

DE EFFECTEN VAN VOEDING OP HET DARMMICROBIOOM

Auteur: Ivesa Akkermans

Opleiding: Biologie, Voeding & Gezondheid

Major: Mens

Afstudeerdocent: Yolanda Maas

Vlaardingen, januari 2020



De effecten van voeding op het darmmicrobioom

Een systematisch literatuuronderzoek naar voedingsadvies voor het verkrijgen en in stand houden van een gezondheidsbevorderend darmmicrobioom

Opdrachtgever:

Aeres Hogeschool Almere
Stadhuisstraat 18
1315 HC Almere
www.aereshogeschool.nl

Afstudeerdocent:

Yolanda Maas
y.maas@aeres.nl

Auteur:

Ivessa Akkermans
Student nr.: 3022975
Biologie, Voeding & Gezondheid
Major: Mens
3022975@aeres.nl

Vlaardingen, januari 2020



DISCLAIMER: Dit rapport is gemaakt door een student van Aeres Hogeschool als onderdeel van zijn/haar opleiding. Het is géén officiële publicatie van Aeres Hogeschool. Dit rapport geeft niet de visie of mening van Aeres Hogeschool weer. Aeres Hogeschool aanvaardt geen enkele aansprakelijkheid voor enige schade voortvloeiend uit het gebruik van de inhoud van dit rapport.

Voorwoord

Dit rapport is geschreven door Ivessa Akkermans, vierdejaars studente aan de Aeres Hogeschool Almere, in het kader van een afstudeerwerkstuk voor de opleiding Biologie, Voeding & Gezondheid.

Dit rapport is bestemd voor de Aeres Hogeschool en iedereen die geïnteresseerd is in de relatie tussen voeding en het in stand houden van een gezond darmmicrobioom en de gezondheidsvoordelen die dit met zich teweegbrengt.

Tot slot wil ik mijn afstudeerdocent Yolanda Maas en Anita Okma van de Aeres Hogeschool Almere bedanken voor alle feedback die zij mij gegeven hebben tijdens het uitvoeren en opschrijven van dit onderzoek.

Ivessa Akkermans
Vlaardingen, januari 2020

Inhoudsopgave

Voorwoord	2
Samenvatting	5
Abstract	6
H1: Inleiding	7
H2: Methode en materialen	10
2.1 Inclusie- en exclusiecriteria	10
2.2 Methode systematisch literatuuronderzoek	11
2.3 Kwaliteitsbeoordeling van de literatuur	12
2.4 Data-analyse	12
H3: Resultaten	13
3.1 Hoe ziet een gezond darmmicrobioom er uit?	13
3.1.1 Samenstelling van het darmmicrobioom	13
3.1.2 Functies van het darmmicrobioom	16
3.1.3 De veranderende samenstelling van het darmmicrobioom door de verschillende levensfasen	17
3.2 Van welke voedingsmiddelen of voedingsstoffen is bekend dat zij het darmmicrobioom op een positieve manier beïnvloeden?	19
3.2.1 Moedermelk	19
3.2.2 Koolhydraten	20
3.2.3 Plantaardige eiwitten	20
3.2.4 Het mediterrane dieet	21
3.2.5 Prebiotica	21
3.2.6 Probiotica	22
3.3 Van welke voedingsmiddelen of voedingsstoffen is bekend dat zij het darmmicrobioom op een negatieve manier beïnvloeden?	23
3.3.1 Flesvoeding	23
3.3.2 Kunstmatige zoetstoffen	23
3.3.3 Dierlijke eiwitten	24
3.3.4 Vetten	24
3.3.5 Glutenvrije diëten	24
3.4 Welke gezondheidsvoordelen kunnen er behaald worden wanneer mensen hun dieet afstemmen op het darmmicrobioom?	26

3.4.1 Obesitas.....	26
3.4.2 Hart- en vaatziekten	26
3.4.3 Diabetes	27
3.4.4 Inflammatory Bowel Disease (IBD).....	27
3.4.5 Artritis	27
3.4.6 Kanker	28
3.4.7 Depressie.....	28
H4: Discussie	29
H5: Conclusie en aanbevelingen	31
5.1 Conclusie.....	31
5.2 Aanbevelingen	31
Literatuur	33
Bijlagen	41
Bijlage I: Kwaliteitscriteria voor kwalitatief onderzoek	41
Bijlage II: Kwaliteitscriteria voor kwantitatief onderzoek.....	48
Bijlage III: Kwaliteitscriteria voor kwantitatief observationeel onderzoek.....	52

Samenvatting

Net als in de luchtwegen, urinewegen, geslachtswegen en op de huid bevinden zich in het maag-darmstelsel micro-organismen. Deze micro-organismen in de darmen worden het darmmicrobioom genoemd en hebben belangrijke functies voor de gezondheid van de mens. Verschillende onderzoeken tonen aan dat de samenstelling van het darmmicrobioom anders is bij mensen met bepaalde medische aandoeningen. Er zijn verschillende factoren die de samenstelling van het darmmicrobioom kunnen beïnvloeden waaronder het dieet. De afgelopen jaren is de onderzoeksinteresse in bacteriën met een gezondheidsbevorderend effect als een nieuwe behandelingsmethode voor lichamelijke en geestelijke ziekten flink toegenomen. Er zijn meerdere onderzoeken gedaan naar de effecten van bepaalde soorten voeding op de werking van het darmmicrobioom. Deze worden echter niet voldoende met elkaar vergeleken om duidelijke en eenduidige voedingsadviezen te kunnen geven voor een gezond darmmicrobioom. Om dit te bereiken richt dit onderzoek zich op de vraag 'Wat voor voedingsadvies kan er, met de huidige kennis over het darmmicrobioom, gegeven worden voor het verkrijgen en in stand houden van een gezondheidsondersteunend of -bevorderend darmmicrobioom?'. Er is systematisch literatuuronderzoek gedaan, met gebruik van vijf wetenschappelijke databanken, waarbij diverse vastgestelde zoektermen zijn gebruikt aan de hand van inclusie- en exclusiecriteria.

Uit het onderzoek is gebleken dat het darmmicrobioom van gezonde mensen onderling behoorlijk kan verschillen, maar dat het darmmicrobioom van gezondere individuen vaak een grotere microbiële diversiteit bevat. Het darmmicrobioom kan op een positieve manier worden beïnvloed door moedermelk tijdens de vroege ontwikkeling van het darmmicrobioom, koolhydraten, plantaardige eiwitten, een mediterrane dieet en de inname van verschillende pre- en probiotica. Tegelijkertijd kan het darmmicrobioom op een negatieve manier worden beïnvloed door flesvoeding tijdens de vroege ontwikkeling van het darmmicrobioom, kunstmatige zoetstoffen, dierlijke eiwitten, overmatige vetconsumptie en een glutenvrij dieet. Wanneer mensen het dieet afstemming op het darmmicrobioom kan het risico op ziektes als obesitas, hart- en vaatziekten, diabetes, inflammatory bowel disease, artritis, kanker en depressie aanzienlijk afnemen.

Met de huidige kennis over het darmmicrobioom kan geconcludeerd worden dat consumptie van moedermelk tijdens de vroege ontwikkeling van het darmmicrobioom, een mediterrane dieet en voedingsstoffen als koolhydraten, plantaardige eiwitten, en verschillende pre- en probiotica bijdragen aan het verkrijgen en in standhouden van een gezondheidsondersteunend of -bevorderend darmmicrobioom. Waarbij kunstmatige zoetstoffen, dierlijke eiwitten, overmatige vetconsumptie en een glutenvrij dieet vermeden worden. Aanbevolen wordt dan ook een mediterrane dieet te volgen, waarbij dierlijke eiwitten en overmatige vetconsumptie worden vermeden en te kiezen voor producten verrijkt met probiotica.

Abstract

Just as in the respiratory tract, urinary tract, genital tract and on the skin, there are microorganisms present in the gastrointestinal tract. These microorganisms in the intestines together are called the gut microbiome and have important functions for human health. Various studies have shown that the composition of the gut microbiome is different in people with certain medical conditions. There are several factors that can influence the composition of the gut microbiome, including the diet. Since recent years research interest in bacteria with potential health-promoting effects has increased considerably. Several studies have researched the effects of certain food types on the functioning of the human gut microbiome. However, these studies are not sufficiently compared with each other to be able to provide clear nutritional advice for a healthy gut microbiome. To achieve this, this research focuses on the question "What kind of nutritional advice can be given, with current knowledge about the gut microbiome, for obtaining and maintaining a gut microbiome supporting or promoting health?". Systematic literature research has been done, using five scientific databases and various pre-determined search terms based on inclusion and exclusion criteria.

The research has shown that the gut microbiome of healthy people can differ considerably, but that the gut microbiome of healthier individuals often contains greater microbial diversity. The gut microbiome can be positively influenced by breast milk during the early development of the gut microbiome, carbohydrates, vegetable proteins, a Mediterranean diet and the intake of various pre- and probiotics. At the same time, the gut microbiome can be negatively influenced by bottle-feeding during the early development of the gut microbiome, artificial sweeteners, animal proteins, excessive fat consumption and a gluten-free diet. When people adjust their diet to a diet that positively influences their gut microbiome, the risk of diseases such as obesity, cardiovascular disease, diabetes, inflammatory bowel disease, arthritis, cancer and depression can decrease considerably.

With the current knowledge it can be concluded that consumption of breast milk during the early development of the gut microbiome, a Mediterranean diet and nutrients such as carbohydrates, vegetable proteins, and various pre- and probiotics contribute to obtaining and maintaining a health-supporting or stimulating gut microbiome. Where artificial sweeteners, animal proteins, excessive fat consumption and a gluten-free diet are avoided. It is therefore recommended to follow a Mediterranean diet, in which animal proteins and excessive fat consumption are avoided and to choose for products enriched with probiotics.

H1: Inleiding

Net als in de luchtwegen, urinewegen, geslachtswegen en op de huid bevinden zich in het maag-darmstelsel micro-organismen (Voedingscentrum, 2019; Stichting Biowetenschappen en Maatschappij, 2016). Deze micro-organismen, ook wel microben genoemd, bestaande uit bacteriën, virussen en gisten worden samen het microbiom of microbiota genoemd en hebben belangrijke functies voor het immuunsysteem en de spijsvertering van de mens (Bik, 2016; Stichting Biowetenschappen en Maatschappij, 2016). Naar schatting bestaat het microbiom van een persoon uit zo'n duizend verschillende soorten micro-organismen en zijn er gemiddeld zo'n 100 miljard bacteriële cellen aanwezig. De samenstelling van het microbiom verschilt per lichaamsdeel en persoon. De darmen bevatten verreweg het grootste deel van het microbiom, dit deel van het microbiom wordt ook wel het darmmicrobiom genoemd. (Voedingscentrum, 2019; Stichting Biowetenschappen en Maatschappij, 2016)

Tijdens de ontwikkeling en in de volwassenheid van een mens beïnvloeden darmbacteriën door middel van symbiose de vorming van de weefsels, cellen en het moleculaire profiel van het gastro-intestinale immuunsysteem. Deze samenwerking is gebaseerd op een moleculaire uitwisseling met bacteriële signalen die door gastheerreceptoren worden herkend om gunstige resultaten voor zowel de microbe als de mens te bewerkstelligen. (Lee & Mazmanian, 2011) De aanwezigheid van het microbiom zorgt er ook voor dat ziekteverwekkers minder makkelijk een plek in de darmen vinden om te nestelen (Voedingscentrum, 2019; Stichting darmgezondheid z.d.). Daarnaast speelt het darmmicrobiom een grote rol bij de vertering van voedsel. Micro-organismen in de dikke darm spelen een belangrijke rol bij de vertering van voedingsvezels. Bacteriën in de dikke darm produceren daarnaast vitamine K, dat belangrijk is voor de bloedstolling. (Voedingscentrum, 2019) Het microbiom draagt in belangrijke mate bij aan de functie van de weefsels die ze bewonen en spelen dus een belangrijke rol in de balans tussen gezondheid en ziekte (Lee & Mazmanian, 2011; De Filippo et al., 2010).

Verschillende onderzoeken tonen aan dat de samenstelling van het darmmicrobiom anders is bij mensen met bepaalde medische aandoeningen (Voedingscentrum, 2019). Vergelijkend onderzoek tussen het darmmicrobiom van obese muizen en slanke muizen toont aan dat obesitas bij muizen wordt geassocieerd met een overvloed van twee dominante bacteriesoorten, de Bacteroidetes en de Firmicutes (Turnbaugh et al., 2006). Dit is daarna met eenzelfde soort onderzoek bij mensen aangetoond. Het darmmicrobiom bij mensen en dieren met deze verandering heeft een verhoogde capaciteit om energie uit het dieet op te nemen. (Turnbaugh et al., 2006) Dit komt doordat bepaalde darmbacteriën energie uit voeding halen door het te fermenteren, waarbij suikers worden omgezet in korte-keten-vetzuren die de darm vervolgens opneemt (Vrieze, Kootte, Nieuwdorp, & Holleman, 2012). Bovendien is dit zogenoemde obese microbiom overdraagbaar. Kolonisatie van microbevrije muizen met een 'obesogeen microbiota' resulteert in een aanzienlijk grotere toename van het totale lichaamsvet dan kolonisatie met 'magere microbiota'. (Turnbaugh et al., 2006; Vrieze et al., 2012) Naast obesitas wordt het darmmicrobiom ook gelinkt aan verschillende mentale

aandoeningen. Het microbioom is belangrijk voor een normaal gezonde hersenenfunctionering. (Foster & McVey Neufeld, 2013) Verschillende onderzoeken tonen een verband aan tussen symptomen van een depressie en het microbioom (Wallace & Milev, 2017). Daarnaast zijn er bewijzen dat aantasting van het darmmicrobiom een sleutelrol speelt bij de ontwikkeling van autisme en stemmingsstoornissen (Mangiola et al., 2016).

Leefomstandigheden en voedingsgewoonten kunnen het microbiom veranderen (De Filippo et al., 2010). Onderzoek naar de ontlasting van Europese kinderen en kinderen uit een landelijk Afrikaans dorp Burkina Faso, waar het vezelrijke dieet vergelijkbaar is met dat van vroege menselijke nederzettingen ten tijde van de geboorte van de landbouw, toont significante verschillen aan in het darmmicrobiom tussen de twee groepen. Kinderen uit Burkina Faso vertoonden onder andere een significante verrijking in Bacteroidetes en uitputting in Firmicutes, met een unieke overvloed aan bacteriën waarvan bekend is dat zij een reeks bacteriële genen bevatten voor de hydrolyse van cellulose en xylan, dat volledig ontbreekt bij kinderen uit Europa. (De Filippo et al., 2010) Het darmmicrobiom van mensen op het platteland in Afrika maakt het voor individuen mogelijk de energie-inname uit vezels te maximaliseren terwijl ze worden beschermd tegen ontsteking en infectie (De Filippo et al., 2010).

De afgelopen jaren is er steeds meer interesse voor het darmmicrobiom en is de onderzoeksinteresse in bacteriën met een gezondheidsbevorderend effect, ook wel probiotica genoemd, als een nieuwe behandelingsmethode voor lichamelijke en geestelijke ziekten flink toegenomen (Roelandt, Van Hooft, Tejpar, Prenen, & Van Cutsem, 2016; Reis, Ilardi, & Punt, 2018; Rijkers, 2011). Het voedingspatroon beïnvloedt de samenstelling van het darmmicrobiom (David et al., 2013). Echter zijn de effecten van het darmmicrobiom op de gezondheid nog niet helder genoeg voor een voedingsadvies (Voedingscentrum, 2019). Er zijn meerdere onderzoeken gedaan naar de effecten van bepaalde soorten voeding op de werking van het darmmicrobiom. Deze worden echter niet voldoende met elkaar vergeleken om duidelijke en eenduidige voedingsadviezen te kunnen geven voor een gezond darmmicrobiom. Om dit te bereiken richt dit onderzoek zich op de vraag 'Wat voor voedingsadvies kan er met de huidige kennis over het darmmicrobiom gegeven worden voor het verkrijgen en in stand houden van een gezondheidsondersteunend of -bevorderend darmmicrobiom?'. Om deze vraag te kunnen beantwoorden zijn de volgende deelvragen opgesteld:

- Hoe ziet een gezond darmmicrobiom er uit?
- Van welke voedingsmiddelen of voedingsstoffen is bekend dat zij het darmmicrobiom op een positieve manier beïnvloeden?
- Van welke voedingsmiddelen of voedingsstoffen is bekend dat zij het darmmicrobiom op een negatieve manier beïnvloeden?
- Welke gezondheidsvoordelen kunnen er behaald worden wanneer mensen hun dieet afstemmen op het darmmicrobiom?

De resultaten van dit onderzoek kunnen bijdragen aan een herziening van het huidige advies voor de dagelijkse voedingsinname. Daarnaast kan het bijdragen aan voorlichting over het belang van een gezond darmmicrobioom.

H2: Methode en materialen

Er is systematisch literatuuronderzoek gedaan om er achter te komen hoe een gezond darmmicrobioom eruit ziet, om een overzicht te krijgen van voedingsstoffen die het darmmicrobioom op een positieve of negatieve manier beïnvloeden en om in beeld te brengen welke gezondheidsvoordelen behaald kunnen worden wanneer mensen hun dieet afstemmen op het darmmicrobioom. Het literatuuronderzoek zal mogelijk een bijdrage kunnen leveren aan een herziening van het huidige voedingsadvies gebaseerd op het streven naar een gezond darmmicrobioom. Met het literatuuronderzoek is de volgende onderzoeksvraag worden beantwoord:

Wat voor voedingsadvies kan er met de huidige kennis over het darmmicrobioom gegeven worden voor het verkrijgen en in stand houden van een gezondheidsondersteunend of -bevorderend darmmicrobioom?

2.1 Inclusie- en exclusiecriteria

Voor het uitvoeren van het literatuuronderzoek zijn verschillende inclusie- en exclusie criteria opgesteld, die gebruikt zijn om tot de juiste informatie te komen voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag, zie tabel 1. Omdat er pas sinds de laatste twee decennia vanuit de wetenschap veel interesse is ontstaan in het darmmicrobioom en er weinig tot geen wetenschappelijke literatuur van voor het jaar 2000 over dit onderwerp te vinden is, is er voor gekozen om alleen literatuur uit de 21^e eeuw mee te nemen in het onderzoek. Naast dat de gevonden literatuur aan de inclusie- en exclusiecriteria voldoet, voldoet de gebruikte literatuur aan een aantal kwaliteitseisen, welke zijn aangegeven in paragraaf 2.4 (zie ook de bijlages I, II en III).

Tabel 1: Inclusie- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Nederlands- of Engelse talige literatuur.	Niet Nederlands- of Engelse talige literatuur.
Literatuur vanaf het jaar 2000.	Literatuur van voor het jaar 2000.
Onderzoeken gericht op het menselijke darmmicrobioom.	Onderzoeken gericht op het dierlijke darmmicrobioom of het microbioom op andere lichaamsdelen.
Effecten van voeding en bacteriën uit het dieet op het darmmicrobioom.	Andere oorzaken die effect hebben op het darmmicrobioom.
Effecten van het darmmicrobioom op de fysieke en mentale gezondheid bij mensen.	Andere oorzaken die effect hebben op de fysieke en mentale gezondheid bij mensen.

2.2 Methode systematisch literatuuronderzoek

Voor het vinden van literatuur is gebruik gemaakt van de databanken JSTOR, PsycINFO, PubMed, Science Direct en Wiley Online Library. Er is voor deze databanken gekozen omdat deze databanken een breed scala aan recente wetenschappelijke literatuur op globale schaal bevatten. Voor het zoeken van literatuur in deze databanken is gebruik gemaakt van van te voren vastgestelde zoektermen. Deze zoektermen helpen bij het verkrijgen van de juiste potentieel geschikte literatuur. Om mogelijk belangrijke bronnen niet te missen is er tevens met verschillende synoniemen van de zoektermen gezocht, zie tabel 2.

Tabel 2: Trefwoorden en synoniemen van de zoektermen

Zoektermen	Zoektermen (EN)	Synoniemen	Synoniemen (EN)
Darmmicrobioom	Gut microbiome	Darmflora Darmmicrobiota Darmbacteriën Microbioom Microbiota	Intestinal flora Gut microbiota Intestinal bacteria Microbiome Microbiota
Gezondheid	Health	Fysieke gezondheid Mentale gezondheid	Physical health Mental health
Kolonisatie	Colonization		
Voeding	Nutrition	Eten Voedsel Voedingsstoffen	Food Nurture Nutrients
Voedingspatronen	Dietary patterns	Dieet	Diet

Met gebruik van de operatoren 'AND' en 'OR' zijn alle verschillende zoektermen en de synoniemen hiervan op elke mogelijke manier gecombineerd, om zoveel mogelijk geschikte literatuur uit de zoekresultaten te krijgen. Omdat in PubMed aan het merendeel van de literatuur Medical SubJect Headings (MeSH) toegekend zijn, is in deze databank gebruik gemaakt van MeSH termen bij de zoektermen. Daarnaast is er met het selectiecriteria 'tiab' gewerkt. Het plaatsen van het commando [tiab] achter de zoekterm zorgt er voor dat het desbetreffende zoekwoord in de titel en/of het abstract van de bron te vinden is. Wanneer bleek dat het gebruik van het tiab-criterium het aantal zoekresultaten te veel beperkte en dit onvoldoende geschikte literatuur opleverde is er gestopt met het gebruik van 'tiab' als selectiecriteria.

2.3 Kwaliteitsbeoordeling van de literatuur

Om de kwaliteit van gevonden literatuur te beoordelen is gebruik gemaakt van verschillende checklists. Hiervoor is per onderzoeksmethode een aparte checklist gebruikt. In totaal is er gebruik gemaakt van drie checklists. Een checklist voor kwalitatief onderzoek, een voor kwantitatief onderzoek en een voor kwantitatief observationeel onderzoek.

Voor de kwaliteitsbeoordeling van kwalitatief onderzoek is gebruik gemaakt van het 'Framework for Assessing Qualitative Evaluations', zie bijlage I (Spencer, Ritchie, Lewis, & Dillon, 2003). Deze checklist maakt gebruik van achttien beoordelvragen met betrekking tot onder andere de bevindingen, onderzoekopzet, data- collectie, analyse, rapportage en controleerbaarheid. Wanneer de gevonden literatuur aan minder dan de helft van deze kwaliteitsindicatoren voldeed werd de bron niet meegenomen in het onderzoek.

Voor de kwaliteitsbeoordeling van kwantitatief onderzoek is gebruik gemaakt van de 'Quality Assessment Tool for Quantitative Studies', zie bijlage II (Thomas, Ciliska, Dobbins, & Micucci, 2004). Deze checklist beoordeelt onderzoeken op basis van zes belangrijke onderzoeksaspecten en beoordeelt de onderzoeken hiermee als goed, redelijk of slecht. Alle onderzoeken die aan de hand van deze checklist als slecht werden beoordeeld zijn niet meegenomen in het onderzoek.

Voor de kwaliteitsbeoordeling van kwantitatief observationeel onderzoek is gebruik gemaakt van 'The STROBE statement', zie bijlage III (Von Elm et al., 2007). The STROBE statement is een checklist met items die moeten worden behandeld in artikelen die onder andere rapporteren over de drie belangrijkste onderzoekopzetten van de analytische epidemiologie: cohort-, case-control- en cross-sectionele studies (Von Elm et al., 2007). De checklist is officieel geen instrument om de kwaliteit van observationeel onderzoek te evalueren, maar omdat het wel een checklist is voor dingen die aanwezig moeten zijn in observationeel onderzoek is het gebruikt om de betrouwbaarheid van de gevonden literatuur met observationeel onderzoek te beoordelen. De checklist bevat in totaal 22 criteria, waar observationeel onderzoek aan moet voldoen. Wanneer de gevonden literatuur aan minder dan de helft van de criteria voldeed werd de bron niet meegenomen in het onderzoek.

2.4 Data-analyse

Wanneer de gevonden literatuur aan de kwaliteitsbeoordeling voldeed, is de literatuur in zijn geheel gelezen en is belangrijke informatie voor het beantwoorden van de hoofd- en deelvragen geselecteerd. Al de geselecteerde informatie is vervolgens verwerkt in het beschrijven van de resultaten.

H3: Resultaten

In dit hoofdstuk zijn de resultaten van de vier deelvragen per paragraaf behandeld. Op basis van de resultaten uit dit hoofdstuk en de discussie in hoofdstuk 4 is in hoofdstuk 5 de conclusie van de onderzoeksvraag opgesteld.

3.1 Hoe ziet een gezond darmmicrobioom er uit?

3.1.1 Samenstelling van het darmmicrobioom

Het menselijk darmmicrobioom bestaat uit triljoenen microbiële cellen. De microben in het darmmicrobioom zijn op te delen in twee groepen, namelijk prokaryoten (eencellige organismen) en eukaryoten (organismen waarvan iedere cel minimaal één celkern bevat). Onder de prokaryoten in het microbioom vallen bacteriën en virussen en onder de eukaryoten vallen schimmels, waartoe ook gisten behoren. (Ihekweazu, & Versalovic, 2018; Cho & Blaser, 2012). Het darmmicrobioom is een van de meest dichtbevolkte microbiële ecosystemen in de natuur, maar wordt tegelijkertijd gekenmerkt door een relatief laag niveau van fylogenetische diversiteit, wat inhoudt dat de afstammingsgeschiedenis van de microben die er leven klein is (Xu et al, 2007).

3.1.1.1 Prokaryoten

Er zijn op aarde miljarden verschillende bacteriën (Stichting Biowetenschappen en Maatschappij, 2016). Om alle verschillende bacteriën op een overzichtelijke manier in te delen wordt in de biologie gebruik gemaakt van de Linnaean classificatie methode, welke gebruikt wordt om alle levende wezens op aarde hiërarchisch te classificeren (Figuur 1). Het taxonomische systeem plaatst verwante soorten in hetzelfde geslacht, verwante geslachten in dezelfde familie, verwante families in dezelfde orden, verwante orden in dezelfde klassen, verwante klassen in dezelfde stammen, verwante stammen in dezelfde rijken en verwante rijken in dezelfde domeinen, waarvan bacteriën een van de domeinen is. (Campbell et al., 2015)



Figuur 1: Linnaean classificatie piramide (Campbell et al., 2015)

Op aarde komen ruimt 70 verschillende bacteriestammen voor, waarvan slechts acht bacteriestammen in het darmmicrobioom voorkomen. Verreweg het grootste deel van de darmen wordt bevolkt door bacteriesoorten van slechts twee van deze bacteriestammen. (Candela, Maccaferri, Turrone, Carnevali, & Brigidi, 2010). Een gezond darmmicrobioom van een volwassen persoon bestaat namelijk voor het grootste deel (90%) uit bacteriesoorten van de bacteriestammen Firmicutes (65%) en Bacteroidetes (25%). (Candela et al., 2010;

Peterson, Frank, Pace, & Gordon, 2008; Zoetendal, Rajilić-Stojanović, & de Vos, 2008). Daarnaast komen bacteriesoorten van de bacteriestammen Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria, Verrucomicrobia en Euryarchaeota in mindere mate voor in het darmmicrobioom (Zoetendal et al., 2008). Hoewel het grootste deel van de darmbacteriën slechts uit de twee bacteriestammen Firmicutes en Bacteroidetes bestaat is er op lagere taxonomische levels veel bacteriële diversiteit. Tot nu toe zijn meer dan 1800 geslachten en 16.000 soorten geïdentificeerd en een nog grotere diversiteit op soortniveau is voorspeld. Deze diversiteit in bacterieklasse, -orde, -familie, -geslacht en -soort is bij iedere persoon anders, wat er voor zorgt dat geen enkel darmmicrobioom hetzelfde is. (Peterson et al., 2008) Van de bacteriën die in verschillende darmmicrobiomen voorkomen is bekend dat er verschillende bacteriesoorten zijn die het darmmicrobioom en daarmee de gezondheid op een positieve of juist negatieve manier beïnvloeden. Tabel 1 geeft alle bacteriën weer die in dit rapport aan bod komen, ingedeeld in stam-, familie-, geslacht- of soortnaam. Hierbij is aangegeven of een bacteriesoort het darmmicrobioom, en daarmee de gezondheid, op een positieve of negatieve manier beïnvloed.

Tabel 1: Alle bacteriën die in dit rapport aan bod komen ingedeeld in stam-, familie-, geslacht- en soortnaam. Van de groen gekleurde bacteriesoorten is bekend dat zij het darmmicrobioom en daarmee de gezondheid op een positieve manier beïnvloeden. Van de rood gekleurde bacteriesoorten is bekend dat zij het darmmicrobioom en daarmee de gezondheid op een negatieve manier beïnvloeden. Van de zwart gekleurde bacteriesoorten is niet bekend of zij het darmmicrobioom en daarmee de gezondheid op een positieve of negatieve manier beïnvloeden.

Stammen	Families	Geslachten	Soorten
Actinobacteria	Bifidobacteriaceae	Bifidobacterium	Bifidobacterium animalis
			Bifidobacterium longum
	Coriobacteriaceae	Collinsella	Collinsella aerofaciens
Bacteroidetes	Bacteroidaceae	Bacteroides	Bacteroides fragilis
	Prevotellaceae	Prevotella	Prevotella copri
			Prevotella histicola
	Rikenellaceae	Alistipes	
Firmicutes	Clostridiaceae	Clostridium	Clostridium difficile
			Clostridium perfringens
	Enterococcaceae	Enterococcus	Enterococcus faecium
			Enterococcus spp.
	Eubacteriaceae	Eubacterium	Eubacterium rectale
	Lactobacillaceae	Anaerostipes	
		Lactobacillus	Lactobacillus gasseri
		Roseburia	Roseburia faecis
	Ruminococcaceae	Faecalibacterium	Faecalibacterium prausnitzii
		Ruminococcus	Ruminococcus bromii
			Ruminococcus gnavus
	Staphylococcaceae	Staphylococcus	
	Veillonellaceae	Dialister	
Fusobacteria	Fusobacteriaceae	Fusobacterium	Fusobacterium varium
Lentisphaerae	Victivallaceae		
Proteobacteria	Desulfovibrionaceae	Bilophila	
	Enterobacteriaceae	Escherichia	Escherichia coli
		Klebsiella	Klebsiella spp.
	Helicobacteraceae	Helicobacter	Helicobacter pylori
			Helicobacter spp.
Verrucomicrobia	Akkermansiaceae	Akkermansia	Akkermansia muciniphila

3.1.1.2 Eukaryoten

Ondanks de grote hoeveelheid literatuur over het bacteriële darmmicrobioom is er weinig gepubliceerd over eukaryoten in het darmmicrobioom. Over de hoeveelheid en diversiteit aan schimmelcellen in het darmmicrobioom is nog niet veel te zeggen. Wel is de verwachting dat schimmelcellen in zeer lage concentraties aanwezig zijn. Maar ook over de impact van deze populatie op het darmecosysteem is nog weinig bekend. (Richard, Lamas, Liguori, Hoffmann, & Sokol, 2015)

3.1.2 Functies van het darmmicrobioom

Een gezond darmmicrobioom wordt beschouwd als een cruciale factor voor een goede groei en ontwikkeling tijdens de jeugd en levenslange gezondheid. Samen met de gastheer vormt het darmmicrobioom een symbiotische relatie en het speelt daarmee een vitale rol bij gezondheid en ziekte. (Ihekweazu, & Versalovic, 2018) De microben uit het darmmicrobioom spelen onder andere een rol bij het behoud van homeostase, het leveren van essentiële voedingsstoffen, de fermentatie van koolhydraten tot korte-keten-vetzuren en de ontwikkeling van het immuunsysteem (Flint, Scott, Duncan, Louis, & Forano, 2012; LeBlanc et al., 2013; Russell, Hoyles, Flint, & Dumas, 2013; Round, & Mazmanian, 2009). Daarnaast wordt het volwassen darmmicrobioom in verband gebracht met vitamineproductie, enzymactiviteit en het metabolisme van stoffen zoals cholesterol, coprostanol, lipiden, arginine, galzuur en gisten (Bhattacharya, Ghosh, & Mande, 2015; Fu et al., 2015; Kao et al., 2016; Antharam et al., 2016).

Ook speelt het darmmicrobioom meerdere rollen bij de preventie van verschillende ziekten (Omenetti, & Pizarro, 2015). Zo voorkomt het de aanhechting van ziekteverwekkers in de darmen, doordat er simpelweg geen ruimte meer over is om te hechten (Voedingscentrum, 2019; Stichting darmgezondheid z.d.; Stichting Biowetenschappen en Maatschappij, 2016). Daarnaast is een delicaat evenwicht van microbiële soorten in de darmen vereist om een gezond metabolisme en een gezonde immuunfunctie te behouden. Verstoring van dit microbiële evenwicht kan negatieve gevolgen hebben voor de gezondheid, wat resulteert in een verhoogde kans op ontstekingen en infecties. Verstoring van de samenstelling van het darmmicrobioom wordt geassocieerd met verschillende spijsverteringsziekten en chronische ziekten zoals diabetes, obesitas en kanker (Duncan & Flint, 2013; Wang, Du, Xu, Cheng, & Liu, 2017; Ihekweazu, & Versalovic, 2018; Malham et al., 2019; Le Chatelier et al., 2013). De exacte mechanismen die bepaalde bacteriën uit het darmmicrobioom verbinden met de menselijke gezondheid zijn in de meeste gevallen onbekend, maar gezondere individuen hebben vaak een grotere microbiële diversiteit (Malham et al., 2019; Le Chatelier et al., 2013).

3.1.3 De veranderende samenstelling van het darmmicrobioom door de verschillende levensfasen

Ondanks dat het darmmicrobioom van gezonde mensen onderling behoorlijk kan verschillen verloopt de ontwikkeling er van grotendeels hetzelfde. Hierbij zijn voor verschillende weken tot maanden in de ontwikkeling duidelijke microbiële kenmerken te zien. (Palmer, Bik, DiGiulio, Relman, & Brown, 2007) De afgelopen jaren is er veel onderzoek gedaan naar de totstandkoming van het menselijk darmmicrobioom. Aan de hand van het gevonden microbioom in de placenta, het vruchtwater en de navelstreng beweren enkele onderzoekers dat de ontwikkeling van het darmmicrobioom al voor de geboorte begint. Echter is dit idee nog erg controversieel en spreken vele onderzoeken dit tegen. (Perez-Muñoz, Arrieta, Ramer-Tait, & Walter, 2017) Voor de geboorte wordt het maagdarmkanaal daarom door de meeste mensen als steriel beschouwd, maar dit wordt al snel gekoloniseerd door bacteriën van de moeder en de omgeving tijdens en verder na de geboorte (Palmer et al., 2007; Dominguez-Bello et al., 2010; Biasucci et al., 2010). Gedurende het eerste jaar na de geboorte ontwikkelt het relatief eenvoudige neonatale darmmicrobioom zich tot een complexer darmmicrobioom, met een samenstelling die rijker is aan bacteriën en al meer begint te lijken op het maagdarmkanaal van een volwassene (Bäckhed et al., 2015; Palmer et al., 2007). Het darmmicrobioom wordt gevormd door alles waarmee een baby in aanraking komt en wat het in zijn mond stopt, waaronder de eerste (moeder)melk. Vanaf het moment dat vaste voeding wordt geïntroduceerd in het dieet ontstaat er een grote en voortdurende verschuiving in de microbiële samenstelling van het microbioom, waarbij het aantal Bacteroidetes toeneemt. (Koenig et al., 2011) Dit zorgt voor verhoogde concentratie vetzuren met korte ketens in de ontlasting en expressie van genen die relevant zijn voor koolhydraatmetabolisme, vitaminebiosynthese en degradatie van gifstoffen in het lichaam (Koenig et al., 2011).

Terwijl sommige onderzoekers suggereren dat het darmmicrobioom zich in de eerste drie jaar van het leven tot een relatief stabiele samenstelling ontwikkelt, zoals dat van volwassenen, zijn er andere onderzoeken die hebben aangetoond dat er continue ontwikkeling op blijft treden tot in de tienerjaren (Bäckhed et al., 2015; Ringel-Kulka et al., 2013; Agans et al., 2011). Amerikaans onderzoek naar het darmmicrobioom van kinderen van 1 tot 4 jaar oud en dat van gezonde volwassenen toont aan dat het volwassen darmmicrobioom een aanzienlijk grotere diversiteit en rijkdom aan bacteriën bevat dan dat van kinderen (Ringel-Kulka et al., 2013). Uit onderzoek waarin het fecale microbioom van kinderen van 7 tot 12 jaar oud en dat van volwassenen met elkaar vergeleken werd komt naar voren dat het darmmicrobioom van beide groepen voor het grootste deel is samengesteld uit bacteriën van de bacteriestammen Bacteroidetes en Firmicutes. De relatieve hoeveelheden van deze bacteriën verschillen echter tussen de twee groepen met relatief minder hoeveelheden bacteriën uit de bacteriestam Bacteroidetes en grotere hoeveelheden bacteriën uit de bacteriestammen Firmicutes en Actinobacteria bij de groep kinderen. Ook bleek dat, hoewel veel taxa werden gedeeld tussen de twee groepen, kinderen grotere hoeveelheden bacteriën hadden die tot de geslachten *Faecalibacterium*, *Dialister*, *Roseburia*, *Ruminococcus* en *Bifidobacterium* behoorden. (Hollister, Gao, & Versalovic, 2014) Vergelijkbaar onderzoek met een groep adolescenten van 11 tot 18 jaar oud en een groep volwassenen toont aan dat het aantal

gedetecteerde soorten bacteriën vergelijkbaar is tussen de twee groepen. Echter verschilde de mate waarin bacteriesoorten voorkwamen, wat suggereert dat de darmmicrobiomen van adolescenten en volwassenen ook nog van elkaar verschillen. (Agans et al., 2011) De vergrote microbiële rijkdom en complexiteit, een kenmerk van het volwassen darmmicrobioom, wordt ondersteund door leeftijdsgebonden geleidelijke expansie van het darmoppervlak die piekt bij volwassenen. Hoewel het darmmicrobioom van een volwassen persoon wordt beschouwd als een redelijk stabiel microbioom, is het nog steeds vatbaar voor veranderingen door omgevingsstoornissen. (Kundu, Blacher, Elinav, & Pettersson, 2017) In de literatuur wordt geen duidelijke leeftijdsgrens voor een volwassen darmmicrobioom gegeven.

Wanneer mensen de 65 jaar gepasseerd zijn zal het darmmicrobioom op den duur meer en meer verstoord raken, wat het begin van bepaalde ziekten kan bespoedigen. Voedingsfactoren beïnvloeden de samenstelling van het darmmicrobioom zowel op de korte als op de lange termijn, terwijl de veroudering van het immuunsysteem ook kan worden gekoppeld aan een verstoord darmmicrobioom. (Duncan & Flint, 2013) In de volgende twee paragrafen zal verder worden ingegaan op de positieve en negatieve invloed van bepaalde voedingsstoffen op het darmmicrobioom.

3.2 Van welke voedingsmiddelen of voedingsstoffen is bekend dat zij het darmmicrobioom op een positieve manier beïnvloeden?

Het belang van het darmmicrobioom voor de menselijke gezondheid heeft een sterke interesse gewekt in de studie naar de factoren die de samenstelling en diversiteit van dit microbioom bepalen. Afgezien van ziekte-toestand zijn er verschillende factoren die het darmmicrobioom beïnvloeden zoals leeftijd, genen en de fysiologische- en metabole toestand. Dit zijn factoren waar mensen zelf weinig tot geen invloed op kunnen uitoefenen. (Chabé, Lokmer, & Ségurel, 2017) Echter is er een factor die veel mensen zelf wel kunnen beïnvloeden en dat is het dieet. Vooral de hoeveelheid dierlijke eiwitten, vet, koolhydraten, bewerkt voedsel en voedingsvezels zijn van invloed op het darmmicrobioom. Mensen uit geïndustrialiseerde landen hebben een minder divers darmmicrobioom dan mensen uit niet-geïndustrialiseerde landen. Terwijl grotere microbiële diversiteit juist gekoppeld wordt aan gezondere individuen. Dit minder diverse darmmicrobioom bij mensen uit geïndustrialiseerde landen wordt onder andere verklaard door de verschillen in vezelconsumptie. (Chabé, Lokmer, & Ségurel, 2017; Malham et al., 2019; Le Chatelier et al., 2013) Naast dat een darmmicrobioom met grote microbiële diversiteit gezondheidsbevorderend is zijn er verschillende bacteriesoorten met belangrijke gezondheidsbeschermende effecten op het darmmicrobioom. Voorbeelden hiervan zijn de bacteriesoorten van de geslachten *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* en *Faecalibacterium* (Duncan & Flint, 2013). Deze bacteriën komen binnen via het voedsel of kunnen zich sneller reproduceren door specifieke voedingsstoffen uit het dieet.

3.2.1 Moedermelk

Het dieet direct na de geboorte is een van de meest invloedrijke factoren op het darmmicrobioom (Dreyer & Liebl, 2018; Ihekweazu & Versalovic, 2018). De eerste moedermelk speelt dan ook een grote rol bij de ontwikkeling van het darmmicrobioom. Naast dat baby's worden blootgesteld aan de microben uit de moedermelk komen ze ook in aanraking met het microbioom van de huid van de moeder (Dreyer & Liebl, 2018). Oligosachariden, de op twee na grootste component in moedermelk, met antimicrobiële en anti-adhesieve eigenschappen worden als bevorderend voor het darmmicrobioom en de gezondheid van baby's beschouwd. Baby's die borstvoeding krijgen, hebben een microbioom verrijkt met gezondheidsbeschermende bacteriesoorten van de bacteriegeslachten *Lactobacillus*, *Staphylococcus* en *Bifidobacterium*. (Ihekweazu & Versalovic, 2018) Interessant is dat baby's die borstvoeding krijgen een minder microbieel divers darmmicrobioom hebben dan baby's die gefabriceerde flesvoeding krijgen. Deze verminderde diversiteit wordt echter geassocieerd met een toename van genen die relevant zijn voor de afbraak van oligosachariden. Deze oligosachariden zijn in staat om de aanwezigheid van specifieke bacteriepopulaties in de darm van het kind te versterken. Moedermelk is in de eerste levensfase dan ook bevorderend voor de opbouw van een gezond darmmicrobioom. (Ihekweazu & Versalovic, 2018)

3.2.2 Koolhydraten

Er zijn twee soorten koolhydraten, verteerbare en niet-verteerbare koolhydraten ook wel vezels genoemd. Onder de verteerbare koolhydraten vallen zetmeel en suikers zoals glucose, fructose, lactose en sucrose. Bij afbraak van verteerbare koolhydraten geven deze verbindingen glucose af in de bloedbaan en stimuleren ze een insulinerespons. Bij menselijke proefpersonen die hoge niveaus van glucose, fructose en sucrose kregen in de vorm van dadelfruit werd een populatiegroei van bifidobacteriën geconstateerd. (Eid et al., 2014) In een ander onderzoek bracht de toevoeging van lactose aan het dieet dezelfde bacteriële verschuivingen teweeg. Echter namen ook Clostridia-soorten af, die in verband gebracht worden met het prikkelbare darmsyndroom. Deze bevindingen zijn vrij onverwacht gezien het feit dat lactose vaak wordt gezien als een mogelijke bron van irritatie van het maagdarmkanaal (Jeffery & O'Toole, 2013).

In tegenstelling tot verteerbare koolhydraten worden niet-verteerbare koolhydraten niet enzymatisch afgebroken in de dunne darm. In plaats daarvan reizen ze naar de dikke darm, waar ze fermentatie ondergaan door micro-organismen. (Singh et al., 2017) Een gezondheidsbevorderend darmmicrobioom fermenteert koolhydraten en produceert geen toxinen. Energie voor het darmmicrobioom om te groeien en reproduceren wordt uit koolhydraten gehaald. Fermentatie van de koolhydraten leidt daarnaast tot de productie van korte-keten-vetzuren, lactaat en gas. (Matthys & Morren, 2015; Singh et al., 2017) Korte-keten-vetzuren beïnvloeden de gezondheid door de pH van het darmlumen te verlagen en het afscheiden van mucinen, een bestanddeel van het darmslijm, te stimuleren. Dit werkt beschermend tegen pathogene bacteriën en ondersteunt tegelijkertijd de opname van macro- en micronutriënten. Daarnaast worden door zowel het darmslijmvlies als de gastheer de korte-keten-vetzuren gebruikt als energiebron. (Matthys & Morren, 2015) Het is aangetoond dat een dieet dat weinig vezels bevat, de totale hoeveelheid darmbacteriën vermindert. Een hoge inname van niet-verteerbare koolhydraten bij obese personen resulteerde juist in een toename van de rijkdom van het darmmicrobioom. (Singh et al., 2017) Wat betreft de effecten op specifieke bacteriële geslachten, verhoogt een dieet dat rijk is aan vezels het meest consequent de aantallen bifidobacteriën en melkzuurbacteriën. Niet-verteerbare koolhydraatvoedingen die rijk zijn aan volkoren en tarwezemelen zijn dan ook gekoppeld aan een toename van bacteriën van de bacteriegeslachten *Bifidobacterium* en *Lactobacillus*. Andere niet-verteerbare koolhydraten zoals volkoren gerst en resistent zetmeel, zetmeel dat resistent is tegen vertering in de dunne darm en pas in de dikke darm wordt omgezet, lijken ook de populatiegroei van bacteriegeslachten *Ruminococcus* en *Roseburia* en bacteriesoort *Eubacterium rectale* in de darmen te bevorderen. (Singh et al., 2017)

3.2.3 Plantaardige eiwitten

De effecten van eiwit uit de voeding op het darmmicrobioom worden al sinds 1977 onderzocht. Er zijn verschillende onderzoeken gedaan naar de effecten van verschillende eiwitten op het darmmicrobioom, zoals dierlijk eiwit uit vlees, eieren en kaas (wei-eiwit) of uit puur vegetarische bronnen zoals erwtenewit. Hieruit blijkt dat eiwitconsumptie positieve effecten op de algemene microbiële diversiteit heeft. (Singh et al., 2017; David et al., 2014) Ook zijn er verschillende effecten tussen dierlijke eiwitten en plantaardige eiwitten. Een dieet

dat voornamelijk uit dierlijke producten bestaat verhoogt het aantal gal-tolerante bacteriegeslachten Alistipes, Bilophila en Bacteroides. Daarnaast verlaagt het tegelijkertijd de niveaus van bacteriegeslachten Firmicutes en Roseburia en bacteriesoorten Eubacterium rectale en Ruminococcus bromii, die zorgen voor de metabolisatie van polysacharide uit plantaardig producten. (David et al., 2014; De Filippo et al., 2010) Consumptie van de plantaardige eiwitten uit wei- en erwt-eiwitextract zorgt voor een verhoging van het aantal bacteriën van de bacteriegeslachten Bifidobacterium en Lactobacillus, terwijl er een afname is van de pathogene bacteriesoorten Bacteroides fragilis en Clostridium perfringens. Daarnaast is er waargenomen dat erwt-eiwit de niveaus van korte-keten-vetzuren in de darm verhoogt. Deze worden als ontstekingsremmend beschouwd en zijn belangrijk voor het onderhoud van het darmslijmvlies. (Singh et al., 2017)

3.2.4 Het mediterrane dieet

Het mediterrane dieet wordt over het algemeen hoog aangeschreven als een gezond, uitgebalanceerd dieet. Het dieet bestaat voornamelijk uit diverse soorten fruit, groenten, granen, olijfolie, peulvruchten en noten, matige consumptie van vis, gevogelte, rode wijn en met mate zuivelproducten en rood vlees. Het onderscheidt zich hiermee met een gunstig vetzuurprofiel dat rijk is aan zowel enkelvoudig onverzadigde als meervoudig onverzadigde vetzuren, hoge niveaus van polyfenolen en andere antioxidanten, hoge inname van vezels en andere langzaam verteerbare koolhydraten en een relatief grotere plantaardige eiwitinname dan dierlijke eiwitinname. (Lopez-Legarrea, Fuller, Zulet, Martinez & Caterson, 2014) Uit onderzoek naar de potentiële voordelen van het mediterrane dieet, door omnivoren, vegetariërs en veganisten met elkaar te vergelijken, blijkt dat de ontlasting van mensen die het mediterrane dieet volgen verhoogde niveaus van korte-keten-vetzuren, Prevotella-bacteriën en andere Firmicutes bevat. Tegelijkertijd werd het niet of in lage mate volgen van het dieet geassocieerd met verhoogde waarden trimethylamine N-oxide in de urine, wat gepaard gaat met een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen. (De Filippis et al., 2016) Ander onderzoek toont aan dat voedingsmiddelen uit het typisch mediterrane dieet het lipidenprofiel verandert en overgewicht en ontstekingen vermindert. Deze veranderingen komen waarschijnlijk tot stand door toename van bacteriën van de bacteriegeslachten Lactobacillus, Bifidobacterium en Prevotella en een afname van bacteriën van het bacteriegeslacht Clostridium. (Singh et al., 2017)

3.2.5 Prebiotica

Een andere manier om het darmmicrobioom te beïnvloeden, zonder het dieet aan te passen, is het gebruik van prebiotica. Prebiotica zijn niet verteerbare voedingsingrediënten die, wanneer ze in voldoende hoeveelheden worden geconsumeerd, selectief de groei en/of activiteit van een of een bepaald aantal microben in de dikke darm stimuleren (Duncan & Flint, 2013). Bronnen van prebiotica zijn onder andere inulines, sojabonen, ongeraffineerde tarwe en gerst, rauwe haver en niet-verteerbare oligosachariden (Pandey, Naik & Vakil, 2015). De prebiotica die momenteel gebruikt worden, zijn hoofdzakelijk koolhydraten met een lage verteerbaarheid, die doorgaans van nature aanwezig zijn in levensmiddelen. Dit zijn voornamelijk manno-oligosachariden, pectic-oligosachariden, xylo-oligosachariden, galacto-

oligosachariden, transgalactosylation-oligosachariden en chito-oligosachariden. (Duncan & Flint, 2013) Er wordt echter nog steeds onderzoek gedaan naar mogelijke nieuwe prebiotica middelen. Onderzoek naar de potentieel prebiotische eigenschappen van arabinoxylan oligosacharide (AXOS), dat werd toegevoegd aan brood, toont aan dat de toevoeging resulteert in een populatiegroei van Bifidobacterium en een toename van het totale aantal bacteriën in de darmen (Walton, Lu, Trogh, Arnaut, & Gibson, 2012). De meeste prebiotische onderzoeken bij mensen hebben zich echter gericht op het gebruik van inuline en fructo-oligosachariden. Daarnaast hebben onderzoeken bij volwassenen, waaronder ouderen, zich vooral gericht op het vermogen om de reproductie van specifieke groepen bacteriën te bevorderen, waaronder bifidobacteriën, wat resulteert in een verhoogde ontlastingsfrequentie en verminderde markers van ontsteking. Interessant is dat veel dominante groepen bacteriën niet beïnvloed worden door voedingsverandering. Een reden hiervoor kan zijn dat deze bacteriegroepen een grotere mate van voedingsflexibiliteit bezitten, waardoor zij kunnen overleven en reproducen op veel verschillende voedingsbronnen. (Duncan & Flint, 2013)

3.2.6 Probiotica

Naast prebiotica zijn er ook probiotica. Dit zijn levende microbiële cellen die, wanneer ze in voldoende hoeveelheden worden ingenomen, een voordeel voor de gezondheid van het darmmicrobioom opleveren (Duncan & Flint, 2013). Tot nu toe hebben veel onderzoeken zich gericht op het gebruik van bacteriën van het geslacht Lactobacillus en bifidobacteriën als probiotica. Een van de voordelen van het consumeren van bifidobacteriën is het vermogen om vitamines te synthetiseren, waaronder foliumzuur. Bovendien omvatten hun belangrijkste fermentatie-eindproducten acetaat en lactaat die pathogenen kunnen remmen. (Duncan & Flint, 2013) Bifidobacterium is een veelgebruikte probiotisch bacteriegeslacht met gezondheidsvoordelen als kankerpreventie, het managen van inflammatoire darmziekten en onderdrukking en/of stimulatie van het immuunsysteem (Singh et al., 2017). Gefermenteerde voedingsmiddelen die melkzuurbacteriën bevatten, zoals gekweekte melkproducten en yoghurt, vormen een bron van opneembare micro-organismen die de darmgezondheid gunstig kunnen reguleren en zelfs inflammatoire darmaandoeningen kunnen behandelen of voorkomen. Men denkt dat dit gebeurt door effecten op het bestaande darmmicrobioom, naast mogelijke aansporing van ontstekingsremmende cytokines. Op basis van deze eigenschappen worden sommige voedingsmiddelen, zoals bijvoorbeeld yoghurt dat als gezond kan worden beschouwd maar waarvan de melkzuurbacteriën het maagzuur niet overleven, verrijkt met probiotica. Van probiotica-bevattende yoghurt is aangetoond dat het de aantallen darmziekteveroorzakende Escherichia coli, beter bekend als E. coli en Helicobacter pylori bacteriën aanzienlijk vermindert. (Singh et al., 2017) Probiotica kunnen ook worden gebruikt bij verschillende infectieziekten en andere aandoeningen die leiden tot verschuivingen in de samenstelling van het darmmicrobioom. Meestal gaat het hierbij om een verlies aan obligate anaerobe bacteriën, bacteriën die niet kunnen overleven in aanwezigheid van zuurstof, wat kan leiden tot metabole veranderingen. Probiotica tonen werkzaamheid bij het verminderen van infectieuze complicaties. (Salzberger & Rauscher, 2015)

3.3 Van welke voedingsmiddelen of voedingsstoffen is bekend dat zij het darmmicrobioom op een negatieve manier beïnvloeden?

Net als dat er voedingsstoffen zijn die het darmmicrobioom op een positieve manier beïnvloeden zijn er ook voedingsstoffen die het darmmicrobioom op een negatieve manier beïnvloeden. Zoals in paragraaf 3.2 beschreven hebben mensen uit geïndustrialiseerde landen een minder divers darmmicrobioom dan mensen uit niet-geïndustrialiseerde landen. Naast de verschillen in vezelconsumptie wordt dit ook deels verklaard door het verschil in voedselsterilisatie en het gebruik van antibiotica. (Chabé, Lokmer, & Ségurel, 2017) Daarnaast komt naar voren dat een westers dieet dat rijk is aan dierlijk eiwit en vet en arm aan vezels, leidt tot een duidelijke afname van het aantal totale bacteriën en nuttige bacteriën van de *Bifidobacterium* en *Eubacterium* bacteriegeslachten. (Singh et al., 2017) Er zijn verschillende bacteriesoorten uit voedingsstoffen die potentieel schadelijke effecten kunnen hebben. Voorbeelden hiervan zijn de bacteriesoorten *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Fusobacterium varium*, *Helicobacter* spp., *Bifidobacterium animalis* en *difficile*. (Duncan & Flint, 2013)

3.3.1 Flesvoeding

De eerste moedermelk speelt op jonge leeftijd een grote rol bij de ontwikkeling van een gezond darmmicrobioom. Gefabriceerde flesvoeding, de tegenhanger van moedermelk, heeft echter niet dezelfde gunstige effecten op het darmmicrobioom als moedermelk. Dit komt mede doordat baby's die flesvoeding krijgen alleen worden blootgesteld aan de toegevoegde probiotica in de flesvoeding en hiermee belangrijke bacteriën van de moeder missen. (Dreyer & Liebl, 2018; Ihekweazu & Versalovic, 2018) Het darmmicrobioom van baby's die flesvoeding krijgen wordt gedomineerd door de bacteriegeslachten *Roseburia*, *Clostridium* en *Anaerostipes*. Daarbij hebben flesgevoede baby's grotere hoeveelheden microben in het darmmicrobioom die geassocieerd worden met ontstekingen. (Dreyer & Liebl, 2018)

3.3.2 Kunstmatige zoetstoffen

Kunstmatige zoetstoffen werden oorspronkelijk op de markt gebracht als een gezondheidsbewuste, caloriearme voedingsoptie die zou kunnen worden gebruikt om natuurlijke suiker te vervangen. Echter suggereert recent onderzoek dat consumptie van alle soorten kunstmatige zoetstoffen eerder glucose-intolerantie veroorzaakt dan consumptie van pure glucose en sucrose dat doet. Hierbij denkt men dat kunstmatige zoetstoffen dit effect veroorzaken door verandering van het darmmicrobioom. (Singh et al., 2017; Matthys & Morren, 2015) Helaas zijn de meeste onderzoeken naar de effecten van kunstmatige zoetstoffen tot nu toe alleen op muizen uitgevoerd en is er nog onvoldoende onderzoek gedaan naar dit effect bij mensen.

3.3.3 Dierlijke eiwitten

Het consumeren van dierlijke of plantaardige eiwitten heeft verschillende effecten op het darmmicrobioom. Zoals in paragraaf 3.2.3 beschreven zorgt de consumptie van plantaardige eiwitten voor een verhoging van een aantal gezondheidsbevorderende bacteriegeslachten en heeft een ontstekingsremmende werking. Tegelijkertijd vindt er een afname van pathogene bacteriën in het darmmicrobioom plaats. (Singh et al., 2017) De consumptie van dierlijke eiwitten is, in tegenstelling tot de consumptie van plantaardige eiwitten, niet zo goed voor een gezond darmmicrobioom. De consumptie van dierlijke eiwitten wordt geassocieerd met een aanzienlijk verhoogd risico op Inflammatory Bowel Disease (IBD), een chronische darmziekte (Jantchou, Morois, Clavel-Chapelon, Boutron-Ruault & Carbonnel, 2010). Daarnaast zijn er verschillende microbiële geslachten die bevorderd worden door de consumptie van rood vlees geassocieerd met verhoogde niveaus van trimethylamine N-oxide, een verbinding die het risico op hart- en vaatziekten verhoogt. (De Filippis et al., 2016)

3.3.4 Vetten

Er is nog niet veel onderzoek gedaan naar het effect van vet op het menselijke darmmicrobioom. Wel is bekend dat bij een dieet met een hoog vetgehalte de gezondheidsbevorderende korte-keten-vetzuurconcentratie in de ontlasting aanzienlijk daalt, inclusief de concentraties butyraat en het aantal bifidobacteriën. Dit in vergelijking met de concentraties van deze stoffen in de ontlasting na een vetarm dieet. Om isocalorische diëten te creëren, bevatte het dieet met het hoge vetgehalte echter weinig koolhydraten, terwijl het vetarme dieet aanzienlijk meer verteerbare koolhydraten en vezels bevatte. (Brinkworth, Noakes, Clifton & Bird, 2009) Zoals eerder beschreven hebben ook koolhydraten positieve effecten op de samenstelling van het darmmicrobioom. Het is hierdoor in onderzoeken bij mensen niet duidelijk of de hoge vetconcentratie in het dieet de samenstelling en het metabolisme van het darmmicrobioom beïnvloedt of dat dit komt door het verminderde koolhydraatgehalte. (Brinkworth, Noakes, Clifton & Bird, 2009; Scott, Gratz, Sheridan, Flint & Duncan, 2013) Wel is er veel onderzoek gedaan naar de invloed van een vetrijk dieet op het darmmicrobioom bij muizen, waaruit blijkt dat een vetrijk dieet het darmmicrobioom weldegelijk negatief beïnvloedt (Bird, 2009; Scott, Gratz, Sheridan, Flint & Duncan, 2013). Verder onderzoek moet uitwijzen of deze effecten ook voor mensen gelden.

3.3.5 Glutenvrije diëten

De afgelopen jaren is een hype ontstaan om glutenvrij te eten. Echter blijkt uit een onderzoek waarbij 10 gezonde proefpersonen 30 dagen lang een glutenvrij dieet volgden dat glutenvrij eten helemaal niet zo gezond is. Bij deze personen namen de populaties van gezondheidsbevorderende bacteriën zoals Bifidobacterium en Lactobacillus af, terwijl de populaties van potentieel gezondheidsbedreigende bacteriën toenamen. Deze afname ging parallel met de afname van de polysacharide-inname na de start van het dieet. In het bijzonder werden toenames waargenomen in het aantal bacteriën van de familie Enterobacteriaceae, waartoe meerdere pathogene bacteriën horen zoals Escherichia coli. (Sanz, 2010) Een ander onderzoek dat op dezelfde manier werd uitgevoerd onderzocht de invloed van een glutenvrij dieet op de korte termijn. Bij de mensen die glutenvrij aten werd een vermindering van

Ruminococcus bromii en *Roseburia faecis* opgemerkt, welke de gezondheid van het darmmicrobioom juist positief beïnvloeden. Daarnaast werd er een verhoogd aantal bacteriën van de familie Victivallaceae en Clostridiaceae geconstateerd. (Bonder et al., 2016)

3.4 Welke gezondheidsvoordelen kunnen er behaald worden wanneer mensen hun dieet afstemmen op het darmmicrobioom?

Recente ontwikkelingen benadrukken de belangrijke rol van het darmmicrobioom voor de menselijke gezondheid. Verschillende factoren, waaronder voeding, kunnen het darmmicrobioom echter verstoren en het risico op onder andere obesitas, hart- en vaatziekten, diabetes, Inflammatory Bowel Disease (IBD), artritis, kanker en depressie verhogen. Veranderingen in het darmmicrobioom kunnen hierdoor ook worden gebruikt als vroegtijdige diagnostische biomarkers. Daarnaast kan het darmmicrobioom een veelbelovend therapeutisch doelwit zijn voor de preventie van ziekten. (Wang et al., 2017) In dit rapport worden zeven medische aandoeningen beschreven welke relatief veel in de wetenschappelijke literatuur beschreven worden en waarvan het risico op het krijgen van deze aandoeningen door middel van het dieet verlaagd kan worden.

3.4.1 Obesitas

Obesitas kwam voorheen zelden voor, maar de laatste decennia is het aantal mensen met obesitas wereldwijd snel toegenomen. Voor volwassenen geldt dat er bij een Body Mass Index (BMI) van 30 of hoger sprake is van obesitas. (Ley, 2010; Ding et al., 2019) Op bacterieel niveau wordt obesitas geassocieerd met grootschalige veranderingen in de populatie van de bacteriestammen in het darmmicrobioom. Bepaalde darmmicroben krijgen op deze manier de kans het metabolisme te beïnvloeden, met effecten als ontstekingen, insulineresistentie en afzetting van energie in vetreserves tot gevolg. Herstel van het darmmicrobioom begunstigt de omstandigheden om af te vallen. Daarnaast helpt het bij het behouden van een gezond gewicht. (Ley, 2010)

3.4.2 Hart- en vaatziekten

Hart- en vaatziekten zijn een van de belangrijkste doodsoorzaken wereldwijd (Ding et al., 2019; Jose & Raj, 2015; Tang & Hazen, 2014). De laatste jaren wordt er dan ook steeds meer onderzoek gedaan naar de invloed van het darmmicrobioom op het risico op hart- en vaatziekten. Hieruit blijkt dat het dieet een grote rol speelt (Tang & Hazen, 2014; De Filippis et al., 2016). Zo wordt het niet of in lage mate volgen van het mediterrane dieet geassocieerd met verhoogde trimethylamine N-oxide in de urine, wat weer geassocieerd wordt met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten (De Filippis et al., 2016). Daarnaast wordt een overvloed van de darmbacteriën, Firmicutes en Bacteroidetes, in verband gebracht met een verhoogde bloeddruk en kunnen fermentatie producten van voedingsstoffen door het darmmicrobioom de bloeddruk beïnvloeden. (Ding et al., 2019; Jose & Raj, 2015).

3.4.3 Diabetes

Voorspeld wordt dat in 2035 het aantal mensen met diabetes is opgelopen tot 592 miljoen. Hiermee is het, na kanker en hart- en vaatziekten, de op twee na belangrijkste ziekte wereldwijd (Ding et al., 2019). Uit onderzoek blijkt dat zowel diabetes type 1 als diabetes type 2 in verband kan worden gebracht met het darmmicrobioom. Overvloed van de bacteriesoort *Akkermansia muciniphila* blijkt omgekeerd evenredig te zijn met het risico op het ontwikkelen van diabetes type 1. *Akkermansia muciniphila* kan hierdoor een potentieel probioticum zijn bij de behandeling van diabetes type 1. (Ding et al., 2019) Uit onderzoek bij mensen met diabetes type 2 bleek de populatiedichtheid van de bacteriesoort *Faecalibacterium prausnitzii* aanzienlijk lager te zijn dan bij gezonde personen (Navab-Moghadam et al., 2017). Daarnaast blijkt uit ander onderzoek, waarin de samenstelling van het darmmicrobioom van gezonde mensen werd vergeleken met dat van mensen met diabetes type 2, dat mensen met diabetes type 2 een significant lagere hoeveelheid van het bacteriegeslacht *Lactobacillus* en een significant hogere hoeveelheid van *Bifidobacterium* hadden. (Sedighi et al., 2017).

3.4.4 Inflammatory Bowel Disease (IBD)

Inflammatory Bowel Disease (IBD), ook wel inflammatoire darmziekten genoemd, wordt vaak geassocieerd met een verstoord darmmicrobioom, waarbij een verschuiving heeft plaatsgevonden naar een verhoogde hoeveelheid microben die in staat zijn om oxidatieve stress te verwerken. Daarnaast heeft er een opmerkelijke toename van facultatieve anaerobe bacteriën van de familie *Enterobacteriaceae* plaatsgevonden en blijkt het aantal bacteriën van de soort *Ruminococcus gnavus* te zijn verhoogd. (Hall et al., 2017)

De melkzuurbacterie *Lactobacillus gasseri* vertoont ontstekingsremmende effecten en is in staat om de darmbarrière-integriteit te handhaven, wat suggereert dat het een beschermende rol speelt tegen de progressie van inflammatoire darmziekten. Interessant is dat *Lactobacillus gasseri* de verstoorde microbiom samenstelling die wordt waargenomen bij een ontsteking van de darm, niet verandert. Vermoed wordt dat de bacteriën moleculen afscheiden die samenwerken met darmcellen om de darmen te beschermen tegen ontstekingen. Deze eigenschappen maken *Lactobacillus gasseri* een mogelijke kandidaat als ontstekingsremmend probioticum voor de behandeling van IBD in de toekomst (Di Luccia et al., 2018)

3.4.5 Arthritis

Reumatoïde arthritis is een chronische ontstekingsziekte van de gewrichten die resulteert in schade aan botten en kraakbeen (Ding et al., 2019). Onderzoek gericht op dieren en mensen toont aan dat de ontwikkeling van arthritis wordt beïnvloed door het darmmicrobioom. Aangetoond is dat bij sommigen het aantal *Prevotella copri* bacteriën in het darmmicrobioom is toegenomen tijdens de vroege fase van arthritis. Echter wordt door aanwezigheid van *Prevotella histicola* bacteriën de ontwikkeling van arthritis juist onderdrukt. Plotselinge populatiegroei van de *Prevotella* bacterie kan dan ook een mogelijke indicatie zijn van beginnende arthritis. (Maeda & Takeda, 2017) Bepaalde probiotica vertonen een potentieel therapeutisch effect bij de behandeling van arthritis door het niveau van pro-inflammatoire IL-6 cytokines aanzienlijk te verlagen (Mohammed et al., 2017).

3.4.6 Kanker

Het menselijke darmmicrobioom heeft veel aandacht gekregen door de complexe samenhang bij de ontwikkeling van kanker. Het darmmicrobioom wordt verondersteld verantwoordelijk te zijn voor ongeveer 20% van alle gevallen van kanker wereldwijd (Wong, Kwong, Wu & Yu, 2019). De onderzoeksinteresse naar op darmmicrobioom gebaseerde therapieën bij de behandeling van kanker is dan ook flink toegenomen. (Ding et al., 2019) Prostaatkanker, dikke darmkanker en maagkanker worden alle drie in verband gebracht met verschillende verstoringen van het darmmicrobioom (Golombos et al., 2018; Mehta et al., 2017; Hsieh et al., 2018). Een dieet dat rijk is aan volle granen en voedingsvezels wordt bijvoorbeeld geassocieerd met een lager risico op darmkanker (Hsieh et al., 2018). Daarnaast heeft onderzoek bij muizen aangetoond dat het darmmicrobioom invloed heeft op de werkzaamheid van immuuntherapie. Indien dit ook bij mensen van toepassing is suggereert dit dat de samenstelling van het darmmicrobioom in de toekomst mogelijk zou kunnen worden gebruikt om de respons van de patiënt te verbeteren. (Snyder, Pamer & Wolchok, 2015) Nu blijkt al dat populatiegroei van bacteriën van de familie Ruminococcaceae en grotere microbiële diversiteit van het menselijk darmmicrobioom kan worden geassocieerd met een betere respons op immuuntherapie (Gopalakrishnan et al., 2018). Bij mensen met uitgezaaide huidkanker wordt populatiegroei van de bacteriesoorten *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecium* en *Collinsella aerofaciens* geassocieerd met een verbeterde immuuntherapie (Matson et al., 2018).

3.4.7 Depressie

Naast dat het mediterrane dieet het risico op hart- en vaatziekten verlaagt kan het dieet ook het risico op depressie verminderen. Onderzoek toont aan dat het naleven van het mediterrane dieet geassocieerd wordt met een lager risico op depressieve symptomen (Bailey & Holscher, 2018). Het risico op een depressie wordt namelijk verhoogd door ontstekingen en een van de effecten van het mediterrane dieet op het darmmicrobioom is dat het ontstekingsremmend werkt (Tosti, Bertozzi & Fontana, 2018; De Filippis et al., 2016). Hoewel meerdere voedingsstoffen uit het mediterrane dieet synergetische effecten hebben op het remmen van ontstekingen bepalen vooral de hoge hoeveelheid voedingsvezels en de lage niveaus aan verzadigd vet in dit dieet de samenstelling van het darmmicrobioom en daarmee de productie van metabolieten die de darmbarrière versterken (Tosti, Bertozzi & Fontana, 2018; De Filippis et al., 2016). Er lekken hierdoor minder darmbacteriën de bloedbaan in, waardoor ontstekingen en het risico op depressie afnemen. (Madison & Kiecolt-Glaser, 2019)

H4: Discussie

Dit onderzoek heeft zich gericht op een voedingsadvies dat met de huidige kennis over het darmmicrobioom gegeven kan worden voor het verkrijgen en in stand houden van een gezondheidsondersteunend of -bevorderend darmmicrobioom. Hierbij is alleen gekeken naar gezondheidsondersteunende of -bevorderende aspecten voor het menselijke darmmicrobioom die doormiddel van de voeding kan worden beïnvloed. Er zijn in het verleden al meerdere onderzoeken gedaan naar de effecten van bepaalde soorten voeding op de werking van het darmmicrobioom. Deze waren echter niet voldoende met elkaar vergeleken om duidelijke en eenduidige voedingsadviezen te kunnen geven voor een gezond darmmicrobioom. Door middel van systematisch literatuuronderzoek is gekeken hoe een gezond darmmicrobioom eruit ziet en welke voedingsmiddelen en voedingsstoffen het darmmicrobioom op een positieve of negatieve manier beïnvloeden. Daarnaast is in beeld gebracht welke gezondheidsvoordelen behaald kunnen worden wanneer mensen hun dieet afstemmen op het darmmicrobioom.

Bij het beantwoorden van de deelvraag ‘Hoe ziet een gezond darmmicrobioom er uit?’ is naar voren gekomen dat de darmmicrobiomen van gezonde mensen op bacterieel soortniveau behoorlijk van elkaar kunnen verschillen en er dan ook niet één bacteriële samenstelling is welke een gezond darmmicrobioom representeert. Wel bleek dat het darmmicrobioom van gezondere individuen vaak een grotere microbiële diversiteit bevat. Daarnaast speelt de ontwikkeling van het darmmicrobioom vanaf jonge leeftijd een belangrijke rol, waarin een relatief stabiele samenstelling van het darmmicrobioom wordt ontwikkeld. Uit de resultaten van de deelvraag ‘Van welke voedingsmiddelen of voedingsstoffen is bekend dat zij het darmmicrobioom op een positieve manier beïnvloeden?’ komt naar voren dat moedermelk tijdens de vroege ontwikkeling van het darmmicrobioom, een mediterrane dieet en voedingsstoffen als koolhydraten, plantaardige eiwitten, en verschillende pre- en probiotica in het dieet het darmmicrobioom op een positieve manier kunnen beïnvloeden. Daarentegen komt in de deelvraag ‘Van welke voedingsmiddelen of voedingsstoffen is bekend dat zij het darmmicrobioom op een negatieve manier beïnvloeden?’ naar voren dat het darmmicrobioom op een negatieve manier kan worden beïnvloed door flesvoeding tijdens de vroege ontwikkeling van het darmmicrobioom, kunstmatige zoetstoffen, dierlijke eiwitten, overmatige vetconsumptie en een glutenvrij dieet. Uit de resultaten van de deelvraag ‘Welke gezondheidsvoordelen kunnen er behaald worden wanneer mensen hun dieet afstemmen op het darmmicrobioom?’ komt naar voren dat mensen die het dieet afstemmen op het darmmicrobioom het risico op ziektes als obesitas, hart- en vaatziekten, diabetes, inflammatory bowel disease (IBD), artritis, kanker en depressie aanzienlijk kunnen verkleinen.

Alle resultaten zijn afkomstig van wetenschappelijke literatuur die tijdens het systematische literatuuronderzoek naar voren zijn gekomen. Hiervoor is gebruik gemaakt van databanken die uitsluitend wetenschappelijke literatuur bevatten, wat het onderzoek erg betrouwbaar maakt. Daarnaast heeft ook het gebruik van de kwaliteitsbeoordeling van de gevonden literatuur met verschillende checklists voor kwalitatief, kwantitatief onderzoek en

kwantitatief observationeel onderzoek de resultaten van het onderzoek betrouwbaarder gemaakt.

Door gebruik te maken van de vooraf vastgestelde zoektermen en synoniemen hiervan en deze met elkaar te combineren was er een breed zoekbereik. Dit had als voordeel dat er heel veel literatuur over het onderwerp gevonden werd. Echter kon het brede zoekbereik in sommige gevallen het vinden van aanvullende informatie over specifieke voedingsstoffen of gezondheidsvoor- of nadelen in relatie met het darmmicrobioom ook belemmeren. Door gebruik te maken van de vooraf vastgestelde inclusiecriteria kwam alleen de literatuur voor het beantwoorden van de deelvragen in het rapport, waardoor de resultaten niet te uitgebreid werden. Er zijn tot nu toe veel meer onderzoeken naar het dierlijke darmmicrobioom gedaan dan naar het menselijke darmmicrobioom. In sommige gevallen wordt verwacht dat de resultaten uit deze dierlijke onderzoeken ook voor het menselijke darmmicrobioom gelden. Echter zijn deze resultaten nog niet bij mensen onderzocht, waardoor onderzoeken in de toekomst hier verder uitsluitsel over moeten geven. Om die reden zijn alleen onderzoeken gericht op het menselijke darmmicrobioom in deze literatuurstudie meegenomen.

Omdat er pas sinds de laatste twee decennia vanuit de wetenschap veel interesse is ontstaan in het darmmicrobioom is er weinig tot geen wetenschappelijke literatuur van voor het jaar 2000 over dit onderwerp te vinden is. Dit was een van de redenen om alleen literatuur uit de 21e eeuw mee te nemen in het onderzoek. Dat de gevonden literatuur nog vrij recent is maakt de uitkomsten betrouwbaarder. Echter zorgt het feit dat de onderzoeksinteresse voor het darmmicrobioom en bacteriën met een gezondheidsondersteunend of -bevorderend effect pas sinds de laatste jaren flink is toegenomen er ook voor dat er nog veel onbekend is over het darmmicrobioom. Er was hierdoor in sommige gevallen minder informatie over de effecten van verschillende voedingsstoffen op het menselijke darmmicrobioom beschikbaar dan van te voren verwacht was.

Met de huidige informatie over het menselijk darmmicrobioom kan worden geadviseerd pasgeborenen te voeden met moedermelk in plaats van flesvoeding. Daarnaast kan geadviseerd worden een mediterrane dieet te volgen, waarbij dierlijke eiwitten en overmatige vetconsumptie worden vermeden. Het mediterrane dieet bevat namelijk veel voedingsstoffen als koolhydraten, plantaardige eiwitten en voedingsmiddelen met prebiotica. Daarnaast bevat het dieet weinig kunstmatige zoetstoffen. Ook het kiezen voor producten verrijkt met probiotica is op basis van de resultaten uit dit rapport aan te raden. Het is hierbij van belang om in het achterhoofd te houden dat de samenstelling van geen enkel darmmicrobioom exact het zelfde is. Waardoor het mogelijk is dat sommige microbiomen anders of niet reageren op veranderingen van pro- of prebiotica in het dieet. (Duncan & Flint, 2013)

H5: Conclusie en aanbevelingen

5.1 Conclusie

In dit rapport zijn meerdere onderzoeken naar de effecten van bepaalde soorten voeding op de werking van het darmmicrobioom met elkaar vergeleken om tot een duidelijk en eenduidig voedingsadvies te komen voor een gezond darmmicrobioom. Uit het onderzoek blijkt dat het darmmicrobioom uit slechts acht verschillende bacteriestammen bestaat, waarvan 90% van de aanwezige bacteriesoorten behoren tot de bacteriestammen van Firmicutes en Bacteroidetes. Het darmmicrobioom van gezonde mensen kan echter op soortniveau behoorlijk van elkaar verschillen. Waarbij naar voren komt dat het darmmicrobioom van gezondere individuen vaak een grotere microbiële diversiteit bevat. Moedermelk tijdens de vroege ontwikkeling van het darmmicrobioom, een mediterrane dieet en voedingsstoffen als koolhydraten, plantaardige eiwitten, en verschillende pre- en probiotica in het dieet kunnen het darmmicrobioom op een positieve manier beïnvloeden. Tegelijkertijd kan het darmmicrobioom op een negatieve manier worden beïnvloed door flesvoeding tijdens de vroege ontwikkeling van het darmmicrobioom, kunstmatige zoetstoffen, dierlijke eiwitten, overmatige vetconsumptie en een glutenvrij dieet. Wanneer mensen het dieet afstemming op het darmmicrobioom kan het risico op ziektes als obesitas, hart- en vaatziekten, diabetes, inflammatory bowel disease (IBD), artritis, kanker en depressie aanzienlijk afnemen.

Met de huidige kennis over het darmmicrobioom kan geconcludeerd worden dat consumptie van moedermelk tijdens de vroege ontwikkeling van het darmmicrobioom, een mediterrane dieet en voedingsstoffen als koolhydraten, plantaardige eiwitten, en verschillende pre- en probiotica bijdragen aan het verkrijgen en in standhouden van een gezondheidsondersteunend of -bevorderend darmmicrobioom. Waarbij kunstmatige zoetstoffen, dierlijke eiwitten, overmatige vetconsumptie en een glutenvrij dieet vermeden worden. Deze resultaten kunnen relevant zijn voor een eventuele herziening van het huidige advies voor de dagelijkse voedingsinname en voorlichting over het belang van een gezond darmmicrobioom.

5.2 Aanbevelingen

Aan de hand van de resultaten uit dit onderzoek kan voor het verkrijgen en in stand houden van een gezondheidsondersteunend of –bevorderend darmmicrobioom worden geadviseerd een mediterrane dieet te volgen, waarbij dierlijke eiwitten en overmatige vetconsumptie worden vermeden en te kiezen voor producten verrijkt met probiotica. Hierbij is het aan te raden pasgeborenen te voeden met moedermelk in plaats van flesvoeding.

Belangrijk om mee te wegen in dit onderzoek is dat er pas sinds de laatste twee decennia onderzoeksinteresse is ontstaan in het darmmicrobioom, waardoor er nog een hoop onbekend is over het menselijke darmmicrobioom. Verwacht wordt dat er in de toekomst

nog veel meer onderzoek naar het menselijk darmmicrobioom wordt gedaan. Hierbij zal onderzocht moeten worden of positieve resultaten die tot nu toe bij verschillende dierproeven naar voren kwamen ook gelden voor het menselijk darmmicrobioom. Het is dan ook belangrijk om deze onderzoeken goed in de gaten te blijven houden. Wanneer er mogelijk meer bekend is over andere voedingsmiddelen en voedingsstoffen die het darmmicrobioom beïnvloeden zal het huidige advies uit dit onderzoek eventueel aangevuld kunnen worden.

Literatuur

- Agans, R., Rigsbee, L., Kenche, H., Michail, S., Khamis, H.J., & Paliy, O. (2011). Distal gut microbiota of adolescent children is different from that of adults. *FEMS Microbiology Ecology*, 77(2), 404–412. Doi: 10.1111/j.1574-6941.2011.01120.x
- Antharam, V.C., McEwen, D.C., Garrett, T.J., Dossey, A.T., Li, E.C., Kozlov, A.N., ... Wang, G.P. (2016). An Integrated Metabolomic and Microbiome Analysis Identified Specific Gut Microbiota Associated with Fecal Cholesterol and Coprostanol in *Clostridium difficile* Infection. *PLOS ONE*, 11(2), e0148824. Doi: 10.1371/journal.pone.0148824
- Bäckhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., ... Wang, J. (2015). Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host & Microbe*, 17(5), 690–703. Doi: 10.1016/j.chom.2015.04.004
- Bailey, M.A., & Holscher, H.D. (2018). Microbiome-Mediated Effects of the Mediterranean Diet on Inflammation. *Advances in Nutrition*, 9(3), 193–206. Doi:10.1093/advances/nmy013
- Bhattacharya, T., Ghosh, T.S., Mande, S.S. (2015). Global Profiling of Carbohydrate Active Enzymes in Human Gut Microbiome. *PLOS ONE*, 10(11), e0142038. Doi: 10.1371/journal.pone.0142038
- Biasucci, G., Rubini, M., Riboni, S., Morelli, L., Bessi, E., & Retetangos C. (2010) Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Human Development*, 86(1), 13-15. Doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.01.004
- Bik, E.M. (2016). Vrienden voor het leven: microbiota van de mens. *Nederlands tijdschrift voor Medische Microbiologie*, 4, 159-163.
- Bonder, M.J., Tigchelaar, E.F., Cai, X., Trynka, G., Cenit, M.C., Hrdlickova, B., ... Zhernakova, A. (2016). The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. *Genome Medicine*, 8(1), 45. Doi:10.1186/s13073-016-0295-y
- Brinkworth, G.D., Noakes, M., Clifton P.M., & Bird, A.R. (2009). Comparative effects of very low-carbohydrate, high-fat and high-carbohydrate, low-fat weight-loss diets on bowel habit and faecal short-chain fatty acids and bacterial populations. *101(1028)*, 1493-1502. Doi: 10.1017/S0007114508094658
- Campbell, N.A., Reece, J.B., Urry, L., Cain, M.L., Wasserman, S.A., Minorsky, P.V., & Jackson, R.B. (2015). *Biology: A Global Approach*. Harlow, Essex: Pearson Education Limited.
- Candela, M., Maccaferri, S., Turrone, S., Carnevali, P., & Brigidi, P. (2010). Functional intestinal microbiome, new frontiers in prebiotic design. *International Journal of Food Microbiology*, 140(2–3), 93-101. Doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2010.04.017

Chabé, M., Lokmer, A., & Ségurel, L. (2017). Gut Protozoa: Friends or Foes of the Human Gut Microbiota? *Trends in Parasitology*, 33(12), 925-934. Doi: 10.1016/j.pt.2017.08.005

Cho, I., & Blaser, M.J. (2012). The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics*, 13, 260–270. Doi: 10.1038/nrg3182

Claesson, M.J., Jeffery, I.B., Conde, S., Power, S.E., O'Connor, E.M., Cusack, S., ... O'Toole, P.W. (2012). Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*, 488, 178–184. Doi: 10.1038/nature11319

David, L.A., Maurice, C.F., Carmody, R.N., Gootenberg, D.B., Button, J.E., Wolfe, B.E., ... Turnbaugh P.J. (2013). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505, 559-563. Doi: 10.1038/nature12820

De Filippis, F., Pellegrini, N., Vannini, L., Jeffery, I.B., La Stora, A., Laghi, L., ... Ercolini, D. (2016). High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut microbiota*, 65, 1812-1821. Doi: 10.1136/gutjnl-2015-309957

De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J.B., Massart, S., ... Lionetti, P. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(33), 14691–14696. Doi: 10.1073/pnas.1005963107

Di Luccia, B., Mazzoli, A., Cancelliere, R., Crescenzo, R., Ferrandino, I., Monaco, A., ... Baccigalupi, L. (2018). *Lactobacillus gasseri* SF1183 protects the intestinal epithelium and prevents colitis symptoms in vivo. *Journal of Functional Foods*, 42, 195-202. Doi: 10.1016/j.jff.2017.12.049

Ding, R.X., Goh, W.R., Wu, R.N., Yue, X.Q., Luo, X., Khine, W.W.T., ... Lee, Y.K. (2019). Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease. *Journal of Food and Drug Analysis*, 27(3), 623-631. Doi: 10.1016/j.jfda.2018.12.012

Dominguez-Bello, M.G., Costello, E.K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(26), 11971-5. Doi: 10.1073/pnas.1002601107.

Dreyer, J.L., & Liebl, A.L. (2018). Early colonization of the gut microbiome and its relationship with obesity. *Human Microbiome Journal*, 10, 1-5. Doi: 10.1016/j.humic.2018.08.002

Duncan, S.H., & Flint, H.J. (2013). Probiotics and prebiotics and health in ageing populations. *Maturitas*, 75(1), 44-50. Doi: 10.1016/j.maturitas.2013.02.004

- Eid, N., Enani, S., Walton, G., Corona, G., Costabile, A., Gibson, G., ... Spencer, J.P.E. (2014). The impact of date palm fruits and their component polyphenols, on gut microbial ecology, bacterial metabolites and colon cancer cell proliferation. *Journal of Nutritional Science*, 8 (3), e46. Doi: 10.1017/jns.2014.16
- Flint, H.J., Scott, K.P., Duncan, S.H., Louis, P., & Forano, E. (2012). Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes*, 3(4), 289-306. Doi: 10.4161/gmic.19897
- Foster, J.A., & McVey Neufeld, K.A. (2013). Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*, 36(5), 305-312. Doi: 10.1016/j.tins.2013.01.005
- Fu, J., Bonder, M.J., Cenit, M.C., Tigchelaar, E.F., Maatman, A., Dekens, J.A.M., ... Zhernakova, A. (2015). The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids. *Circulation Research*, 117, 817-824. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306807
- Golombos, D.M., Ayangbesan, A., O'Malley, P., Lewicki, P., Barlow, L., Barbieri, C.E., ... Scherr, D.S. (2018). The Role of Gut Microbiome in the Pathogenesis of Prostate Cancer: A Prospective, Pilot Study. *Urology*, 111, 122-128. Doi: 10.1016/j.urology.2017.08.039
- Gopalakrishnan, V., Spencer, C.N., Nezi, L., Reuben, A., Andrews, M.C., Karpinets, T.V., ... Wargo, J.A. (2018). Gut microbiome modulates response to anti–PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*, 359(6371), 97-103. Doi: 10.1126/science.aan4236
- Hall, A.B., Yassour, M., Sauk, J., Garner, A., Jiang, X., Arthur, T., ... Huttenhower, C. (2017). A novel *Ruminococcus gnavus* clade enriched in inflammatory bowel disease patients. *Genome Medicine*, 9(1), 103. Doi: 10.1186/s13073-017-0490-5
- Hollister, E.B., Gao, C., & Versalovic, J. (2014). Compositional and Functional Features of the Gastrointestinal Microbiome and Their Effects on Human Health. *Gastroenterology*, 146(6), 1449-1458. Doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.052
- Hsieh, Y.Y., Tung, S.Y., Pan, H.Y., Yen, C.W., Xu, H.W., Lin, Y.J., ... Li, C. (2018). Increased Abundance of *Clostridium* and *Fusobacterium* in Gastric Microbiota of Patients with Gastric Cancer in Taiwan. *Scientific Reports*, 8(1), 158. Doi: 10.1038/s41598-017-18596-0
- Ihekweazu, F.D., & Versalovic, J. (2018). Development of the Pediatric Gut Microbiome: Impact on Health and Disease. *The American Journal of the Medical Sciences*, 356(5), 413-423. Doi: 10.1016/j.amjms.2018.08.005
- Jantchou, P., Morois, S., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M.C., & Carbonnel, F. (2010). Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *The American Journal of Gastroenterology*, 105(10), 2195-201. Doi: 10.1038/ajg.2010.192.

- Jose, P.A., & Raj, D. (2015). Gut microbiota in hypertension. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 24(5), 403-9. Doi: 10.1097/MNH.0000000000000149.
- Kao, C.C., Cope, J.L., Hsu, J.W., Dwarkanath, P., Karnes, J.M., Luna, R.A., ... Jahoor, F. (2016). The Microbiome, Intestinal Function, and Arginine Metabolism of Healthy Indian Women Are Different from Those of American and Jamaican Women. *The Journal of Nutrition*, 146(4), 706-713. Doi: 10.3945/jn.115.227579
- Jeffery I.B., & O'Toole P.W. (2013). Diet-microbiota interactions and their implications for healthy living. *Nutrients*, 5(1), 234-52. Doi: 10.3390/nu5010234.
- Koenig, J.E., Spor, A., Scalfone, N., Fricker, A.D., Stombaugh, J., Knight, R., ... Ley, R.E. (2011). Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(1), 4578-4585. Doi: 10.1073/pnas.1000081107
- Kundu, P., Blacher, E., Elinav, E., & Pettersson, S. (2017). Our Gut Microbiome: The Evolving Inner Self. *Cell*, 171(7), 1481-1493. Doi: 10.1016/j.cell.2017.11.024
- LeBlanc J.G., Milani, C., de Giori G.S., Sesma, F., van Sinderen, D., & Ventura, M. (2013). Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Current Opinion in Biotechnology*, 24(2), 160-168. Doi: 10.1016/j.copbio.2012.08.005
- Le Chatelier, E., Nielsen, T., Qin, J., Prifti, E., Hildebrand, F., Falony, G., ... Pedersen, O. (2013). Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, 500, 541-546. Doi: 10.1038/nature12506
- Lee, Y.K., & Mazmanian S.K. (2011). Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science*, 330(6012), 1768–1773. Doi: 10.1126/science.1195568
- Ley, R.E. (2010). Obesity and the human microbiome. *Current Opinion in Gastroenterology*, 26(1), 5–11. Doi: 10.1097/MOG.0b013e328333d751
- Lopez-Legarrea, P., Fuller, N.R., Zulet, M.A., Martinez, J.A., Caterson, I.D. (2014). The influence of Mediterranean, carbohydrate and high protein diets on gut microbiota composition in the treatment of obesity and associated inflammatory state. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 23(3), 360-8. Doi: 10.6133/apjcn.2014.23.3.16
- Madison, A., & Kiecolt-Glaser, J.K. (2019). Stress, depression, diet, and the gut microbiota: human–bacteria interactions at the core of psychoneuroimmunology and nutrition. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 28, 105-110. Doi: 10.1016/j.cobeha.2019.01.011

Maeda, Y. & Takeda, K. (2017). Role of Gut Microbiota in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Clinical Medicine*, 6(6), 60. Doi: 10.3390/jcm6060060

Malham, M., Lilje, B., Houen, G., Winther, K., Andersen, P.S., & Jakobsen, C. (2019). The microbiome reflects diagnosis and predicts disease severity in paediatric onset inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 54(8), 969-975. Doi: 10.1080/00365521.2019.1644368

Mangiola, F., Ianiro, G., Franceschi, F., Fagiuoli, S., Gasbarrini, G., & Gasbarrini, A. (2016). Gut microbiota in autism and mood disorders. *World Journal of Gastroenterology*, 22(1), 361–368. Doi: 10.3748/wjg.v22.i1.361

Matthys, C., & Morren, K. (2015). Hoe voeding onze darmmicrobiota en zijn werking beïnvloedt. *Tijdschrift voor Geneeskunde*, 71, nr. 20, 2015 1353. Doi: 10.2143/TVG.71.20.2001977

Matson, V., Fessler, J., Bao, R., Chongsuwat, T., Zha, Y., Alegre, M.L., ... Gajewski, T.F. (2018). The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*, 359(6371), 104-108. Doi: 10.1126/science.aao3290

Mehta, R.S., Nishihara, R., Cao, Y., Song, M., Mima, K., Qian, Z.R., ... Ogino, S. (2017). Association of Dietary Patterns With Risk of Colorectal Cancer Subtypes Classified by *Fusobacterium nucleatum* in Tumor Tissue. *JAMA Oncology*, 3(7), 921-927. Doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6374.

Mohammed, A.T., Khattab, M., Ahmed, A.M., Turk, T., Sakr, N., Khalil A.M., ... Huy, N.T. (2017). The therapeutic effect of probiotics on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Clinical Rheumatology*, 36(12), 2697-2707. Doi: 10.1007/s10067-017-3814-3

Navab-Moghadam, F., Sedighi, M., Khamseh, M.E., Alaei-Shahmiri, F., Talebi, M., Razavi, S., & Amirmozafari, N. (2017). The association of type II diabetes with gut microbiota composition. *Microbial Pathogenesis*, 110, 630-636. Doi: 10.1016/j.micpath.2017.07.034

Omenetti, S., & Pizarro, T.T. (2015). The Treg/Th17 Axis: A Dynamic Balance Regulated by the Gut Microbiome. *Frontiers in Immunology*, 6, 639. Doi: 10.3389/fimmu.2015.00639

Pandey, K.R., Naik, S.R., & Vakil, B.V. (2015). Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *Journal of Food Science and Technology*, 52, 7577. Doi: 10.1007/s13197-015-1921-1

Palmer, C., Bik, E.M., DiGiulio, D.B., Relman, D.A., & Brown P.O. (2007). Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. *PLOS Biology*, 5(7). Doi: 10.1371/journal.pbio.0050177

Perez-Muñoz, M.E., Arrieta, M.C., Ramer-Tait, A.E., & Walter, J. (2017). A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*, 5(48), 1-19.
Doi: 10.1186/s40168-017-0268-4

Peterson, D.A., Frank, D.N., Pace, N.R., & Gordon, J.I. (2008). Metagenomic Approaches for Defining the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *Cell Host & Microbe*, 3(6), 417-427. Doi: 10.1016/j.chom.2008.05.001

Reis, D.J., Ilardi, S.S., & Punt, S.E.W. (2018). The anxiolytic effect of probiotics: A systematic review and meta-analysis of the clinical and preclinical literature. *PLOS ONE*, 13(6),
Doi: 10.1371/journal.pone.0199041

Richard, M.L., Lamas, B., Liguori, G., Hoffmann, T.W., & Sokol, H. (2015). Gut Fungal Microbiota: The Yin and Yang of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(3), 656–665. Doi: 10.1097/MIB.0000000000000261

Rijkers, G.T. (2011). Probiotica, gezondheidsbevorderend voor moeder en kind. *Tijdschrift voor Verloskundigen*, 36, 28-31.

Ringel-Kulka, T., Cheng, J., Ringel, Y., Salojärvi, J., Carroll, I., Palva, A., ... Satokari, R. (2013). Intestinal Microbiota in Healthy U.S. Young Children and Adults—A High Throughput Microarray Analysis. *PLOS ONE*, 8(5). Doi: 10.1371/journal.pone.0064315

Roelandt P., Van Hootegem, A., Tejpar, S., Prenen, H., & Van Cutsem, E. (2016). Rol van voeding bij het ontstaan van (darm)kanker. *Tijdschrift voor Geneeskunde*, 72(1), 51-56.
Doi: 10.2143/TVG.72.01.2002033

Russell, W.R., Hoyle, L., Flint, H.J., & Dumas, M.E. (2013). Colonic bacterial metabolites and human health. *Current Opinion in Microbiology*, 16(3), 246-254.
Doi: 10.1016/j.mib.2013.07.002

Round, J.L., & Mazmanian, S.K. (2009). The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 9, 313–323.
Doi: 10.1038/nri2515

Salzberger, B., & Rauscher, C. (2015). The microbiome of the gut in critically ill patients. *Med Klin Intensivmed Notfallmed*, 110(7), 521-5. Doi: 10.1007/s00063-015-0078-z

Sanz, Y. (2010). Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult humans. *Gut Microbes*, 1(3), 135-7. Doi: 10.4161/gmic.1.3.11868.

Scott, K.P., Gratz, S.W., Sheridan, P.O., Flint H.J., & Duncan, S.H. (2013). The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacological Research*, 69(1), 52-60.
Doi: 10.1016/j.phrs.2012.10.020

Sedighi, M., Razavi, S., Navab-Moghadam, F., Khamseh, M.E., Alaei-Shahmiri, F., Mehrtash, A., & Amirmozafari, N. (2017). Comparison of gut microbiota in adult patients with type 2 diabetes and healthy individuals. *Microbial Pathogenesis*, 111, 362-369.
Doi: 10.1016/j.micpath.2017.08.038

Singh, R.K., Chang, H., Yan, D., Lee, K.M., Ucmak, D., Wong, K., ... Liao, W. (2017). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine* 15(1), 73. Doi: 10.1186/s12967-017-1175-y

Snyder, A., Pamer, E., & Wolchok, J. (2015). Could microbial therapy boost cancer immunotherapy? *Science*, 350(6264), 1031-1032. Doi: 10.1126/science.aad7706

Spencer, L., Ritchie, J., Lewis, J., & Dillon, L. (2003). *Quality in Qualitative Evaluation: A framework for assessing research evidence*. Londen, Engeland: Cabinet Office.

Stichting Biowetenschappen en Maatschappij (2016). *Ons microbiom* (4^e ed. 2016). Den Haag, Nederland: Stichting Biowetenschappen en Maatschappij.

Stichting Darmgezondheid (z.d.). Darmbacteriën. Geraadpleegd op 14 juni 2019, <https://www.darmgezondheid.nl/darmgezondheid/darmflora/darmbacterien/>

Thomas, B.H., Ciliska, D., Dobbins, M., & Micucci, S. (2004). A process for systematically reviewing the literature: Providing the research evidence for public health nursing interventions. *Worldviews on Evidence Based Nursing*, 1(3), 176-184.
Doi: 10.1111/j.1524-475X.2004.04006.x

Tang, W.H.W., & Hazen, S.H. (2014). The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *Journal of Clinical Investigation*, 124(10), 4204-11.
Doi: 10.1172/JCI72331

Tosti, V., Bertozzi, B., Fontana, F. (2018). Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *The Journals of Gerontology: Series A*, 73(3), 318–326. Doi:10.1093/gerona/glx227

Turnbaugh, P.J., Ley, R.E., Mahowald, M.A., Magrini, V., Mardis, E.R., & Gordon, J.I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature International journal of science*, 444, 1027–1031. Doi: 10.1038/nature05414

Voedingscentrum (2019). *Microbiom*. Geraadpleegd op 12 juni 2019, <https://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/microbiom.aspx>

Von Elm, E., Altman, D.G., Egger, M., Pocock, J.P., Gøtzsche, P.C., Vandenbroucke, J.P., & Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *Epidemiology*, 18(16), 800-804. Doi: 10.1136/bmj.39335.541782.AD

Vrieze, A., Kootte, R.S., Nieuwdorp, M., & Holleman, F. (2012). Diabetes en darmflora. Een nieuw aangrijpingspunt voor metabole controle? *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie*, 4, 153-156.

Wallace, C.J.K., & Milev, R. (2017). The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Annals General Psychiatry*, 16(14), 1-10.
Doi: 10.1186/s12991-017-0138-2

Walton, G.E., Lu, C., Trogh, I., Arnaut, F., & Gibson, G.R. (2012). A randomised, double-blind, placebo controlled cross-over study to determine the gastrointestinal effects of consumption of arabinoxylan-oligosaccharides enriched bread in healthy volunteers. *Nutrition Journal*, 11(1), 36. Doi:10.1186/1475-2891-11-36

Wang, J.Z., Du, W.T., Xu, J.L., Cheng, S.Z., & Liu, Z.J. (2017). Gut microbiome-based medical methodologies for early-stage disease prevention. *Microbial Pathogenesis*, 105, 122-130.
Doi: 10.1016/j.micpath.2017.02.024

Wong, S.H., Kwong, T.N.Y., Wu, C.Y., & Yu, J. (2019). Clinical applications of gut microbiota in cancer biology. *Seminars in Cancer Biology*, 55, 28-36.
Doi: 10.1016/j.semcancer.2018.05.003

Xu, J., Mahowald, M.A., Ley, R.E., Lozupone, C.A., Hamady, M., Martens, E.C., ... Gordon, J.I. (2007). Evolution of Symbiotic Bacteria in the Distal Human Intestine. *PLOS Biology*, 5(7),156.
Doi: 10.1371/journal.pbio.0050156

Zoetendal, E.G., Rajilić-Stojanović, M., & de Vos, W.M. (2008). High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut*, 57, 1605-1615.
Doi: 10.1136/gut.2007.133603

Bijlagen

Bijlage I: Kwaliteitscriteria voor kwalitatief onderzoek

Framework for Assessing Qualitative Evaluations (Spencer et al., 2003)

	a) Appraisal questions	b) Quality indicators (possible features for consideration)	c) Notes on study being appraised
1 FINDINGS	How credible are the findings?	Findings/conclusions are supported by data/study evidence (<i>i.e. the reader can see how the researcher arrived at his/her conclusions; the 'building blocks' of analysis and interpretation are evident</i>) Findings/conclusions 'make sense'/have a coherent logic Findings/conclusions are resonant with other knowledge and experience (<i>this might include peer or member review</i>) Use of corroborating evidence to support or refine findings (<i>i.e. other data sources have been used to examine phenomena; other research evidence has been evaluated: see also Q14</i>)	
2 FINDINGS	How has knowledge/understanding been extended by the research?	Literature review (where appropriate) summarising knowledge to date/key issues raised by previous research Aims and design of study set in the context of existing knowledge/understanding; identifies new areas for investigation (<i>for example, in relation to policy/practice/substantive theory</i>) Credible/clear discussion of how findings have contributed to knowledge and understanding (<i>e.g. of the policy, programme or theory being reviewed</i>); might be applied to new policy developments, practice or theory Findings presented or conceptualised in a way that offers new insights/alternative ways of thinking Discussion of limitations of evidence and what remains unknown/unclear or what further information/research is needed	

	a) Appraisal questions	b) Quality indicators (possible features for consideration)	c) Notes on study being appraised
3 FINDINGS	How well does the evaluation address its original aims and purpose?	Clear statement of study aims and objectives; reasons for any changes in objectives Findings clearly linked to the purposes of the study – and to the initiative or policy being studied Summary or conclusions directed towards aims of study Discussion of limitations of study in meeting aims (<i>e.g. are there limitations because of restricted access to study settings or participants, gaps in the sample coverage, missed or unresolved areas of questioning; incomplete analysis; time constraints?</i>)	
4 FINDINGS	Scope for drawing wider inference – how well is this explained?	Discussion of what can be generalised to wider population from which sample is drawn/case selection has been made Detailed description of the contexts in which the study was conducted to allow applicability to other settings/contextual generalities to be assessed Discussion of how hypotheses/propositions/findings may relate to wider theory; consideration of rival explanations Evidence supplied to support claims for wider inference (<i>either from study or from corroborating sources</i>) Discussion of limitations on drawing wider inference (<i>e.g. re-examination of sample and any missing constituencies; analysis of restrictions of study settings for drawing wider inference</i>)	
5 FINDINGS	How clear is the basis of evaluative appraisal?	Discussion of how assessments of effectiveness/evaluative judgements have been reached (<i>i.e. whose judgements are they and on what basis have they been reached?</i>) Description of any formalised appraisal criteria used, when generated and how and by whom they have been applied Discussion of the nature and source of any divergence in evaluative appraisals Discussion of any unintended consequences of intervention, their impact and why they arose	

	a) Appraisal questions	b) Quality indicators (possible features for consideration)	c) Notes on study being appraised
6	How defensible is the research design?	Discussion of how overall research strategy was designed to meet aims of study Discussion of rationale for study design Convincing argument for different features of research design (<i>e.g. reasons given for different components or stages of research; purpose of particular methods or data sources, multiple methods, time frames etc.</i>) Use of different features of design/data sources evident in findings presented Discussion of limitations of research design and their implications for the study evidence	
7	How well defended is the sample design/target selection of cases/documents?	Description of study locations/areas and how and why chosen Description of population of interest and how sample selection relates to it (<i>e.g. typical, extreme case, diverse constituencies etc.</i>) Rationale for basis of selection of target sample/settings/documents (<i>e.g. characteristics/features of target sample/settings/documents, basis for inclusions and exclusions, discussion of sample size/number of cases/setting selected etc.</i>) Discussion of how sample/selections allowed required comparisons to be made	
8	Sample composition/case inclusion – how well is the eventual coverage described?	Detailed profile of achieved sample/case coverage Maximising inclusion (<i>e.g. language matching or translation; specialised recruitment; organised transport for group attendance</i>) Discussion of any missing coverage in achieved samples/cases and implications for study evidence (<i>e.g. through comparison of target and achieved samples, comparison with population etc.</i>) Documentation of reasons for non-participation among sample approached/non-inclusion of selected cases/documents Discussion of access and methods of approach and how these might have affected participation/coverage	

	a) Appraisal questions	b) Quality indicators (possible features for consideration)	c) Notes on study being appraised
9 DATA COLLECTION	How well was the data collection carried out?	Discussion of: • who conducted data collection • procedures/documents used for collection/recording • checks on origin/status/authorship of documents Audio or video recording of interviews/discussions/conversations (if not recorded, were justifiable reasons given?) Description of conventions for taking fieldnotes (e.g. to identify what form of observations were required/to distinguish description from researcher commentary/analysis) Discussion of how fieldwork methods or settings may have influenced data collected Demonstration, through portrayal and use of data, that depth, detail and richness were achieved in collection	
10 ANALYSIS	How well has the approach to and formulation of the analysis been conveyed?	Description of form of original data (e.g. use of verbatim transcripts, observation or interview notes, documents, etc.) Clear rationale for choice of data management method/tool/package Evidence of how <u>descriptive</u> analytic categories, classes, labels etc. have been generated and used (i.e. either through explicit discussion or portrayal in the commentary) Discussion, with examples, of how any <u>constructed</u> analytic concepts/typologies etc. have been devised and applied	
11 ANALYSIS	Contexts of data sources – how well are they retained and portrayed?	Description of background or historical developments and social/organisational characteristics of study sites or settings Participants' perspectives/observations placed in personal context (e.g. use of case studies/vignettes/individual profiles, textual extracts annotated with details of contributors) Explanation of origins/history of written documents Use of data management methods that preserve context (i.e. facilitate within case description and analysis)	

	a) Appraisal questions	b) Quality indicators (possible features for consideration)	c) Notes on study being appraised
12 ANALYSIS	How well has diversity of perspective and content been explored?	Discussion of contribution of sample design/case selection in generating diversity Description and illumination of diversity/multiple perspectives/alternative positions in the evidence displayed Evidence of attention to negative cases, outliers or exceptions Typologies/models of variation derived and discussed Examination of origins/influences on opposing or differing positions Identification of patterns of association/linkages with divergent positions/groups	
13 ANALYSIS	How well has detail, depth and complexity (i.e. richness) of the data been conveyed?	Use and exploration of contributors' terms, concepts and meanings Unpacking and portrayal of nuance/subtlety/intricacy within data Discussion of explicit and implicit explanations Detection of underlying factors/influences Identification and discussion of patterns of association/conceptual linkages within data Presentation of illuminating textual extracts/observations	
14 REPORTING	How clear are the links between data, interpretation and conclusions – i.e. how well can the route to any conclusions be seen?	Clear conceptual links between analytic commentary and presentations of original data (<i>i.e. commentary and cited data relate; there is an analytic context to cited data, not simply repeated description</i>) Discussion of how/why particular interpretation/significance is assigned to specific aspects of data – with illustrative extracts of original data Discussion of how explanations/theories/conclusions were derived – and how they relate to interpretations and content of original data (<i>i.e. how warranted</i>); whether alternative explanations explored Display of negative cases and how they lie outside main proposition/theory/hypothesis etc.; or how proposition etc. revised to include them	

	a) Appraisal questions	b) Quality indicators (possible features for consideration)	c) Notes on study being appraised
15 REPORTING	How clear and coherent is the reporting?	Demonstrates link to aims of study/research questions Provides a narrative/story or clearly constructed thematic account Has structure and signposting that usefully guide reader through the commentary Provides accessible information for intended target audience(s) Key messages highlighted or summarised	
16 REFLEXIVITY & NEUTRALITY	How clear are the assumptions/theoretical perspectives/values that have shaped the form and output of the evaluation?	Discussion/evidence of the main assumptions/hypotheses/theoretical ideas on which the evaluation was based and how these affected the form, coverage or output of the evaluation (<i>the assumption here is that no research is undertaken without some underlying assumptions or theoretical ideas</i>) Discussion/evidence of the ideological perspectives/values/philosophies of research team and their impact on the methodological or substantive content of the evaluation (<i>again, may not be explicitly stated</i>) Evidence of openness to new/alternative ways of viewing subject/theories/assumptions (<i>e.g. discussion of learning/concepts/constructions that have emerged from the data; refinement/restatement of hypotheses/theories in light of emergent findings; evidence that alternative claims have been examined</i>) Discussion of how error or bias may have arisen in design/data collection/analysis and how addressed, if at all Reflections on the impact of the researcher on the research process	

Quality Assessment Tool for Quantitative Studies (Thomas et al., 2004)

COMPONENT RATINGS

A) SELECTION BIAS

(Q1) Are the individuals selected to participate in the study likely to be representative of the target population?

- 1 Very likely
- 2 Somewhat likely
- 3 Not likely
- 4 Can't tell

(Q2) What percentage of selected individuals agreed to participate?

- 1 80 - 100% agreement
- 2 60 - 79% agreement
- 3 less than 60% agreement
- 4 Not applicable
- 5 Can't tell

RATE THIS SECTION	STRONG	MODERATE	WEAK
See dictionary	1	2	3

B) STUDY DESIGN

Indicate the study design

- 1 Randomized controlled trial
- 2 Controlled clinical trial
- 3 Cohort analytic (two group pre + post)
- 4 Case-control
- 5 Cohort (one group pre + post (before and after))
- 6 Interrupted time series
- 7 Other specify _____
- 8 Can't tell

Was the study described as randomized? If NO, go to Component C.

No Yes

If Yes, was the method of randomization described? (See dictionary)

No Yes

If Yes, was the method appropriate? (See dictionary)

No Yes

RATE THIS SECTION	STRONG	MODERATE	WEAK
See dictionary	1	2	3

C) CONFOUNDERS

(Q1) Were there important differences between groups prior to the intervention?

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell

The following are examples of confounders:

- 1 Race
- 2 Sex
- 3 Marital status/family
- 4 Age
- 5 SES (income or class)
- 6 Education
- 7 Health status
- 8 Pre-intervention score on outcome measure

(Q2) If yes, indicate the percentage of relevant confounders that were controlled (either in the design (e.g. stratification, matching) or analysis)?

- 1 80 – 100% (most)
- 2 60 – 79% (some)
- 3 Less than 60% (few or none)
- 4 Can't Tell

RATE THIS SECTION	STRONG	MODERATE	WEAK
See dictionary	1	2	3

D) BLINDING

(Q1) Was (were) the outcome assessor(s) aware of the intervention or exposure status of participants?

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell

(Q2) Were the study participants aware of the research question?

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell

RATE THIS SECTION	STRONG	MODERATE	WEAK
See dictionary	1	2	3

E) DATA COLLECTION METHODS

(Q1) Were data collection tools shown to be valid?

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell

(Q2) Were data collection tools shown to be reliable?

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell

RATE THIS SECTION	STRONG	MODERATE	WEAK
See dictionary	1	2	3

F) WITHDRAWALS AND DROP-OUTS

(Q1) Were withdrawals and drop-outs reported in terms of numbers and/or reasons per group?

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell
- 4 Not Applicable (i.e. one time surveys or interviews)

(Q2) Indicate the percentage of participants completing the study. (If the percentage differs by groups, record the lowest).

- 1 80 -100%
- 2 60 - 79%
- 3 less than 60%
- 4 Can't tell
- 5 Not Applicable (i.e. Retrospective case-control)

RATE THIS SECTION	STRONG	MODERATE	WEAK	
See dictionary	1	2	3	Not Applicable

G) INTERVENTION INTEGRITY

(Q1) What percentage of participants received the allocated intervention or exposure of interest?

- 1 80 -100%
- 2 60 - 79%
- 3 less than 60%
- 4 Can't tell

(Q2) Was the consistency of the intervention measured?

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell

(Q3) Is it likely that subjects received an unintended intervention (contamination or co-intervention) that may influence the results?

- 4 Yes
- 5 No
- 6 Can't tell

H) ANALYSES

(Q1) Indicate the unit of allocation (circle one)

community organization/institution practice/office individual

(Q2) Indicate the unit of analysis (circle one)

community organization/institution practice/office individual

(Q3) Are the statistical methods appropriate for the study design?

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell

(Q4) Is the analysis performed by intervention allocation status (i.e. intention to treat) rather than the actual intervention received?

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell

GLOBAL RATING

COMPONENT RATINGS

Please transcribe the information from the gray boxes on pages 1-4 onto this page. See dictionary on how to rate this section.

A	SELECTION BIAS	STRONG	MODERATE	WEAK
		1	2	3
B	STUDY DESIGN	STRONG	MODERATE	WEAK
		1	2	3
C	CONFOUNDERS	STRONG	MODERATE	WEAK
		1	2	3
D	BLINDING	STRONG	MODERATE	WEAK
		1	2	3
E	DATA COLLECTION METHOD	STRONG	MODERATE	WEAK
		1	2	3
F	WITHDRAWALS AND DROPOUTS	STRONG	MODERATE	WEAK
		1	2	3
				Not Applicable

GLOBAL RATING FOR THIS PAPER (circle one):

- | | | |
|---|----------|----------------------------|
| 1 | STRONG | (no WEAK ratings) |
| 2 | MODERATE | (one WEAK rating) |
| 3 | WEAK | (two or more WEAK ratings) |

With both reviewers discussing the ratings:

Is there a discrepancy between the two reviewers with respect to the component (A-F) ratings?

No Yes

If yes, indicate the reason for the discrepancy

- | | |
|---|---|
| 1 | Oversight |
| 2 | Differences in interpretation of criteria |
| 3 | Differences in interpretation of study |

Final decision of both reviewers (circle one):

- | | |
|---|----------|
| 1 | STRONG |
| 2 | MODERATE |
| 3 | WEAK |

The STROBE statement (Von Elm et al., 2007)

	Item No	Recommendation
Title and abstract		
	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract. (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found.
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported.
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses.
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper.
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection.
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> ? Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> ? Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross sectional study</i> ? Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants.
		(b) <i>Cohort study</i> ? For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> ? For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case.
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable.
Data sources/measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group.

	Item No	Recommendation
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias.
Study size	10	Explain how the study size was arrived at.
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why.
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding.
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions.
		(c) Explain how missing data were addressed.
		(d) <i>Cohort study</i> ? If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> ?If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross sectional study</i> ?If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy.
		(e) Describe any sensitivity analyses.
Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study? eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed.
		(b) Give reasons for non-participation at each stage.
		(c) Consider use of a flow diagram.
Descriptive data	14*	(a)Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders.
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest.
		(c) <i>Cohort study</i> ? Summarise follow-up time (eg average and total amount).
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> ? Report numbers of outcome events or summary measures over time.
		<i>Case-control study</i> ? Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure.
		<i>Cross sectional study</i> ? Report numbers of outcome events or summary measures.

	Item No	Recommendation
Main results	16	(a) Report the numbers of individuals at each stage of the study? eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed.
		(b) Give reasons for non-participation at each stage.
		(c) Consider use of a flow diagram.
Other analyses	17	Report other analyses done? eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses.
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives.
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias.
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence.
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results.
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based.