

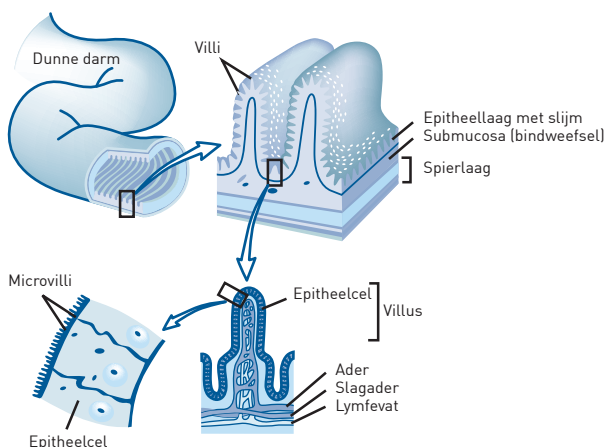
Probiotica ter ondersteuning van het darmepitheel

In feite wordt de darmbarrière als geheel gevormd door een samenspel tussen de darmmicrobiota, het darmepitheel en het onderliggende immuunsysteem. We kunnen deze drie niveaus niet los van elkaar bekijken, omdat ze elkaar voortdurend beïnvloeden. Probiotica kunnen op al deze drie niveaus de barrièrefunctie versterken. Zij kunnen in het darmlumen de groei van pathogene bacteriën remmen, helpen het darmepitheel te sluiten en sommige probiotische stammen kunnen balans brengen in het immuunsysteem. In dit artikel zal worden ingegaan op het tweede niveau, namelijk het darmepitheel.

Als de darmbarrière niet optimaal functioneert, kunnen bacteriën en andere schadelijke stoffen in de bloedbaan terechtkomen en elders in het lichaam schade aanrichten. We spreken dan van een verhoogde darmpermeabiliteit of leaky gut (lekkende darm) syndroom. Ook bij het metabool syndroom, IBD en zelfs bij migraine en autisme blijken probiotica de functie van het darmepitheel te kunnen ondersteunen.

De darmwand

De darmwand heeft door de vorming van darmwandplooien een groot oppervlak. De plooien vormen vingervormige uitsteeksels, de zogenaamde darmvilli. De oppervlaktecellen van de darmvilli hebben op hun beurt minuscule uitstulpingen (microvilli) die het oppervlak nog verder vergroten (zie afbeelding 1). Het totale oppervlak van de darm is hierdoor zo'n 200 m². Het voordeel van dit enorme oppervlak is dat voedingscomponenten gemakkelijk kunnen worden opgenomen. Dit vindt plaats via diverse mechanismen. Eén daarvan is de opname tussen de epitheelcellen door (paracellulair). Iedere darmcel heeft kleine openingen, waardoor de noodzakelijke voedingsstoffen in het bloed kunnen worden opgenomen. De darmcellen zijn met elkaar verbonden met behulp van 'tight junctions' (zie afbeelding 2b).



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

Dit zijn eiwitten die het cement vormen tussen de darmepitheelcellen. Op de epitheellaag ligt een slijmlaag waaraan bacteriën zich kunnen hechten. Dit alles moet voorkomen dat bacteriën of toxische stoffen door de epitheellaag heen kunnen dringen.

Oorzaken leaky gut

Als gevolg van onder andere stress, zware lichamelijke inspanning, darminfecties, darmontsteking (IBD), voedselallergie, intolerantie (zoals coeliakie) en toxische belasting (zoals bij medicijngebruik) kan de darmwand worden aangetast. Hierdoor worden de tight junctions 'losser', wat het voor grotere moleculen mogelijk maakt om door de epitheellaag in het bloed te komen. Deze moleculen zijn onbekend voor het immuunsysteem, wat het vrijkomen van antistoffen uitlokt. Als de epitheellaag verder beschadigd raakt kunnen steeds grotere bestanddelen passeren, zoals onvolledig verteerde voedselbestanddelen en toxines. Hierdoor wordt het immuunsysteem opnieuw geprikkeld en komen er inflammatoire cytokines vrij. Deze cytokines zijn belangrijk omdat ze helpen het lichaam weer vrij van pathogenen te krijgen. Echter, wanneer de darm voor lange tijd beschadigd is, kunnen de lichaamsvreemde stoffen uit het lumen ook elders in het lichaam schade aanrichten. Daarnaast kan het blijvend circuleren van cytokines leiden tot (chronische) ontstekingsreacties in het gehele lichaam.

Symptomen van leaky gut

Een lekkende darm leidt tot symptomen die het gevolg zijn van een verhoogde toxische belasting, zoals vermoeidheid, spier- en gewrichtsklachten, hoofdpijn, verwarring, geheugenproblemen, huidproblemen, verzwakte weerstand, maar ook allergieën (eczeem), intoleranties en een prikkelbare darm. Wanneer lichaamsvreemde stoffen het lichaam binnendringen, kunnen ze daar niet alleen toxicologische en allergische, maar ook neurologische en hormonale reacties uitlokken. Zo is het leaky gut syndroom onder andere gekoppeld aan aandoeningen als chronisch vermoeidheidssyndroom, diabetes en autisme ^(1, 2, 3). Opgemerkt dient te worden dat niet altijd duidelijk is wat oorzaak of gevolg is. Zo zijn ontstekingen, toxische belasting en allergie zowel

oorzaak als gevolg van het leaky gut syndroom. Er is sprake van een vicieuze cirkel.

Diagnose

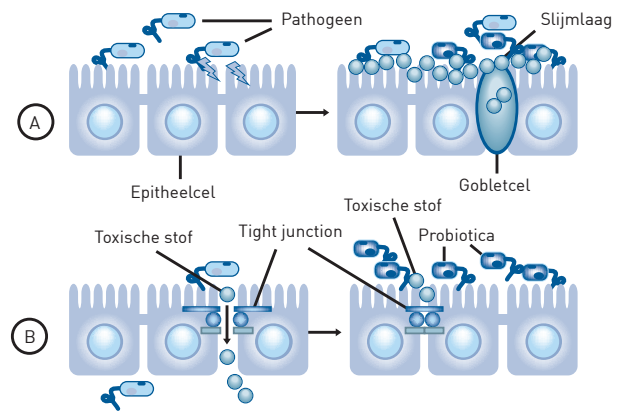
De standaardtest voor leaky gut syndroom is de lactulose-mannitoltest. Beide zijn wateroplosbare moleculen die het lichaam niet kan gebruiken. Mannitol wordt gemakkelijk opgenomen door mensen met een intact darmepitheel. Lactulose is een groter molecuul en passeert slechts in beperkte mate de epitheellaag. Wanneer de permeabiliteit van de darmen toeneemt, kan meer lactulose het epitheel passeren. Aangezien zowel lactulose als mannitol onbruikbaar zijn voor het lichaam, worden ze uitgescheiden via de urine. De hoeveelheid van beide stoffen die wordt teruggevonden in de urine is een maat voor de hoeveelheid die door het lichaam is opgenomen. Als beide stoffen in hoge mate in de urine aanwezig zijn is er sprake van een leaky gut conditie.

Probiotica ter ondersteuning van niveau 2

Het onderhouden van een goede darmbarrière kan dus bijdragen aan het voorkomen van diverse aandoeningen. Zoals eerder aangegeven zijn er drie niveaus waarop probiotica in de darmen actief zijn:

1. de microbiota
2. het darmepitheel en
3. het immuunsysteem van de darmen.

Deze drie niveaus worden in het artikel 'Inleiding op de darmwerking en probiotica' verder toegelicht. Op elk niveau zijn andere mechanismen actief waarmee de werking van de probiotica kunnen worden verklaard ⁽⁴⁾. Voor het ondersteunen van de barrièrefunctie van de darmen is vooral de activiteit op niveau 2 van belang. De activiteit van bacteriestammen op niveau 2 kan worden gemeten met de Trans Epithelial Electrical Resistance ofwel TEER-test. De TEER-test is een in vitro meting waarmee de mate van permeabiliteit van epitheelcellen kan worden bepaald. Een afname in TEER is een manier om celschade aan te tonen. Wanneer epitheelcellen beschadigd raken, neemt de permeabiliteit toe en wordt de barrièrefunctie minder. Een aantal bekende oorzaken van een verlaagde TEER zijn inflammatoire stressoren (zoals TNF- α en IL1- β) en het pathogeen *Salmonella enteritidis*. Uit onderzoek is gebleken dat probioticastammen als *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus* en *Lactococcus lactis* beschermend werken bij infecties met *Salmonella enteritidis* ⁽⁵⁾. Daarnaast blijkt uit de TEER-test dat *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium bifidum* en *Lactobacillus brevis* een goede bescherming bieden tegen inflammatoire stressoren. Er zijn twee manieren waarop probiotica de barrièrefunctie kunnen verbeteren. Ten eerste door het ondersteunen van de gobletcellen die zich tussen de epitheelcellen bevinden. Gobletcellen produceren de slijmlaag op de epitheelcellen (zie afbeelding 2a). Ten tweede ondersteunen probiotica de barrièrefunctie van de tight junctions (zie afbeelding 2b) ⁽⁴⁾.



Afbeelding 2 A: **Zonder slijmlaag kunnen pathogenen makkelijk doordringen in de epitheellaag (links). Probiotica kunnen de vorming van slijm ondersteunen, waardoor dit moeilijker wordt (rechts).** B: **Wanneer tight junctions niet goed functioneren, kunnen toxische stoffen makkelijk binnendringen (links). Probiotica ondersteunen de barrièrefunctie, waardoor tight junctions beter sluiten (rechts).**

Chronische darmontsteking

Inflammatoire darmziekten (IBD) worden gekenmerkt door een ontsteking van de darm waarvan de oorzaak onduidelijk is. Men onderscheidt twee ziektegroepen: de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.

Hoewel beide ziekten een ontsteking van het darmslijmvlies geven, zijn er verschillen in de aard van de ontsteking. Colitis ulcerosa is een oppervlakkige, continue ontsteking van het darmslijmvlies die beperkt blijft tot de dikke darm. De ziekte van Crohn daarentegen kan in het hele maag-darmkanaal voorkomen en wordt gekarakteriseerd door een segmentale transmurale ontsteking. Deze ontstekingen tasten dus ook de diepere lagen van de darmwand aan. Voorkeurslocaties voor de ziekte van Crohn zijn het terminale ileum en het colon.

Colitis ulcerosa ontstaat aan het eind van de dikke darm. De belangrijkste beginsymptomen van colitis ulcerosa zijn diarree, met of zonder zichtbaar bloedverlies via de anus, of normaal gevormde feces met bloed, pus en slijm. De meeste patiënten hebben last van loze aandrang, moeilijk ophouden van ontlasting, anale krampen en buikkrampen voor en tijdens de ontlasting. De ontsteking betreft alleen het slijmvlies van de darmwand. Bij colitis ulcerosa-patiënten wier dikke darm niet meer functioneert of verwijderd is, wordt soms een pouch aangelegd, een inwendig reservoir dat de functie van de dikke darm min of meer nabootst. Dit is eigenlijk een inwendige vorm van een stoma, een zakje waarmee de darminhoud wordt opgevangen buiten het lichaam. Een risico van een pouch is echter dat deze ook ontstoken kan raken. Men spreekt dan van pouchitis, een veelvoorkomende aandoening.

Bij de ziekte van Crohn is op de plaats van de ontsteking de gehele darmwand ontstoken. De belangrijkste beginsymptomen van deze ziekte zijn diarree, buikpijn, algehele malaise en gewichtsverlies. Soms begint de ziekte met bloedverlies via de anus, afsluiting van de darm of klachten rondom de anus.

Bloedverlies is geen veelvoorkomend symptoom bij de ziekte van Crohn, omdat bloed uit eerdere stukken van het maag-darmkanaal vaak nog wordt verteerd en dus niet in de ontlasting terecht komt.

Inflammatoire darmaandoeningen kenmerken zich door een actieve fase, waarin de ontstekingshaarden opvlammen, en een remissiefase, waarin de patiënt relatief klachtenvrij is. Genezen is bij beide vormen van IBD (nog) niet mogelijk. Doel van de behandeling is de patiënt zo lang mogelijk in de remissiefase te houden. Dat er geen therapie beschikbaar is, komt mede doordat niet bekend is hoe de twee vormen van IBD precies ontstaan. Veerappan et al. lichten in een review-artikel toe dat interacties tussen microbiële, genetische, immunologische en omgevingsfactoren bepalend zijn bij het ontstaan van deze aandoeningen ⁽⁶⁾. De intestinale microflora komt hierin naar voren als een belangrijke trigger waar het immuunsysteem extreem op reageert. Daarom zou het beïnvloeden van die microflora met probiotica kunnen doorwerken in het verloop van IBD.

Veel bijkomende problemen die kenmerkend zijn voor een darm met veel ontstekingshaarden, zoals malabsorptie en voedselovergevoeligheid, worden eigenlijk veroorzaakt door een beschadigde darmwand. Ten eerste verloopt de vertering van het voedsel niet meer zoals het zou moeten, met deficiënties van micronutriënten en gewichtsverlies tot gevolg. Dit is met name het geval bij de ziekte van Crohn, waar de dunne darm, belangrijk in de absorptie, beschadigd is. Daarnaast wordt het immuunsysteem door het ontbreken van een gezonde slijmlaag en darmwand extra gestimuleerd door de inhoud van het lumen. Hierdoor ontstaat een vicieuze cirkel: pas als de darmwand hersteld is, krijgt de ontsteking de kans om te bedaren. Maar door de ontsteking kan de darmwand niet herstellen. Dit blijkt erg lastig te behandelen.

Behandeling

Therapie bestaat vaak uit het voorschrijven van immunosuppressors, met name in de opvlammingsfase. Hiermee wordt de werking van het immuunsysteem onderdrukt, waardoor de ontstekingsreactie vermindert. Echter, langdurige onderdrukking van het immuunsysteem brengt ook weer risico's met zich mee. Immunosuppressors werken door het gehele lichaam, waardoor pathogenen elders in het lichaam meer kans krijgen om een infectie te veroorzaken.

Probiotica en IBD

Naast het behandelen van de opvlammingen en chronische ontsteking, is het ondersteunen van de darmwand in haar functie een belangrijk doel bij de behandeling van IBD. Hier ligt een mogelijkheid voor het toepassen van probiotica op niveau 2.

De meeste klinische onderzoeken naar het effect van probiotica op de 'handhaving' en preventie van pouchitis en colitis ulcerosa duiden op een verlichting van de klachten door

probiotica. Men spreekt hier dan vooral van 'het vertragen van een opvlammings' ofwel het verlengen van de remissiefase. De positieve resultaten gelden met name bij colitis ulcerosa ⁽⁷⁾. Bij pouchitis worden vaak antibiotica ingezet. Het is dan zinvol om daar een probioticakuur bij te gebruiken ⁽⁷⁾. Voor de ziekte van Crohn zijn de resultaten echter minder positief ^(6,7).

Er is meer klinisch onderzoek nodig om de rol van probiotica bij de preventie en behandeling van IBD vast te kunnen stellen. Verder onderzoek zou zich moeten richten op specifieke subtypes van IBD en bepaalde bacteriestammen. Verder inzicht, zowel in de pathologie van de ziektes als in de werkingsmechanismen van probiotica, is belangrijk om te bepalen of probiotica iets kunnen betekenen in de behandeling van IBD. Voorlopig gaan hypothesen uit van het hechten van bepaalde probiotische stammen aan de darmmucosa, wat de aanhechting van pathogene bacteriën verhindert. Hierdoor wordt de darmwand beschermd. Ook kunnen probiotica het immuunsysteem beïnvloeden. In het artikel 'Probiotica: Interactie met het immuunsysteem' wordt ingegaan op het vermogen van probiotica om in te grijpen in het immuunsysteem, onder andere bij IBD.

Probiotica en autisme

Er is een groeiend besef dat er een sterke wisselwerking bestaat tussen de darm en de ontwikkeling van de hersenen ⁽⁸⁾. Veel neuroactieve stoffen uit het darmlumen kunnen niet alleen de darmwand passeren maar ook de bloed-hersenbarrière. Wanneer in de communicatie tussen de darmen, ook wel het tweede brein genoemd, en de hersenen iets mis gaat, kan dat onder andere leiden tot psychiatrische, cognitieve en gedragsstoornissen. Autismen is daar een voorbeeld van.

Veel autisten hebben last van maag-darmproblemen, zoals reflux, buikpijn, darmgasvorming, het leaky gut syndroom, diarree en obstipatie ^(9,10). Er is onder andere sprake van een verstoring van de darmmicrobiota en een verhoogde darmpermeabiliteit ⁽³⁾. Dit gegeven sterkt de hierboven beschreven link tussen de darmen en de hersenen.

Bij autisten wordt vaak een behoorlijk verstoord immuunsysteem en een sterk afwijkende darmmicrobiota geconstateerd ⁽¹¹⁾. Vaak wordt overgroei van bacteriën en schimmels, zoals *Clostridium difficile* en *Candida albicans*, gevonden ^(12,13). Sommige studies beschrijven hogere concentraties Lactobacillus en een verminderd aantal Enterococci ^(11,13). Echter, een eenduidige beschrijving van wat de afwijking in de microbiota bij autisten precies inhoudt, is niet beschikbaar. De toxinen die sommige van deze micro-organismen produceren zijn schadelijk voor het lichaam. Ook is de regulatie tussen Th1- en Th2-cellen vaak verstoord, wat op jonge leeftijd kan leiden tot oortstekingen en vervolgens tot auto-immuunziekten en een veranderde darmmicrobiota. Het is echter lastig om te bepalen wat de oorzaak-gevolg relaties zijn. Is een defect gen het probleem?

Zorgt een onvoldoende functionerend immuunsysteem voor de symptomen, of ligt de kern in de veranderde microbiota? Spelen voeding en leefomgeving een rol? Er is nog veel onderzoek voor nodig om deze exacte verbanden te bepalen.

Uit onderzoek blijkt dat met een aangepast dieet, bijvoorbeeld door het weglaten van melkproducten of gluten, zowel de buikklachten als het kenmerkend autistisch gedrag afnemen. De resultaten zijn wisselend, wat betekent dat een gluten- en caseïne (melkeiwit)-vrij dieet niet altijd een gunstig effect heeft bij autisten^(14, 15). Probiotica zouden kunnen helpen om de microbiota van autisten positief te beïnvloeden, met name bij maagdarmlachtingen⁽¹⁶⁾. Omdat bij autisten vaak sprake is van een verhoogde darmpermeabiliteit, ofwel het leaky gut syndroom, is het ondersteunen van het darmepitheel een belangrijk doel van de toepassing van probiotica bij autisten.

Probiotica en migraine

Het immuunsysteem speelt een belangrijke rol bij migraine. Waarschijnlijk wordt de hoofdpijn onder andere veroorzaakt door een neurogene ontsteking van het weefsel dat de hersenen omringt^(17, 18). Medicijnen die worden voorgeschreven bij migraine grijpen in op deze ontstekingsprocessen, maar kunnen bijwerkingen hebben en werken ook niet bij iedereen. Daarnaast wordt er een verband gelegd tussen migraine en ziektes waarbij de darmen en/of chronische ontsteking een rol spelen, zoals allergie, coeliakie, obesitas, metabool syndroom, PDS en IBD⁽¹⁹⁻²²⁾.

Er is dus een duidelijke correlatie tussen migraine en een geïrriteerde of beschadigde darmwand, vaak met een verhoogde permeabiliteit tot gevolg. Hierdoor kunnen bijvoorbeeld lipopolysacchariden (LPS) in de circulatie terechtkomen en elders ontsteking veroorzaken (meer hierover kunt u vinden in het artikel 'Inleiding op de darmwerking en probiotica'). Dit zou een verklaring kunnen zijn voor het ontstaan van migraine.

Een review-artikel van Ohland et al. uit 2010 laat zien dat probiotica zowel in vitro als in vivo de darmbarrière kunnen versterken⁽²³⁾. Veel onderzoek is echter uitgevoerd met behulp van celkweeksystemen of dieren. Dat maakt het bewijs hiervoor wat minder overtuigend. Echter, in klinische studies is met de lactulose-mannitoltest aangetoond dat probiotica kunnen helpen de darmpermeabiliteit te verminderen^(24, 25). Vermindering van de permeabiliteit van de darm zou op die manier ook kunnen leiden tot verlichting van migraine. Daarom werd in 2012 een pilotstudie uitgevoerd (n = 27) aan de Universiteit van Wageningen. Gedurende twaalf weken namen de migrainepatiënten probiotica en door middel van een 'hoofdpijndagboek' hielden de deelnemers hun migraineaanvallen bij. De frequentie van de aanvallen nam af met 23% en de ernst van de aanvallen met 13%⁽²⁶⁾. Verder uitgebreid onderzoek is noodzakelijk om met zekerheid iets

te kunnen zeggen over dit effect. De resultaten zijn echter veelbelovend en laten zien dat probiotica gunstig kunnen zijn bij de behandeling van migraine.

Probiotica en het metabool syndroom

Het metabool syndroom wordt gekenmerkt door overgewicht, insulineresistentie, verstoord vetmetabolisme en hoge bloeddruk en wordt door de International Diabetes Federation als volgt gedefinieerd:

Obesitas, bepaald aan de hand van middelomtrek (> 94 cm voor mannen en > 80 cm voor vrouwen), plus bepaling van een te hoog gehalte van twee van de volgende vier parameters:

- verhoogd triglyceridegehalte in het bloed: > 150 mg/dl (1,7 mmol/l)
- verlaagd HDL-cholesterol: < 40 mg/dl bij mannen en < 50 mg/dl bij vrouwen
- verhoogde bloeddruk: systolische bloeddruk > 130 mm Hg of diastolische bloeddruk > 85 mm Hg
- verhoogd bloedsuikergehalte: > 100 mg/dl (5,6 mmol/l).

Iemand die aan deze definitie voldoet, loopt een verhoogd risico op het ontwikkelen van type II-diabetes en hart- en vaatziekten. Er is een associatie tussen de samenstelling van de darmmicrobiota en aandoeningen als obesitas en diabetes (meer hierover in het artikel 'Inleiding op de darmwerking en probiotica'). De *Firmicutes* worden over het algemeen gezien als 'goede' bacteriën. Maar een overgroei, samen met een verminderd aantal *Bacteroidetes* wordt geassocieerd met overgewicht⁽²⁷⁾. Deze resultaten worden echter niet in alle onderzoeken bevestigd⁽²⁸⁾. Een verklaring voor de link tussen een bepaalde microbiota en de aanleg om snel in gewicht toe te nemen zou gedeeltelijk kunnen liggen in het verschil in efficiëntie waarmee verschillende bacteriesoorten energie vrijmaken uit voedsel⁽²⁹⁾.

Concrete verbanden zijn dus nog niet gelegd. Daarnaast blijft het natuurlijk de vraag of de bacteriesamenstelling bepaalt of iemand gemakkelijk in gewicht aankomt of diabetes ontwikkelt, of dat de gewichtstoename of een bepaald eetpatroon heeft gezorgd voor een veranderde microbiota. Waarschijnlijk spelen beide richtingen een rol en misschien versterken ze elkaar zelfs⁽³⁰⁾. In een muizenstudie is gevonden dat enterotypen mogelijk ontstaan door ontstekingsprocessen of hier zelfs aan bijdragen⁽³¹⁾. Ook is het bekend dat overgewicht, laaggradige ontsteking en diabetes sterk geassocieerd zijn. Deze drie factoren zijn los van elkaar weer in verband gebracht met de samenstelling van de microbiota^(32, 33, 34). Een uitgebreid review-artikel van Shen et al. uit 2012 beschrijven de link tussen microbiota, obesitas en insulineresistentie. Ook wordt de rol van probiotica en prebiotica hier kort beschreven⁽³⁰⁾.

Ook bij het metabool syndroom is sprake van een verhoogde permeabiliteit van de darm, waardoor LPS in de circulatie kunnen komen en op die manier chronische laag-

gradige ontsteking veroorzaken, met alle gevolgen van dien. Daarom is het ook hier van groot belang om de darmwand te ondersteunen, zodat de barrièrefunctie wordt versterkt. Verschillende probioticastammen zouden hierbij uitkomst kunnen bieden. Een aantal soorten, met name van de geslachten *Lactobacillus* en *Bifidobacterium*, is in verband gebracht met een gunstig effect op obesitas, ontsteking en geassocieerde metabole complicaties, zoals verminderde insulinegevoeligheid⁽³⁵⁻⁴⁰⁾. Dit effect zou bestaan uit het binden van pathogenen op de mucosa, stabilisatie van de microbiota en het verbeteren van de barrièrefunctie van de darmwand. Sanz et al. beschreven bovenstaande resultaten in een review uit 2010 en noemden positieve resultaten van de bacteriesoorten *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus rhamnosus* en *Bifidobacterium lactis*. Deze soorten beïnvloeden verschillende parameters die belangrijk zijn in de diagnose voor het metabool syndroom, zoals plasma LDL- of HDL-cholesterol, plasma triglyceriden, bloedsuiker en systolische bloeddruk⁽⁴¹⁾.

Aanvullende ondersteuning van niveau 2

Naast probiotica zijn er nog meer stoffen die de groei van pathogenen kunnen remmen en de barrièrefunctie kunnen versterken. Voorbeelden zijn de waardevolle bestanddelen van weipoeder.

Weipoeder

Wei is de vloeistof die overblijft van de melk na de kaasbereiding. Het is rijk aan eiwitten, vitaminen en mineralen. Weipoeder is van nature rijk aan hoogwaardig eiwitten, groeifactoren, vitamine A, glutaminezuur, zink, orotaten en foliumzuur, die essentieel zijn voor onderhoud en bescherming van de darmwand. De kwaliteit en aminozuursamenstelling van wei-eiwitten is vele malen beter dan die van melkeiwit, wat een optimalere groei van de darmwand kan bevorderen. Wei-eiwit bestaat uit verschillende eiwitfracties. De zeven belangrijkste hiervan zijn bèta-lactoglobuline, alfa-lactalbumine, glycomacropetides, immunoglobulines, serumalbumine, lactoperoxidase en lactoferrine. Wei heeft onder andere immunostimulerende, antioxidant, antivirale en antibacteriële eigenschappen en is hypoallergeen en hypolipidemisch⁽⁴²⁾. Een van de eiwitfracties van wei, lactoferrine, is beter in staat om infecties met *Helicobacter pylori* te bestrijden dan antibiotica⁽⁴³⁾. De eiwitfracties bèta-lactoglobuline en serumalbumine stimuleren de groei van enterocyten en helpen vetoplosbare vitaminen en vetzuren te binden⁽⁴⁴⁾.

Colostrum

Rundercolostrum, soms beter bekend als biest, is de moedermelk van de eerste 24 uur na het kalveren. Colostrum is een natuurlijke bron van groeifactoren. In een onderzoek onder atleten bleek dat colostrum de toegenomen darmpermeabiliteit door zware inspanning kan verminderen⁽⁴⁵⁾. Net als wei is colostrum rijk aan immunostimulerende factoren. Uit een combinatie van case reports en klinische trials is gebleken

dat colostrum een positief effect heeft bij de behandeling van chronische diarree, met name diarree veroorzaakt door *Cryptosporidium parvum*⁽⁴⁶⁾. Gram-negatieve bacteriën kunnen LPS produceren. Dit zijn endotoxinen met sterke inflammatoire eigenschappen die de permeabiliteit van de darmen kunnen verhogen. Colostrum heeft het vermogen om LPS te neutraliseren⁽⁴⁷⁾. Daarnaast kan colostrum ook de concentraties van de inflammatoire parameters IL-6 en CRP verlagen⁽⁴⁷⁾.

Lactoferrine

Lactoferrine, een ijzerbindende glycoproteïne die ook voorkomt in speeksel, traanvocht en leukocyten, heeft bacteriëremmende eigenschappen die verband houden met het vermogen om ijzer te binden. Daarnaast inhibeert lactoferrine de proliferatie van microben als schimmels en virussen. Ook is uit studies gebleken dat lactoferrine de productie en het functioneren van neutrofielen en monocyten rechtstreeks kan beïnvloeden⁽⁴⁸⁾. Naast de inhibitie van *Helicobacter pylori* is ook aangetoond dat lactoferrine een beschermend effect heeft tegen diverse virussen, zoals cytomegalovirus, hepatitis C, herpes simplexvirus, rotavirus, adenovirus en HIV⁽⁴⁹⁾. Bij kinderen die waren geïnfecteerd met het rotavirus werd een significant lagere frequentie en duur gevonden van overgeven en diarree bij gebruik van lactoferrine⁽⁵⁰⁾.

Choline

Het lichaam is zelf in staat om choline aan te maken. Toch heeft choline de status van essentiële nutriënt, omdat de eigen aanmaak niet toereikend genoeg is om basale functies gaande te houden. Choline is een belangrijke voedingsstof voor de opbouw van celmembranen, en dus ook voor darmcellen. Door extra choline te nemen wordt de kwaliteit van de celmembranen beter, hetgeen de barrièrefunctie van het darmepitheel versterkt⁽⁵¹⁾. Belangrijke bronnen van choline zijn eieren, melk, orgaanvlees, groenten en soja (lecithine). De dagelijkse behoefte aan choline wordt geschat op 400-600 mg.

Glutamine

Glutamine is het meest voorkomende vrije aminozuur in het lichaam en de hoofdbrandstof en stikstofbron voor de enterocyten. De darmen zijn grote gebruikers van glutamine. In een onderzoek van Jian et al. is aangetoond dat het gebruik van glutamine kan voorkomen dat de darmpermeabiliteit toeneemt na een operatie⁽⁵²⁾. Een recent klein onderzoek toonde aan dat glutamine en weipoeder de darmpermeabiliteit verlagen bij patiënten met ziekte van Crohn⁽⁵³⁾. De darm gebruikt ongeveer 13% van het circulerende glutamine ter voorkoming van een verhoogde permeabiliteit van de darm⁽⁵⁴⁾.

Glutamine komt in grote hoeveelheden voor in kwark, maar ook in yoghurt, melk en eieren. Verder komt het aminozuur voor in soja, tarwe, spinazie, kool, bonen en tofu.

Taurine

Taurine blijkt een belangrijke rol te spelen in membraanstabielisering. Het bevindt zich in dierlijke producten en de gemiddelde inname is 200 mg/dag. Het is het meest voorkomende aminozuur in de mucosa van het duodenum (38% van de aminozuren) en in het colon komt het na glutamine op de tweede plaats. Patiënten met een darmontsteking hebben een lager taurinegehalte, hierdoor daalt de weerstand van de enterocyten. Taurine heeft als eigenschap dat het fagocyten stimuleert en het zowel bacteriën als de productie van schadelijke LPS remt. Ook beschermt taurine de celmembranen en mitochondria van lymfocyten en conjugeert het schadelijke stoffen en galzouten in de darm⁽⁶⁵⁾.

Conclusie

Tal van aandoeningen kunnen het gevolg zijn van een verhoogde darmpermeabiliteit, zoals vermoeidheid, spier- en gewrichtsklachten, hoofdpijn, autisme, verwar- ring, geheugenproblemen, huidproblemen, verzwakte weerstand, maar ook allergieën (eczeem), intoleranties en prikkelbare darm. Een aantal van deze klachten kan zowel oorzaak als gevolg zijn van dit zogenaamde leaky gut syndroom. Specifieke probiotica, wei-eiwitten en andere voedingsstoffen kunnen helpen deze vicieuze cirkel te doorbreken.

Referenties

- Maes M, Mihaylova I, Leunis JC. Increased serum IgA and IgM against LPS of enterobacteria in chronic fatigue syndrome (CFS): indication for the involvement of gram-negative enterobacteria in the etiology of CFS and for the presence of an increased gut-intestinal permeability. *J Affect Disord*, 2007. 99(1-3):237-40.
- De Kort S, Keszthelyi D, Masclee AAM. Leaky gut and diabetes mellitus: What is the link? *Obesity Reviews*, 2011. 12(6):449-58.
- De Magistris L et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2010. 51(4):418-24.
- Gareau MG, Sherman PM, Walker WA. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010. 7(9):503-14.
- Castillo NA et al. Probiotics: An alternative strategy for combating salmonellosis: Immune mechanisms involved. *Food Research International*, 2012. 45(2):831-41.
- Veerappan G, Betteridge J, Young P. Probiotics for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Current Gastroenterology Reports*, 2012. 14(4):324-33.
- Mack DR. Probiotics in inflammatory bowel diseases and associated conditions. *Nutrients*, 2011. 3(2):245-64.
- Douglas-Escobar M, Elliott E, Neu J: Effect of intestinal microbial ecology on the developing brain. *JAMA Pediatrics*, 2013. 167(4):374-9.
- Molloy CA, Manning-Courtney P. Prevalence of chronic gastrointestinal symptoms in children with autism and autistic spectrum disorders. *Autism*, 2003. 7(2):165-71.
- Horvath K, Perman JA. Autism and gastrointestinal symptoms. *Current gastroenterology reports*, 2002. 4(3):251-8.
- Adams JB et al. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism - comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol*, 2011. 11:22.
- Burrus CJ. A biochemical rationale for the interaction between gastrointestinal yeast and autism. *Medical Hypotheses*, 2012. 79(6):784-5.
- Iebba V et al. Gut microbiota and pediatric disease. *Digestive Diseases*, 2011. 29(6):531-9.
- Buie T. The relationship of autism and gluten. *Clinical Therapeutics*, 2013. 35(5):578-83.
- Whiteley P et al. Gluten- and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions. *Frontiers in Human Neuroscience*, dec. 2012.
- Critchfield JW et al. The potential role of probiotics in the management of childhood autism spectrum disorders. *Gastroenterology Research and Practice*, 2011.
- Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology*, 2005. 64(10 SUPPL. 2):S9-S15.
- Samsam M et al. Neuropeptides and Other Chemical Mediators, and the Role of Anti-inflammatory Drugs in Primary Headaches. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 2010. 9(3):170-88.
- Wang SJ, Chen OK, Fuh JL. Comorbidities of migraine. *Frontiers in Neurology*, aug. 2010.
- Kurth T et al. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2008. 337.
- Aamodt AH et al. Is Headache Related to Asthma, Hay Fever, and Chronic Bronchitis? The Head-HUNT Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2007. 47(2):204-12.
- Dimitrova AK et al. Prevalence of migraine in patients with celiac disease and inflammatory bowel disease. *Headache*, 2013. 53(2):344-55.
- Ohland CL, Macnaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010. 298(6):G807-19.
- Rosenfeldt V et al. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *J Pediatr*, 2004. 145(5):612-6.
- Zeng J et al. Clinical trial: effect of active lactic acid bacteria on mucosal barrier function in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2008. 28(8):994-1002.
- Lamprecht M, Prock P. Nutraceuticals and Brain Health: Hot Topics in Nutraceuticals. in 8th Annual Conference of the European Nutraceutical Association (ENA). 2012. München, Duitsland.
- Ley RE et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 2006. 444(7122):1022-3.
- Arumugam M et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, 2011.
- Turnbaugh PJ et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 2006. 444(7122):1027-31.
- Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Molecular Aspects of Medicine*, 2012. 34(1):39-58.
- 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.

32. 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):S27-8.
33. 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.
34. 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):305-9.
35. Amar J et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: Molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Molecular Medicine*, 2011. 3(9):559-72.
36. Cani PD et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*, 2007. 50(11):2374-83.
37. Ewaschuk J et al. Probiotic bacteria prevent hepatic damage and maintain colonic barrier function in a mouse model of sepsis. *Hepatology*, 2007. 46(3):841-50.
38. Fioramonti J, Theodorou V, Bueno L. Probiotics: what are they? What are their effects on gut physiology? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2003. 17(5):711-24.
39. Guarner F. Studies with inulin-type fructans on intestinal infections, permeability, and inflammation. *J Nutr*, 2007. 137(11 Suppl):2568S-71S.
40. Moreira AP et al. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *The British journal of nutrition*, 2012. 108(5):801-9.
41. Sanz Y, Santacruz A, Gauffin P. Session 8: Probiotics in the defence and metabolic balance of the organism. Gut microbiota in obesity and metabolic disorders. in 3rd International Immunonutrition Workshop. 2010. Valencia, Spain.
42. Marshall K. Therapeutic applications of whey protein. *Altern Med Rev*, 2004. 9(2):136-56.
43. Di Mario F et al. Use of lactoferrin for *Helicobacter pylori* eradication. Preliminary results. *J Clin Gastroenterol*, 2003. 36(5):396-8.
44. Nakajima M et al. Beta-lactoglobulin suppresses melanogenesis in cultured human melanocytes. *Pigment Cell Res*, 1997. 10(6):410-3.
45. Marchbank T et al. The nutraceutical bovine colostrum truncates the increase in gut permeability caused by heavy exercise in athletes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011. 300(3):G477-84.
46. Kelly GS. Bovine colostrums: a review of clinical uses. *Altern Med Rev*, 2003. 8(4):378-94.
47. Struff WG, Sprotte G. Bovine colostrum as a biologic in clinical medicine: a review--Part II: clinical studies. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2008. 46(5):211-25.
48. Cavestro GM et al. Lactoferrin: mechanism of action, clinical significance and therapeutic relevance. *Acta Biomed Ateneo Parmense*, 2002. 73(5-6):71-3.
49. Lonnerdal B. Nutritional roles of lactoferrin. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2009. 12(3):293-7.
50. Egashira M et al. Does daily intake of bovine lactoferrin-containing products ameliorate rotaviral gastroenteritis? *Acta Paediatr*, 2007. 96(8):1242-4.
51. Zeisel S. Choline: an essential nutrient for humans. *Nutrition*, 2000:3.
52. Jian ZM et al. The impact of alanyl-glutamine on clinical safety, nitrogen balance, intestinal permeability, and clinical outcome in postoperative patients: a randomized, double-blind, controlled study of 120 patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1999. 23(5 Suppl):S62-6.
53. Benjamin J et al. Glutamine and Whey Protein Improve Intestinal Permeability and Morphology in Patients with Crohn's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Dig Dis Sci*, 2011.
54. Souba WW. Glutamine: a key substrate for the splanchnic bed. *Annu Rev Nutr*, 1991. 11:285-308.
55. Stapleton PP et al. Host defense - a role for the amino acid taurine? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1998. 22(1):42-8.

