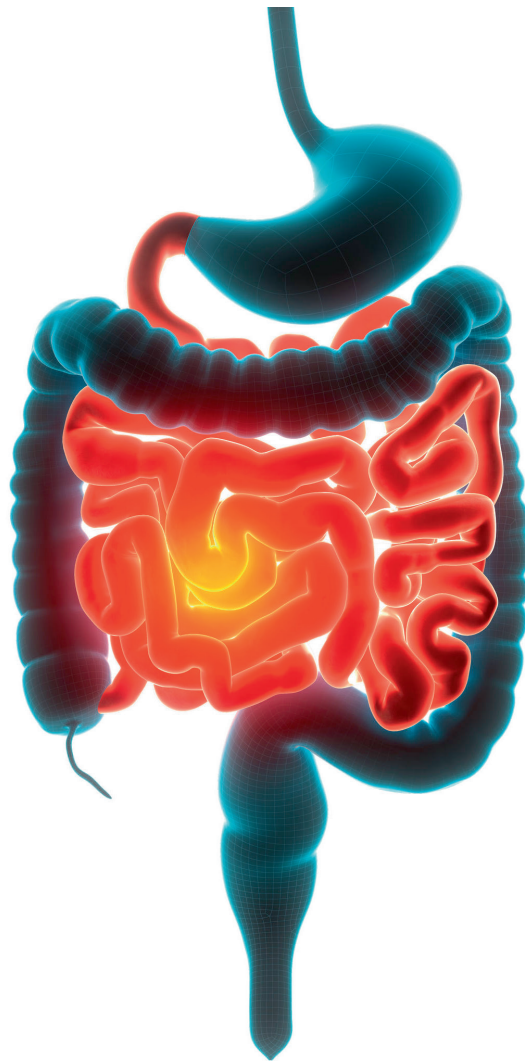


Voedingsgeneeskunde

VAKBLAD VOOR GEZONDHEIDSPROFessionALS

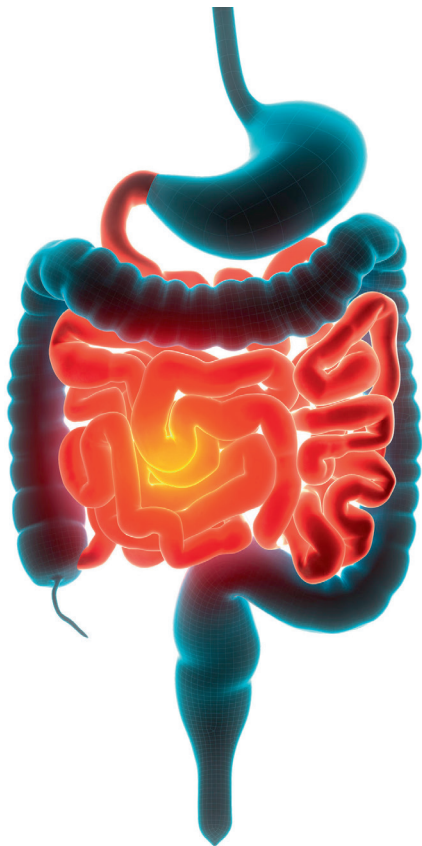


microbiota-management

AUTEUR

Dirk Zoutewelle

Wordt 2017 het jaar van doorbraak voor microbiota-management?



Het bewijs voor de interactie tussen verschillende fysiologische systemen van het menselijk lichaam en een 'gezonde darm' neemt in 2016 een enorme vlucht, door een grote toename van wetenschappelijke publicaties over het 'microbioom' op PubMed. Sommige onderzoeksresultaten gingen zelfs 'viral' in de media en hebben geleid tot een verschuiving in het bewustzijn van zowel zorgverleners als zorgconsumenten. Niet alleen het bewustzijn, ook de nomenclatuur evolueert. Een update over het groeiend aantal wetenschappelijke publicaties over het microbioom, haar rol bij gezondheid, ziekte en therapeutische mogelijkheden voor sporters.

De naam microbioom verwijst naar de complete collectie van micro-organismen die op en in ons lichaam wonen. Microbiota-management is de term voor alle factoren die een positieve invloed uitoefenen op een gezond microbioom. Gebruik van de term probiotica neemt af, niet in de minste plaats vanwege de angst voor therapeutische interventies met levende bacteriën. Een angst, dat een dergelijke toepassing zou kunnen leiden

tot sepsis, die in de praktijk ongegrond blijkt. In de literatuur zijn namelijk geen gevallen van sepsis bekend.

Kennisinstituten

Nationaal hebben we een belangrijke vaandeldrager, het Nederlandse kennisinstituut van Winlove Probiotics, welke gespecialiseerd is in microbiota-management. "Een gezond microbioom heeft een enorme en positieve invloed op het immuun-,

neurologisch en fysiologisch systeem en daarmee op het welzijn van chronisch zieken", aldus Winlove. Internationaal is er de ISAPP, International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, een onafhankelijke wetenschappelijke organisatie met tal van onderzoekssamenwerkingen, die richting geeft aan het onderzoeken van nieuwe toepassingen van microbiota-management.

Correlatie tussen ziektebeeld en verstoord microbioom

Het is voor Nederlandse zorgprofessionals belangrijk te beseffen dat microbiota-management een volwaardige wetenschappelijke medische interventie inhoudt, mede gezien de explosieve groei van publicaties in 2016 op PubMed, ruim 6400. Tabel 1 geeft een kort overzicht van enkele relevante Randomized Controlled Trials (RCT's), betreffende de relatie ziektebeeld en microbioom gerelateerd werkingsmechanisme. Tabel 2 geeft een kort overzicht over lopende RCT's en tabel 3 geeft een aantal interessante nieuwe aandachtsgebieden weer.

Sporters, professionals en serieuze amateurs

Een groep waarbij de gezondheid van het microbioom een relatie kent met het niveau van presteren is de groep sporters. Niet alleen de professionals, maar ook de grote groep serieuze amateurs. Hiervoor ontwikkelde het kennisinstituut van Winlove de formulering Ecologic® Performance. De unieke range van Ecologic® formuleringen zijn de paradepaardjes van Winlove die gebaseerd zijn op continue bestudering van de interactie tussen microbiota en probiotica bij gezondheid en ziekte. Niet alle probiotica zijn immers in alle omstandigheden inzetbaar. Een wetenschap die Winlove als geen ander beheerst.

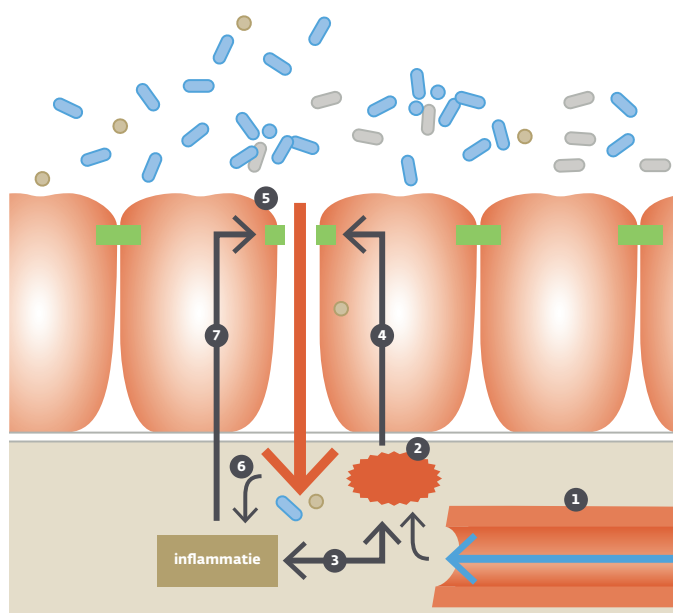
Inspannings-geïnduceerde verstoorde barrièrefunctie

Regelmatige lichaamsbeweging kent veel bekende gezondheidsvoordelen. Echter, atleten en sporters die regelmatig worden blootgesteld aan een hoge trainingsintensiteit zijn vaak bekend met de nadelen van deze hoge trainingsintensiteit⁶. Veel voorkomende symptomen zijn

tabel 1 Gepubliceerde RCT's

Ziekte	Werkingsmechanisme
Allergie/atopie	Veranderde microbiota samenstelling en verschuiving van Th1/Th2 balans ¹⁻²
Antibiotica geassocieerde diarree	Remming van pathogenen ³⁻⁴
Oxidatieve stress en sport	Vermindering oxidatieve stress en verminderde barrièrefunctie ⁵⁻⁶
Prikkelbare darm syndroom	Veranderde microbiota samenstelling ⁷
Depressie en angst	Verminderde barrièrefunctie ⁸

figuur 1 Een afname van de bloedstroom (1) veroorzaakt oxidatieve stress (2), wat schade veroorzaakt aan epitheelcellen (4) en tight junctions (5) en ontstekingsprocessen beïnvloedt (3). De nu ontstane 'leaky gut' veroorzaakt translocatie van toxines en bacteriën naar lichaamswefsels (6) en een toename van ontstekingsreacties en oxidatieve stress, wat verder leidt tot toename van de darmpermeabiliteit (7).



gastro-intestinale klachten zoals misselijkheid, braken, diarree en darmkrampen¹⁷⁻¹⁸. Deze problemen worden toegeschreven aan; verandering van de bloedstroom, welke verschuift van de darmen naar de skeletspieren en het hart¹⁹, verandering van de darmpermeabiliteit en een verminderde barrièrefunctie²⁰⁻²¹, evenals een toename van ontstekingsgevoeligheid en oxidatieve stress²²⁻²³.

Werkingsmechanisme

De zogenoemde 'leaky gut' leidt tot de opname en translocatie van bacteriën en toxines naar de bloedstroom en lichaamswefsels, wat o.a. resulteert in een toegenomen vatbaarheid voor infecties^{20,24-28}. Dit leidt tevens tot een verminderde toevoer van nutriënten en een onvoldoende afvoer van metabolieten, welke op hun beurt leiden tot een toename van oxidatieve stress. Oxidatieve stress

beschadigt de tight junctions (eiwitcomplexen tussen de intestinale epitheelcellen), welke van groot belang zijn voor het reguleren en onderhouden van de barrièrefunctie (fig 1). Beschadigde tight junctions resulteren in verergering van de 'leaky gut', gevolgd door (wederom) een toename van oxidatieve stress en vatbaarheid voor infecties en zelfs auto-immuun reacties²⁹.

Gevolgen

De ontstane fysiologische stress resulteert in veranderde vrijgave of reactie op neuro-endocrine factoren,

ontsteking, stress, energieverlies en blessuregevoeligheid (fig2).

Klinisch onderzoek Ecologic® Performance formulering

Onderzoekers van de universiteit van Graz hebben de effectiviteit van de formulering Ecologic® Performance getest in een gerandomiseerde, dubbel-blind, placebogecontroleerde studie bij 23 duurtleters⁵. De atleten gebruikten dagelijks 4 gram Ecologic® Performance, of een placebo, gedurende 14 weken. In ontlasting werd o.a. zonuline (marker voor

tabel 2 Lopende RCT's

Ziekte	Werkingsmechanisme
Colitis ulcerosa Ziekte van Crohn	Verminderde barrièrefunctie en verminderde microbiotadiversiteit ⁹⁻¹⁰
Diabetes type 2	Veranderde microbiotasamenstelling en verminderde barrièrefunctie ¹¹⁻¹²
Levercirrose	Toename LPS-productie en veranderde microbiotasamenstelling ¹³⁻¹⁴
Migraine	Verminderde barrièrefunctie ¹⁵

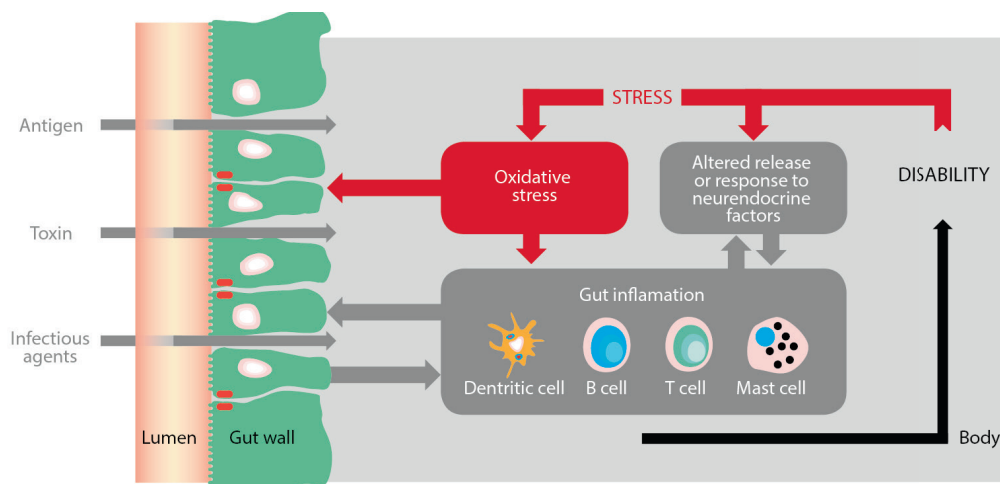
direct of indirect inwerkend op de darmwand, en verstoring van de barrièrefunctie wat absorptie van schadelijke substanties vanuit het darmlumen bevordert. Dit Resulteert in toename van

intestinale permeabiliteit) en in bloed TNF-α (marker voor ontsteking) bepaald. Uit de onderzoeksresultaten blijkt dat de Ecologic®-groep genormaliseerde zonuline-waarden in ontlasting vertoont, indicatief voor een gezondere barrièrefunctie³, en een lagere ontstekingsmarker in bloed dan in de placebo-groep (fig 3).

De probiotische stammen in de formulering Ecologic® Performance zijn geselecteerd op hun vermogen ter; verbetering van de barrièrefunctie (level 1), verbetering van de balans tussen oxidatie en reparatie (level 2), modulatie van het immuunsysteem (level 3) (fig 4).

De Ecologic® Performance formulering gebruikt in de studies bevatte minimaal 10 x

figuur 2 Fysiologische effecten van (oxidatieve) stress.



10⁹ KVEs per dagdosering in de specifieke mix van de bacteriestammen: *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W51, *Enterococcus faecium* W54, *Lactobacillus acidophilus* W22, *Lactobacillus brevis* W63, *Lactococcus lactis* W58, gecombineerd met de innovatieve PROBIOACT® Technology. Deze bestaat uit productspecifieke, beschermende ingrediënten die de effectiviteit van de probiotica vergroten en de houdbaarheid verlengen.

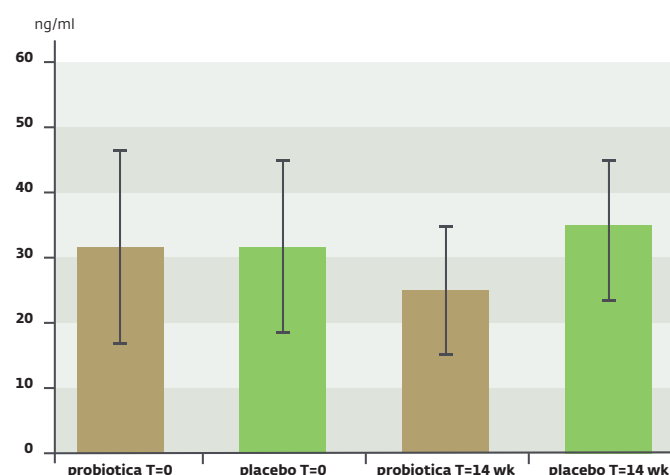
Conclusie

Intestinale barrière-dysfunctie of 'leaky gut' speelt een centrale rol in de gastro-intestinale klachten die veel sporters met een hoge trainingsintensiteit ervaren. Microbiota-management is onder andere relevant voor sporters, vanwege de relatie tussen barrierefunctie en vatbaarheid voor infecties en endotoxemie³⁰. De verwachting voor 2017 is dat formuleringen als Ecologic® Performance hun weg vinden naar gezondheidsbewuste sporters en dat zowel zorgprofessionals als de maatschappij zich bewuster worden van verstrekende invloed van het microbiom op gezondheid. 

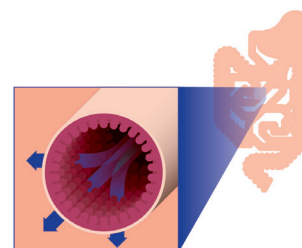
tabel 3 Nieuwe aandachtsgebieden

Ziekte	Werkingsmechanisme
Ziekte van Alzheimer	Veranderde microbiotasamenstelling
Autistisch spectrum stoornis	
Koliek bij baby's	
Darmkanker	Veranderde microbiotasamenstelling en metabolisme van toxines
Obesitas	Veranderde microbiotasamenstelling en verminderde barrierefunctie
Non-alcoholic fatty liver disease	Verminderde barrierefunctie
Chronisch vermoeidheid syndroom	
Cardiovasculaire aandoeningen	Veranderd microbieel metabolisme
Ziekte van Parkinson	Effect op Enteric Nervous System
Multiple Sclerose	Immuunmodulatie
Reumatoïde artritis	

figuur 3 Zonuline in ontlasting voor en na 14 weken behandeling met Eco-logic® Performance laat een significant verschil zien tussen de probioticum-groep en de placebogroep ($p < 0.05$).



figuur 4 Werkingsgebieden van Ecologic® Performance.



AUTEUR

Dirk Zoutewelle

REFERENTIES

1. Van Der Aa, L.B., et al. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2010;40: 795-804.
2. Niers, L., et al. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study). *Allergy* 2009;64: 1349-1358.
3. Hempel, S., et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;307: 1959-1969.
4. Koning, C.J., et al. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxycillin. *Am J Gastroenterol* 2008;103: 178-189.
5. Lamprecht, M., et al. Probiotic supplementation affects markers of intestinal barrier, oxidation, and inflammation in trained men; a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr* 2012;9: 45.
6. Lamprecht, M. and Frauwallner, A. Exercise, intestinal barrier dysfunction and probiotic supplementation. *Med Sport Sci* 2013;59: 47-56.
7. Hungin, A.P., et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice - an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;
8. Foster, J.A. and Mcvey Neufeld, K.A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci* 2013;
9. Sartor, R.B. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008;134: 577-594.
10. Jonkers, D., Penders, J., Masclee, A., and Pierik, M. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease: a systematic review of intervention studies in adult patients. *Drugs* 2012;72: 803-823.

REFERENTIES

11. De Kort, S., Keszthelyi, D., and Masclee, A.A. Leaky gut and diabetes mellitus: what is the link? *Obes Rev* 2011;12: 449-458.
12. Kootte, R.S., et al. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2012;14: 112-120.
13. Schnabl, B. and Brenner, D.A. Interactions Between the Intestinal Microbiome and Liver Diseases. *Gastroenterology* 2014;
14. Bajaj, J.S., et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol* 2013;
15. Dimitrova, A.K., et al. Prevalence of Migraine in Patients With Celiac Disease and Inflammatory Bowel Disease. *Headache* 2012;
16. Rherer NJ, Brouns F, Beckers EJ, Frey WO, Villiger B, Riddoch CJ, Menheere PP, Saris WH. Physiological changes and gastrointestinal symptoms as a result of ultra-endurance running. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1992; 64:1-8.
17. Baska RS, Moses FM, Graeber G, Kearney G. Gastrointestinal bleeding during an ultramarathon. *Dig Dis Sci*. 1990; 35:276-9.
18. Eichner ER: Gastrointestinal bleeding in athletes. *Phys Sportsmed*. 1989; 17:128-140.
19. Qarnar MI, Read AE. Effects of exercise on mesenteric blood flow in man. *Gut*. 1987; 28:583-7.
20. Oktedalen O, Lunde OC, opstad PK, Aabakken L, Kvernebo K. Changes in the gastrointestinal mucosa after long-distance running. *Scand J Gastroenterol*. 1992; 27:270-4.
21. Pals KL, Chang RT, Ryan AJ, Gisolfi CV. Effect of running intensity on intestinal permeability. *J Appl Physiol*. 1997; 82:571-6.
22. Groschowitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124:3-20.
23. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev*. 2011; 91:151-75.
24. West NP, Pyne DB, Peake JM, Cripps AW. Probiotics, immunity and exercise: a review. *Exerc Immunol Rev*. 2009; 15:107-26.
25. Fasano A. Leaky gut and autoimmune diseases. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2012; 42: 71-8.
26. DeOliveira EP, Burini RC. Food-dependent, exercise-induced gastrointestinal distress. *J Int Soc Sports Nutr*. 2011; 8:12.
27. Fasano A. Pathological and therapeutical implications of macro-molecule passage through the tight junction; in tight junctions. Boca Raton, CRC Press. 2001, pp 697-722.
28. Sonier B, Patrick C, Ajikuttira P, Scott FW. Intestinal immune regulation as a potential diet-modifiable feature of gut inflammation and autoimmunity. *Int Rev Immunol*. 2009; 28:414-45.
29. Alverdy JC, Laughlin RS, Wu L. Influence of the critically ill state on host-pathogen interactions within the intestine: gut-derived sepsis redifined. *Crit Care Med*. 2003; 2:598-607.
30. Jeukendrup AE, Vet-Joop K, Sturk A, Stegen JHJC, Senden J, Saris WHM, Wagenmakers AJM. Relationship between gastrointestinal complaints and endotoxaemia, cytokine release and acute-phase reaction during and after a long-distance triathlon in highly trained men. *Clin Sci*. 2000; 98:37-55.