmicrobiota verschillend kunnen zijn.

HUIDMICROBIOTA

De meest voorkomende bacteriën in huidmicrobiota behoren tot de vier volgende phyla: *Actinobacteria* (51,8%), *Firmicutes* (24,4%), *Proteobacteria* (16,5%) en *Bacteroidetes* (6,3%). De welbekende *Staphylococcus epidermidis* en *Staphylococcus aureus* vormen samen slechts 5% van de huidmicrobiota en komen met name in de lichaamsplooiën voor. De huid kan onderverdeeld worden in vettig/talgklierrijk, vochtig en droog. *Propioni*-bacteriën en *Stafylokokken* zijn in talgklierrijke gebieden de meest prominente bacteriën. In de meer vochtige huidregioenen (met name de lichaamsplooiën) zien we voornamelijk *Corynebacteriëna* en de *Stafylokokken*. In droge huidgebieden domineert een mix van *Proteobacteria* en *Flavobacteriales* (figuur 1).⁵ In vergelijking met de vochtige en droge huidgebieden is er bij de talgklierrijke huidregioenen ecologisch gezien de grootste diversiteit aan bacteriën. Bij de mens zijn de huidgebieden met de minste gelijkheid in soorten bacteriën de ruimten tussen de vingers, tussen de tenen, de oksels en de navel terwijl de meeste gelijkheid van microbiota wordt gevonden bij de neusgaten en op de rug. Een vergelijkende studie van de microbiota ter plaatse van de oksels van de niet-humane primaten



Figuur 1. Samenstelling van huidmicrobiota (op stam- en familieniveau) op verschillende huidregioenen (figuur van Zeeuwen PLJM en Schalkwijk J).⁵

chimpansees, gorilla's, resusmakaken en bavianen met die van de mens laat zien dat de menselijke huid vrij uniek is ten opzichte van die van andere primaten ten aanzien van diversiteit en samenstelling.⁶ Deze verschillen zijn waarschijnlijk ontstaan tijdens miljoenen jaren van evolutie maar ook meer recent als gevolg van de moderne hygiëne.

MICROBIOTA BIJ HUIDZIEKTEN

We weten dat bij acne naast de bekende hormonale factoren de *Propionibacterium acnes* in de talgklier waarschijnlijk een pathofysiologisch belangrijke rol speelt. Recent is gebleken dat *Malassezia* ook betrokken is bij acne.⁷ Bij seborroïsch eczeem is de aanwezigheid van *Malassezia* mede bepalend voor het ziektebeloop. Bij rosacea speelt mogelijk *Demodex*, die ook van nature voorkomt in de haarfollikels en talgklieren, een rol. *Staphylococcus aureus* speelt bij exacerbaties van constitutioneel eczeem een grote rol.⁸ De effecten van voeding, vooral kruiden, planten en vruchten, worden steeds vaker onderzocht vanuit de gedachte dat voeding via invloed op microbiota de huidziekte kan beïnvloeden. Pro- en prebiotica kunnen dan worden ingezet voor de behandeling van inflammatoire huidziekten. Zuid-Koreaans onderzoek laat zien dat de farmacologisch actieve triterpenoid lupeol (een stofje in o.a. mango en aloë vera) anti-inflammatoir werkt bij acne.⁹ Een Zuid-Koreaanse studie stelt dat het misschien mogelijk is om de prevalentie van constitutioneel eczeem bij volwassenen te verlagen door het eten van gefermenteerde voedingsmiddelen zoals kimchi (gefermenteerde kool, een veel gegeten gerecht in Zuid-Korea).¹⁰ Van tomaten is al langer bekend dat ze door hun antioxiderende werking de huid enige

bescherming kunnen bieden tegen exogene veroudering. Bij (huid)kanker lijkt ook een rol te zijn weggelegd voor het gastro-intestinale microbiom.¹¹

DE EFFECTEN VAN VOEDING OP DE HUID EN HUIDZIEKTEN

De voeding kan direct impact hebben op de huid. Zo zullen bepaalde voedingsbestanddelen die rijk zijn aan carotenen de huidskleur direct kunnen beïnvloeden.¹² Daarnaast kunnen bepaalde voedings-elementen de talgklierfunctie beïnvloeden zoals capsaïcine afkomstig van chilipepers, en chocolade.¹³ Beide substanties hebben een stimulerende invloed op de talgklier waardoor meer talg wordt aangemaakt. Hierdoor kan de *Propionibacterium acnes* (en de *Malassezia*) bij acne en de *Demodex*-parasiet bij rosacea sneller groeien waardoor lokaal meer inflammatie kan ontstaan. Verder kan de voeding via de gastro-intestinale microbiota een effect hebben op de huid. Prebiotica worden ingezet om met behulp van specifieke voedings-elementen de groei van specifieke bacteriën te stimuleren terwijl bij probiotica de bacteriën zelf worden toegediend om een effect te bewerkstelligen.¹⁴ Bij huidkanker is het interessant dat in een studie is gebleken dat in voeding aanwezige nicotinamide (= vitamine B3) beschermend zou werken tegen huidkanker.¹⁵ De voedingsmiddelen die deze vitamine bevatten zijn onder andere vlees, vis, gevogelte, noten, zaden en graanproducten. Voor inflammatoire huidaandoeningen zoals psoriasis en eczeem zijn er tot op heden eigenlijk nog maar weinig op evidence-gebaseerde data aanwezig om voeding daadwerkelijk klinisch te kunnen toepassen bij patiënten.⁸

Van het adaptieve immuunsysteem spelen de Th17 en de regulatoire T-cellen de belangrijkste coördinerende rol tussen het maag- en darmstelsel en de huid.³ Daarnaast kunnen de gastro-intestinale microbiota voedingsbestanddelen verwerken tot moleculen die via de bloedbaan in de huid effect kan hebben. Zo werd in een muismodel aangetoond dat een dieet rijk aan L-tyrosine leidt tot een verhoogde hoeveelheid van p-cresol en fenol in de bloedbaan die vervolgens de expressie van keratine 10 in keratinocyten kan inhiberen.¹⁶ Op deze manier heeft het nuttigen van L-tyrosine impact op epidermale differentiatie en de barrièrefunctie. De productie van p-cresol en fenol, die metaboliëten zijn van aromatische aminozuren, wordt gedaan door bepaalde bacteriën in de gastro-intestinale microbiota, met name *Clostridium difficile*. Daarnaast kunnen de gastro-intestinale microbiota neuropeptiden produceren die vervolgens in het lichaam allerlei functies kunnen uitoefenen.

Bifidobacterium-soorten zijn in staat acetylcholine en GABA te produceren. Deze GABA heeft in een diermodel een anti-jeukeffect.¹⁷

De *Enterococcus*-, *Streptococcus*- en *Escherichia*-soorten zijn in staat serotine aan te maken die vervolgens weer invloed heeft op de synthese van melatonine.^{3,17} Verschillende bacteriën in de gastro-intestinale microbiota (*Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Prevotella*) zijn in staat kortketenvetzuren (= short-chain fatty acids (SCFAs)) aan te maken zoals butyraat, acetaat en propionaat. Deze moleculen hebben anti-inflammatoire effecten.^{3,18} Zoals men weet worden dimethylfumaraat (DMF) tabletten voorgeschreven voor de behandeling van psoriasis vulgaris.¹⁹ Mogelijk zou DMF eveneens zodanig verwerkt worden door de gastro-intestinale microbiota dat er SCFAs ontstaan die vervolgens anti-inflammatoire effecten elders hebben. Dit zou een onderdeel van de verklaring kunnen zijn van de werkingsmechanisme van DMF in psoriasis en multipole sclerose.

Het is al langer bekend dat bij psoriasis een caloriebeperkt dieet goede effecten kan hebben. Uit een recente studie van Million M. et al. blijkt dat ondervoeding kan leiden tot een verandering van de gastro-intestinale microbiota. Borstvoeding, voedsel en schoon water zijn de belangrijkste factoren voor het ontwikkelen van gezonde gastro-intestinale microbiota gekarakteriseerd door een transiënte overgroei van de *Bifidobacterium* en vervolgens van de anaeroben. Bij een kind kan ondervoeding en of continue 'slechte voeding' leiden tot een depletie van *Bifidobacterium longum* die bekend staat als een maternaal probioticum. Dit leidt uiteindelijk tot het verdwijnen van de Healthy Mature Anaerobic Gut Microbiota (HMAGM). Dit kan dan leiden tot slechtere vitaminebiosynthese en immunologische functie.²⁰ In een recent verschenen artikel blijkt dat capsaïcine, het deactieve component van chilipepers, een belangrijke voedingsfactor is die via de *transient receptor potential vanilloid subfamily 1* (TRPV1) kanaal invloed kan hebben op biologische effecten zoals sebumproductie door talgklieren en jeukperceptie.

Hierdoor kan het invloed hebben op auto-immuunaandoeningen.²¹ Ten aanzien van wondgenezing blijkt dat een voeding rijk aan arginine, glutamine en beta-hydroxy-beta-methyl butyraat de genezing kan verbeteren van ischemische wonden in ratten.²² In muizen werkt het gebruik van n-3 meervoudig onverzadigde vetzuren beschermend tegen imiquimodgeïnduceerde psoriatische ontsteking in de huid waarbij interleukine-17 en interleukine-23 prominent betrokken zijn.²³ De verlaagde aantallen Th17-cellen en verhoogde aantallen Tregs vormen de verklaring van de anti-inflammatoire effecten van n-3 onverzadigde vetzuren. Het dagelijks nuttigen van meer dan 5 liter water per dag kan effect hebben op verschillende functies van de huid waaronder de hydratatie. Een studie gedaan bij vrouwen laat zien dat een hoge waterinput via het dieet een positieve impact kan hebben op de huidfysiologie juist bij die vrouwen die normaal gesproken weinig water gebruiken bij hun voeding.²⁴ Een meta-analyse laat zien dat cafeïnehoudende koffie mogelijk chemo-preventieve effecten heeft tegen maligne melanoom.²⁵ In een studie met haarloze muizen lijkt knoflook in de voeding een gunstige invloed te hebben op de UV-geïnduceerde huidveroudering.²⁶ Een CME/review-artikel, gepubliceerd in 2014 in de *J Am Acad Dermatol*, bespreekt de toepassing van dieet in de dermatologie.^{27,28}

Concluderend kunnen we stellen dat er op dit moment de beschikbare interessante voedingsdata voornamelijk uit diermodel afkomstig zijn waarbij mogelijk voeding indirect via de gastro-intestinale microbiota een rol kan spelen bij het beloop van een bestaande huidaandoening.

Het is goed denkbaar dat de dermatoloog in de nabije toekomst vaker zal moeten samenwerken met een in microbiota geïnteresseerde diëtiste, medische microbioloog en mdl-arts waardoor een geprotocolleerd additioneel dieet ingezet kan worden bij de behandeling van een bepaalde huidaandoening.

LITERATUUR

1. Gordon S, Elie Metchnikoff, the Man and the Myth. *J Innate Immun* 2016 Feb 3. [Epub ahead of print]
2. Lora V, Hooper, Dan R, Littman, Andrew J, Macpherson. *Interactions Between the Microbiota and the Immune System. Science* 8 June 2012; Vol. 336 no. 6086 pp. 1268-73.
3. Andoh A. *Physiological Role of Gut Microbiota for Maintaining Human Health. Digestion* 2016;93(3):176-81. [Epub ahead of print]
4. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. *Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. Nature* 2016;529(7585):212-5. doi: 10.1038/nature16504.
5. Zeeuwen PLJM, Schalkwijk J. *Huidmicrobiota en dysbiose. Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2015;25:111-3.
6. Council SE, Savage AM, Urban JM, Ehlers ME, Skene JH, Platt ML, Dunn RR, Horvath JE. *Diversity and evolution of the primate skin microbiome. Proc Biol Sci* 2016;283(1822). pii: 20152586. doi: 10.1098/rspb.2015.2586.
7. Akaza N, Akamatsu H, Numata S, Yamada S, Yagami A, Nakata S, Matsunaga K. *Microorganisms inhabiting folli-*



- cular contents of facial acne are not only *Propionibacterium* but also *Malassezia* spp. *J Dermatol* 2015 Dec 24. doi: 10.1111/1346-8138.13245. [Epub ahead of print]
8. Drago L, De Grandi R, Altomare G, Pigatto P, Rossi O, Toscano M. Skin microbiota of first cousins affected by psoriasis and atopic dermatitis. *Clin Mol Allergy* 2016;14:2.
 9. Kwon HH, Yoon JY, Park SY, Min S, Kim YI, Park JY, Lee YS, Thiboutot DM, Suh DH. Activity-guided purification identifies lupeol, a pentacyclic triterpene, as a therapeutic agent multiple pathogenic factors of acne. *J Invest Dermatol* 2015;135(6):1491-500.
 10. Park S, Bae JH. Fermented food intake is associated with a reduced likelihood of atopic dermatitis in an adult population (Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2012-2013). *Nutr Res* 2016;36(2):125-33.
 11. Erdman SE, Poutahidis T. Gut bacteria and cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Aug;1856(1):86-90. doi: 10.1016/j.bbcan.2015.05.007. Epub 2015 Jun 4. Review.
 12. Tan KW, Graf BA, Mitra SR, Stephen ID. Daily Consumption of a Fruit and Vegetable Smoothie Alters Facial Skin Color. *PLoS One* 2015;10(7):e0133445.
 13. Tóth BI, Géczy T, Griger Z, Dózsa A, Seltmann H, Bíró T, et al. Transient receptor potential vanilloid-1 signaling as a regulator of human sebocyte biology. *J Invest Dermatol* 2009;129(2):329-39.
 14. Sheth RU, Cabral V, Chen SP, Wang HH. Manipulating Bacterial Communities by in situ Microbiome Engineering. *Trends Genet*. 2016 Feb 22. pii: S0168-9525(16)00015-9.
 15. Chen AC, Martin AJ, Choy B, Fernández-Peñas P, Dalziel RA, Damian DL, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med* 2015;373(17):1618-26.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.info.

SAMENVATTING

Onze maag- en darmflora kunnen invloed hebben op de huid. De voeding kan direct invloed hebben op de huid of indirect via het immuunsysteem. Van het adaptieve immuunsysteem spelen de Th17 en de regulatoire T-cellen de belangrijkste coördinerende rol tussen het maag- en darmstelsel en de huid. Voeding wordt in het maag-darmstelsel verwerkt tot biologisch actieve metabolieten, zoals de korteketenvezuren (= short-chain fatty acids (SCFAs)). De op dit moment beschikbare interessante data zijn voornamelijk uit diersmodel afkomstig. Er lijkt een rol te zijn weggelegd voor voeding bij de behandeling van van oncologische en inflammatoire huidaandoeningen.

TREFWOORDEN

voeding – dieet – huid – maag – darmstelsel – microbiom – microbiota – immuunsysteem – Th17 – Treg

ABSTRACT

Our gastro-intestinal microbiota can affect the skin. Diet can have a direct impact on the skin, or indirectly through the immune system. With respect to the adaptive immune system the Th17 and the regulatory T cells play an important coordinating role between the gastrointestinal tract and the skin. Food stuffs are processed in the gastrointestinal tract into biologically active metabolites, such as short-chain fatty acids (SCFAs). The interesting data currently available are mainly from animal models. There seems to be a promising role for nutrition in the treatment of oncological and inflammatory skin disorders.

KEYWORDS

diet – skin – bacteria – gastrointestinal and skin microbiota – immune system – Th17 cell