



Voeding, het microbioom en immuunziekten

S.B.L. Koster¹, H.B. Thio²

Het microbioom neemt een steeds belangrijker plek in binnen de geneeskunde. Het is een term voor de verzameling van commensale micro-organismen die in het menselijk lichaam aanwezig zijn, met name in het darmkanaal. Het microbioom speelt een belangrijke rol bij het functioneren van het immuunsysteem en de samenstelling wordt voornamelijk beïnvloed door variatie in voeding en leeftijd. Een disbalans van het microbioom kan hersteld worden door het inzetten van microbioom modulerende interventies, zoals specifieke diëten, lichaamsbeweging, suppletie van pre-, pro-, post- en synbiotica en poeptransplantaties.

MICROBIOOM ALGEMEEN

Het microbioom (ook wel microbiota genoemd) is de verzameling van commensale micro-organismen, zoals bacteriën, virussen, schimmels en gisten, die in het menselijk lichaam aanwezig zijn. Het grootste deel van het microbioom bevindt zich in het darmkanaal en wordt voor circa 98% vertegenwoordigd door vier bacteriestammen (fyla): de Firmicutes, de Bacteroides, de Proteobacteria en de Actinobacteria. Het speelt een belangrijke rol bij onder andere de vertering en opname van voedsel, de productie van korte-keten vetzuren en het handhaven van de darmintegriteit. [1] Daarnaast speelt het een vooraanstaande rol bij het functioneren van het immuunsysteem. De plaat van Peyer, oftewel GALT (gut-associated lymphoid tissue), gelegen in het distale ileum en bestaande uit aggregaten van lymfoïd weefsel, is een kernonderdeel van het immuunsysteem. De T-cellen die hierin aanwezig zijn communiceren met de commensalen van het darmmicrobiom en zullen bij dysbiosis, een verstoring van de microbiota balans, een immuunrespons induceren, waardoor immuun-gemedieerde ziekten kunnen ontstaan. [2] De rol van het microbiom werd reeds aangetoond bij verschillende auto-immuun ziekten, waaronder de ziekte van Crohn, diabetes mellitus type 1 en multiple sclerose. [3] Het microbiom blijkt ook een rol te spelen bij niet-immuun-gemedieerde ziekten, zoals atherosclerose, met als verklaring dat er ten gevolge van dysbiosis een verstoorde balans van door bacteriën geproduceerde metabolieten ontstaat, bijvoorbeeld galzuren en trimethylamine N-oxide, die geassocieerd zijn met het ontstaan van hart- en vaatziekten. [1]

HUD EN MICROBIOOM

De huid heeft ook een microbiom, dat kolonisatie met pathogenen, zoals bijvoorbeeld *Staphylococcus aureus*, voorkomt en cruciaal is voor de barrièrefunctie van de huid. De voornaamste bewoners van de huid zijn de schimmels van

het geslacht *Malassezia* en de bacteriën van de geslachten *Propionibacterium*, *Corynebacterium* en *Staphylococcus*. *Staphylococcus epidermidis* is een voorbeeld van een bacterie die van belang is voor de algehele gezondheid van de huid. Gelet op de fysiologische omstandigheden kan de huid worden onderverdeeld in vier gebieden, namelijk de droge huid, de vochtigere huid, de vette (talgklier-rijke) huid en de voeten. Ter plaatse van deze vier gebieden is de samenstelling van de microbiota verschillend. Zo is *Propionibacterium acnes* de voornaamste bewoner van de talgklier-rijke gebieden en zijn de *Staphylococcus* en *Corynebacterium* soorten de belangrijkste bewoners van de vochtige gebieden, zoals de liezen, elleboogplooien en de knieholten. De samenstelling van de microbiota in deze gebieden verheldert de etiologie van ziekten met een voorkeurslocalisatie, zoals eczeem in de elleboogplooien en psoriasis op de strekzijde van de ellebogen. [4] Bij patiënten met psoriasis is er een afgenomen diversiteit van zowel het huidmicrobiom als het darmmicrobiom. In de huid is de aanwezigheid van bijvoorbeeld *Cutibacterium* soorten verlaagd en de aanwezigheid van *Corynebacterium* soorten juist verhoogd. In de darm is de disbalans vergelijkbaar met die van patiënten met inflammatoire darmziekten. Dit is consistent met het gegeven dat patiënten met psoriasis een verhoogde kans hebben op inflammatoire darmziekten. [5]

Darmmicrobiom

De ontwikkeling van het darmmicrobiom start vanaf de geboorte en is voltooid rond de leeftijd van drie jaar. Moedermelk en de introductie van vast voedsel zijn cruciaal in de ontwikkeling hiervan. Gedurende het leven is het microbiom dynamisch en blijkt gerelateerd te zijn aan genetische factoren, omgevingsfactoren en leefstijl gerelateerde factoren, zoals voeding, lichaamsbeweging en dag- en nachtritme. [6] Dit verklaart waarom de samenstelling van het microbiom tussen individuen verschilt.

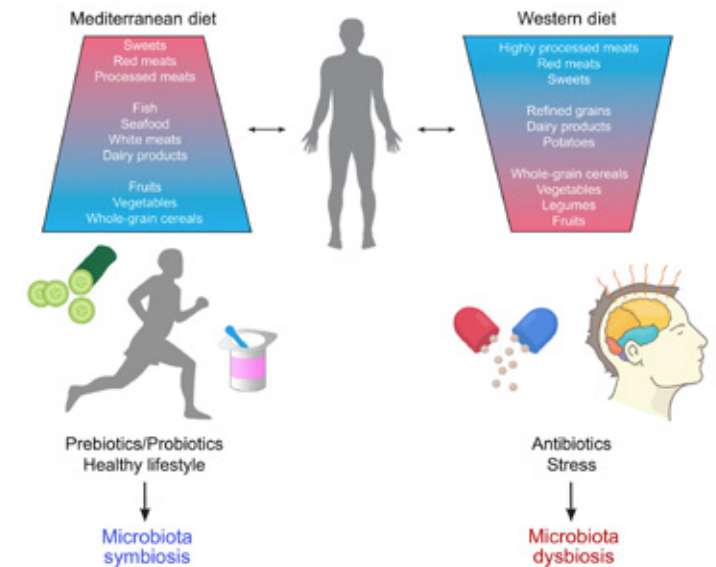
¹ Arts-onderzoeker, thans anios Chirurgie, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Veroudering gaat gepaard met een verminderde diversiteit van het microbioom, ten gevolge van toename van de pro-inflammatoire commensalen en afname van de anti-inflammatoire commensalen, zoals bijvoorbeeld de bacteriën *Akkermansia muciniphila* en *Faecalibacterium prausnitzii*. De verandering in eetpatroon bij ouderen, ten gevolge van bijvoorbeeld verminderde smaak- en geurperceptie of gebitsproblemen die leiden tot kauwproblemen, speelt mogelijk een rol bij deze verschuiving. De verminderde diversiteit van het microbioom heeft zijn weerslag op de werking van het immuunsysteem, aangeduid met de term immunosenescentie, oftewel de achteruitgang van de normale functies van het immuunsysteem. Verandering van het microbioom noemt men een van de belangrijkste oorzaken van veroudering gerelateerde pathologieën en therapieën gericht op de leeftijd gerelateerde dysbiosis zouden de gezondheid en levensduur kunnen verbeteren. [7] Niet alleen zijn er verschillen in het microbioom tussen jong en oud, maar ook tussen mannen en vrouwen. Gezien het nauwe verband tussen het microbioom en het immuunsysteem, kan dit verschil een verklaring zijn voor het frequenter voorkomen van auto-immuunziekten bij vrouwen. [8]

THERAPEUTISCH DOELWIT

Het microbioom wordt niet alleen steeds belangrijker voor het verklaren van het ontstaan van ziekten, maar ook als therapeutisch doelwit. Poeptransplantaties maken hun opmars. Hierbij worden darmbacteriën van een gezonde donor overgebracht naar de darm van een patiënt om de balans van het darmmicrobiom te herstellen. Goede resultaten werden al



Figuur 1. Belangrijke mechanismen die betrokken zijn bij de interactie tussen microbiota en gastheer. De balans tussen gezondheid en ziekte hangt af van verschillende factoren, waaronder genen, voeding (Mediterrane versus Westerse dieet), inname van prebiotica/probiotica, stress en behandeling met antibiotica. Illiano, et al. [12]

behaald bij patiënten met een darminfectie veroorzaakt door de bacterie *Clostridium difficile* en de resultaten zijn veelbelovend voor patiënten met inflammatoire darmziekten. [9] Het effect van poeptransplantaties bij huidziekten zoals psoriasis en eczeem wordt nog onderzocht. [10]

Tabel 1. Invloed van voedingsinterventies op het darmmicrobiom. Dong, et al. [11]

Diet	Species richness/diversity	Microbes altered	Associated physiological effect	Associated disease state
Western diet	↓	↑ <i>Bacteroides</i> ↑ <i>Enterobacteria</i> ↓ <i>Bifidobacteria</i> ↓ <i>Lactobacilli</i> ↓ <i>Eubacteria</i>	Reduced SCFA Higher LPS levels Higher inflammation Decrease gut barrier	Obesity Colon cancer Type 2 diabetes
Mediterranean diet	↑	↑ <i>Bifidobacteria</i> ↑ <i>Lactobacilli</i> ↑ <i>Eubacteria</i> ↑ <i>Bacteroides</i> ↑ <i>Prevotella</i> ↑ <i>Roseburia</i> ↓ <i>Clostridium</i>	Increase SCFA Decrease inflammation	Decrease risk of CVD and obesity
Protein				
Plant protein	↑	↑ <i>Bifidobacteria</i> ↑ <i>Lactobacilli</i> ↓ <i>Bacteroides</i> ↓ <i>Clostridium perfringens</i>	Increase SCFAs Increase gut barrier Reduce inflammation	
Animal protein	↑	↑ <i>Alistipes</i> ↑ <i>Bilophila</i> ↑ <i>Clostridia</i> ↓ <i>Roseburia</i>	Increase TMAO Reduce SCFA Increase amines and sulfides	CVD IBD
Fats				
Unsaturated fats	↑	↑ <i>Lactobacillus</i> ↑ <i>Lachnospiraceae</i> ↑ <i>Streptococcus</i> ↑ <i>Akkermansia muciniphila</i>	Reduce TLR activation Reduce white adipose tissue inflammation	Decrease risk for IBD, obesity, psoriatic arthritis
Saturated fats	↓	↑ <i>Bacteroides</i> ↑ <i>Bilophila</i> ↑ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	TLR activation Promote proinflammatory TH1	CVD Obesity Diabetes
Dietary fiber	↑	↑ <i>Lactobacilli</i> ↑ <i>Bifidobacteria</i> ↑ <i>Clostridia</i> ↑ <i>Prevotella</i> ↑ <i>Treponema</i>	SCFA production Anti-inflammatory Anticancer activities	Decrease risk for CVD, obesity, diabetes, colon cancer

CVD, cardiovascular disease; IBD, inflammatory bowel disease; LPS, lipopolysaccharides; SCFA, short-chain fatty acid; TLR, toll-like receptor; TMAO, trimethylamine N-oxide.

Voeding

Zoals gezegd heeft voeding een groot effect op de samenstelling van het microbiom. De juiste voeding is van belang om de homeostase van het menselijk lichaam in stand te houden en om ziekten te voorkomen. Wanneer disbalans van het immuunsysteem de drijvende kracht is achter ziekte, dan is er, naast poeptransplantaties, een wezenlijke rol weggelegd voor voedingsinterventies. [10-12] Tabel 1 geeft weer hoe verschillende diëten en voedingsstoffen invloed hebben op de samenstelling van het microbiom. Het westerse dieet, gekenmerkt door een hoog gehalte aan vet en suiker, een verhoogde inname van rood en bewerkt vlees en een laag vezelgehalte [figuur 1], leidt tot een lagere microbiële diversiteit. Zo is er een toename van de bacteriestam Firmicutes en een afname van de bacteriestam Bacteroides. Deze verschuiving is geassocieerd met het ontstaan van bijvoorbeeld obesitas, diabetes mellitus type 2 en coloncarcinoom. Het mediterrane dieet daarentegen, vergroot de microbiële diversiteit en verkleint hiermee de kans op het ontstaan van hart- en vaatziekten. Het is belangrijk om te realiseren dat men de voedingskeuze moet afstemmen op de aard van de aandoening. Voedingsmiddelen die rijk zijn aan vezels en weinig vet en suiker bevatten, zoals spruitjes en linzen, zullen bij patiënten met een infectie een positief effect hebben, doordat deze voedingsmiddelen het immuunsysteem stimuleren. Echter, bij immuungemedieerde ziekten, waarbij er overactiviteit is van het immuunsysteem, kunnen dit soort voedingsmiddelen de ziekte juist verergeren.

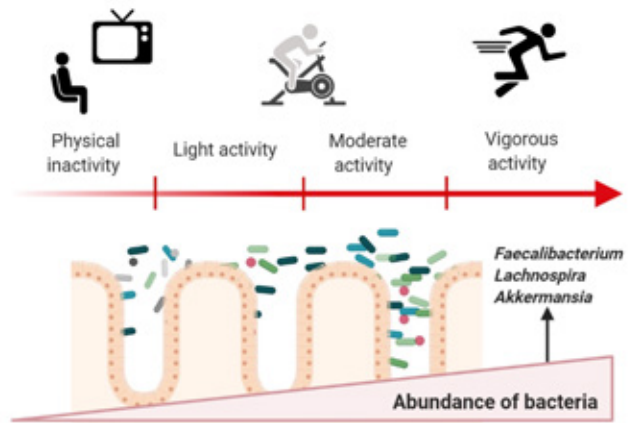
Dat er niet één fylogenetische samenstelling is die leidt tot een lang leven en een verminderd risico op leeftijdsgebonden niet-overdraagbare ziekten, blijkt uit een onderzoek naar het microbiom van honderdjarigen wereldwijd. [13] Tussen de honderdjarigen van verschillende bevolkingsgroepen bleek er een grote variatie in samenstelling van het microbiom te zijn.

Lichaamsbeweging

Lichaamsbeweging is een andere factor die invloed heeft op het microbiom. Er is een verband gevonden tussen een actieve leefstijl en een toename in microbiële diversiteit en dichtheid. Lichaamsbeweging leidt tot een toename van de bacterien *Akkermansia muciniphila* en *Faecalibacterium prausnitzii*, die vooral bij gezonde individuen aanwezig zijn en verschillende immuungemedieerde ziekten gunstig kunnen beïnvloeden. De mate van lichamelijke activiteit is gerelateerd aan de mate van toename van de microbiële dichtheid (figuur 2). [14]

Suppletie

Suppletie is ook een manier om het microbiom opnieuw in evenwicht te brengen. Er bestaan pre-, pro-, post- en synbiotica. Prebiotica zijn de niet-verteerbare voedingsvezels die de groei en/of de activiteit van één of een aantal bacteriesoorten in de dikke darm stimuleren. Voorbeelden van prebiotica zijn inuline en fructo-oligosaccharides. Probiotica, de tegenhanger van antibiotica, zijn nuttige levende bacteriën, zoals *Lactobacillus* en *Bifidobacterium*. Probiotica concurreren met pathogenen in het darmkanaal, bijvoorbeeld *Lactobacillus* versus *Salmonella*, wat de darmintegriteit handhaaft. Daarnaast voorzien ze het lichaam van essentiële vitaminen



Figuur 2. Lichaamsbeweging induceert veranderingen in het darmmicrobiom. Aya, et al. [14]

en moduleren ze de werking van het immuunsysteem. Een positief effect van probiotica is aangetoond bij patiënten met inflammatoire darmziekten en allergieën. [12] Onlangs werd ook een verbetering aangetoond van atopisch eczeem na toediening van probiotica. [15] Postbiotica zijn voedings-supplementen die metaboliëten bevatten uitgescheiden door bacteriën tijdens het fermentatieproces. Een voorbeeld hiervan zijn de korte-keten vetzuren die onder andere belangrijk zijn voor de darmfunctie. Synbiotica zijn een combinatie van pre- en postbiotica, met een synergetisch effect. [9,12] Ze worden gebruikt om de overleving van levende micro-organismen in supplementen in het darmkanaal te verbeteren. Waar pre- en probiotica de symbiosis bevorderen, leidt het gebruik van antibiotica over het algemeen tot dysbiosis. [12] Een uitzondering hierop is bijvoorbeeld het gebruik van doxycycline als behandeling voor rosacea. Al met al kunnen microbiom modulerende interventies, zoals poeptransplantaties, voedingsinterventies, supplementen en lichaamsbeweging een rol spelen als behandeling met conventionele therapieën onvoldoende effectief blijken.

CONCLUSIE

Het microbiom speelt een vooraanstaande rol in de etiologie van verschillende ziekten, mede door zijn effect op het immuunsysteem, en wordt steeds belangrijker als therapeutisch doelwit. Het microbiom is dynamisch en blijkt gerelateerd aan verschillende factoren, waaronder voeding, leeftijd en geslacht. Interventies in het microbiom kunnen dysbiosis herstellen en zijn hierdoor essentieel bij de behandeling van (immuungemedieerde) ziekten.

TREFWOORDEN

microbiom – voeding – immuunsysteem – poeptransplantatie

KEYWORDS

Microbiome – nutrition - immune system - fecal microbiota transplantation

LITERATUUR

1. Chen Y, Zhou J, Wang L. Role and mechanism of gut microbiota in human disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:625913.
2. Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature.* 2016;535:75-84.
3. Svoboda E. Gut feeling yields evidence of microbial involvement in autoimmunity. *Nature.* 2021;595:S54-S55.
4. Byrd A, Belkaid Y, Segre J. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2019;16:143-55.
5. Olejniczak-Staruch I, Ciążyńska M, Sobolewska-Sztychny D, Narbutt J, Skibińska M, Lesiak A. Alterations of the skin and gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021;22:3998.
6. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486:222-7.
7. Ragonnaud E, Biragyn A. gut microbiota as the key controllers of "healthy" aging of elderly people. *Immun Ageing.* 2021;18:2.
8. Sohn E. Why autoimmunity is most common in women. *Nature.* 2021;595:S51-S53.
9. El-Sayed A, Aleya L, Kamel M. Microbiota and epigenetics: promising therapeutic approaches? *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021.
10. Singh RK, Chang HW, Yan D, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med.* 2017;15:73.
11. Dong TS, Gupta A. Influence of early life, diet, and the environment on the microbiome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:231-242.
12. Illiano P, Brambilla R, Parolini C. The mutual interplay of gut microbiota, diet and human disease. *FEBS J.* 2020;287:833-855.
13. Low DY, Hejndorf S, Tharmabalan RT, Poppema S, Pettersson S. Regional diets targeting gut microbial dynamics to support prolonged healthspan. *Front Microbiol.* 2021;12:659465.
14. Aya V, Flórez A, Perez L, Ramirez JD. Association between physical activity and changes in intestinal microbiota composition: A systematic review. *PLoS One.* 2021;16:e0247039.
15. Michelotti A, Cestone E, De Ponti I, Giardina S, Pisati M, Spartà E, Tursi F. Efficacy of a probiotic supplement in patients with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Dermatol.* 2021;31:225-232.

CORRESPONDENTIEADRES

Bing Thio

E-mail: h.thio@erasmusmc.nl