

## ONDERZOEK IN DE PRAKTIJK

Studenten publiceren over hun (literatuur)onderzoek op het gebied van voeding en gezondheid

# Lekkende darmen?

De darm is heel belangrijk in onze gezondheid. Het is bijvoorbeeld het grootste immuunorgaan in ons lichaam.<sup>1</sup> Het darmepitheel vormt een barrière tegen potentiële pathogene bacteriën, terwijl de darm tegelijkertijd ook verantwoordelijk is voor de opname van nutriënten. Ook de microbiota in de darm spelen een belangrijke rol in gezondheid en ziekte.

Een balans in de compositie van de darmmicrobiota is van essentieel belang voor de darmgezondheid.<sup>2</sup> Door de blootstelling aan grote hoeveelheden antigenen, waaronder nutriënten en microbiota, is de darm gevoelig voor het ontstaan van ziekten en nadelige gezondheidscondities, zoals inflammatoire darmziekten, het prikkelbare darm syndroom, darmkanker en depressie.<sup>3,4,5,6</sup> Ook het lekkende darm syndroom, in het Engels *leaky gut*, is hiervan een voorbeeld. *Leaky gut* is een conditie waarin de darmdoorlaatbaarheid is verhoogd. Er wordt veel gespeculeerd over de oorzaken en gevolgen van het lekkende darm syndroom.<sup>7,8</sup> Wetenschappers zijn kritisch over dit fenomeen, maar ook in de wetenschappelijke literatuur zijn aanwijzingen te vinden voor de *leaky gut*.

### ZO-eiwitten

Doordat bij *leaky gut* de darmdoorlaatbaarheid is verhoogd,<sup>9</sup> kunnen ziekteverwekkers en toxines makkelijker in de bloedbaan terecht komen. Dit kan leiden tot allerlei nare gezondheidseffecten. Het belangrijkste punt in de vermeende pathofysiologie van de *leaky gut* is het niet goed functioneren van de zonula occludens (ZO)-eiwitten. Zonula occludens (Engels:



Vera Wesselink, student Voeding en Gezondheid, Wageningen Universiteit

*tight junction*) houden cellen bij elkaar en blokkeren trans-cellulair transport. Zonula occludens vormen een complex eiwitstelsel: de transmembraaneiwitten occludine en claudine werken samen met ZO-eiwitten die binden aan het actine cytoskelet. Contractie van het actineskelet leidt tot een toename in de darmdoorlaatbaarheid.<sup>10</sup> De zonula occludens tussen de enterocyten zijn dus heel belangrijk bij het handhaven van de darmbarrière en de doorlaatbaarheid van de darm.<sup>9,10,11,12</sup> Er zijn verschillende oorzaken voor het ontstaan van een verhoogde darmdoorlaatbaarheid. Medicijnen zoals NSAIDs, antibiotica en methotrexaat kunnen de darmdoorlaatbaarheid verhogen en schade aanbrengen aan de darmmucosa.<sup>13,14,15</sup> Ook voedselcomponenten, bijvoorbeeld gluten, kunnen bijdragen aan een verhoogde

darmdoorlaatbaarheid.<sup>16</sup> Gliadine (bestanddeel van gluten) stimuleert de opening van de zonula occludens.<sup>17</sup> Daarnaast kan ook stress bijdragen aan een verhoogde darmdoorlaatbaarheid.<sup>18</sup> Steeds meer ziekten worden geassocieerd met een verandering van de darmdoorlaatbaarheid.<sup>4</sup> Zo worden gastro-intestinale ziekten als inflammatoire darmziekten geassocieerd met een toename in de doorlaatbaarheid van de darm.<sup>19,20</sup> Daarnaast wordt gesuggereerd dat het lekkende darm syndroom een rol speelt bij het ontstaan van auto-immuunziekten. Ten slotte wordt gesuggereerd dat de *leaky gut* een risicofactor is voor het ontstaan van darmkanker.<sup>5</sup> Probiotica kunnen mogelijk de darmdoorlaatbaarheid verbeteren en een positief effect hebben op het lekkende darm syndroom.<sup>21-25</sup>

### Werkingsmechanisme probiotica

Probiotica zijn levende micro-organismen die gezondheid-bevorderende effecten hebben, als ze worden toegediend in adequate hoeveelheden.<sup>26</sup> Probiotica werken via verschillende mechanismen en hebben verscheidene effecten op de gezondheid. Probiotica werken meestal direct of indirect via het immuunsysteem. Ze reguleren de immune responsen, zowel het mucosale immuunrespons als de immuunrespons van de epitheelcellen.<sup>27</sup> Een belangrijk werkingsmechanisme van probiotica is het blokkeren van pathogene bacteriën, door de productie van antibacteriële substanties en door competitie met pathogene bacteriën voor bindplaatsen aan het darmepitheel.<sup>28</sup> Een ander belangrijk mechanisme van probiotica met betrekking tot de darmdoorlaatbaarheid is het handhaven van de barrierefunctie van de darm.<sup>21,22,25</sup> Een functionele barrière vereist effectieve zonula occludens-complexen tussen de epitheelcellen. Probiotica hebben een effect op de ZO-eiwitten. Mogelijk omdat probiotica bijdragen aan de up-regulatie en expressie van ZO-1 en andere ZO-eiwitten. Dit leidt tot een afname van de darmdoorlaatbaarheid en een herstel van de zonula occludens-complexen.<sup>21,22,25</sup> Daarnaast

hebben probiotica een effect op gobletcellen, panethcellen en epitheelcellen. Deze cellen spelen een rol in de handhaving van de darmdoorlaatbaarheid. Gobletcellen produceren mucus, dat het epithelium met een beschermende laag slijm bedekt. Probiotica kunnen gobletcellen stimuleren om meer mucus te produceren. Dit vermindert de darmdoorlaatbaarheid.<sup>27</sup> Tevens binden probiotica aan glycoproteïnen en complexe koolhydraten in de mucus. Hiermee voorkomen ze de adhesie van pathogene bacteriën aan de epitheelcellen.<sup>28-30</sup>

### Behandeling leaky gut met probiotica?

Wanneer we de vermeende pathofysiologie en de werkingsmechanismen van probiotica naast elkaar leggen, kunnen we veronderstellen dat probiotica een mogelijk positief effect hebben in de behandeling van het lekkende darm syndroom door hun effect op de zonula occludens. In een studie met muizen is aangetoond dat kolonisatie door *Escherichia coli Nissle 1917* resulteert in een specifieke opregulatie van ZO-1 mRNA en ZO-1 eiwit in de intestinale epitheelcellen. Hierdoor verlaagt *E. coli Nissle 1917* de permeabiliteit van de darm. Daarnaast is ook aangetoond dat *E. coli Nissle 1917* een positief effect heeft op de barrierefunctie van de darm tijdens ontsteking. Dit is aangetoond bij muizen met colitis, die behandeld werden met *E. coli Nissle 1917*.<sup>21</sup> Ook *Lactobacillus plantarum* kan de intestinale barrière stimuleren. Toediening van *L. plantarum* kan leiden tot veranderingen in de epitheliale zonula occludens. Dit kan resulteren in een toename in de expressie



Een belangrijk werkingsmechanisme van probiotica met betrekking tot de darmdoorlaatbaarheid is het handhaven van de barrierefunctie van de darm.

van ZO-1 en het transmembraan eiwit occludine.<sup>22</sup> Ten slotte laten veel studies een positief effect zien van probiotica, onder andere *VSL#3*, *Bifidobacterium infantis* en *L. plantarum*, op de ZO-eiwitten. Maar ook voedselcomponenten en de microbiota in de darm spelen een cruciale rol in de regulatie van de darmdoorlaatbaarheid.<sup>23</sup>

### Conclusie

In de wetenschappelijke literatuur zijn er aanwijzingen voor het bestaan van het lekkende darm syndroom oftewel een verhoogde darmdoorlaatbaarheid. Ook is het aannemelijk dat de toename in darmdoorlaatbaarheid bijdraagt aan het ontstaan van verschillende ziekten, met name in de het maag-darmstelsel zelf. Toch moeten we voorzichtig zijn met het trekken van conclusies ten aanzien van de lekkende darm met betrekking tot allerlei ziekten. Een verhoogde darmdoorlaatbaarheid betekent niet dat je automatisch wordt getroffen door auto-immuunziekten, darmziekten of kanker. Het is een risicofactor, maar er is nog geen wetenschappelijk bewijs voor een oorzakelijk verband. Meer onderzoek is nodig naar de gevolgen van het lekkende darm syndroom. Verschillende studies laten een positief effect zien van probiotica op de darmdoorlaatbaarheid, maar ook hiervoor is meer onderzoek nodig.

De literatuurreferenties vindt u hier: [www.voedingswaarde-vakblad.nl/over-het-tijdschrift/voedingswaarde-online](http://www.voedingswaarde-vakblad.nl/over-het-tijdschrift/voedingswaarde-online)

### TABEL 1: overzicht van de pathofysiologie, oorzaken, effecten en behandeling van de leaky gut

Het lekkende darm syndroom

<b>Pathofysiologie</b>	Disfunctioneren van de <i>tight junction</i> -eiwitten. Dit leidt tot een verhoogde darmdoorlaatbaarheid en een verslechterde darmbarrière.
<b>Oorzaken</b>	Medicijnen (NSAIDs, methotrexaat), bestanddelen in het voedsel zoals gluten. Ook stress kan een oorzaak zijn.
<b>Effecten</b>	Mogelijk maag/darmziekten, auto-immuunziekten en depressie. Het is ook een mogelijke risicofactor voor het ontwikkelen van bepaalde vormen van kanker.
<b>Behandeling</b>	Probiotica