

Probiotica tegen lekkende darm

Bij een lekkende darm komen niet alleen voedingsstoffen, maar ook allerlei ziekteverwekkers en toxische stoffen in de bloedbaan. Dat kan leiden tot ontstekingsziekten als de ziekte van Crohn, maar ook tot migraine, artritis en MS. Welke rol kunnen probiotica spelen bij het bestrijden van deze kwalen?



Lactobacillusbacteriën, een deel van de menselijke microbiotica die melkzuur produceert.

Probiotica kunnen de mucuslaag van de darmwand beïnvloeden

Men spreekt van het lekkende darmsyndroom of *leaky gut* wanneer er sprake is van een verhoogde permeabiliteit (doorlaatbaarheid) van de darmwand. Dit houdt in dat de darmwand gemakkelijker te doordringen is door stoffen die daar niet doorheen zouden mogen komen. De darmwand bestaat uit een enkele laag epitheelcellen die werken als een soort filter. Voedingsstoffen worden doorgelaten, terwijl onverteerde voedseldeeltjes, afvalstoffen, bacteriën, schimmels, parasieten en hun toxinen (zoals lipopolysaccharides) de bloedbaan niet kunnen bereiken. De doorlaatbaarheid wordt onder andere gereguleerd door *tight junctions*. Dit zijn eiwitstructuren die de epitheelcellen met elkaar verbinden. Onder normale omstandigheden zijn deze

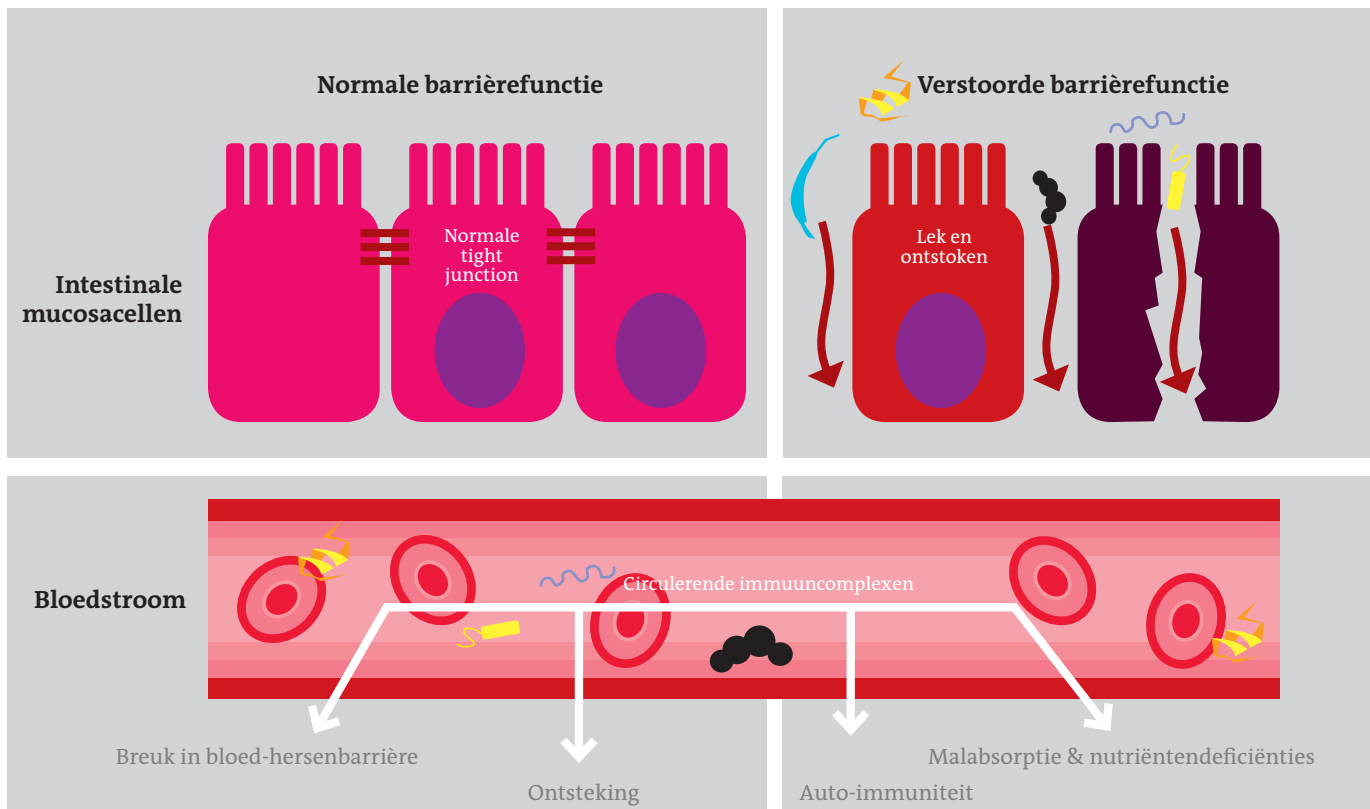
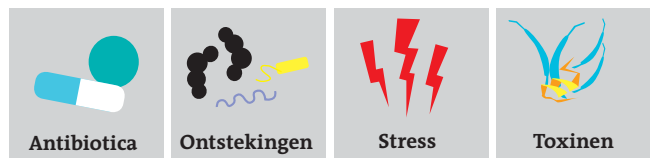
tight junctions gesloten en kunnen schadelijke stoffen niet tussen de epitheelcellen (paracellulair) door het lichaam in komen. Wanneer de tight junctions open gaan staan, wordt de darmwand meer doorlaatbaar (verhoogde permeabiliteit) en komen niet alleen voedingsstoffen, maar ook toxische stoffen en ziekteverwekkers in de bloedbaan. Dat leidt tot activering van het immuunsysteem (zie FIGUUR 1). Bij een *leaky gut* wordt het immuunsysteem constant geactiveerd en treedt een (chronische) laaggradige ontsteking op. Het is dan ook niet verwonderlijk dat een lekkende darm geassocieerd is met (gastro-intestinale) ontstekingsziekten zoals de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, allergieën en coeliakie.¹ Door een verminderde barrièrefunctie kunnen ook lipopolysaccharides, een onderdeel van de buitenmembraan van Gramnegatieve bacteriën, in de bloedcirculatie komen en een systemische ontstekingsreactie veroorzaken. Dit wordt gelinkt aan ziekten als diabetes, arteriosclerose, autisme, migraine, reumatoïde artritis, multiple sclerose (MS) en het chronisch vermoeidheidssyndroom.

Oorzaken lekkende darm

Veel factoren zijn verantwoordelijk voor het ontwikkelen van een *leaky gut*: iemands genetische achtergrond, maar ook medicijnen als NSAID's (bijvoorbeeld ibuprofen, aspirine, paracetamol) en antibiotica, (oxidatieve) stress, virale, bacteriële of parasitaire infecties, extreme inspanning, operaties, ontstekingen, voedselallergieën en voeding. Ook de microbiota speelt een belangrijke rol. In zowel *in vitro*- als *in vivo*-studies is namelijk aangetoond dat bacteriën in de microbiota onder meer effect hebben op de expressie en lokalisatie (plaats) van tight junction-eiwitten. De microbiota kan de doorlaatbaarheid van de

FIGUUR 1:

Door verschillende factoren kan de barrièrefunctie van de darm verminderen, waarbij abnormaal grote ruimten tussen de cellen van de darmwand ontstaan. Door deze openingen, de tight junctions, kunnen bacteriën, schimmels, parasieten en hun toxinen (zoals LPS), onverteerde voedseldeeltjes en afvalstoffen de bloedbaan bereiken. Hierdoor ontstaat een zware belasting van het immuunsysteem met onder andere ontsteking tot gevolg.



darm direct beïnvloeden door afgifte van oplosbare eiwitten, toxines en metaboliëten als korteketenvezuren (bijvoorbeeld acetaat en butyraat). Maar ook indirect kan de microbiota de doorlaatbaarheid van de darm beïnvloeden door effecten op immuuncellen en de afgifte van cytokines, die de barrièrefunctie zowel kunnen versterken (bijvoorbeeld TGF- β) of verminderen (bijvoorbeeld TNF- α , IFN- γ).¹

Probiotica

Probiotica worden gedefinieerd als mono- of gemengde culturen van levende micro-organismen (veelal lactobacillen en bifidobacteriën) die, indien in voldoende hoeveelheden toegediend aan mens of dier, een gezondheidsbevorderend effect hebben.² De belangrijkste werkingsmecha-

nismen waarop dit effect lijkt te berusten, zijn het beïnvloeden van de samenstelling en activiteit van de intestinale microbiota, het beïnvloeden van het immuunsysteem en het versterken van de darmbarrière. Probiotica kunnen de darmbarrière op verschillende manieren beïnvloeden. Naast de indirecte effecten, zoals remming van de groei van pathogenen in de darm door middel van het produceren van antibacteriële stoffen of door competitie om aanhechtingsplaatsen, is er een aantal directe effecten aangetoond.

Zo kunnen probiotica de mucuslaag van de darmwand beïnvloeden. De darmwand is bedekt met een laag mucus (slijm). Deze gel-achtige laag vormt een bescherming voor de epitheelcellen tegen schadelijke moleculen en bacteriën. Verschillende stu-

dies hebben aangetoond dat probiotica de secretie van mucus door gespecialiseerde darmcellen (Gobletcellen) kan vergroten. Hierdoor kunnen pathogenen zich niet aan de epitheelcellen hechten^{3,4} en kan schade aan de darmwand worden voorkomen. Bovendien kunnen probiotica de afscheiding van zogeheten defensines door de darmcellen stimuleren. Deze kleine eiwitten bestrijden pathogenen, schimmels en virussen, wat verder bijdraagt aan de stabilisatie van de darmbarrière.⁵ Zoals beschreven wordt de permeabiliteit van de darmwand onder andere gereguleerd door tight junctions. Vele studies hebben aangetoond dat probiotica de toename in permeabiliteit door bijvoorbeeld stress, infectie of pro-inflammatoire cytokines kan verminderen door de veran-

deringen in expressie van tight junctions te voorkomen.⁶ Er zijn zelfs aanwijzingen dat probiotica de structuur en distributie van tight junctions kunnen beïnvloeden.⁷ Zo bleek *L. casei* DN-114001 in staat om de door een pathogene *E. coli* (EPEC) verhoogde permeabiliteit en redistributie van ZO-1 (een tight junction-eiwit) te remmen.⁸

Positieve resultaten

Hoewel er indrukwekkend bewijs is dat probiotica de darmpermeabiliteit positief kunnen beïnvloeden, zijn de meeste studies uitgevoerd in diermodellen en celkweeksystemen, en zijn er minder humane studies. Dit komt onder andere doordat het moeilijk is om de darmpermeabiliteit bij mensen goed te meten. Om bijvoorbeeld naar tight junction-eiwitten te kijken, zijn biopsies nodig – wat een hoge belasting en een klein risico met zich meebrengt voor de patiënt. Echter, ongeveer de helft van de humane studies laat een duidelijke verbetering van de darmbarrièrefunctie zien.⁹ Zo werd in een studie bij gezonde vrijwilligers aangetoond dat toediening van *L. plantarum* WCFS1 resulteerde in een toename van de tight junction-eiwitten ZO-1 en occludine in de dunne darm.¹⁰ In een interventiestudie met 141 kinderen met IBS-klachten werd gekeken naar de hevigheid en frequentie van buikpijn en naar de darmpermeabiliteit aan het begin en het eind van 8 weken *Lactobacillus rhamnosus* LGG- of placebo-inname.¹¹ Tijdens en na de interventieperiode werd een significante afname gezien in zowel de frequentie als hevigheid van buikpijn in de probioticagroep. Bovendien trad na de interventieperiode een verbetering van de darmbarrière op. De auteurs wijzen het positieve klinische effect van de probiotica toe aan deze verbetering.

Ook bij sporters kon een gunstig effect van probiotica-inname op de darmbarrière worden aangetoond. In een studie, uitgevoerd in Graz (Oostenrijk), kregen 23 getrainde sporters gedurende 14 weken



Ook bij sporters kon een gunstig effect van probiotica-inname op de darmbarrière worden aangetoond.

Ecologic® Performance (*B. bifidum* W23, *B. lactis* W51, *E. faecium* W54, *L. acidophilus* W22, *L. brevis* W63 en *Lc. lactis* W58) of een placebo.¹² Aan het begin en eind van de studie ondergingen de sporters een zware stresstest. De studie toonde aan dat supplement met probiotica voor een significante daling van het fecale tight junction-eiwit (zonuline) en de pro-inflammatoire cytokine TNF- α zorgde, beide markers voor een verhoogde permeabiliteit. Daarnaast is er ook een groot aantal studies gedaan die indirect het effect van probiotica op de darmbarrière bestuderen. In deze studies wordt gekeken naar het klinisch effect van probiotica bij aandoeningen waarvan bekend is dat een verminderde darmbarrièrefunctie een belangrijke rol speelt. Bijvoorbeeld bij patiënten met IBD (colitis ulcerosa (CU), pouchitis en de ziekte van Crohn (CD)) zijn er sterke aanwijzingen dat de positieve effecten van probiotica

met name komen door versterking van de darmbarrière. Recent onderzoek toont bij CU- en CD-patiënten een afwijkende aanmaak, uitscheiding en expressie van mucines (de moleculen die de mucuslaag vormen).¹³ Daarnaast wordt IBD gekarakteriseerd door een dunne laag mucus en een afwijkend celmetabolisme van butyraat.¹⁴ Het is dan ook niet verwonderlijk dat goede resultaten worden geboekt met het gebruik van probiotica door IBD-patiënten. In een studie met 32 patiënten zette het gebruik van probiotica gedurende 6 weken een remissie in gang bij 77% van de patiënten.¹⁵

Conclusie

Probiotica kunnen helpen bij een leaky gut door het verhogen van de mucineproductie, immunomodulatie, pathogeenremming en door hun effect op darmepitheelcellen en de paracellulaire permeabiliteit (tight junctions). Studies hebben laten zien dat dit effect gekoppeld is aan klinische verbetering. Echter, verder uitgebreid onderzoek naar de relatie tussen de klinische effecten en de darmbarrièrefunctie is noodzakelijk.

De literatuurreferenties vindt u hier: www.voedingswaarde-vakblad.nl/over-het-tijdschrift/voedingswaarde-online

*De auteurs zijn verbonden aan de afdeling R&D van Winlove Probiotics, Amsterdam.

LEKKENDE DARM METEN?

De doorlaatbaarheid van de dunne darm kan bij mensen worden gemeten met behulp van de lactulose/mannitol-test. Mannitol en lactulose zijn twee suikers die niet door het lichaam worden gemetaboliseerd. Mannitol kan wel door de darmcellen worden opgenomen, lactulose niet. Lactulose kan alleen via tight junctions (paracellulair) in het lichaam terechtkomen als de darmpermeabiliteit verhoogd is. Het na inname meten van de lactulose/mannitol-ratio is daardoor een goede graadmeter voor de darmpermeabiliteit.