

## De invloed van darmbacteriën op cardiovasculaire gezondheid

Er bestaat toenemende wetenschappelijke consensus over het gegeven dat het darmmicrobioom van mensen met coronaire hartziekte verschilt van dat van gezonde individuen. Ook ontstaat er steeds meer inzicht over het verband tussen de darmmicrobiota en de risicofactoren voor coronaire hartziekte, zoals obesitas, diabetes, dyslipidemie en hypertensie. Een van de belangrijkste manieren waarop het darmmicrobioom met zijn gastheer interageert, is via de productie van metabolieten. Deze metabolieten uit de microbiële stofwisseling kunnen zowel gunstige als ongunstige effecten hebben op de gezondheid, onder meer van het hart. Welke aanknopingspunten zijn er voor therapeutische interventies?

**H**ET MAAG-DARMKANAAL HERBERGT miljarden microben en minstens duizend verschillende bacteriesoorten. Ze spelen een rol bij het reguleren van onder meer het metabolisme, de immuniteit en het zenuwstelsel. Daarnaast zijn ze essentieel voor het synthetiseren van hormoonachtige stoffen, neurotransmitters en vitamines. Bij gezonde mensen bestaat het microbioom uit hoofdzakelijk gunstige bacteriën en uit weinig schadelijke bacteriën. De twee soorten verhouden zich in een dynamisch evenwicht om de gastheer gezond te houden. Onder meer ziekte, antibiotica- en medicijngebruik, verkeerde voedingskeuzes, stress en andere leefstijlfactoren kunnen leiden tot een instabiele samenstelling van het microbioom, met een afname van gunstige en een toename van schadelijke bacteriën. Een onevenwichtig darmmicrobioom verwijst dus naar de samenstelling, hoeveelheid en verhouding van de verschillende darmmicrobiota.<sup>1</sup>

ILSE VAN BLADEL  
ORTHOMOLECULAIR THERAPEUT EN  
VITALITEITSCOACH

### Productie van metabolieten

De darmmicroben zijn, via de productie van metabolieten, betrokken bij het reguleren van metabolische processen. Enkele belangrijke metabolieten die van invloed kunnen zijn op de hartgezondheid zijn de korteketenvetzuren (SCFA's), acetaat, propionaat, boterzuur, Trimethylamine-N-oxide (TMAO), secundaire galzuren en serotonine.<sup>3</sup> Effecten zijn het gevolg van een afname van gunstige metabolieten of een toename van schadelijke metabolieten als gevolg van onevenwichtigheden in de darmmicrobiota. Dit kan onder meer leiden tot verstoringen in het cholesterol- en het urinezuurmetabolisme, tot oxidatieve stress en ontstekingsreacties. Langdurige

onevenwichtigheden vormen zo de opmaat naar inflammatoire, metabole en cardiovasculaire ziekten zoals coronaire hartziekte, atherosclerose, hypertensie en hartfalen.<sup>1,2</sup>

### Obesitas

Bij mensen met obesitas, een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten, is een groter aantal proteobacteriën en firmicutesbacteriën in de darm aanwezig dan bacteroïetes en bifidobacteriën, in vergelijking met mensen zonder obesitas.<sup>3</sup> Het obese microbioom blijkt een verhoogde capaciteit te hebben om energie uit voeding te halen. De darmbacteriën fermenteren stoffen die de gastheer niet kan verteren, zetten ze om in moleculen zoals SCFA's en leveren zo energie aan de gastheer. Darmmicroben kunnen de expressie van Fasting-Induced Adipose Factor (betrokken bij de regulatie van vetopslag en het metabolisme) remmen, de expressie van lipoproteïnelyase (een enzym dat onder meer triglyceriden afbreekt) verhogen en de opslag van triglyceriden in vetcellen bevorderen. Deze factoren dragen bij aan obesitas. Darmmicroben reguleren ook het endogene cannabinoïde systeem. Dit systeem reguleert onder meer de darmdoorlaatbaarheid en de kolonisatie en distributie van nauwe connexines (gap junctions) in het darmslijmvlies. Is er een grotere darmdoorlaatbaarheid en

nemen lipopolysacchariden (LPS) en ontstekingsreacties toe, dan vergroot dit eveneens de kans op obesitas.<sup>1</sup>

### Diabetes

Mensen met diabetes hebben een twee tot vier maal hoger risico op coronaire hartziekten dan mensen zonder diabetes. Een evenwichtig microbioom wordt geassocieerd met een hogere insulinegevoeligheid en een lager risico op diabetes. Een overmaat aan schadelijke bacteriën vergroot daarentegen het risico op diabetes. Verschillende studies tonen aan dat mensen met diabetes type 2 een disbalans in hun microbioom hebben, met een afname van goedaardige bacteriën zoals *Clostridium spp.* (die SCFA's zoals butyraat produceren) en een toename van opportunistische pathogenen. Hoewel de dikke darm het grootste deel van de SCFA's afbreekt, wordt een klein deel in de bloedbaan opgenomen, met gunstige effecten op cardiovasculaire functies. Suppletie van boterzuur of acetaat verminderde de bloeddruk in experimentele hypertensiemodellen en verminderde de systolische en diastolische bloeddruk bij diabetici.<sup>3</sup>

### Insulineregulering

Bepaalde bacteriestammen, waaronder *Prevotella copri* en *Bacteroides vulgatus*, worden in verband gebracht met de productie van specifieke aminozuren (BCAA's) en insulineresistentie. Hoge BCAA-niveaus kunnen de insulinesignalering en glucosehomeostase verstoren, wat kan bijdragen aan de ontwikkeling van diabetes type 2. Ook lipopolysacchariden (LPS) afkomstig uit de darmmicrobiota die hun weg vinden naar de bloedbaan, kunnen zorgen voor verstoringen in de secretie van insuline.<sup>3</sup> Een verstoorde balans van SCFA's kan eveneens bijdragen aan insulineresistentie en problemen met de afgifte van glucagonachtig peptide-1 (GLP1), een hormoon met een belangrijke rol in de bloedsuikerregulatie.<sup>1</sup>

### Secundaire galzuren

De lever synthetiseert primaire galzuren die worden uitgescheiden in de dunne darm en helpen bij de spijsvertering en de opname van vetop-

losbare vitamines en lipiden. In de darm worden secundaire galzuren, zoals lithocholzuur en deoxycholzuur, gevormd door het microbioom. Een darmdysbiose kan van invloed zijn op de verwerking van galzuren, wat uiteindelijk kan leiden tot metabolische stoornissen en diabetes.<sup>2</sup> Bijvoorbeeld door een verhoogde productie van het enzym galzuur-hydroxylase, dat geconjugeerde galzuren omzet in secundaire vrije galzuren. Vrije galzuren kunnen de vetabsorptie en de cholesterolhomeostase verstoren. Ook kan een verstoord darmmicrobioom de omvang van de galzuurpool verkleinen en de samenstelling ervan wijzigen. De associatie tussen het microbioom en de galzuren lijkt tweerichtingsverkeer te zijn. Galzuren kunnen op hun beurt de samenstelling van het darmmicrobioom veranderen.<sup>3</sup>

### Dyslipidemie

De metabole activiteiten van de darmmicrobiota zijn belangrijk voor het reguleren en handhaven van een gebalanceerd lipidemetabolisme. Een verstoorde verhouding van bloedvetten, veroorzaakt door onder meer verkeerde voedingskeuzes, obesitas, hormonen, genen en andere factoren, is nauw verbonden met coronaire hartziekte. Vooral de bacteriestammen firmicutes en bacteroïetes zijn van invloed op veranderingen in het bloedlipideniveau. Ze produceren stoffen zoals choline, TMAO en betaïne, die kunnen bijdragen aan atherosclerose en hart- en vaatziekten. Darmmicroben zetten choline en carnitine om in trimethylamine (TMA), dat vervolgens in de lever in TMAO wordt omgezet. TMAO kan het cholesteroltransport en -metabolisme beïnvloeden, wat kan leiden tot problemen met de bloedvetten en vetophoping in de slagaders. Tot slot kan dysbacterie leiden tot onvolgende secretie van SCFA en dyslipidemie. SCFA's remmen de activiteit van leveradiposensynthetase, reguleren de cholesterolverdeling in het bloed en de lever en kunnen daardoor een rol spelen bij het verminderen van het niveau van serum-3-acylgly-

cerol en cholesterol. Probiotica kunnen het serumcholesterol verlagen en het gehalte aan HDL-cholesterol verhogen, wat erop wijst dat een evenwichtig darmmicrobioom indirect betrokken is bij het verlagen van het bloedvetgehalte.<sup>2,3</sup>

### Hypertensie

Naast erkende oorzaken van hypertensie, zoals een overactief sympathisch zenuwstelsel, activering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) en zout- en vochtretentie, houden ook verminderde aantallen en diversiteit van darmbacteriën hiermee verband. Aantoonbaar is een toename van bacteroïetes en een afname van SCFA's. Deze SCFA's kunnen de bloeddruk reguleren door binding aan drie belangrijke receptoren: OLF78, GPR41 en GPR43. SCFA's spelen ook een rol bij het handhaven van de barriërfuncties van het darmslijmvlies. Ze kunnen ontstekingsreacties verminderen, oefenen invloed uit op de immuuncellen en verminderen de sympathische activiteit, waardoor de bloeddruk kan verbeteren. Darmmicroben kunnen tevens de synthese van vaatverwijdende hormonen, zoals serotonine, dopamine en noradrenaline, beïnvloeden en spelen zo een rol bij het reguleren van de bloeddruk. Van probiotica is aangetoond dat ze de bloeddruk kunnen verlagen. Probiotica hydrolyseren caseïne en lactoproteïne en produceren zo hypotensieve stoffen zoals angiotensine-converterende enzymremmende peptiden.<sup>2</sup>

### Microbioom en genen

Uit geavanceerd onderzoek blijkt dat niet alleen de bacteriën in de darmen van mensen met coronaire hartziekte verschillen van die van gezonde individuen, maar ook

Prevotella copri bacterie



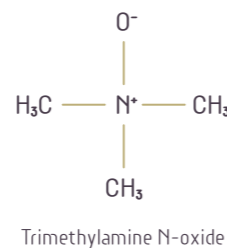
specifieke genen die betrokken zijn bij belangrijke processen in deze bacteriën.<sup>4</sup> Een gen dat te maken heeft met peptidoglycaansynthese bleek meer aanwezig bij patiënten met coronaire hartziekte, terwijl een gen dat geassocieerd is met verminderd bètacaroteen in het bloed juist afnam. Fragmenten van peptidoglycaan leiden tot de transcriptie van ontstekingsgenen via MAPK- en NFκB-signalroutes. Peptidoglycanen worden dan ook gedetecteerd in cellen van atherosclerotische plaque bij mensen en worden in verband gebracht met verhoogde ontsteking van de plaque.<sup>3</sup>

### TMAO

Mensen met hogere niveaus van TMAO in hun bloed hebben een groter risico op coronaire hartziekte, onafhankelijk van traditionele risicofactoren. Bij mensen met de hoogste TMAO-niveaus is de kans op ernstige hartaandoeningen 2,5 keer groter dan bij mensen met lagere TMAO-niveaus. Deze relatie is sterker dan die met LDL-cholesterol, een andere bekende risicofactor. TMAO kan bijdragen aan de opbouw van cholesterol in cellen, wat leidt tot de vorming van schuimcellen. Dit zijn specifieke cellen die betrokken zijn bij de immuunrespons en ontstekingsprocessen, vooral in relatie tot atherosclerose. Ook remt TMAO de afvoer van cholesterol in cellen. TMAO kan de activiteit van bloedplaatjes verhogen, wat het risico op atherosclerose vergroot. Recent onderzoek laat zien dat TMAO in slechts enkele minuten signalen kan sturen naar cellen. Dit kan leiden tot ontstekingen en veranderingen in adhesiemoleculen die betrokken zijn bij hart- en vaatziekten.<sup>1,5,6</sup>

### Urinezuur

Ook een verhoogd urinezuurgehalte in het bloed is een risicofactor voor coronaire hartziekte. Het zorgt voor een toename van schadelijke zuurstofradicalen, oxidatieve stress, vasculaire endotheelfunctie, ontstekingsreacties en de ontwikkeling van atherosclerose. Darmmicroben beïnvloeden het oxidatieve stressproces door regulatie van het urinezuurmetabolisme. Hogere niveaus van *Escherichia coli*



zorgen er bijvoorbeeld voor dat urinezuur sneller wordt afgebroken. De hoeveelheid urinezuur in het bloed heeft een omgekeerde relatie met het totale carotenoïdeniveau in het bloed, zoals alfacaroteen, lycopene, luteïne, zeaxanthine, en met selenium. Carotenoïden zijn antioxidanten die positieve effecten hebben tegen angina pectoris. Vergelijking van darmbacteriën tussen mensen met aderverkalking en gezonde individuen toonde aan dat darmbacteriën van atherosclerotische patiënten veel genen bevatten die betrokken zijn bij de aanmaak van peptidoglycaan, terwijl de darmbacteriën van gezonde individuen juist rijk zijn aan het gen dat betrokken is bij de aanmaak van carotenoïden. Problemen in de samenstelling van de darmbacteriën leiden tot een afname van bacteriën die het gen voor synthetische carotenoïden bevatten. Dit resulteert in lagere niveaus van carotenoïden in het bloed en minder antioxidant effecten, wat op zijn beurt de ontwikkeling van aderverkalking kan bevorderen.<sup>4,7</sup>

### Chronische ontsteking door darmmicrobiota

Chronische systemische laaggradige ontsteking speelt een sleutelrol bij het ontstaan van atherosclerose en chronische vasculitis. Atherosclerotische plaques bevatten bacterieel DNA en veel witte bloedcellen. TMAO geproduceerd door de darmbacteriën kan de niveaus van bepaalde eiwitten in witte bloedcellen verhogen, wat wijst op een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Een sleutelfactor in dit proces is LPS, een stof in de celwanden van bepaalde bacteriën die zich voornamelijk in de darmen ophoopt. LPS kan op twee manieren in ons bloed komen: via binding aan vetachtige deeltjes in het bloed en via kleine openingen tussen de cel-

len van de darmwand. Het signaalpad van Toll-likereceptor (TLR) 4/CD14 is cruciaal voor de ontstekingsreacties die LPS induceert. Onevenwichtigheden in de darmmicrobiota kunnen dit TLR-signaalpad activeren en daardoor het ontstaan van atherosclerose bevorderen. Een dieet rijk aan vet kan leiden tot een toename van LPS, wat op zijn beurt leidt tot de activatie van TNFα en IL6 (cytokines die een rol spelen bij ontstekingen), afbraak van adiponectine mRNA, toename van insulineresistentie, verminderde productie van stikstofmonoxide door endotheelcellen, toename van de vorming van zuurstofvrije radicalen, toename van endotheeldisfunctie en uiteindelijk tot de ontwikkeling van atherosclerose.

### Therapeutische interventies


Ook al is het verband tussen de samenstelling van het microbiom en de hartgezondheid duidelijk aantoonbaar, meer studies zijn nodig naar het bepalen van dominante bacteriestammen en het klinisch toepassen van deze stammen om de ontwikkeling van coronaire hartziekte te remmen en te voorkomen.

In de huidige klinische praktijk worden pre- en probiotica vaak gebruikt om onevenwichtigheden in de darmmicrobiota te reguleren.<sup>8</sup> Probiotica kunnen worden gebruikt als een mogelijke optie om coronaire hartziekte te voorkomen en de prognose van patiënten met een myocardinfarct te verbeteren. Probiotica, als fermentatiesubstraten, kunnen de activiteit van de gunstige darmmicrobiota versterken en effectief de bloedglucosecontrole en de verdeling van plasmalipiden verbeteren. Bovendien kunnen prebiotica ook de darmdoorlaatbaarheid, metabole endotoxemie en ontstekingen verminderen en symptomen van glucose-intolerantie bij diabetici verlichten.<sup>9</sup> Ook zijn er aanwijzingen dat fecale donatie, waarbij gezonde fecesmonsters worden gedoneerd aan patiënten met het metabool syndroom, de insulinegevoeligheid en butyraatniveaus kan verhogen en maar weinig bijwerkingen heeft.<sup>10</sup>

De stof 3,3-dimethyl-1-butanol (DMB) blijkt de productie van TMA

te remmen, waardoor TMAO-niveaus worden verlaagd. DMB is rijkelijk aanwezig in natuurlijke veilige voedingsmiddelen, zoals azijn, rode wijn, extra vierge olijfolie en druivenpitten. Zo kan potentiële atherosclerose worden gereguleerd.<sup>1</sup>

Voor het creëren van een gevarieerd en rijk microbiom zijn gezonde voedingskeuzes de eerste interventie. Pure en onbewerkte voeding vol biologische groenten en fruit met veel vezels, kruiden, noten, complexe koolhydraten, aangevuld met gezonde eiwit-

ten en essentiële vetzuren, vormt een goede basis voor een gezond microbiom. Supplementen met breedpectrum-probiotica en multivezel-prebiotica vormen een aantoonbaar zinvolle aanvulling ter preventie en ter voorkoming van verdere ontwikkeling van cardiovasculaire aandoeningen. 

### REFERENTIES

- Liu H, Zhuang J, Tang P, et al. *The Role of the Gut Microbiota in Coronary Heart Disease*. *Curr Atheroscler Rep*. 2020 Oct 16;22(12):77.
- Rahman S, O'Connor AL, Becker SL, et al. *Gut microbial metabolites and its impact on human health*. *Ann Gastroenterol*. 2023 Jul-Aug;36(4):360-368.
- Alhaji N, Khurshed R, Ali MT, et al. *Cardiovascular Health and The Intestinal Microbial Ecosystem: The Impact of Cardiovascular Therapies on The Gut Microbiota*. *Microorganisms*. 2021 Sep 23;9(10):2013.
- Karlsson FH, Fik F, Nookaew I, et al. *Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome*. *Nat Commun*. 2012;3:1245.
- Tang WHW, Li DY, Hazen SL. *Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure*. *Nat Rev Cardiol*. 2019 Mar;16(3):137-154.
- Otto CM, Rahimi K. *Heartbeat: The gut microbiota and heart failure*. *Heart*. 2016 Jun 1;102(11):811-2.
- Ruggiero C, Cherubini A, Guralnik J, et al. *The interplay between uric acid and antioxidants in relation to physical function in older persons*. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Aug;55(8):1206-15.
- Almoosawi S, Winter J, Prynne CJ, et al. *Daily profiles of energy and nutrient intakes: are eating profiles changing over time?* *Eur J Clin Nutr*. 2012 Jun;66(6):678-86.
- Broekaert WF, Courtin CM, Verbeke K, et al. *Prebiotic and other health-related effects of cereal-derived arabinoxylans, arabinoxylan-oligosaccharides, and xylooligosaccharides*. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2011 Feb;51(2):178-94.
- Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. *Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome*. *Gastroenterology*. 2012 Oct;143(4):913-6.e7.