

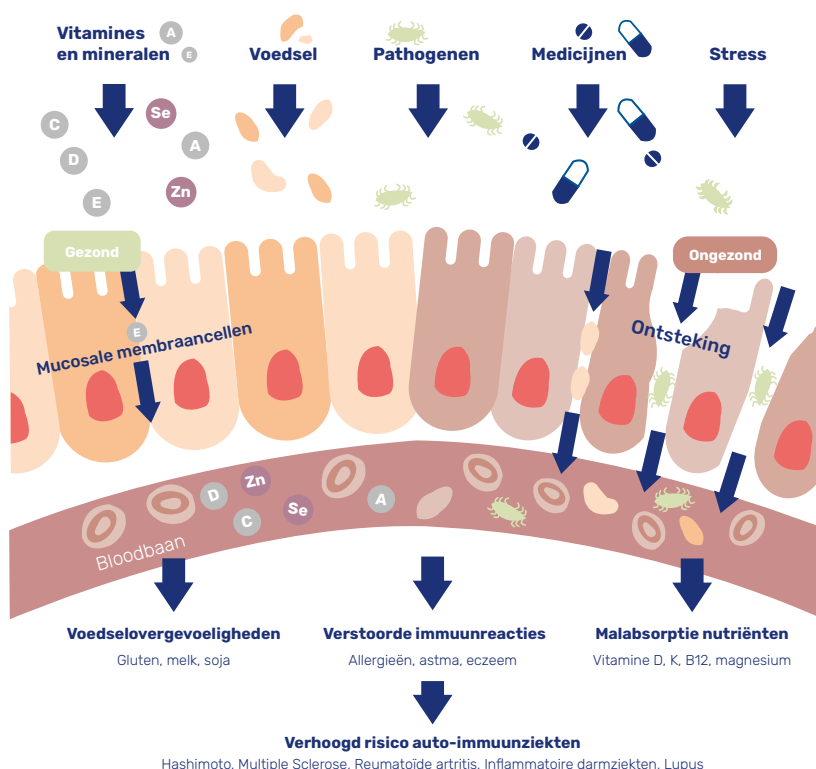
Nutriënten voor een gezonde darmwand

De darm is een zeer belangrijk orgaan. Het speelt een essentiële rol in de spijsvertering en vormt een belangrijke barrière tegen lichaamsvreemde stoffen en micro-organismen. De darmwand bestaat uit een enkele cellaag (het darmepitheel) met een slijmlaag (mucus) en daarop het microbioom. In een gezonde darm liggen de epitheelcellen aaneengesloten en zijn verbonden middels Tight Junctions. Door deze constructie is de darmwand slechts beperkt doorlaatbaar (permeabel) om nutriënten en bioactieve stoffen op te nemen in de bloedbaan.

Het grootste deel van het immuunsysteem (circa 70-75% van alle immuuncellen) bevindt zich in de darm.¹ Dit immuunsysteem wordt ook wel het Gut-Associated Lymphoid Tissue (GALT) genoemd. Het GALT zorgt ervoor dat lichaamsvreemde stoffen en pathogenen snel onschadelijk gemaakt kunnen worden indien zij door de darmwand heen komen. Bij een gezonde darm is het GALT relatief rustig. Bij een beschadiging van de darmwand kan een 'leaky gut' ontstaan waarbij het GALT zeer actief wordt en een ontsteking ontstaat. Dit kan vervolgens leiden tot een systemische ontsteking² wat gerelateerd is aan diverse ziektebeelden zoals prikkelbare darm syndroom^{2,3} inflammatoire darmziekten, coeliakie en voedselallergieën^{4,5}, auto-immuunziekten⁶, diabetes, depressie² en zelfs dementie.⁷

Leaky Gut

Bij een leaky gut (ook wel hyper-permeabele darm genoemd) is het microbioom verstoord en zijn het slijmvlies en darmwand beschadigd. Hierdoor kunnen bestanddelen vanuit de darminhoud in het darmweefsel en in het bloed terecht komen. Een leaky gut kan optreden door o.a. het gebruik van medicijnen, overmatig alcoholgebruik, chronische stress, angsten, depressie⁸ extreem veel sporten⁹ en darminfecties.³



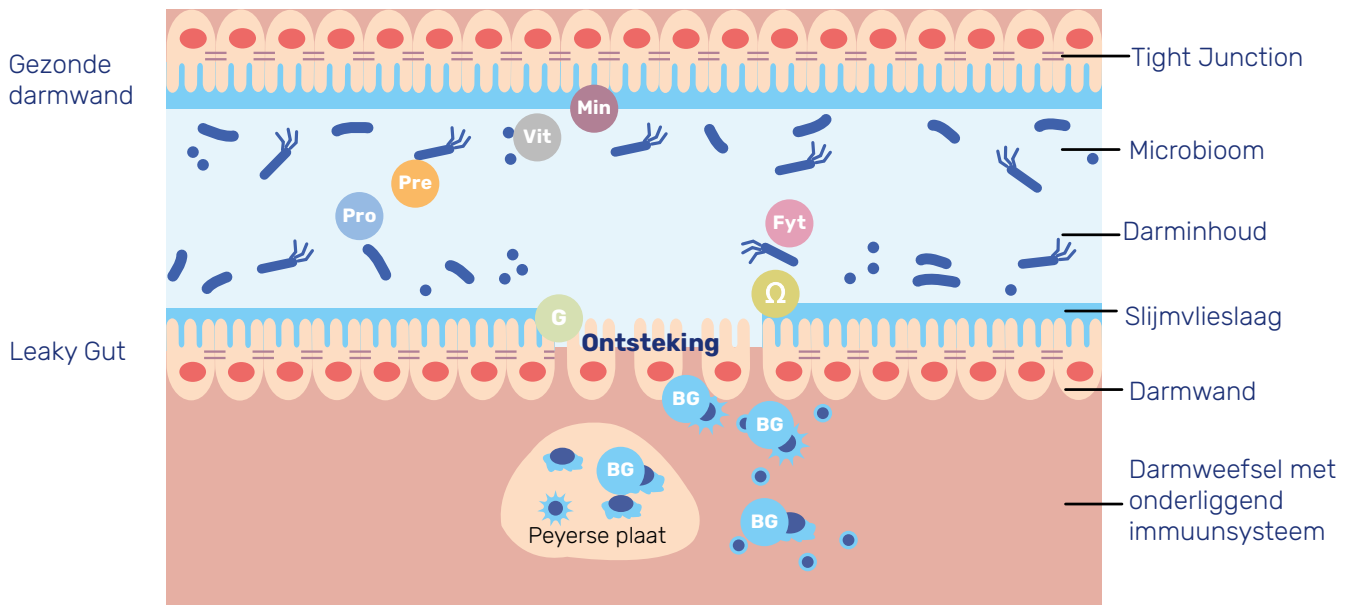
Figuur 1. Schematische weergave gezonde en ongezonde darmwand

Herstel van de darmwand

Het herstellen van de darmwand kan ondersteund worden met een gezonde leefstijl, voeding en suppletie. Hierbij is er een belangrijke rol voor voldoende beweging, geestelijke en lichamelijke ontspanning, een gezonde en gevarieerde voeding aangevuld met nutriënten die de darmwand en het immuunsysteem in de darm ondersteunen. Vitamines, mineralen, vetzuren, Bèta glucanen, pre- en probiotica, l-glutamine en **ontstekingsremmende nutriënten** (fytotherapeutica) kunnen de gezondheid van de darmwand ondersteunen.

Doel van voedingssuppletie:

- > Versterken darmbarrière
- > Regulatie GALT



Nutriënten voor de darmbarrière en mucosaal immuunsysteem

BG Bèta glucanen	G Glutamine	Ω Vetzuren ³	Pro Probiotica
Fyt Fytotherapeutica ¹	Min Mineralen ²	Pre Prebiotica	Vit Vitaminen ⁴

1. Quercetine, resveratrol, groene thee, curcumine, bromelaïne, boswellia, saponinen
2. Zink, selenium
3. Omega-3 vetzuren (EPA, DHA), omega-6 vetzuren (GLA)
4. Vitamine A, C, D, E

Figuur 2. Nutriënten die een rol spelen in de gezondheid van de darmwand

Vitamines en mineralen

Voor een goede opbouw en gezondheid van epitheelcellen en een goede werking van het GALT zijn vitamines en mineralen van belang.

- > Vitamine A en D zijn belangrijk voor de integriteit van het epitheel (expressie van tight junctions) en ondersteunen hiermee de barrière functie van de darm¹⁰
- > Vitamine A en D zijn essentieel voor de intestinale immuniteit^{10,11}
- > Vitamine C vermindert intestinale permeabiliteit¹²
- > Vitamine E draagt als antioxidant bij aan de stabilisatie van celmembranen¹¹
- > Een tekort aan foliumzuur is gerelateerd aan darmontsteking¹¹
- > Zink speelt een belangrijke rol in de intestinale tight junction barrière¹²
- > Zink en selenium zijn belangrijke micronutriënten voor het behoud van een goede immuun-homeostase in de darm¹¹

Vetzuren

Meervoudig onverzadigde vetzuren zijn onderdeel van celmembranen en spelen een belangrijke rol in onder andere het immuunsysteem.

- > **Omega-3 vetzuren** fungeren als energiebron en spelen een belangrijke rol in de productie van cytokines vanuit de eicosanoïde synthese¹²
- > **Het omega-6 vetzuur** gamma linoleenzuur (GLA) en het omega-3 vetzuur docosahexaeenzuur (DHA) verbeteren de permeabiliteit van de darm¹³

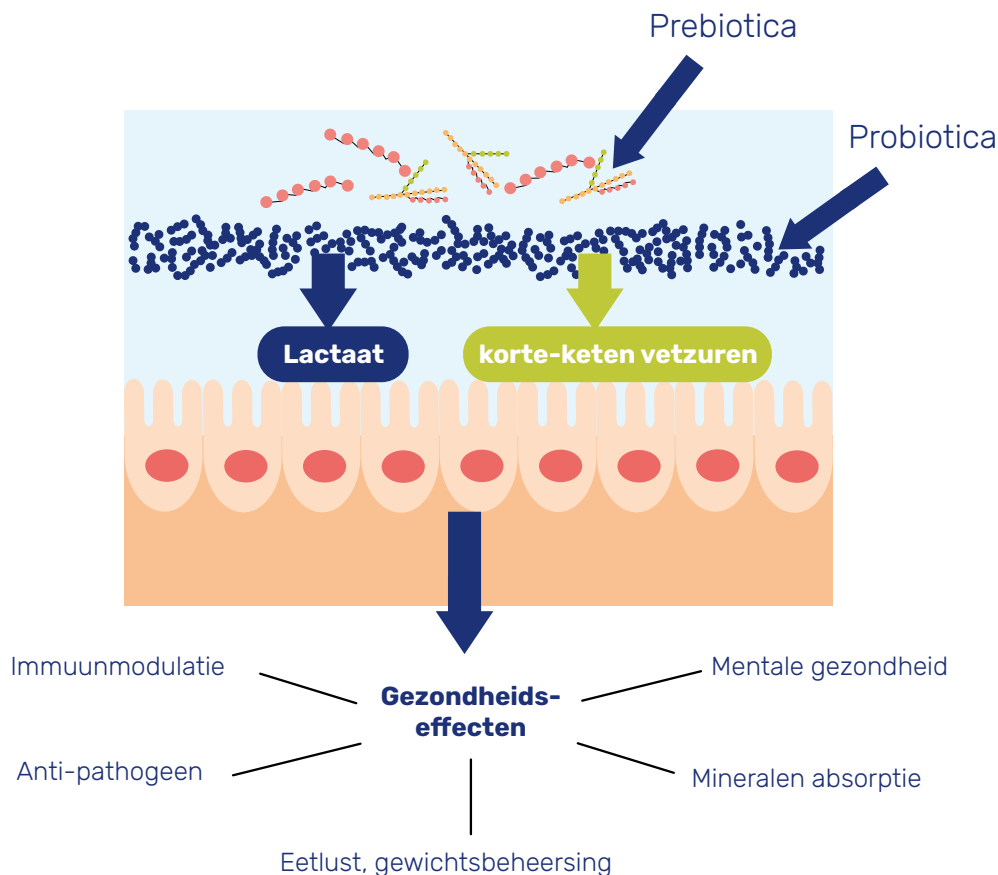
Bèta glucanen

Bèta glucanen zijn complexe koolhydraten (polysachariden) die voorkomen in onder andere de celwanden van paddenstoelen, sommige granen (haver en gerst), algen en zeewier.

- > **Bèta glucanen** activeren immuuncellen en helpen te beschermen tegen infecties.¹¹ Immuuncellen uit het aangeboren immuunsysteem bevatten bèta glucaan receptoren die, indien geactiveerd, bijdragen aan het functioneren van het immuunsysteem en het beschermen van het lichaam tegen invloeden van buitenaf
- > **Bèta glucanen** hebben een gunstig effect op de barrière functie van de darm¹⁴

Pre- en probiotica

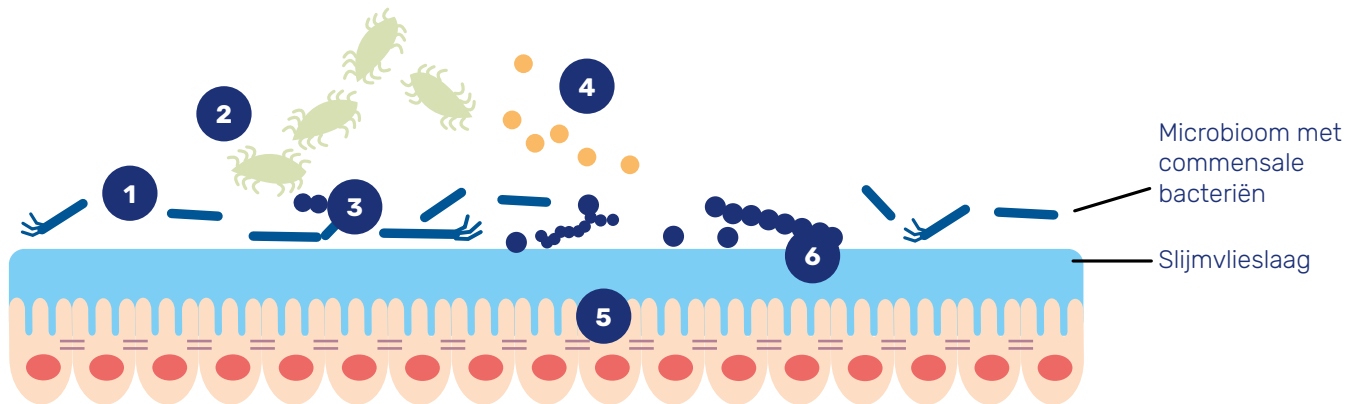
Voor een gezonde darm en darmwand is ook een gezond microbioom van belang. Het microbioom fungeert, nog eerder dan de darmwand zelf, als eerste verdedigingslijn van het lichaam. Ook draagt het microbioom bij aan de productie een gezonde slijmlaag in de darm (mucus) die de darmwand beschermt. De vele soorten bacteriën in het microbioom communiceren direct met het immuunsysteem en zorgen ervoor dat ziekteverwekkende bacteriën, virussen en schimmels minder kans krijgen om zich te koloniseren. Ongezonde voeding, stress, medicatie (o.a. antibiotica, maagzuurremmers, laxemiddelen, antidepressiva, steroïden en metformine) hebben een negatieve invloed op het microbioom en daarmee op de darmwand.¹⁵ Ondersteuning van het microbioom kan middels pre- en probiotica.



Figuur 3. Prebiotische vezels worden door probiotische bacteriën en het microbioom omgezet in o.a. lactaat en korte keten vetzuren. Deze metabolieten hebben gunstige effecten op de gezondheid

Via o.a. de productie van lactaat en korte-keten vetzuren uit prebiotische vezels zorgt het microbioom voor (zie figuur 4):

1. Modulatie van het microbioom
2. Competitie met pathogenen (receptor- en nutriëntencompetitie)
3. Remmen van pathogenen aanhechting
4. Productie van antimicrobiële stoffen
5. Versterken van darmwand
6. Productie van mucus (slijm laag)



Figuur 4. Schematische weergave van de darmwand en het functioneren van het microbioom¹⁶

Prebiotica

Prebiotica zijn voedingsvezels die via fermentatie door het microbioom omgezet worden in metabolieten, waaronder lactaat en de korte-keten vetzuren acetaat, propionaat en butyraat.¹⁹ Prebiotische vezels komen met name voor in groenten en fruit: zoete aardappel, schorseneren, pompoen, pastinaak, artisjok, asperge, ui, banaan, appels en bessen zijn rijk aan prebiotische, fermenteerbare vezels. Prebiotica in voedingssupplementen zijn **FOS** (fructo-oligosacchariden), **GOS** (galacto-oligo-sacchariden), inuline of andere zetmeel-achtige polysacchariden zoals galactomannaan uit de Guarboon. Vezels uit volkorenproducten zijn niet fermenteerbaar door het microbioom maar hebben wel invloed op **de darmgezondheid** (met name de peristaltiek).

- > **Prebiotica** worden omgezet naar korte-keten vetzuren die bijdragen aan het behoud, verbetering en bescherming van intestinale tight junction barrière¹²
- > **Suppletie met prebiotische vezels** kan helpen om de darmbarrière te verbeteren bij mensen met coeliakie⁵
- > **Guarboon vezels** zijn prebiotische vezels die, in tegenstelling tot de meeste andere fermenteerbare vezels, langzaam fermenteren en die naast hun effect op het microbioom ook kunnen helpen bij het verminderen van klachten bij het prikkelbare darm syndroom.^{20,21} Deze guarboon vezels passen in een FODMAP arm dieet²²

Probiotica

Probiotica zijn levensvatbare bacteriën die vanuit de voeding of vanuit suppletie ingenomen kunnen worden. Voedingsmiddelen rijk aan probiotica zijn yoghurt, kimchi en sommige rauwmelkse kazen.

- > **Probiotica** helpen ontstekingsbevorderende cytokines in de darm te verminderen en ontstekingsremmende cytokines te verhogen¹⁷
- > **Probiotica** kunnen helpen de tight junctions en daarmee de barrière functie te herstellen^{8,18}

L-glutamine

L-glutamine is tot op heden het meest bekende nutriënt ter verbetering van intestinale hyperpermeabiliteit.²³ Dit aminozuur is onder andere betrokken bij de bescherming van het darmepitheel, het functioneren van immuuncellen, de detoxificatie en bij de aanmaak van spierweefsel.¹

L-glutamine wordt opgeslagen in spierweefsel en komt in de voeding voornamelijk voor in vlees, vis, melkproducten, eieren, bonen, noten en kool. Geschat wordt dat de voeding dagelijks zo'n 3 tot 6 gram L-glutamine levert.¹ Een tekort aan L-glutamine ontstaat niet zozeer door een tekort vanuit de voeding maar eerder door metabole stress, ziekte en ontstekingen in het lichaam.

- › **Metabole stress** (bijvoorbeeld na een operatie, door ziekte of door een ontsteking) onttrekt L-glutamine uit de voorraden in de spieren²⁴
- › **L-glutamine** is de belangrijkste energiebron van zowel **enterocyten** (darmcellen)²³ en **lymfocyten** (bepaalde typen immuuncellen).¹⁰ Bij een tekort aan L-glutamine door activatie van het immuunsysteem neemt de permeabiliteit van de darm toe¹⁰ en werken immuuncellen minder effectief¹
- › **Suppletie met L-glutamine** beschermt de darm en onderdrukt de productie van NFκB, een stof die zorgt voor de productie van ontstekingsbevorderende cytokines²⁵
- › **Suppletie met L-glutamine** heeft een gunstig effect bij mensen met darmaandoeningen zoals de ziekte van Crohn, coeliakie en darmontsteking¹
- › **Diverse studies** laten gunstig effect zien van L-glutamine op de permeabiliteit van de darm²³
- › **Het enzym glutamine synthetase**, met magnesium en mangaan als co-factor, zet lichaamseigen glutamaat om in glutamine²⁶

Fytotherapeutica

Veel kruiden hebben ontstekingsremmende en anti-oxidatieve eigenschappen. Hiermee ondersteunen ze de integriteit van de darmbarrière en verminderen ze ontstekingsreacties in de darm.

- › **Polyfenolen** (waaronder quercetine, resveratrol en EGCG uit groene thee) uit kruiden verbeteren de tight junctions en moduleren de T-celfunctie, remmen mestcellen en verminderen inflammatoire cytokine responsen^{11,12}
- › **Quercetine** verbetert de integriteit van intestinale tight junctions¹²
- › **Curcumine** verbetert de darmbarrière en cytokineproductie bij een beschadigde darmwand²⁷
- › **Proteïnases** uit bromelaine hebben ontstekingsremmende werking bij ziekten zoals artritis en inflammatoire darmziekten.^{28,29} De enzymen verlagen de productie van mucosale ontstekingsbevorderende cytokines²⁹
- › **Boswellia** draagt bij aan antioxidatieve bescherming van darmcellen. Dit is belangrijk bij de instandhouding en de functie en integriteit van het darmepitheel³⁰
- › **Saponinen** die voorkomen in veel plantaardige bronnen waaronder groenten en kruiden kunnen bijdragen aan een vermindering van intestinale ontsteking, verbetering van de barrière functie en het behoud van een gezond microbioom³¹

Interactieschema

Nutriënt	Interacties en contra-indicaties
Bèta glucanen	Bij het gebruik van immuun-onderdrukkers is het raadzaam om te overleggen met behandelend arts
Boswellia	Geen interacties bekend. Niet gebruiken tijdens de zwangerschap en borstvoeding
Bromelaïne	Bij het gebruik van bloedverdunners en breed spectrum antibiotica is het raadzaam om de effecten van medicijnen te overleggen met de behandelend arts. Niet gebruiken tijdens de zwangerschap en borstvoeding
Curcumine	Niet gebruiken bij galwegstoornissen. Bij het gelijktijdig gebruik van medicijnen is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts. Niet gebruiken tijdens de zwangerschap en borstvoeding
Foliumzuur	Bij het gebruik van methotrexaat, anti-epileptica en pyrimethamine (bij toxoplasmose) is het raadzaam om de effecten van medicijnen te monitoren en/of te overleggen met de behandelend arts
Gamma linoleenzuur (GLA)	Bij het gebruik van bloedverdunners en antipsychotica is het raadzaam om de effecten van medicijnen te overleggen met de behandelend arts
L-Glutamine	Bij het gebruik van anti-epileptica is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts. Het gebruik van extra aminozuren wordt ontraden tijdens de zwangerschap en borstvoeding
Omega-3 vetzuren	Bij het gebruik van hoge doseringen omega-3 vetzuren (meer dan 5 gram) in combinatie met bloedverdunners is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts
Prebiotica	Geen interacties bekend
Probiotica	Geen interacties bekend
Quercetine	Bij het gebruik van geneesmiddelen is het raadzaam om de effecten van medicijnen te monitoren en/of te overleggen met de behandelend arts. Niet gebruiken tijdens de zwangerschap en borstvoeding
Selenium	Bij het gebruik van bloedverdunners, kalmeringsmiddelen (barbituraten) en cholesterolverlagers is het raadzaam om de effecten van medicijnen te monitoren
Vitamine A	Bij het gebruik van geneesmiddelen die de gezondheid van de lever nadelig beïnvloeden (hepatotoxische middelen), retinoïden, warfarine (antistollingsmiddel) en bij chronisch gebruik van tetracyclines (specifiek antibioticum), is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts
Vitamine C	Bij het gebruik van hoge doseringen vitamine C in combinatie met chemotherapie is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts. Bij het gebruik van statines en HIV-proteaseremmers is het raadzaam om de effecten van medicijnen te monitoren en/of te overleggen met de behandelend arts
Vitamine D	Bij het gebruik van thiazide diuretica is het raadzaam om de effecten van de medicijnen te monitoren
Vitamine E	Bij het gebruik van bloedverdunners en chemotherapie is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts
Zink	Gebruik zink 2 uur vóór of 4 uur na inname van medicijnen. Bij het gebruik van cisplatine (cytostaticum) is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts

Referenties

1. Brennan, Dan. "Glutamine: Health Benefits, Safety Information, Dosage, and More." WebMD, WebMD, 17 Nov. 2020, URL: www.webmd.com/diet/health-benefits-glutamine#1. Geraadpleegd op 18-05-2021.
2. Fukui (2016). Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation?. *Inflammatory intestinal diseases*, 1(3), 135–145.
3. Zhou et al. (2019). Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*, 68(6), 996–1002.
4. Farhadi et al. (2003). Intestinal barrier: an interface between health and disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 18(5), 479–497.
5. Drabińska et al. (2020). Intestinal Permeability in Children with Celiac Disease after the Administration of Oligofructose-Enriched Inulin into a Gluten-Free Diet-Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Pilot Trial. *Nutrients*, 12(6), 1736.
6. Fasano (2020). All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Research*, 9, F1000 Faculty Rev-69.
7. Dodiya et al. (2020). Chronic stress-induced gut dysfunction exacerbates Parkinson's disease phenotype and pathology in a rotenone-induced mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.*;135:104352.
8. Kelly et al. (2015). Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Frontiers in cellular neuroscience*, 9, 392.
9. Axelrod et al. (2019). UCC118 supplementation reduces exercise-induced gastrointestinal permeability and remodels the gut microbiome in healthy humans. *Physiological reports*, 7(22), e14276.
10. Farré et al. (2020). Intestinal Permeability, Inflammation and the Role of Nutrients. *Nutrients*, 12(4), 1185.
11. Hachimura et al. (2018). Immunomodulation by food: impact on gut immunity and immune cell function. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 82(4), 584–599.
12. Suzuki (2020). Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Animal science journal*, 91(1), e13357.
13. Usami et al. (2003). Effect of gamma-linolenic acid or docosahexaenoic acid on tight junction permeability in intestinal monolayer cells and their mechanism by protein kinase C activation and/or eicosanoid formation. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 19(2), 150–156.
14. Ganda Mall et al. (2017). A β -Glucan-Based Dietary Fiber Reduces Mast Cell-Induced Hyperpermeability in Ileum From Patients With Crohn's Disease and Control Subjects. *Inflammatory bowel diseases*, 24(1), 166–178.
15. Vich Vila et al. (2019) Impact of 41 commonly used drugs on the composition, metabolic function and resistome of the gut microbiome. Abstract OP334. UEG Week 2019, UEG Week 2019, 23 oktober, Barcelona, Spanje.
16. Rajput & Li. (2012). Potential role of probiotics in mechanism of intestinal immunity. *Pak Vet J*, 32(3): 303–308.
17. Hepburn et al. 2013. Probiotic supplement consumption alters cytokine production from peripheral blood mononuclear cells: a preliminary study using healthy individuals. *Beneficial Microbes* 4(4): 313–17
18. Ait-Belgnaoui et al. (2014). Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 26(4), 510–520.
19. Sarbini et al. (2011). Prebiotics: Metabolism, Structure, and Function. *Functional Food Reviews*. 3. 93–106.
20. Russo et al. (2015). Partially hydrolyzed guar gum in the treatment of irritable bowel syndrome with constipation: effects of gender, age, and body mass index. *Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 21(2), 104–110.
21. Niv et al. (2016). Randomized clinical study: Partially hydrolyzed guar gum (PHGG) versus placebo in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Nutrition & metabolism*, 13, 10.
22. Sunfiber. (2019). Managing dietary fiber while following a low FODMAP dietary program [White paper]. https://sunfiber.com/wp-content/uploads/2019/09/ManagingDietaryFiber_DerekTimm_Sunfiber_2019_v10.pdf
23. Rapin & Wiernsperger (2010). Possible links between intestinal permeability and food processing: A potential therapeutic niche for glutamine. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 65(6), 635–643.
24. Kim (2011). Glutamine as an immunonutrient. *Yonsei medical journal*, 52(6), 892–897.
25. Zuhl et al. (2015). The effects of acute oral glutamine supplementation on exercise-induced gastrointestinal permeability and heat shock protein expression in peripheral blood mononuclear cells. *Cell stress & chaperones*, 20(1), 85–93.
26. Goodsell. Molecule of the Month: Glutamine Synthetase. RCSB, PDB101, June 2002, pdb101.rcsb.org/motm/30.
27. Szymanski et al. (2018). Short-term dietary curcumin supplementation reduces gastrointestinal barrier damage and physiological strain responses during exertional heat stress. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 124(2), 330–340.
28. Hale et al. (2005). Proteinase activity and stability of natural bromelain preparations. *International immunopharmacology*, 5(4), 783–793.
29. Onken et al. (2008). Bromelain treatment decreases secretion of pro-inflammatory cytokines and chemokines by colon biopsies in vitro. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 126(3), 345–352.
30. Catanzaro et al. (2015). Boswellia serrata Preserves Intestinal Epithelial Barrier from Oxidative and Inflammatory Damage. *PLoS one*, 10(5), e0125375.
31. Dong et al. (2019). Saponins regulate intestinal inflammation in colon cancer and IBD. *Pharmacological research*, 144, 66–72.