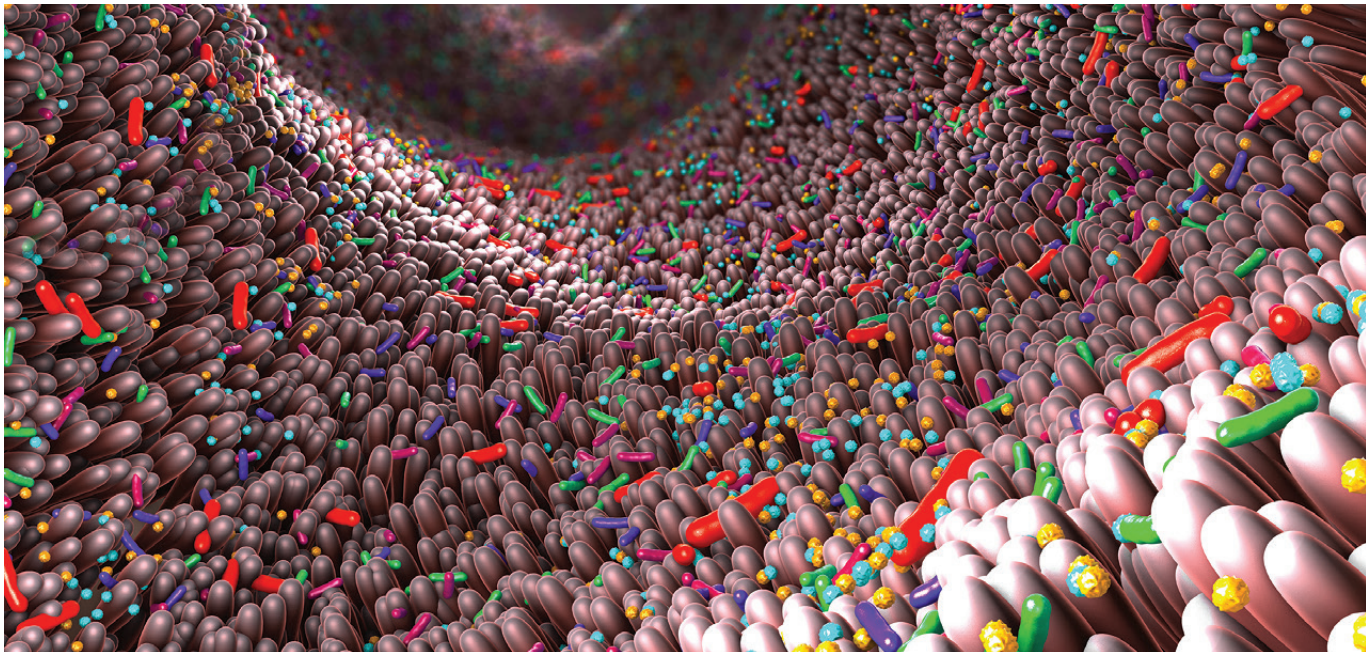
Rol van de intestinale microbiota bij de metabole ontsteking in samenhang met obesitas

Julie Rodriguez, Audrey M. Neyrinck, Nathalie M. Delzenne
Onderzoeksgroep metabolisme en voeding, Louvain Drug Research Institute, UCLouvain, Brussel



Meer dan 10 jaar geleden is het concept van metabole endotoxinemie gedefinieerd op grond van de observatie van laaggradige systemische ontstekingsverschijnselen bij zwaarlijvige mensen en in experimentele modellen van obesitas, ontstekingsverschijnselen die bijdragen tot de metabole afwijkingen en stoornissen van het eetgedrag. Als de permeabiliteit van de darmen toeneemt, kunnen bacteriële stoffen, MAMP's (*microbial associated membrane pathogens*) genoemd, zoals lipopolysachariden (LPS) de bloedbaan bereiken en ontstekingsverschijnselen veroorzaken in de perifere organen.

Bij obesitas lijkt voeding een sleutelrol te spelen bij metabole processen, meer bepaald via een interactie met de intestinale microbiota. Een grote diversiteit van bacteriële metabolieten afkomstig van voedingsstoffen kan positieve of negatieve invloed hebben op het eetgedrag, het metabolisme van de gastheer en de systemische ontsteking. Een betere kennis van de interactie tussen de voeding, de intestinale microbiota en de fysiologie van de gastheer zou ons op het spoor kunnen zetten van nieuwe diagnostische en therapeutische tools.

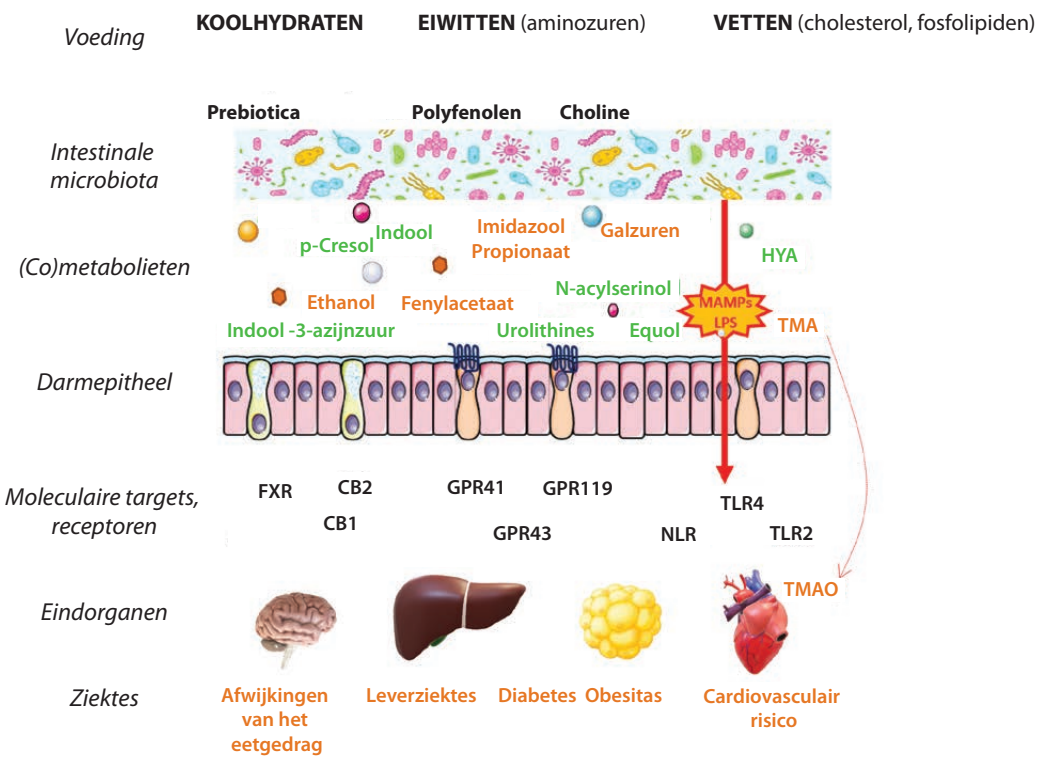


Julie Rodriguez, Audrey M. Neyrinck, Nathalie M. Delzenne

V2899F

Figuur 1:

Rol van bacteriële metabolieten en cometabolieten die heilzame effecten (in het groen) hebben op het metabolisme of de ontsteking bij de gastheer. Een intestinale dysbiose kan leiden tot een hogere productie van metabolieten die schadelijke effecten (in het rood) hebben. Die metabolieten binden zich aan de membraan- of kernreceptoren in verschillende weefsels en beïnvloeden de fysiologische functies die samenhangen met het metabolisme of de respons van het immuunsysteem van de gastheer en die spaak lopen bij aandoeningen die het gevolg zijn van voedingsproblemen (obesitas, diabetes, leverziektes).



Afwijkingen van de intestinale microbiota correleren met aandoeningen die het gevolg zijn van voedingsstoornissen

De intestinale microbiota bestaat uit honderdduizend miljard bacteriën en nog heel wat andere micro-organismen (virussen, fagen, gisten enz.). Meerdere interne en externe factoren (voeding, genetica, geneesmiddelen enz.) kunnen hier invloed op uitoefenen. **Bij mensen met comorbiditeit in samenhang met obesitas** zoals type 2-diabetes, hart- en vaataandoeningen en niet-alcoholische steatohepatitis (NASH) **veranderen de samenstelling en de activiteit van de intestinale microbiota**.

De microbiota van zwaarlijvige patiënten bevat kleinere aantallen van genera die korteketenvetzuren zoals boterzuur produceren (*Ruminococcus, Eubacterium* en *Roseburia*) dan die van gezonde mensen (1). Bij patiënten met een NASH is het aantal *Bacteroides* verhoogd en het aantal *Prevotella* verminderd in vergelijking met mensen zonder NASH (2). De intestinale microbiota van patiënten met een niet-alcoholische steatohepatitis (NASH) bevat ook een grotere hoeveelheid *Escherichia coli* dan die van zwaarlijvige mensen zonder NASH (1). Bovendien blijkt de ernst van de leverstoornissen te correleren met veranderingen van de intestinale microbiota. Bij patiënten met een ernstige fibrose bevat de microbiota immers minder grampositieve bacteriën van de stam (phylum) van de *Firmicutes* en meer gramnegatieve bacteriën van de groep van de proteobacteriën (o.a. *E. coli*) (3). Lanthier et coll. hebben onlangs aangetoond dat de hoeveelheid *Clostridia* lager was bij zwaarlijvige patiënten met een ernstige fibrose dan bij die zonder fibrose, en hebben een negatieve correlatie vastgesteld tussen dat genus en de elasticiteit gemeten met een Fibroscan (4). Door middel van bioinformatica zijn 19 bacteriële sequenties beschreven die discriminerend zijn voor de ernst van de ziekte. Bij zwaarlijvige mensen correleerde een grotere hoeveelheid

Escherichia/Shigella ook met fibrose. De samenstelling van de intestinale microbiota is eveneens veranderd bij type 2-diabetespatiënten: een daling van de hoeveelheid bacteriën die boterzuur produceren en een grotere hoeveelheid opportunistische pathogene bacteriën van de genera *Bacteroides*, *Clostridium*, *Eggerthella* en *E. coli* (overzicht (5)). De intestinale microbiota van diabetespatiënten bevat bijvoorbeeld grotere hoeveelheden van de species *Streptococcus mutans* en *Eggerthella* dan die van mensen met een normale glucosetolerantie. In vitro kunnen die species imidazolpropionaat produceren, een metaboliet die in grotere hoeveelheid wordt teruggevonden in het plasma van diabetespatiënten en die de insulinesignalisatie verstoort (6).

Bepaalde metabolieten die wijzen op een verband tussen dysbiose (afwijkingen van de samenstelling en/of de activiteit van de microbiota) **en metabole afwijkingen zouden biomarkers of 'spelers' kunnen zijn bij bepaalde aandoeningen** (**Figuur 1**).

De metabole processen die door de microbiota worden geregeld, vormen de link tussen ontsteking en het metabolisme

Bij metabole aandoeningen kan de integriteit van de darmbarrière aangetast zijn, waardoor een translocatie van lipopolysachariden (LPS), een bestanddeel van de wand van gramnegatieve bacteriën, kan plaatsvinden. **Dat leidt tot een laaggradige systemische ontsteking**, 'metabole endotoxinemie' genoemd (7). De 'darmbarrière' is het resultaat van fysieke (slijmlaag + *tight junctions* die de paracellulaire ruimte verzegelen) en chemische componenten (antimicrobiële peptiden, immunoglobuline A) en een hoge concentratie cellen die meespelen bij de immuunrespons (lymfocyten en macrofagen). **Er bestaat een constante dialoog tussen de microbiota en de darmcellen**, mogelijk via herkenning van bepaalde moleculaire bestanddelen door specifieke receptoren op het epitheel en de immuuncellen (PRR, *pattern recognition receptors*) (8). De *Toll-like* en *NOD-like receptors* (respectievelijk TLR en NLR) zijn belangrijk bij de pathogenese van de ontsteking en de insulineresistentie, die worden veroorzaakt door LPS en peptidoglycanen.

Ook het endocannabinoïdsysteem, dat bioactieve lipiden omvat, kan meespelen bij de pathogenese van een systemische ontsteking en metabole afwijkingen. Endocannabinoïden hebben affiniteit voor onder meer de aan G-eiwitten gekoppelde membraanreceptoren CB1 en CB2 (*cannabinoid receptor*) (9). Sommige bestanddelen van een groep van bioactieve lipiden, zoals N-arachidonoyethanolamine (AEA), fungeren als *gate openers* omdat ze de permeabiliteit van de darmen verhogen. Andere bestanddelen zijn *gate keepers* en beschermen de darmbarrière zoals N-palmitoylethanolamine (PEA), 2-arachidonoylglycerol (2-AG), 2-oleoylglycerol (2-OG), 2-palmitoylglycerol (2-PG), glycerolesters en prostaglandine D2 (PGD2-G). LPS hebben ook invloed op de productie van endocannabinoïden. Er bestaat dus een sterk verband tussen bacteriële componenten en het endocannabinoïde systeem (10).

Op zoek naar bacteriën die de inflammatoire en metabole afwijkingen bij obesitas tegengaan

Sommige probiotica hebben sterke invloed op die metabole ontsteking. **Probiotica worden gedefinieerd als levende microorganismen die bij toediening in een voldoende hoeveelheid heilzame effecten hebben op de gezondheid van de gastheer** (11). Er zijn probiotische stammen die heilzame effecten hebben op het metabolisme (en meer bepaald de glykemie) of de ontsteking en ophoping van vetten in de lever tegengaan. Het is belangrijk de moleculaire mechanismen en signalisatiewegen te ontrafelen die daarbij mogelijk geactiveerd worden. *L. plantarum* vermindert bijvoorbeeld de gewichtstoename tijdens een vetrijke voeding via een mechanisme waarin een bacteriocine meespeelt dat de productie van een eiwit van de *tight junctions* verhoogt (*Zonula Occludens-1*), dat van belang is voor de darmbarrière (12). Sommige bacteriële bestanddelen zoals muramyldipeptide (MDP) kunnen positieve invloed hebben op de gezondheid van de gastheer. MDP is afgeleid van de wand van de bacteriële cel en vermindert de ontsteking in het vetweefsel en de insulineresistentie bij dieren die een vetrijke voeding krijgen (13). **Onlangs zijn nieuwe bacteriën ontdekt die ingezet zouden kunnen worden bij de behandeling van obesitas, meer bepaald *Akkermansia muciniphila.* Toediening van *Akkermansia muciniphila* in diermodellen van obesitas en bij zwaarlijvige patiënten zwakt de metabole stoornissen af** (14-16). Mogelijke verklaringen daarvoor zijn het vermogen om de barrièrefunctie van de darmen te herstellen, een hogere expressie en synthese van *gate keeper*-endocannabinoïden en een dikkere slijmlaag (die dunner wordt met een vetrijke voeding) (15). Amuc_1100, een eiwit geïsoleerd uit de externe membraan van die bacterie, reageert met de TLR2-receptor en heeft bij obesitas voor een stuk dezelfde heilzame effecten als de bacterie zelf (14). In een andere studie is aangetoond dat polysacharide A (PSA), afkomstig van de bacterie *B. fragilis*, beschermt tegen ontsteking van de darmen, meer bepaald via activering van de TLR2-receptor (17). Dat alles wijst erop dat activering van die receptoren van het immuunsysteem door bacteriën of bacteriële componenten niet altijd schadelijk is voor het lichaam. **Er is een negatieve correlatie vastgesteld tussen een nieuwe bacterie, *Dysosmobacter welbionis,* en de body mass index en hyperglykemie bij zwaarlijvige patiënten met metabole stoornissen. Toediening van die bacterie in een model van obesitas verbeterde de glucosehomeostase, de ontstekingstoestand en de adipositas** (18).

Bacteriële metabolieten die worden gevormd uit bepaalde voedingsstoffen kunnen invloed hebben op de metabole ontsteking

De microbiota produceert allerhande bacteriële metabolieten tijdens de metabolisatie van bepaalde voedingsstoffen. We bespreken hier enkele van die metabolieten, die effecten hebben op de ontstekingsverschijnselen of de metabole respons.

Niet-verteerbare van koolhydraten afgeleide metabolieten

De bekendste bacteriële metabolieten zijn korteketenvetzuren (zoals acetaat,

propionaat en butyraat), die gesynthetiseerd kunnen worden bij fermentatie van voedingsvezels [voor een overzicht (19)]. Ze binden zich aan aan G-eiwitten gekoppelde receptoren (GPR41 en GPR43) op het oppervlak van de darmepitheelcellen. Die korteketenvetzuren regelen de productie van pro- of anti-inflammatoire cytokines, de cholesterolsynthese, de ophoping van vetten en de eetlust via secretie van verzadigingshormonen (19).

Enkele studies bij de mens bevestigen die gegevens, meer bepaald interventiestudies met prebiotica bij patiënten met metabole stoornissen. **Prebiotica zijn niet-verteerbare substraten die door bepaalde bacteriën worden gefermenteerd. Ze stimuleren de groei en/of de activiteit van die bacteriën en hebben heilzame effecten op de gezondheid van de gastheer** (20). Toediening van arabino-oligosachariden aan mensen met overgewicht verhoogt de hoeveelheid acetaat, propionaat en butyraat in de stoelgang. Dat correleert met een sterkere transcriptie van genen die coderen voor markers van *tight junctions* in colonbiopten (21).

Van vetzuren afgeleide metabolieten

Langeketenvetzuren afkomstig van de voeding kunnen ook worden gebruikt voor de productie van bioactieve vetten. Bepaalde metabolieten afgeleid van langeketenvetzuren die eerst zijn ontdekt in de darmen van herkauwers, worden ook teruggevonden in de darmen van muizen en de mens en spelen een belangrijke rol in het vetmetabolisme (22, 23). In vivo beschermt 10-hydroxy-cis-12-octadecenoïnezuur (HYA), een bacteriële metaboliet van linolzuur, de integriteit van de darmbarrière bij muizen met een chronische inflammatoire darmaandoening door de expressie van TNF-α (TNFR2) te verminderen (24). In een studie bij mensen met overgewicht of obesitas daalde de taille-heupverhouding na 6 maanden supplementen van **geconjugeerd linolzuur** (25). Door middel van bio-informatica zijn nog andere microbiële lipiden ontdekt zoals N-acylserinol, dat in interactie treedt met GPR119-receptoren. Die receptoren regelen de productie van hormonen die de eetlust of de maaglediging regelen (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*; PYY, *peptide YY*; GIP, *gastric inhibitory polypeptide*) en de glucosehomeostase (26).

Een interventie op de intestinale microbiota zou afwijkingen als gevolg van ontstekingsverschijnselen bij metabole aandoeningen kunnen verminderen.

Van cholesterol afgeleide metabolieten

Galzuren zijn endogene, van cholesterol afgeleide steroïden die een belangrijke rol spelen in het vet- en glucosemetabolisme (27). De primaire galzuren worden gesynthetiseerd in de hepatocyten en worden dan door de intestinale microbiota omgezet in secundaire galzuren. Die galzuren zijn liganden voor de FXR- en de TGR5-receptoren en regelen zowel het metabolisme als de ontsteking. Bij de mens stijgt de hoeveelheid galzuren bij obesitas en correleert ze met de body mass index (27). De hoeveelheid galzuren en geconjugeerde galzuren, cholinezuur en chenodesoxycholzuur zijn hoger bij patiënten met NASH dan bij controlepersonen (28).

Van aminozuren afgeleide metabolieten

Sommige eiwitten worden niet door enzymen verteerd en kunnen dan door de darmbacteriën worden gemetaboliseerd met synthese van secundaire metabolieten, o.a. fenolen (p-cresol of indool) die worden gevormd tijdens het katabolisme van tyrosine, fenylalanine en tryptofaan (29). In vivo en in vitro beschermen sommige het levermetabolisme en gaan ze ontsteking tegen (indool, p-cresol, indool-3-acetaat), terwijl andere (fenylazijnzuur) zouden meespelen bij de progressie van leververvetting bij zwaarlijvige vrouwen zonder diabetes (30-32).

Imidazolpropionaat tot slot, dat door de intestinale microbiota wordt gevormd uitgaande van histidine, wordt in grotere concentratie teruggevonden in het plasma van type 2-diabetespatiënten en vermindert de glucosetolerantie via een effect op de insulinesignalisatieweg via het eiwit IRS1 (6).

Van amines afgeleide metabolieten

Hoge hoeveelheden polyamines in de darmen kunnen afkomstig zijn van de voeding of de novo worden geproduceerd door de gastheercellen en de darmbacteriën. De concentratie van die polyamines kan worden geregeld door de consumptie van bepaalde **voedingsvezels** zoals pectine, guargom en fructanen (33, 34). Sommige polyamines blijken interessant te zijn bij metabole aandoeningen bij de mens. Supplementen van spermidine bijvoorbeeld hebben in vivo een beschermende werking. Bij de mens zou er een negatieve correlatie bestaan tussen de inname van spermidine via de voeding en de incidentie van hart- en vaataandoeningen (35). De onderliggende mechanismen moeten nog worden ontrafeld.

L-carnitine, dat in grote hoeveelheid in rood vlees zit, kan ook dienen als substraat voor de darmbacteriën, die dan trimethylamine produceren. Trimethylamine wordt in de lever omgezet in trimethylamine-N-oxide (TMAO), dat schadelijke effecten heeft. Hoge plasmaconcentraties van die metaboliet zouden correleren met een hoger risico op hart- en vaataandoeningen bij de mens en blijken atherosclerose in de hand te werken via een effect op cholesterol en het sterolmetabolisme (36).

Van polyfenolen afgeleide metabolieten

Urolithines zijn bacteriële metabolieten die ontstaan uit ellaginezuur, dat in in-vivo-modellen ontstekingsremmende effecten uitoefent in tal van weefsels (37). In een eerste gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studie bij oudere mensen had urolithine A een gunstig effect op de gezondheid van de spieren en vooral op de functie van de mitochondria. Het effect van urolithines op het ontstekingsproces moet bij de mens nog worden onderzocht (38).

Equol is een metaboliet die door meerdere bacteriën wordt gevormd uit isoflavon. Equol heeft een hoge affiniteit voor de oestrogeenreceptor Erβ. Niet iedereen kan die metaboliet vormen (en dat geldt overigens ook voor urolithines), dat hangt af van de samenstelling van de intestinale microbiota. Bij gemenopauzeerde vrouwen met een metabool syndroom verbeterden de diastolische bloeddruk en het CRP-gehalte na 8 weken voeding verrijkt met sojaproteïnen en isoflavonen, maar enkel bij de vrouwen die equol produceerden (39).

Conclusie

Een interventie op de intestinale microbiota zou afwijkingen als gevolg van ontstekingsverschijnselen bij metabole aandoeningen kunnen verminderen. Dat kan o.a. gebeuren via de voeding, meer bepaald een voeding die substraten levert die de groei bevordert van interessante bacteriën die bacteriële metabolieten zoals boterzuur en indoolderivaten produceren, die heilzaam zouden kunnen zijn voor de gastheer. We volgen dan ook met veel aandacht de invloed van diagnostische en therapeutische tools die voortvloeien uit een betere kennis van de interacties tussen voedingsstoffen, microbiota en gastheer. Naast voeding zijn er nog andere factoren die invloed hebben op de intestinale microbiota, zoals lichaamsbeweging, geneesmiddelen, chirurgie en meer in het algemeen de omgeving waarin we leven.

Dankwoord
Dit onderzoek wordt gesteund door Wallonië (SPW-EER, conventie 1610365, FiberTAG project from European Joint Programming Initiative "A Healthy Diet for a Healthy Life").

Referenties op www.vcp-bhl.be

