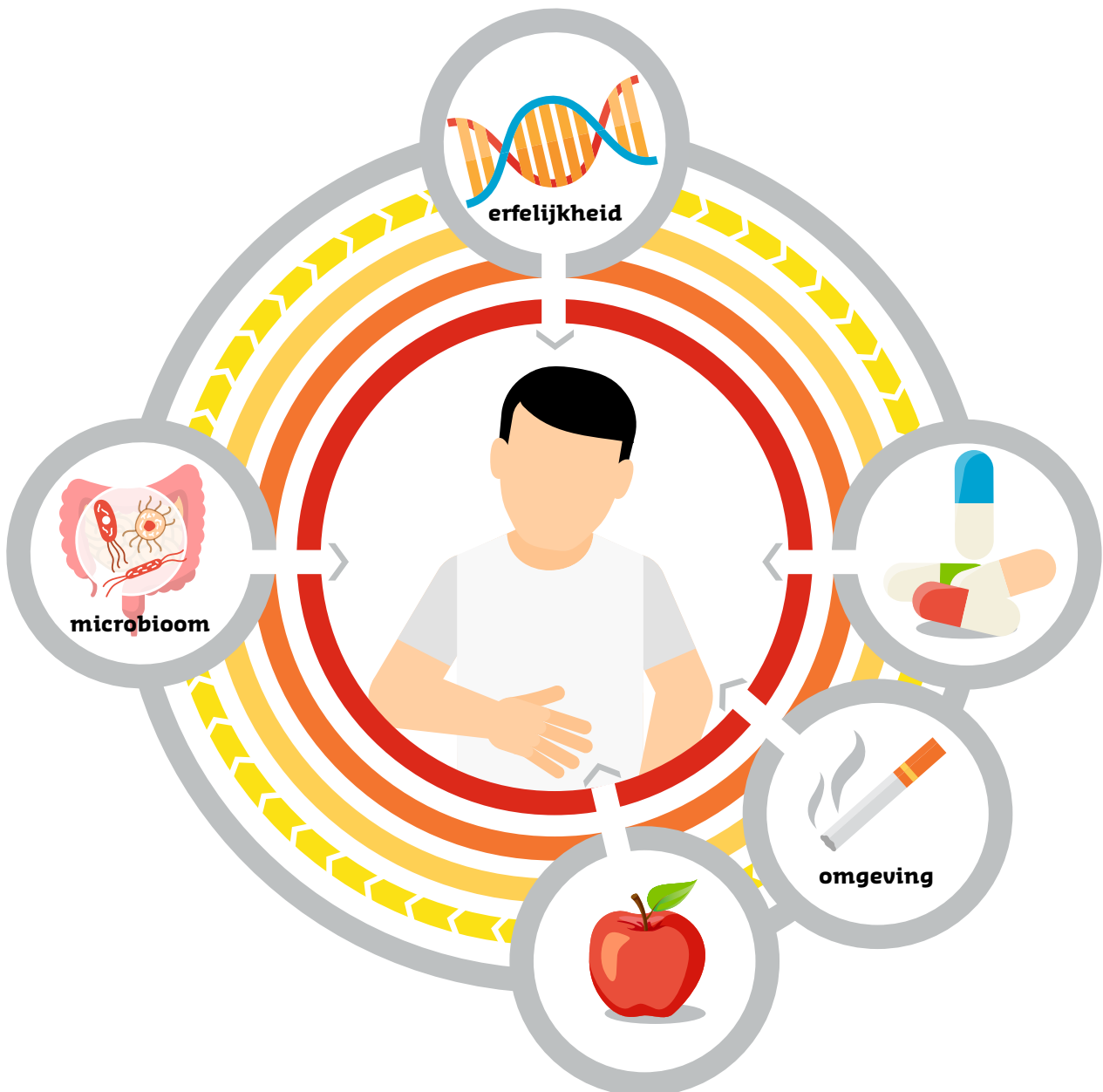


# Hoe darmbacteriën en dieet elkaar beïnvloeden



*In onze darmen huisvesten we een enorme verzameling bacteriën en virussen: het darmmicrobioom. Met het Lifelines cohort werd onderzocht welke factoren de samenstelling en diversiteit van het microbiom beïnvloeden.*

**H**et menselijk lichaam heeft in de loop van de evolutie een symbiotische relatie ontwikkeld met het darmmicrobioom. Het microbioom is dan ook betrokken bij verschillende lichaamsprocessen zoals voedselopname, spijsvertering en immunologische en metabole activiteit. Het microbioom-ecosysteem is heel dynamisch en kan zich aanpassen aan allerlei omstandigheden zoals bijvoorbeeld ziekte, voeding en verandering in levensstijl. Er wordt al jaren onderzocht welke bacteriën zich in de darm bevinden en van een aantal van die bacteriën weten we ook hun functie. We kunnen echter pas sinds kort zo goed als alle darmbacteriën en -virussen analyseren. Die verbeterde analyses zijn te danken aan de vlucht die laboratoriumtechnieken voor microbioomanalyse genomen hebben. Daarnaast geven data uit grote bevolkingsonderzoeken dit type onderzoek een enorme boost.

### Het microbioom: persoonlijk en uniek

Tot voor kort keken onderzoekers vooral naar de samenstelling en de functie van het darmmicrobioom, maar niet naar de individuele variatie of naar factoren die van invloed zijn op de bacteriesamenstelling. Sinds kort weten we daar veel meer over, omdat in de algemene bevolking is gekeken naar de individuele variatie in het microbioom. De afdeling humane genetica in het Universitair Medisch Centrum Groningen voert dergelijk onderzoek uit in het Noord-Nederlandse cohort Lifelines.<sup>1</sup> In het Lifelines-DEEP subcohort is aan 1500 Lifelines deelnemers gevraagd om fecesmonsters voor microbioomanalyse te verzamelen.<sup>2</sup> De gepubliceerde studies over de karakteristieken van het darmmicrobioom in de algemene bevolking toonden aan dat de microbioomsamenstelling van gezonde individuen zeer divers is. In totaal leven honderden verschillende micro-organismen in iemands

darm, maar slechts 20 daarvan zijn bij iedereen terug te vinden. Dit betekent ten eerste dat het verschil in het darmmicrobioom tussen verschillende individuen enorm groot is en ten tweede dat de meeste bacteriën zeldzaam zijn en alleen in kleine aantallen voorkomen in een kleine groep personen. Het microbioom van individuen lijkt wél meer op elkaar bij mensen die met elkaar samenwonen en een vergelijkbaar dieet volgen. We weten ook dat een hoge diversiteit van darmmicroben in het algemeen goed is voor de gezondheid: een rijk - divers- ecosysteem is stabiel en kan infecties of andere omgevingsinvloeden beter opvangen.

### Het dieet als beïnvloeder

In het Lifelines-DEEP cohort hebben we onderzocht welke factoren de microbioomsamenstelling bij gezonde individuen beïnvloeden. Daarvoor is

## Het microbioom van individuen lijkt meer op elkaar bij mensen die met elkaar samenwonen en een vergelijkbaar dieet volgen

gebruik gemaakt van uitgebreide informatie over voeding, medicijngebruik, leefstijl, gezondheid, omgeving en intrinsieke parameters uit het Lifelines cohort. We vonden 207 verschillende factoren die gerelateerd zijn aan het microbioom. Van al deze factoren had voeding de meeste invloed op de samenstelling van het darmmicrobioom (Figuur 1). Er zijn 60 verschillende voedingsfactoren die een effect hebben op de samenstelling of op de diversiteit van het darmmicrobioom. De resultaten laten zien dat mensen die regelmatig fruit, groenten, yoghurt, maar ook koffie, karnemelk en

rode wijn gebruiken een grotere microbiële diversiteit hebben. Gebruik van bier en frisdrank (zowel met als zonder suiker) gaat gepaard met een lagere diversiteit aan bacteriesoorten in de darm.

### Bioactief voedsel

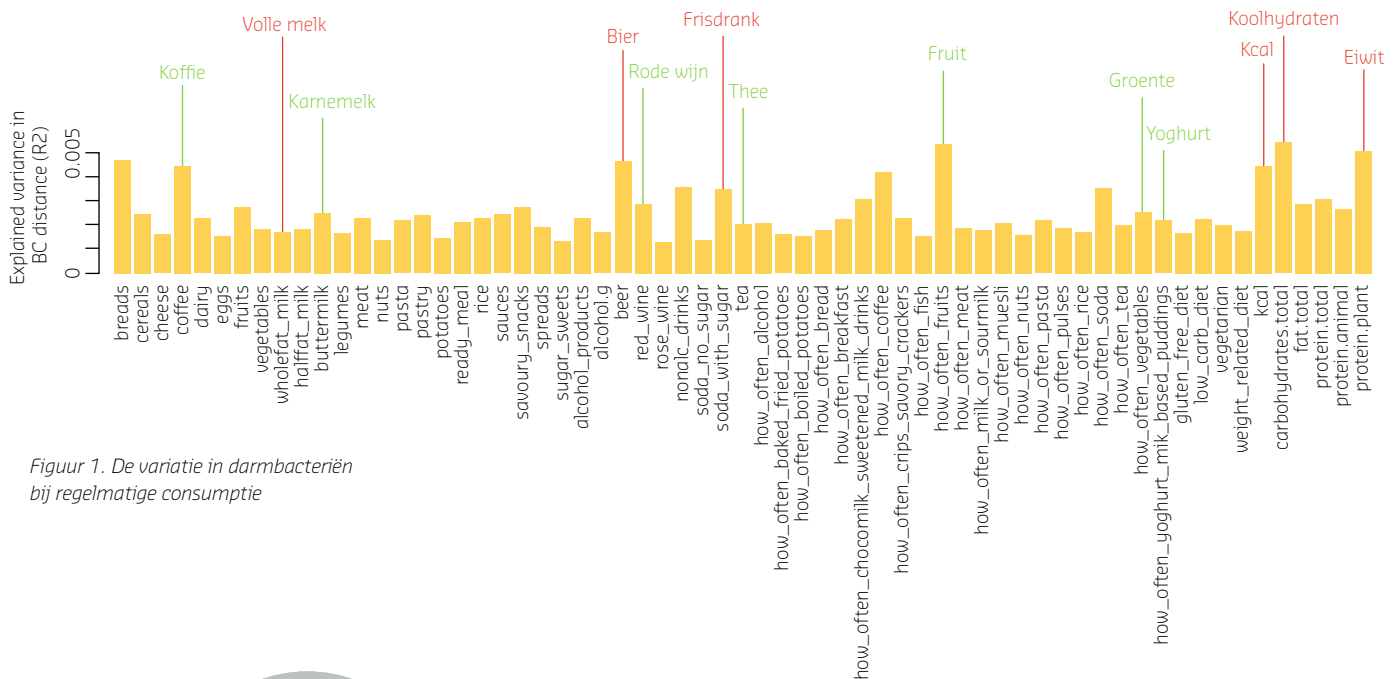
Daarnaast vonden we dat bacteriën in bioactieve voedselproducten ook teruggevonden worden in ontlastingsmonsters. Mensen die vaak karnemelk drinken, hebben bijvoorbeeld een 12 keer hogere concentratie van Leuconostoc-bacteriën (nodig om karnemelk te maken) in hun darm dan mensen die het nooit drinken. We zagen een vergelijkbaar effect voor Streptococcus thermophilus en Lactobacillus-bacteriën, die worden gebruikt voor de productie van yoghurt en andere zuivelproducten. Dit maakt aannemelijk dat bacteriën die we binnenkrijgen met gefermenteerde melkproducten en prebiotica niet



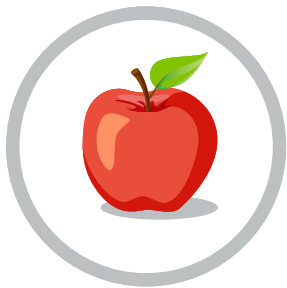
volledig in de maag worden verteerd en de darmen bereiken. Op deze manier kunnen zij bijdragen aan het darmecosysteem.

### Dieetadvies naar microbioom

Alles wat we eten heeft invloed op de darmbacteriën. Op hun beurt beïnvloeden darmbacteriën het metabolisme van onze voeding. Een mooi voorbeeld daarvan komt uit het baanbrekende onderzoek van Professor Eran Segal, van het Weizmann >



Figuur 1. De variatie in darmbacteriën bij regelmatige consumptie



instituut in Israël, naar het effect van darmbacteriën op de individuele variatie in de stijging van postprandiale bloedglucosespiegels. Zijn groep onderzocht hoe je suikerspiegel reageert als je iets hebt gegeten. Na het eten van dezelfde voeding bleek de bloedsuikerspiegel tussen mensen onderling erg te verschillen. Het blijkt dat darmbacteriën kunnen helpen voorspellen hoe de reactie van de suikerspiegel zal zijn na het eten van bepaalde voeding. Omdat een frequente, sterke ver-

## Mensen die regelmatig fruit, groenten, yoghurt, maar ook koffie, karnemelk en rode wijn gebruiken hebben een grotere microbiële diversiteit

hoging van de bloedglucosespiegel ongewenst is, heeft de groep van Segal het 'personalized nutrition' project opgezet. Individuen krijgen in dit project op basis van de analyse van hun eigen microbioom gepersonaliseerd voedseladvies dat voor

hen geen verhoogde glucosespiegels oplevert. Deze methode wordt via het bedrijf DayTwo op de markt gebracht.<sup>3</sup>

### Erfelijkheid darmbacteriën

Hoewel het inmiddels duidelijk is dat omgevingsfactoren domineren over erfelijke factoren, wat betreft de beïnvloeding van de darmmicrobioomsamenstelling, wordt de aanwezigheid van bacteriën soms ook erfelijk bepaald. Studies die een-eiige en twee-eiige tweelingen vergeleken, leverden een opsomming van bacteriën op. Het erfelijke effect op de hoeveelheid aanwezige bacteriën bleek daarbij even groot te zijn als het erfelijke effect op het ontstaan van veel voorkomende ziekten, zoals diabetes en auto-immuunziekten. Een van deze bacteriën is de bekende Bifidobacteria die we vaak in voedsel zien.

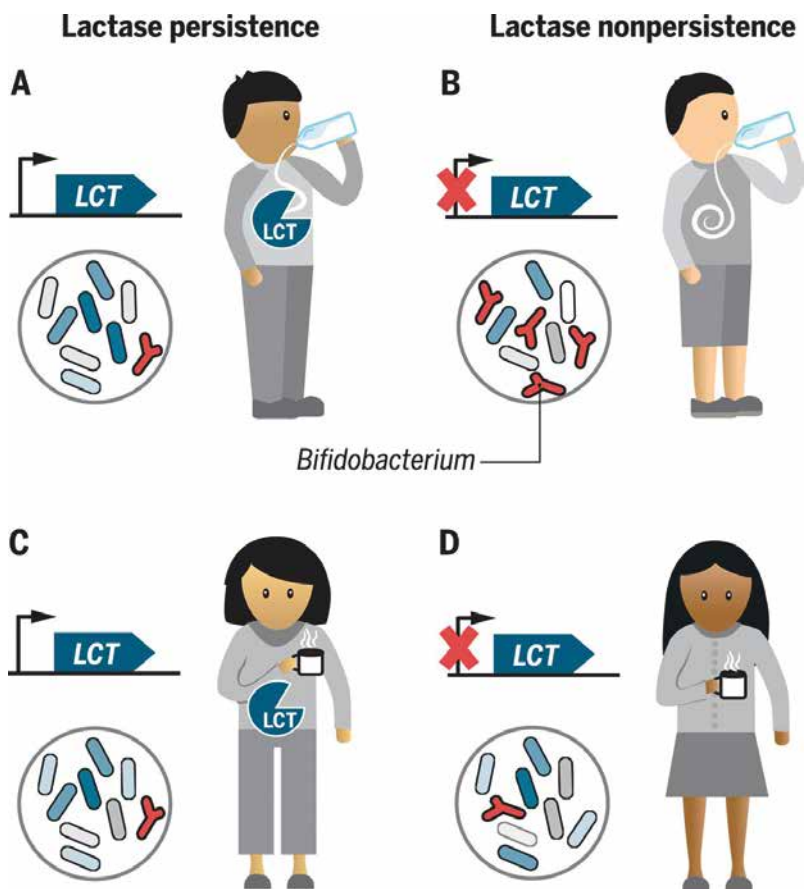
## MiBioGen-consortium

Om de microbiële genetica verder te verkennen en meer te weten te komen over het darmmicrobioom is nóg grootschaliger onderzoek noodzakelijk. Hiervoor is het MiBioGen-consortium opgericht: een internationaal initiatief van 23 onderzoeksgroepen die hun krachten bundelen. Dit consortium zal ons veel nieuwe spannende inzichten brengen.

De mate waarin de Bifidobacteria in de darmen voorkomt, is grotendeels genetisch gereguleerd.

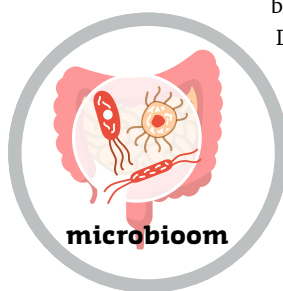
### Compensatie bij lactose intolerantie

De belangrijkste genetische determinant voor de Bifidobacterie is een variant in het lactase-gen (LCT). Het LCT-gen zorgt voor de aanmaak van het lactose-enzym, wat essentieel is voor de vertering van melk. Door een kleine verandering in deze variant in het LCT-gen, werkt het gen niet goed en kan er geen lactase aangemaakt worden. Als iemand twee niet-werkende varianten van (allelen voor) dit gen heeft, is het gevolg een lactose-intolerantie voor volwassenen. Bij ongeveer 10% van de Nederlandse bevolking is dit het geval. Het is interessant dat we in het Lifelines DEEP-cohort zagen dat mensen van wie bekend is dat ze genetische aanleg hebben voor lactose-intolerantie, toch gewoon melk en melkproducten blijven consumeren zonder daar klachten van te krijgen.<sup>4</sup> Bifidobacteriën hebben lactose-verterende eigenschappen en nemen bij lactose-intolerante mensen de taak van vertering van melk over (Figuur 2). Dat is de reden waarom mensen met lactose-intolerantie nog steeds melk kunnen drinken. Als lactose-intolerante personen continu zuivelproducten blijven consumeren,



Figuur 2. Bifidobacteriën hebben lactose-verterende eigenschappen en nemen bij lactose-intolerante mensen de taak van vertering van melk over.

## De bifidobacteriën helpen om melk te verteren ondanks dat het melkverteringsenzym niet of nauwelijks aanwezig is



blijft de hoeveelheid bifidobacteriën in de darm hoog. De bifidobacteriën helpen om melk te verteren ondanks dat het melkverteringsenzym niet of nauwelijks aanwezig is. Als deze mensen overigens stoppen met hun melkconsumptie leidt dit tot een afname van de hoeveelheid bifidobacteriën. Het hervatten van de consumptie van melkproducten kan bij deze mensen tijdelijk darmklachten veroorzaken.

### Individuele aanpak

Onderzoek in Lifelines DEEP heeft ons veel geleerd over de samenstelling van het microbioomsamenstelling en haar relatie met het dieet. Een grote microbiomdiversiteit kan gezien worden als positief voor de gezondheid. Het microbiom is voor ieder individu verschillend en wordt vooral beïnvloed door het

gevolgde dieet. Dit biedt een uitdaging om voor iedereen een individueel dieet op basis van het microbiom op te stellen. De individuele aanpak gloort; de toekomst zal ons leren welke gezondheidsverbetering met deze gepersonifieerde aanpak bereikt kan worden. <

### Referenties

- 1 Cohort profile: LifeLines, a three-generation cohort study and biobank. *Int J Epidemiol* 2014.
- 2 Cohort profile: LifeLines DEEP, a prospective, general population cohort study in the northern Netherlands: study design and baseline characteristics. *BMJ open* 2015
- 3 <https://www.daytwo.com>
- 4 The effect of host genetics on the gut microbiome. *Nature Genetics* 2016