

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2014 - 2015

**De impact van het humane gastro-intestinale metabolisme op  
darmziekten in relatie tot de voeding**

door

Lieselotte VAN BOCKSTAL

Promotoren: Dr. Julie Vanden Bussche  
Prof. dr. Lynn Vanhaecke

Literatuurstudie in het kader  
van de Masterproef

© 2015 *Lieselotte Van Bockstal*



*Universiteit Gent, haar werknemers of studenten bieden geen enkele garantie met betrekking tot de juistheid of volledigheid van de gegevens vervat in deze masterproef, noch dat de inhoud van deze masterproef geen inbreuk uitmaakt op of aanleiding kan geven tot inbreuken op de rechten van derden.*

*Universiteit Gent, haar werknemers of studenten aanvaarden geen aansprakelijkheid of verantwoordelijkheid voor enig gebruik dat door iemand anders wordt gemaakt van de inhoud van de masterproef, noch voor enig vertrouwen dat wordt gesteld in een advies of informatie vervat in de masterproef.*

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2014 - 2015

**De impact van het humane gastro-intestinale metabolisme op  
darmziekten in relatie tot de voeding**

door

Lieselotte VAN BOCKSTAL

Promotoren: Dr. Julie Vanden Bussche  
Prof. dr. Lynn Vanhaecke

Literatuurstudie in het kader  
van de Masterproef

© 2015 *Lieselotte Van Bockstal*

## Voorwoord

'Het voorlaatste jaar van de opleiding diergeneeskunde is het zwaarste' is een uitspraak die ik heel mijn studentenleven aan de faculteit heb mogen aanhoren en ik zal het niet ontkennen. Toch ben ik vol goede moed en enthousiasme aan dit jaar en deze masterproef begonnen. Ik was reeds geïnteresseerd in de verschillende aspecten van de voeding en de impact ervan op de (darm)gezondheid van de mens, daarom ben ik dan ook zeer blij dat de mogelijkheid bestond om zelf een onderwerp in te dienen. Om deze literatuurstudie tot een goed einde te brengen, heb ik van verschillende personen hulp gekregen.

Om te beginnen wil ik mijn hoofdpromotor Dr. Julie Vanden Bussche uitdrukkelijk bedanken voor de vele verbeteringen die ik heb gekregen van haar. Ze kon mij altijd opnieuw motiveren en geruststellen 'dat het wel goed komt' wanneer ik even met de handen in het haar zat. Ik kon altijd rekenen op een snel antwoord van haar, ondanks haar drukke agenda. Daarnaast wil ik ook mijn copromotor Prof. Dr. Lynn Vanhaeke bedanken voor het nalezen van dit werk.

Ik zou graag iedereen willen bedanken die mijn literatuurstudie heeft gelezen en deze, waar nodig, aan te passen. Ook aan mijn ouders die niet opgehouden zijn met mij te steunen in dit zware masterjaar: een welgemeende dankuwel, niet alleen voor de steun bij het realiseren van deze masterproef, maar ook voor de mogelijkheid om te kunnen studeren aan de Universiteit Gent. Daarnaast zou ik graag mijn vriend, Maxim willen bedanken voor zijn steun en toeverlaat tijdens de vele examenperiodes. Tot slot zou ik graag Annelies willen bedanken voor haar taalkundige aanpassingen aan dit werk en natuurlijk voor onze leuke studententijd samen op kot en in Gent.

Bingo, dankuwel om 13 jaar lang mijn beste vriend te zijn, zonder jou was ik nooit aan de studie diergeneeskunde begonnen, het ga je goed.

## Afkortingen

ATP	Adenosinetriposfaat
CD	Crohn's disease, ziekte van Crohn
DHA	Docosahexaenoic acid, docosahexaeenzuur
DSS	Dextran sodium sulphate
EPA	Eicosapentaenoic acid, eicosapentaeenzuur
ER	Estrogen receptor
FODMAP	Fermentable, oligo-, di-, monosaccharides and polyols
hsp	Heat shock protein
H <sub>2</sub> S	Waterstofsulfide
IBD	Inflammatory bowel disease, inflammatoire darmziekten
IBD-U	Inflammatory bowel disease-unclassified
IFN- $\gamma$	Interferon $\gamma$
IgG	Immunoglobuline G
IL-13	Interleukine 13
IL-17A	Interleukine 17A
IL-21	Interleukine 21
IL-10	Interleukine 10
MAPK	Mitogen-activated protein kinases
MMP	Matrix metalloproteïnasen
NF $\kappa$ B	Nuclear factor $\kappa$ bèta
NSAID	Niet steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen
PAMP	Pathogen associated molecular pattern
PRR	Pathogen recognition receptor
PUFA	Poly unsaturated fatty acids
ROS	Reactive oxygen species
RR	Relatief risico
TGF- $\beta$	Transforming growth factor $\beta$
Th	T helper cell
Th0	Naïve T cell
Treg	T regulatory cell
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor $\alpha$
UC	Ulcerative colitis
5-ASA	5-aminosalicylic acid

<b>Voorblad</b>	
<b>Titelblad</b>	
<b>Voorwoord</b>	
<b>Afkortingen</b>	
<b>Inhoudsopgave</b>	

<b>Samenvatting .....</b>	<b>1</b>
<b>Inleiding .....</b>	<b>2</b>
<b>Literatuurstudie.....</b>	<b>5</b>
<b>1. Pathogenese inflammatoire darmziekten .....</b>	<b>5</b>
1.1. Genetica .....	5
1.2. Omgevingsfactoren .....	6
1.2.1. Microbiota.....	6
1.2.2. Hygiëne .....	8
1.2.3. Roken.....	8
1.2.4. Appendectomie .....	8
1.2.5. Anticonceptiva .....	8
1.2.6. NSAID's.....	9
1.2.7. Antibiotica.....	9
1.3. Epitheelbarrière .....	9
1.3.1. Monolayer.....	9
1.3.2. Cytokineproductie.....	11
1.4. Immuunrespons.....	11
1.4.1. Aspecifieke immuniteit.....	11
1.4.2. Verworven immuniteit.....	11
1.4.3. Tolerantie .....	12
<b>2. Rol van voeding op de pathogenese.....</b>	<b>13</b>
2.1. Vet .....	13
2.2. Eiwit.....	14
2.3. Koolhydraten .....	15
2.3.1. Mono- en disachariden.....	16
2.3.2. Vezels.....	16
<b>3. Impact van nutraceuticals op inflammatoire darmziekten .....</b>	<b>17</b>
3.1. Probiotica .....	17
3.2. Prebiotica .....	18
3.3. Synbiotica.....	18
3.4. Vitaminen .....	19
3.5. Antioxidantia .....	19
3.6. Fyto-oestrogenen .....	20
<b>Bespreking .....</b>	<b>22</b>
<b>Referentielijst .....</b>	<b>24</b>

## Samenvatting

Het vooropgestelde doel van deze literatuurstudie bestaat erin om na te gaan welke rol voeding heeft op het ontstaan van inflammatoire darmziekten bij de mens en hoe dit het verdere verloop kan sturen. Eerst wordt ingegaan op de situering, de standaardtherapie en de verschillende oorzaken van inflammatoire darmziekten. Wat de rol van voeding betreft, worden niet enkel de verschillende hoofdcomponenten van het dagelijkse dieet zoals vet, eiwit en koolhydraten onderzocht, maar ook voedingssupplementen waaronder pro-, pre- en synbiotica, vitaminen, antioxidanta en fyto-oestrogenen.

Voor de etiologie van inflammatoire darmziekten kan het westers dieet als één van de risicofactoren worden beschouwd. Hiervoor zijn onder andere grote hoeveelheden suikers en eiwitten en de verschoven omega 6/omega 3-vetzuurverhouding in het westers dieet verantwoordelijk. Daarnaast zijn de FODMAP's, een bepaalde categorie van koolhydraten, een belangrijke factor in het aanhouden van deze ziekten. Vezels en aldus de consumptie van groenten en fruit daarentegen hebben een beschermend effect op de darm. Bovendien zijn groenten en fruit rijk aan vitaminen, antioxidanta en fyto-oestrogenen, die ook een gunstig effect vertonen op de darmziekten.

Het is echter moeilijk te achterhalen welk effect een wijziging in het voedingspatroon heeft op de preventie en behandeling van deze ziekten. De etiologie van deze ziekten is namelijk multifactorieel en ontstaat door een samenspel van onder andere genetica, immuunrespons van de gastheer en een verstoorde epitheelbarrière in het gastro-intestinaal stelsel. Ook de darmmicrobiota spelen een belangrijke rol in de pathogenese van inflammatoire darmziekten en zijn onderhevig aan dieetafhankelijke wijzigingen. Als algemeen besluit kan gesteld worden dat aan de hand van een aangepaste voeding en/of toediening van voedingssupplementen de levenskwaliteit van patiënten die lijden aan inflammatoire darmziekten kan verbeterd worden.

## Summary

The aim of this study was to take a closer look at the etiology of IBD but also to investigate the effect of diet on this pathogenesis. Not only the influence of the major components of the diet such as fat, protein and carbohydrates were investigated, but also the potential therapeutic effect of nutraceuticals. It appeared that a western diet implies a great risk in the development of this disease. This may be attributed to the large amount of saccharides and proteins and a shift in the ratio omega 6/omega 3 fatty acids that are characteristic for a western diet. The FODMAPs, which are a class of carbohydrates, are important factors in maintaining this disease. Genetic factors, the immunity of the host, a dysregulated epithelial barrier and a modified composition of the gastrointestinal microbiota may contribute to this disease as well. As a result of this multifactorial etiology, adaptation of the diet as well as supplementation of nutraceuticals may be combined with the standard therapy for obtaining a better quality of life in IBD patients.

**Key words: Diet – Inflammatory bowel disease – Microbiota – Nutraceuticals – Pathogenesis**



## Inleiding

De laatste twintig jaar is wereldwijd het aantal patiënten met inflammatoire darmziekten (*'inflammatory bowel disease'*, IBD) drastisch gestegen (Guariso et al., 2014). Vooral in de westerse landen vindt dit fenomeen plaats (Betteridge et al., 2013). De reden hiervoor is nog niet geheel duidelijk, maar waarschijnlijk spelen omgevingsfactoren hier een centrale rol. Zo zou de stijgende incidentie van IBD in de welvarende landen geassocieerd worden met de industrialisatie, de westerse levensstijl en in het bijzonder met het westerse voedingspatroon (Guariso et al., 2014). In Europa lijdt 0,3% van de populatie aan deze aandoening, wat overeenkomt met ongeveer 2,5 tot 3 miljoen mensen (Burisch et al., 2013).

Inflammatoire darmziekten vertonen een pijnlijk en aanslepend ziektebeeld, dat gekenmerkt wordt door een chronische ontsteking van de darm. De voornaamste lokale symptomen zijn bloederige diarree, tenesmus, krampen en abdominale pijn. In erge gevallen gaan deze ziekten ook gepaard met algemene ziekteverschijnselen zoals koorts, tachycardie, anemie en gewichtsverlies (Ho et al., 2011). De ziekten kunnen een grote impact hebben op de levenskwaliteit van de patiënten. Zo kunnen zij bijvoorbeeld leiden tot een restrictieve operatie van de darm, het plaatsen van een stoma (Clearfield, 2008) en een verhoogd risico op de ontwikkeling van colonkanker (Munkholm, 2003; Nikolaus en Schreiber, 2007). Andere veel voorkomende complicaties zijn osteoporose, osteomalacie en groeivertraging bij kinderen (Hébuterne et al., 2009). Tevens is er een hoger risico op sterfte vastgesteld (3,4% - 7,5%), te wijten aan complicaties die de ziekten met zich mee brengen (Romberg-Camps et al., 2010).

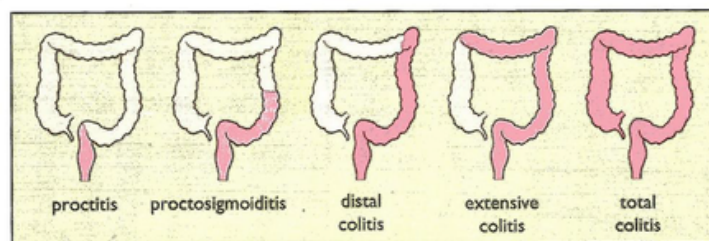


Fig. 1 De uitgebreidheid van de aantasting van het colon bij patiënten met ulceratieve colitis (uit *Crohn's and Colitis*, 1979).

IBD kan hoofdzakelijk worden onderverdeeld in twee groepen: de ziekte van Crohn (*'Crohn's disease'*, CD) en colitis ulcerosa (*'ulcerative colitis'*, UC). In uitzonderlijke gevallen zijn er patiënten die kenmerken van beide ziekten vertonen: deze worden geclassificeerd onder de naam *'inflammatory bowel disease-unclassified'*, IBD-U (Guariso et al., 2014). Bij CD kan elk gedeelte van het gastro-intestinaal kanaal aangetast worden, terwijl UC zich uitsluitend manifesteert in de dikke darm (Nikolaus en Schreiber, 2007; Lucendo en De Rezende, 2009). De lokalisatie binnen CD is als volgt: 48% van CD manifesteert zich in het colon, 27% in het laatste deel van het ileum, 23% in het ileocolon en slechts 2% in de hogere delen van het gastro-intestinaal kanaal zoals de mond, de slokdarm, de maag, het duodenum en het jejunum (Burisch et al., 2013). UC daarentegen begint in het rectum en spreidt zich daarna geleidelijk proximaal uit (Ordás et al., 2012).

Het ziekteverloop bij UC-patiënten (Fig. 1) verhoudt zich als volgt: 32% blijft beperkt tot proctitis, 35% vertoont distale colitis en 33% uitgebreide colitis (Burisch et al., 2013). Ook manifesteert er zich een verschil in de aantasting op zich: waar UC enkel de oppervlakkige laag van de mucosa aantast, breiden de letsels van CD zich dieper uit in de darmwand (Neuman en Nanau, 2012). Zo vindt bij 44% van de patiënten met CD een penetratie doorheen de darmwand plaats (Veloso et al., 2001).

Kenmerkend voor IBD is het chronische recidiverend patroon van de ziekten (Fig. 2), waarin fases van remissie onderbroken worden door periodes van actieve ziekte (Nikolaus en Schreiber, 2007; Andersen et al., 2012).

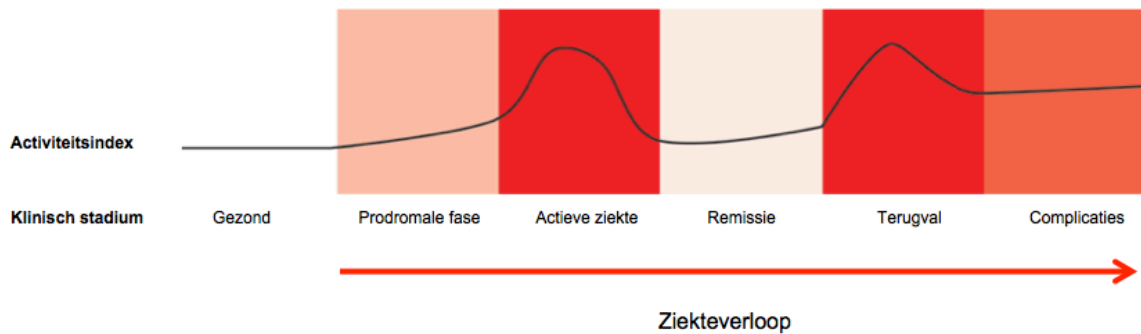


Fig. 2 Inflammatoire darmziekten zijn chronische, progressieve ziekten, gekenmerkt door opflakkingen (naar Dalal en Chang, 2014).

Bij CD vertoont 90% van de patiënten een hoge ontstekingsactiviteit in het jaar van de diagnose. De daarop volgende jaren vertoont slechts 26% nog een hoge activiteit, 32% een lage activiteit en 42% vertoont remissie. Bij patiënten in remissie of inactiviteit zijn algemene symptomen zoals koorts en gewichtsverlies afwezig. Tevens is er geen bloed aanwezig in de stoelgang, die minder dan tweemaal daags geproduceerd wordt. Bij een lage activiteit zijn er 2 tot 4 stoelgangen per dag, eventueel met de aanwezigheid van bloed, maar zonder algemene symptomen. Een hoge activiteit manifesteert zich in het vertonen van algemene symptomen en het produceren van minstens 4 stoelgangen per dag met de aanwezigheid van bloed (Veloso et al., 2001).

Het percentage UC-patiënten met een agressieve actieve vorm daalt de eerste 5 jaar naar 13%. Gedurende deze 5 jaar ondergaan 78% van de patiënten echter een terugval. Slechts 1% van de patiënten ondervindt een continuïteit in het ziekteverloop (zonder een fase van remissie) (Burisch et al., 2013).

De diagnose van IBD berust zich op verschillende pijlers, namelijk op de klinische symptomen van de patiënten (diarree, rectale bloedingen, tenesmus en abdominale pijn), de resultaten van een endoscopie (Fig. 3), de histologische bevindingen in biopsieën (Ordás et al., 2012) en RX-opnames (Nikolaus en Schreiber, 2007). De voornaamste histologische kenmerken bij CD zijn epitheloïde granuloma's. Voor UC-patiënten zijn dit een verminderde aanwezigheid van mucus, abcessen in de crypten en atrofie van de crypten (Le Berre et al., 1995).

Bij acute abdominale pijn zijn RX-foto's de snelste manier om een diagnose te stellen. Dit wordt uitgevoerd om bijvoorbeeld een penetratie doorheen de darmwand bij patiënten met CD aan te tonen waarbij er zich intraperitoneaal lucht bevindt (Nikolaus en Schreiber, 2007). Bij patiënten met een vermoeden van CD kan ook een RX met contraststof worden uitgevoerd. Dit wordt ook wel 'small bowel follow-through' genoemd. Hierbij wordt oraal een contraststof aan de patiënt toegediend waarbij de weg die afgelegd wordt in de dunne darm gevolgd kan worden. Zo kunnen eventuele letsels in de darmwand gedetecteerd worden (Nikolaus en Schreiber, 2007).

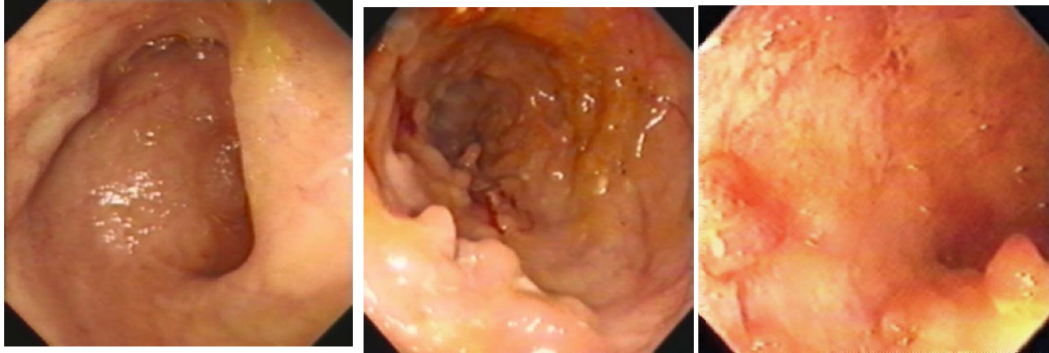


Fig. 3 Foto's van een coloscopisch onderzoek: normale mucosa terminale ileum (links), het karakteristieke *cobblestone*patroon in de ziekte van Crohn (midden), pseudopoliepen in ulceratieve colitis (rechts) (uit Venkatesh en Thomson, 2008).

De gemiddelde leeftijd waarop IBD gediagnosticeerd wordt is 31 jaar, met 60% van alle patiënten binnen de leeftijdsklasse van 18 tot 40 jaar (Braegger et al., 2011). De frequentie van UC ligt hoger dan CD en dit zowel bij mannen (relatief risico, RR: 1,56) als bij vrouwen (RR: 1,28). Het is geweten dat IBD vaker bij vrouwen voorkomt dan bij mannen en dit zowel in het geval van CD (RR: 1,65) als UC (RR: 1,35) (Betteridge et al., 2013).

De behandeling van deze ziekten zal in de eerste plaats erop gericht zijn om de symptomen te verlichten (of nog beter: een remissie te induceren) en in de tweede plaats om preventief een opflakking van de ziekten te voorkomen. Hiervoor worden bij beide vormen van IBD voornamelijk corticosteroïden gebruikt zoals prednisolone. Specifiek voor UC worden corticosteroïden voornamelijk gecombineerd met ontstekingsremmers zoals 5-aminosalicylzuur ('5-aminosalicylic acid', 5-ASA). Daarnaast worden bij de behandeling van IBD ook nog immunosuppressiva aangewend zoals azathioprine, cyclosporine en methotrexaat. Naast de klassieke medicatie kan de therapie ondersteund worden door een aangepast dieet en het gebruik van pro- en prebiotica (zie hoofdstuk 2 en 3) (Pithadia en Jain, 2011).

Chirurgische ingrepen worden bij CD voornamelijk preventief toegepast om complicaties te vermijden. Hierbij wordt een resectie van een deel van de darm uitgevoerd. Na 1 en 5 jaar hebben respectievelijk 20% en 50% van de CD-patiënten een darmresectie ondergaan. Bij UC-patiënten daarentegen wordt een colonectomie uitgevoerd als laatste redmiddel wanneer de medicatie geen effect lijkt te hebben. De cijfers bij UC-patiënten liggen dan ook lager (respectievelijk 8% en 20%) (Burisch et al., 2013).

# Literatuurstudie

## 1. Pathogenese inflammatoire darmziekten

IBD betreft een chronische inflammatoire aandoening van het gastro-intestinaal stelsel die het gevolg is van de wisselwerking tussen verschillende factoren: omgevingsfactoren, epitheelbarrière en immuunrespons in genetische gepredisponeerde individuen (Lucendo en De Rezende, 2009).

### 1.1. Genetica

Er is sprake van een predispositie voor het ontwikkelen van IBD bij genetisch vatbare individuen. Slechts 13,4% van de UC- en 33,3% van de CD-gevallen kan echter toegeschreven worden aan een familieverband (Halfvarson et al., 2003). Talrijke genen werden reeds geassocieerd met de ontwikkeling van IBD. In deze literatuurstudie worden echter enkel de belangrijkste genen aangehaald (Fig. 4). De meerderheid van deze genen kan onderverdeeld worden in drie categorieën, bepaald door hun functie. Deze genen hebben vooral betrekking op (1) de verdediging tegen pathogene micro-organismen, (2) de regulatie van de immuunfunctie en (3) de integriteit van de epitheelbarrière. Door mutaties in deze genen komt de goede functie van bovenstaande processen in het gedrang, waardoor deze als risicofactoren kunnen optreden voor het ontstaan van IBD (Rosenstiel et al., 2009).

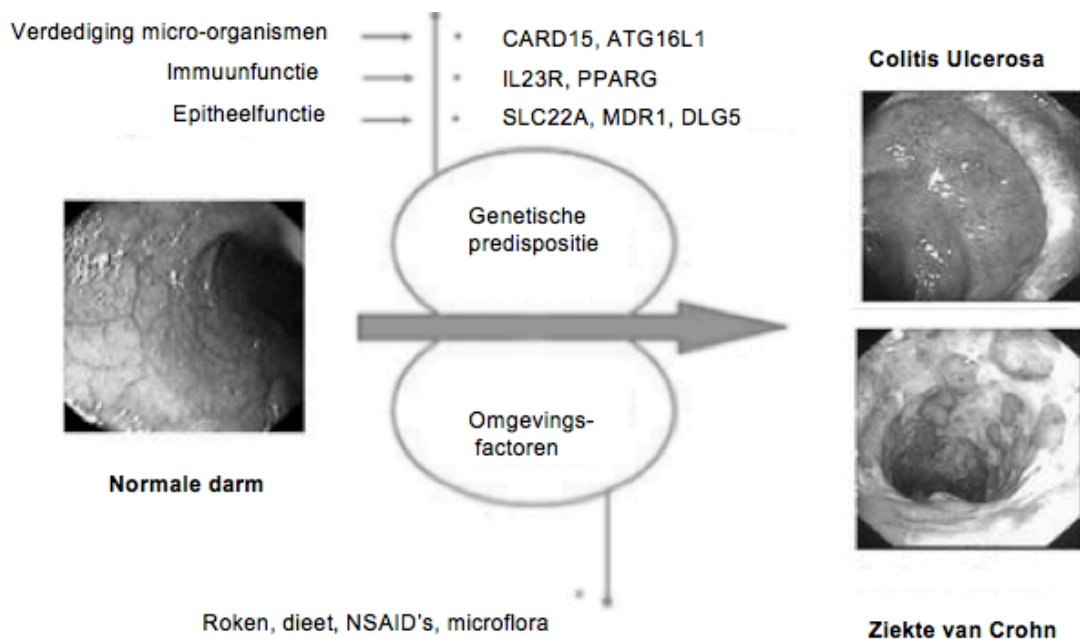


Fig. 4 Genen die een rol spelen in de pathogenese van inflammatoire darmziekten (naar Haller, 2010).

## 1.2. Omgevingsfactoren

Verschillende studies tonen aan dat omgevingsfactoren een belangrijke etiologische rol spelen in de pathogenese van IBD (Halfvarson et al., 2003; Jantchou et al., 2010). De volgende twee vaststellingen bewijzen deze theorie: ten eerste moet er een ander oorzakelijk verband aan de basis van deze ziekte liggen, aangezien de studie van Halfvarson et al. (2003) de geringe overeenkomst heeft aangetoond tussen het voorkomen van IBD bij twee genetisch identieke individuen (eeneiige tweeling). Ten tweede is er een verhoogd risico op de ontwikkeling van IBD wanneer migranten vanuit een laag incidentie gebied zoals Azië verhuizen naar een hoog incidentie gebied, waaronder Europa. Deze geografische spreiding moet te wijten zijn aan omgevingsfactoren (Jantchou et al., 2010).

Mogelijke beïnvloedende factoren zijn: voeding, microbiota, hygiëne, roken, appendectomie, anticonceptiva (Asakura et al., 2008), NSAID'S en antibiotica (Sartor, 2006). Ook een westerse levensstijl vormt een risicofactor voor de ontwikkeling van IBD (Asakura et al., 2008; Carbonnel et al.; 2009). Karakteristieken van een westerse levensstijl zijn o.a. een verbeterde hygiëne, verminderd endogeen parasitisme, leven op vaste ondergrond (minder contact met bodembacteriën), kleinere families, vaccinatie, obesitas en een sedentaire levensstijl (Bernstein en Shanahan, 2008). Deze omgevingsfactoren hebben een grotere invloed op UC dan op CD (Andersen et al., 2012).

### 1.2.1. Microbiota

De microbiota worden als een enorm belangrijke omgevings- en/of risicofactor beschouwd voor de prevalentie van IBD (Hendy en Hart, 2013). Twee hypothesen kunnen deze vaststelling staven. Ten eerste komen beide vormen van IBD voornamelijk voor in het laatste deel van het gastro-intestinaal kanaal, dit is tevens de plaats waar het grootste aantal bacteriën zich bevindt (Fig. 5) (Sartor, 2008; Fyderek et al., 2009). Ten tweede werd de onmiskenbare rol van de microbiota duidelijk bij colitis-geïnduceerde muismodellen. Hierbij wordt gebruik gemaakt van dextran natriumsulfaat ('dextran sodium sulphate', DSS) om colitis te induceren. Bij kiemvrije muizen was het onmogelijk om aan de hand van DSS colitis te initialiseren. Wanneer de darm echter gekoloniseerd werd met niet-pathogene kiemen was er wel sprake van darminflammatie (Hudcovic et al., 2001).

De microbiota van een gezond individu zijn samengesteld uit een grote verscheidenheid aan species (Bik, 2009). De samenstelling ervan is variabel naargelang de voeding (De Flippo et al., 2010; Andersen et al., 2012; David et al., 2014), het gebruik van antibiotica (Neuman en Nanau, 2012) en de locatie ervan in het gastro-intestinaal kanaal. Het aantal bacteriën dat aanwezig is in het maagdarmstelsel stijgt naar distaal (Fig. 5), met het hoogste aantal aanwezig in de stoelgang ( $10^{12}$  per ml) (Bik, 2009). Bij patiënten met IBD zou de samenstelling ook nog afhankelijk zijn van het ziektestadium (actief dan wel remissie) waarin de patiënt verkeert (Sartor, 2008; Dalal en Chang, 2014). De belangrijkste microbiota behoren tot de 4 volgende phyla: Firmicutes (60%), Bacteroidetes (24%), Proteobacteria (11%) en de Actinobacteria (5%) (Bik, 2009).

Deze commensale microbiota vervullen een belangrijke rol in de goede werking van het darmmetabolisme (Neuman en Nanau, 2012). Hun belangrijkste functies zijn: (1) extra energie (o.a. boterzuur) vrijmaken uit onverteerde voeding die de gastheer kan benutten, (2) de synthese van vitamines, (3) het voorkomen dat pathogene micro-organismen de darm koloniseren door competitie voor dezelfde voedingsstoffen en aanhechtingsplaatsen en (4) stimulatie van de immuniteit (Bik, 2009).

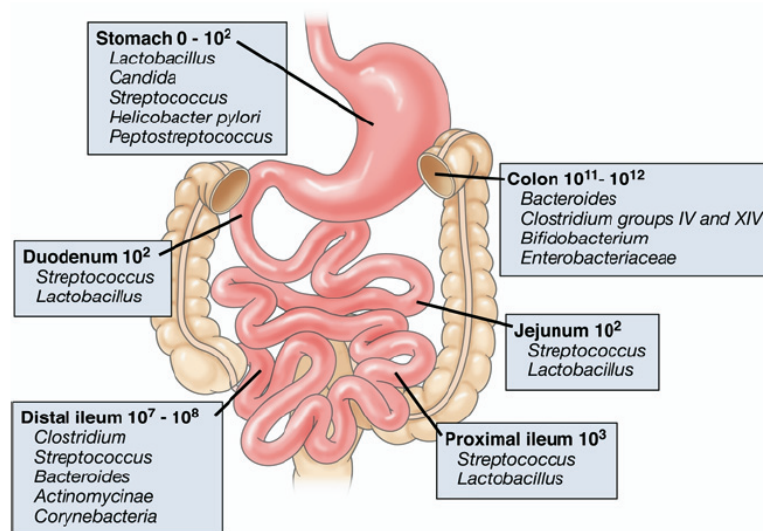


Fig. 5 Samenstelling en concentratie van de belangrijkste microbiota in de verschillende delen van het gastro-intestinaal kanaal van een gezond individu (uit Sartor, 2008).

Bij IBD-patiënten vindt er echter een verlies aan biodiversiteit plaats, gekenmerkt door een daling in het aantal Bacteroidetes (Ott et al., 2004) en Firmicutes (Frank et al., 2007). Deze twee groepen staan in voor de productie van boterzuur (Sartor, 2008), dat als een beschermende factor voor de darm wordt beschouwd (Simpson et al., 2000). Deze boterzuurproductie kan plaatsvinden door de beschikbaarheid van onverteerde koolhydraten (vezels) in de dikke darm (Balasubramanian et al., 2009). Een mogelijke oorzaak voor deze daling in biodiversiteit zou te wijten zijn aan een verandering in het metabolisme van de microbiota. Bij IBD-patiënten vindt er namelijk een shift van het koolhydraatmetabolisme naar het vet- en aminozuurmetabolisme plaats. Hiervoor kunnen verschillende hypothesen naar voren geschoven worden (Davenport et al., 2014).

Ten eerste leidt een dieet dat rijk is aan dierlijke producten tot een hoger eiwitmetabolisme en een lager vezelmetabolisme, met een direct effect op de diversiteit van de microbiota (zie 2.2.) (David et al., 2014). Ten tweede zijn de commensale microbiota voor hun voedselvoorziening sterk afhankelijk van de micro-omgeving die heerst in de darm. Het ontstoken weefsel in de darm van IBD-patiënten wordt gekenmerkt door een verminderde beschikbaarheid van suikers, die een voedingsbron zijn voor de micro-organismen (Davenport et al., 2014). Daarnaast is de mucus, die een belangrijke bron van koolhydraten vormt, verminderd bij IBD (zie 1.3.1.) (Fyderek et al., 2009). Hierdoor zijn de microbiota gedwongen om op een ander metabolisme over te schakelen. Aangezien de bacteriën behorende tot de Firmicutes niet in staat zijn om aminozuren te metaboliseren, is deze groep sterk gedaald bij patiënten met IBD (Davenport et al., 2014).

Logischerwijs gaat er samen met een veranderd metabolisme ook een veranderd metaboliëtenprofiel gepaard. Door het gedaalde vezelmetabolisme is er ook een duidelijke daling van de boterzuurproductie, die als een eindproduct van het vezelmetabolisme kan beschouwd worden (zie 2.3.2.) (Davenport et al., 2014). Een aangepast dieet zou de veranderde microbiota weer kunnen normaliseren bij patiënten met IBD (zie hoofdstuk 3) (Ferguson et al., 2007).

#### 1.2.2. Hygiëne

Slechte hygiëne wordt als een beschermende factor voor de ontwikkeling van CD beschouwd. Individuen die op jonge leeftijd blootgesteld worden aan een omgeving met slechte hygiëne, zullen in staat zijn immuniteit op te wekken tegenover pathogene agentia die een etiologische rol spelen in de vorming van CD. Een hygiënische levensstijl draagt immers bij tot minder overdracht van pathogenen, waartegenover het immuunsysteem geen tolerantie kan ontwikkelen. Bij blootstelling zullen deze individuen een hogere afweerrespons vertonen, wat tot inflammatie van de darm leidt. De afwezigheid van *Helicobacter pylori* is een merker voor goede hygiëne. CD-patiënten vertonen lage antistoffen tegenover deze bacterie. Bij UC werd tot nu toe nog geen oorzakelijk verband tussen hygiëne en het ontwikkelen van de ziekte aangeduid (Carbonnel et al., 2009).

#### 1.2.3. Roken

Het roken van sigaretten verminderde de incidentie van UC met 50%, voor CD-patiënten verdubbelde dit (Watson en Hart, 2011). Bij CD-patiënten is er een hoger risico op het ontwikkelen van een verder gevorderd ziektestadium zoals penetratie of vorming van stricturen in de darm. Bij patiënten die stopten met roken, was de kans op de noodzaak aan een operatie verminderd (Hendy en Hart, 2013). Bij UC-patiënten zou roken een immunosuppressief effect hebben op de functie van de T-lymfocyten. De oorzaak van dit tegengesteld effect op beide ziektebeelden is tot nu toe nog niet gekend (Watson en Hart, 2011).

#### 1.2.4. Appendectomie

Tot op heden is er nog geen associatie aangetoond tussen deze chirurgische ingreep en het ontwikkelen van CD (Burisch et al., 2014). De verwijdering van de appendix zorgt echter voor een daling van 26% op de ontwikkeling van UC, met het grootste effect wanneer deze ingreep op jonge leeftijd gebeurt (< 20 jaar) (Watson en Hart, 2011). Bij het UC-ziektebeeld worden verhoogde niveaus van immunoglobuline G (IgG) waargenomen. Deze worden veroorzaakt door een Th2-respons, die gepaard gaat met een intense plasmacelactiviteit (zie 1.4.2.). Het lymfoïde weefsel van de appendix bestaat voornamelijk uit IgG-producerende B-cellen (B-lymfocyten). Verwijdering van de appendix brengt een significante daling van IgG met zich mee. Dit verklaart het verschillende effect van appendectomie in de ontwikkeling van UC en CD (Radford-Smith, 2008).

#### 1.2.5. Anticonceptiva

De inname van orale anticonceptiva vormt een verhoogd risico voor het ontstaan van zowel UC als CD. Anticonceptiva zouden namelijk verscheidene multifocale micro-infarcten in het gastro-intestinaal kanaal veroorzaken. Dit kan bijdragen tot de pathogenese van IBD (Burisch et al., 2014). Het effect van orale anticonceptiva op CD is groter (RR: 1,5) dan op UC (RR: 1,24) (Cornish et al., 2008).



### 1.2.6. NSAID's

Niet-steroidale anti-inflammatoire drugs ontkoppelen de oxidatieve fosforylatie van de mitochondriën. De mitochondriën staan in voor de energievoorziening van de cel door de productie van adenosinetrifosfaat ('ATP'). Wanneer deze geblokkeerd wordt door NSAID's ontstaat een tekort aan ATP waardoor de stevigheid van de *tight junctions* in het gedrang komt. Dit heeft een verhoogde permeabiliteit van de intestinale mucosa tot gevolg (Neuman en Nanau, 2012). Hierdoor treedt er lekkage van antigenen vanuit het lumen naar de immuuncellen op. Dit vormt een stimulus voor de immuunrespons van de patiënt met een inflammatie tot gevolg (Sartor, 2006).

### 1.2.7. Antibiotica

Antibioticumgebruik oefent een invloed uit op de humane microbiota, wat resulteert in een verstoring van het evenwicht in de aanwezige populatie. De beschermende micro-organismen zoals *Bifidobacterium* spp. en *Lactobacillus* spp. verminderen in aantal en mogelijke pathogene bacteriën zoals invasieve *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* vertonen een overgroei. Het grootste effect van antibioticumgebruik in relatie tot de ontwikkeling van IBD wordt gezien in het eerste levensjaar. De microbiota bij boorlingen hebben nog geen tijd gehad om te stabiliseren en worden reeds verstoord in dit vroeg stadium (Neuman en Nanau, 2012). Een opvallend aantal (58%) van de kinderen die IBD vertonen zijn in hun eerste levensjaar behandeld geweest met antibiotica (Shaw et al., 2010).

## 1.3. Epitheelbarrière

De intestinale epitheelcellen oefenen enerzijds een beschermende rol uit door een monolayer als scheiding te vormen tussen het lumen en de immuuncellen. Deze verhinderen dat er darmvocht of pathogenen naar de onderliggende immuuncellen doorsijpelen, wat tot inflammatie leidt (Hörmannspurger en Haller, 2010). Deze beschermende rol komt in het gedrang wanneer er sprake is van een gebrekkige mucussecreterende functie, verlies van de *tight junctions* of apoptose (Haller, 2010; Neuman en Nanau, 2012). Anderzijds kunnen de epitheelcellen ook bijdragen tot de ontsteking van IBD door een aanhoudende cytokineproductie (Weng et al., 2007).

### 1.3.1. Monolayer

De epitheelbarrière bestaat uit een monolayer van verschillende types cellen, o.a. de enterocyten, die instaan voor de absorptie van nutriënten, de panethcellen, die antimicrobiële defensines produceren en de gobletcellen, die de mucusproductie voorzien (Hörmannspurger en Haller, 2010). Deze intacte barrière vereist stevige *tight junctions* tussen de epitheelcellen opdat er geen vochtverlies vanuit het lumen zou plaatsvinden, wat immers tot een ontsteking zou leiden (Vanderpool et al., 2008). Om bacteriën op een afstand te houden, worden bij gezonde individuen positief geladen antimicrobiële peptiden gesecreteerd. Deze blijven gefixeerd in de negatief geladen mucuslaag (Gersemann et al., 2012). Het ontstaan van IBD wordt in de hand gewerkt door een verminderde antimicrobiële defensineproductie bij CD-patiënten (Sartor, 2006) en een gebrekkige mucusproductie bij patiënten met UC (Fyderek, et al., 2009).



Door het tekort aan defensines bij patiënten met CD is de barrière inefficiënt, waardoor er een invasie van micro-organismen plaatsvindt, wat gevolgd wordt door een ontsteking. Ondanks de voldoende defensineproductie bij patiënten met UC kunnen deze niet gefixeerd worden in de dunnere mucuslaag en kunnen de lumenale micro-organismen naar de onderliggende mucosa penetreren (Fig. 6) (Gersemann et al., 2012). Daarnaast zijn de *tight junction*eiwitten verzwakt bij patiënten met CD (Hering en Schulzke, 2009).

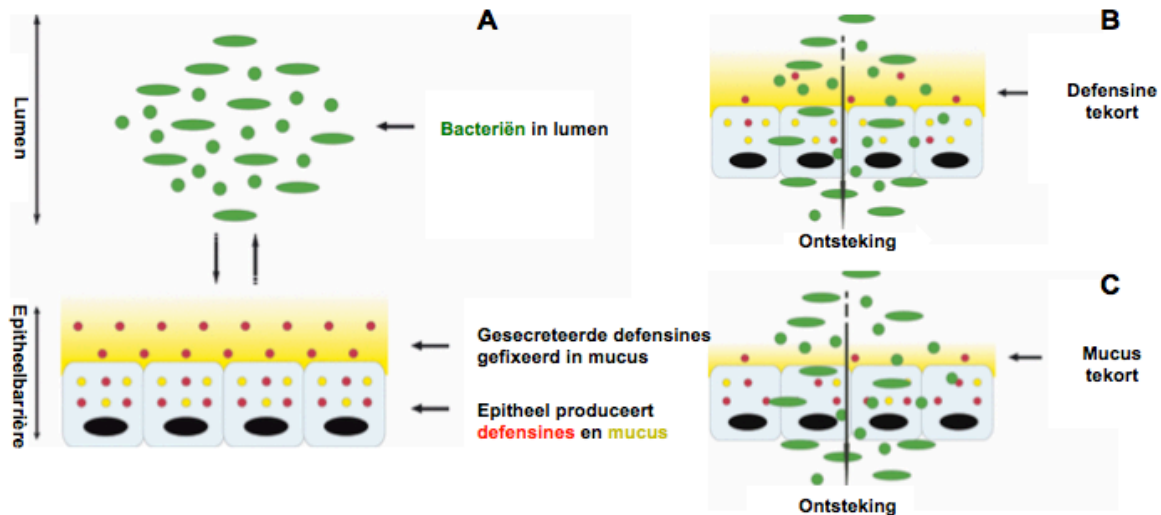


Fig. 6 De epitheelbarrière van gezonde individuen (A) en van patiënten met de ziekte van Crohn (B) en ulceratieve colitis (C) (naar Gersemann et al., 2012).

Een andere mogelijkheid om de monolayer te verliezen is door apoptose. Zowel bij UC (Gitter et al., 2001) als bij CD wordt een verhoogde celdood bij de enterocyten opgemerkt. Dit leidt tot grote defecten in de epitheelbarrière zoals ulcera en erosies. Dit brengt twee belangrijke gevolgen met zich mee. Ten eerste ontstaat er diarree door de passieve diffusie van water en ionen vanuit de circulatie naar het lumen. Ten tweede verhoogt dit de blootstelling van antigenen aan de onderliggende immuuncellen, wat de chronische ontsteking kan verergeren, of zelfs kan initiëren (Hering en Schulzke, 2009).

Voor de inductie van celdood worden twee belangrijke processen onderscheiden. Ten eerste inhiberen de pro-inflammatoire cytokines TNF- $\alpha$  en IFN- $\gamma$ , die aanwezig zijn bij de ontsteking, de expressie van de cel-beschermende *heat shock*proteïnen hsp25 en hsp70. Hierdoor worden de enterocyten gevoelig voor stress, met mogelijk apoptose tot gevolg (Neuman en Nanau, 2012). Ten tweede kan IBD voorgesteld worden als een ziekte die gekenmerkt wordt door een energietekort met wijzigingen van het oxidatieve metabolisme van de epitheelcellen (Haller, 2010). Energietekort heeft als gevolg dat het endoplasmatisch reticulum stress ondergaat. Deze laatste is namelijk zeer gevoelig voor veranderingen in energieniveaus. Hierdoor worden de proteïnen tot een verkeerde configuratie gevouwen, waardoor de afbraak verstoord wordt met opstapeling van proteïnen en finaal celdood tot gevolg (Neuman en Nanau, 2012).

### 1.3.2. Cytokineproductie

Epitheelcellen kunnen ook bijdragen tot de pathogenese door overmatige productie van cytokines (Weng et al., 2007). Wanneer een enterocyt voor het eerst contact maakt met een pathogeen antigen, worden de MAPK of NFκB *signaling pathways* geactiveerd, waarna de cel in staat is om een breed arsenaal aan pro-inflammatoire cytokines te produceren. Bij een gezonde darmmucosa wordt de NFκB-afhankelijke *pathway* onderdrukt (de rol van het *PPARG* gen, zie Fig. 4) om immunotolerantie tegenover niet-pathogene micro-organismen toe te laten. Wanneer het individu hier niet in slaagt zoals bij IBD-patiënten het geval is, is er een aanhoudende werkzaamheid van NFκB wat kan leiden tot een chronische ontsteking van de darm (Neuman en Nanau, 2012).

## 1.4. Immunrespons

Men kan aannemen dat de gezonde darm zich in een soort van fysiologisch gecontroleerde en continue inflammatietoestand bevindt omdat deze voortdurend blootgesteld wordt aan allerlei antigenen zoals voedselpartikels, eigen microbiota en pathogene agentia. Bij IBD-patiënten is deze constante inflammatie veel meer uitgesproken waardoor deze pathologisch wordt (Neuman en Nanau, 2012). De immuniteit kan in twee groepen worden onderverdeeld: de aspecifieke en de verworven immuniteit. Een belangrijk aspect bij de goede werking van het immuunsysteem is het opbouwen van tolerantie tegenover voedsel en nuttige bacteriën (Geremia et al., 2014).

### 1.4.1. Aspecifieke immuniteit

De macrofagen vormen een belangrijk onderdeel van de aspecifieke immuniteit. Deze verzorgen de eerstelijnsafweer tegen pathogenen. Bij patiënten met CD vindt er echter een slechte herkenning van deze pathogenen plaats (Maul en Duchmann, 2008; Wallace et al., 2014) en is tevens de intracellulaire afdoding ervan inefficiënt (Dave et al., 2014). In normale omstandigheden herkennen de macrofagen met behulp van de *pathogen recognition receptor* (PRR) bacteriën door de aanwezigheid van *pathogen associated molecular patterns* (PAMP's). Bij patiënten met CD is er echter een mutatie in het *CARD15* gen (zie Fig. 4) dat instaat voor de PRR waardoor deze herkenning verstoord is. Dit leidt tot een persisterende stimulatie van het immuunsysteem met een chronische ontsteking tot gevolg (Wallace et al., 2014).

### 1.4.2. Verworven immuniteit

De verworven immuniteit draagt bij tot de pathogenese van IBD door een verhoogde pro-inflammatoire effector T-helpercel (Th) activiteit (Th1, Th2 en Th17) (Fig. 7) en een verminderde anti-inflammatoire activiteit van de regulatory T-cellen (Treg) (Wallace et al., 2014).

Gedurende actieve inflammatie differentiëren de naïeve T-cellen (Th0) in T-helpercellen onder invloed van verscheidene cytokines. Patiënten met CD vertonen een uitgesproken Th1-respons (celgemedieerde immuniteit), wat resulteert in abnormaal verhoogde productie van IFN-γ. Dit pro-inflammatoire cytokine induceert apoptose van de enterocyten (zie 1.3.1.) en activeert de macrofagen. UC-patiënten gaan hoofdzakelijk een Th2-respons (humorale immuniteit) doormaken wat voor hogere IL-13 spiegels zorgt. IL-13 verhoogt o.a. de permeabiliteit van de darm en induceert eveneens apoptose (Wallace et al., 2014).

Hierdoor worden nog meer pathogenen aan de immuuncellen gepresenteerd, waardoor een vicieuze cirkel ontstaat. Th17-cellen zijn betrokken bij verschillende auto-immuunziekten, waaronder IBD (zie 1.4.3.). Deze Th17-cellen produceren IL-17A en IL-21 en zijn verhoogd in zowel UC- als CD-patiënten. IL-17A trekt neutrofielen naar de plaats van de ontsteking aan, terwijl IL-21 de productie van matrixmetalloproteïnasen (MMP) induceert. Dit uitgesproken ontstekingsproces veroorzaakt bij beide IBD-groepen schade aan de darm (Wallace et al., 2014).

Tregcellen onderdrukken de expansie van de effector T-cellen door productie van anti-inflammatoire cytokines zoals IL-10 en TGF- $\beta$ : ze hebben aldus een beschermend effect bij gezonde individuen. De precieze rol van deze Tregcellen binnen het inflammatieproces in het gastro-intestinaal kanaal van IBD-patiënten is nog niet geheel duidelijk. Volgens Geremia et al. (2014) is hun aantal verhoogd in de *lamina propria* van de darm, maar de effector T-cellen reageren niet op de signalen van deze Tregcellen bij IBD-patiënten. Maul en Duchmann (2008) daarentegen beweren dat de Tregcellen bij IBD-patiënten wel een normale functionaliteit dragen, maar dat deze in aantal zijn verminderd.

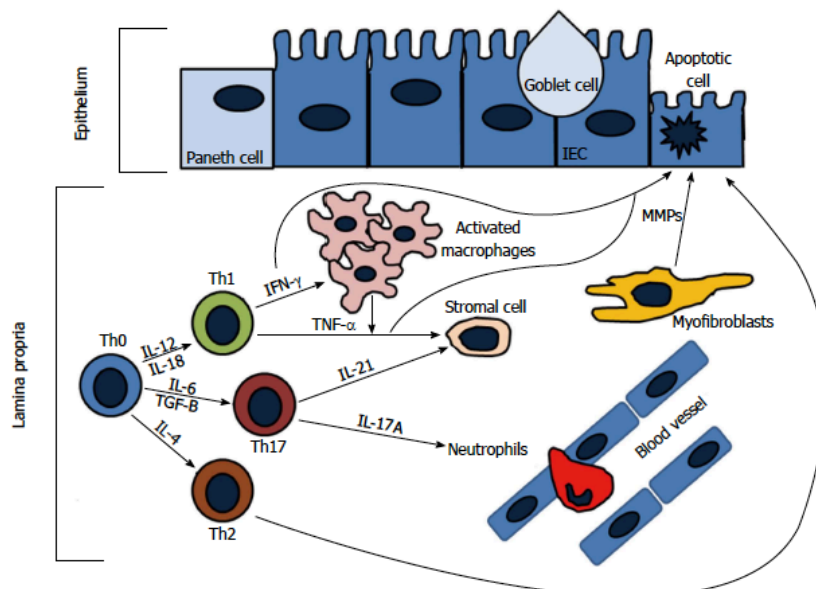


Fig. 7 Verworven immuunrespons in de darm bij IBD-patiënten (uit Wallace et al., 2014).

### 1.4.3. Tolerantie

Onder orale tolerantie verstaat men het niet reageren van het immuunsysteem tegen commensale microbiota en voedselpartikels, maar enkel tegen de invasieve pathogenen. Het immuunsysteem is bij gezonde individuen in staat om een onderscheid te maken tussen pathogene en commensale micro-organismen (Kraus en Mayer, 2005). Bij patiënten met IBD is dit niet het geval en vindt er een auto-immuunreactie plaats in de darm tegen de eigen microbiota (Kraus en Mayer, 2005; Dave et al., 2014). T-cellen van gezonde individuen zijn tolerant tegenover de eigen microbiota. T-cellen gevonden in de aangetaste weefsels van IBD-patiënten zijn dit niet. Dit geldt ook voor B-cellen in IBD-patiënten, die antistoffen produceren tegen fragmenten van de commensale microbiota (o.a. de flagellen). Deze antistoffen kunnen teruggevonden worden in het bloed en in de mucosa. In dit opzicht kan IBD als een auto-immuunziekte beschouwd worden (Maul en Duchmann, 2008).

## 2. Rol van voeding op de pathogenese

Epidemiologische studies hebben een causaal verband aangetoond tussen het toegenomen aantal IBD-gevallen in de westerse landen en hun eetgewoonten (Bernstein en Shanahan, 2008). Voeding wordt dus als een belangrijke omgevingsfactor beschouwd (zie Fig. 4) (Haller, 2010). Onder de westerse eetgewoonten verstaan we een verhoogde consumptie van suikers, vetten en melk en een verminderde inname van vezels, groenten en fruit in vergelijking met de ontwikkelingslanden (Lucendo en De Rezende, 2009). Achtereenvolgens worden hier de rol van vet, eiwit en koolhydraten in de ontwikkeling van IBD besproken.

### 2.1. Vet

De belangrijkste soort vetten met een effect op IBD zijn de polyonverzadigde vetzuren ('*poly unsaturated fatty acids*', PUFA's) (Hou et al., 2011). Deze PUFA's hebben namelijk een regulerend effect op het vlak van ontstekingen. Aan de omega 6-vetzuren wordt een pro-inflammatoire functie toegekend omdat deze kunnen worden omgezet tot arachidonzuur, waaruit pro-inflammatoire moleculen (eicosanoiden) kunnen worden voortgebracht zoals leukotriëne B<sub>4</sub>. De omega 3-vetzuren daarentegen hebben een anti-inflammatoir effect omdat ze juist een daling van de leukotriëne B<sub>4</sub>-gehalten induceren. Een juiste verhouding van deze twee groepen zal dan ook een impact hebben op de ontsteking in de darm (Neuman en Nanau, 2012).

De optimale verhouding van de omega 6/omega 3-polygonverzadigde vetzuren die we via de voeding zouden moeten binnenkrijgen ligt tussen 1:1 en 4:1. Westerse diëten hebben echter een veel te hoge verhouding, gaande van 15:1 tot 16:1 (Simopoulos, 2002). Kenmerkend voor deze westerse voedingspatronen is een dieet dat rijk is aan runds- en varkensvlees, zonnebloemoliën en polygonverzadigde margarines (allen bevatten omega 6-vetzuren) eerder dan vette vis (rijk aan omega 3-vetzuren) (Neuman en Nanau, 2012). Deze verschuiving kan bijdragen tot de pathogenese van chronische inflammatoire ziekten (Simopoulos, 2002) zoals IBD (D'Souza et al., 2008; Hou et al., 2011; Neuman en Nanau, 2012). Het dieet van de Eskimo's in Groenland omvat een verhoogde opname van visolie rijk aan omega 3-PUFA's (Lucendo en De Rezende, 2009) zoals eicosapentaenzuur ('*eicosapentaenoic acid*', EPA) en docosahexaenzuur ('*docosahexaenoic acid*', DHA), wat een veel lagere prevalentie van IBD tot gevolg heeft (Ananthakrishnan et al., 2014).

Een aangepaste voeding (rijk aan visolie) met als doel de omega 6/omega 3-verhouding te stabiliseren is reeds effectief bevonden voor het behoud van remissie bij patiënten met IBD (Ananthakrishnan et al., 2014).

Daarnaast heeft een verhoogde vetinname een verhoogde fecale galzoutenconcentratie tot gevolg. Deze galzouten kunnen de aantallen Bacteroidetes en Firmicutes doen dalen (David et al., 2014). Hierdoor daalt ook het gehalte aan boterzuur dat anti-inflammatoire eigenschappen bezit (Sartor, 2008).

## 2.2. Eiwit

De opname van eiwitten kan als een risicofactor voor IBD worden beschouwd, enerzijds omwille van de toxische eindmetabolieten die gevormd worden in de darm (Jantchou et al., 2010) en anderzijds omwille van een mogelijke allergie die aanwezig is tegen melkeiwitten (Cashman en Shanahan, 2003).

In een dieet dat rijk is aan dierlijke producten vindt een hoger eiwitmetabolisme en een lager koolhydratenmetabolisme plaats (David et al., 2014). Hogere opname van dierlijke eiwitten wordt geassocieerd met het ontwikkelen van IBD. De aanbevolen dagelijkse hoeveelheid proteïnen bedraagt 0,83 g/kg per dag. Vanaf een eiwitinname van 1,72 g/kg per dag verdriedubbelt het risico om IBD te ontwikkelen (Jantchou et al., 2010). De voornaamste bronnen van dierlijke eiwitten zijn vlees, kaas, melk, vis en eieren (Chapman-Kiddell et al., 2010).

Toxische eindmetabolieten die afkomstig zijn van de eiwitvertering, liggen aan de basis van de associatie tussen eiwitconsumptie en IBD-ontwikkeling (Asakura et al., 2008). Een deel van de aminozuren afkomstig van de voeding wordt niet in de dunne darm verteerd, maar gaat door naar de dikke darm, waar deze wordt gemetaboliseerd door de microbiota. De eindproducten hiervan, o.a. H<sub>2</sub>S, fenolverbindingen en ammoniak zijn toxisch voor de colonocyten en vormen een risicofactor voor de ontwikkeling van IBD (Jantchou et al., 2010).

Patiënten met IBD en vooral UC vertonen een verhoogd aantal zwavelreducerende bacteriën in hun darmmicrobiota in vergelijking met gezonde individuen. De belangrijkste zwavelreducerende bacteriën behoren tot de *Desulfovibrio* species. (Huda-Faujan et al., 2007). Dit gaat gepaard met een verhoogde productie van H<sub>2</sub>S (Dalal en Chang, 2014). H<sub>2</sub>S induceert hyperproliferatie van de mucosa en doorbreekt de epitheelbarrière door inhibitie van het boterzuurmetabolisme in de colonocyten, wat tot IBD leidt (Huda-Faujan et al., 2007). De detoxificatie van H<sub>2</sub>S gebeurt door twee enzymen, waarvan één enzym (thiosulfaatsulfurtransferase) duidelijk verlaagd aanwezig is bij patiënten met UC (De Preter et al., 2012). Verminderde consumptie van melk, eieren en kaas, allemaal producten rijk aan zwavelhoudende aminozuren (methionine en cysteïne), zou de genezing van UC in de hand werken (Asakura et al., 2008). Fenolen zijn afkomstig uit het metabolisme van aromatische aminozuren zoals tyrosine en zouden ook schadelijke effecten teweeg brengen op de colonocyten. Ammoniak is schadelijk voor de darm in die zin dat deze het boterzuurmetabolisme inhibeert. Verschillende componenten van het dieet kunnen de ammoniakconcentratie in de darm sturen: zo zal de consumptie van niet-fermenteerbare vezels zoals cellulose (zie 2.3.) de concentratie van ammoniak doen dalen (Blachier et al., 2007).

Bij een klein percentage van de UC-patiënten zou een allergie tegen melkeiwitten van de herkauwers een oorzaak kunnen zijn (Cashman en Shanahan, 2003; Chapman-Kiddell et al., 2010). Het verwijderen van melk uit het dieet van deze patiënten leidde tot een klinische verbetering. Wanneer de melk daarna opnieuw werd toegediend, veroorzaakte dit een terugval van de ziekte (Chapman-Kiddell et al., 2010).

### 2.3. Koolhydraten

Koolhydraten kunnen worden ingedeeld op basis van hun ketenlengte (en substituenten) in vier groepen: suikers (waaronder mono- en disachariden), polyolen of gehydrogeneerde suikers (mannitol, sorbitol), oligosachariden en polysachariden (zetmeel, cellulose) (Shepherd et al., 2013). Vezels behoren ook tot de koolhydraten en bestaan uit niet verteerbare polysachariden van plantaardige oorsprong. Deze kunnen worden onderverdeeld in niet-fermenteerbare (cellulose, lignine, hemicellulose) en fermenteerbare (pectine, gommen) vezels (Chapman-Kiddell et al., 2010). Volgens sommige auteurs (Asakura et al., 2008; Lucendo en De Rezende, 2009; Neuman en Nanau, 2012) zouden de mono- en disachariden positief geassocieerd worden met de ontwikkeling van IBD, terwijl vezels net een beschermend effect zouden uitoefenen. Een deel van voorgaande koolhydraten behoort tot de zogenaamde FODMAP's ('*fermentable, oligo-, di-, monosaccharides and polyols*'). Dit zijn koolhydraten met korte ketens die slechts weinig geabsorbeerd worden in de dunne darm. Ze zijn verantwoordelijk voor twee belangrijke effecten (zie Fig. 8). Enerzijds zijn ze gekenmerkt door hoge osmotische eigenschappen waardoor deze water aantrekken naar het lumen, wat leidt tot diarree. Anderzijds worden ze snel gefermenteerd door de aanwezige microbiota met gasproductie en uitzetten van de darm tot gevolg (Shepherd et al., 2013). Beide effecten, veroorzaakt door de consumptie van FODMAP's, zouden belangrijke oorzaken zijn van de symptomen bij IBD (Barret en Gibson, 2010). Hun voornaamste voedingsbronnen zijn terug te vinden in Tabel 1.

Tabel 1 Voornaamste voedingsbronnen van FODMAP's (uit Shepherd et al., 2013).

F	Fermenteerbare	
O	Oligosachariden	Tarwe, gerst, rogge, ui, prei, look, pistache, ...
D	Disachariden	Melk, mosterd, ijs en yoghurt, ...
M	Monosachariden	Appels, peren, mango, watermeloen, honing, ...
A	And	
P	Polyolen	Appels, peren, kersen, abrikozen, champignons, pruimen, ...

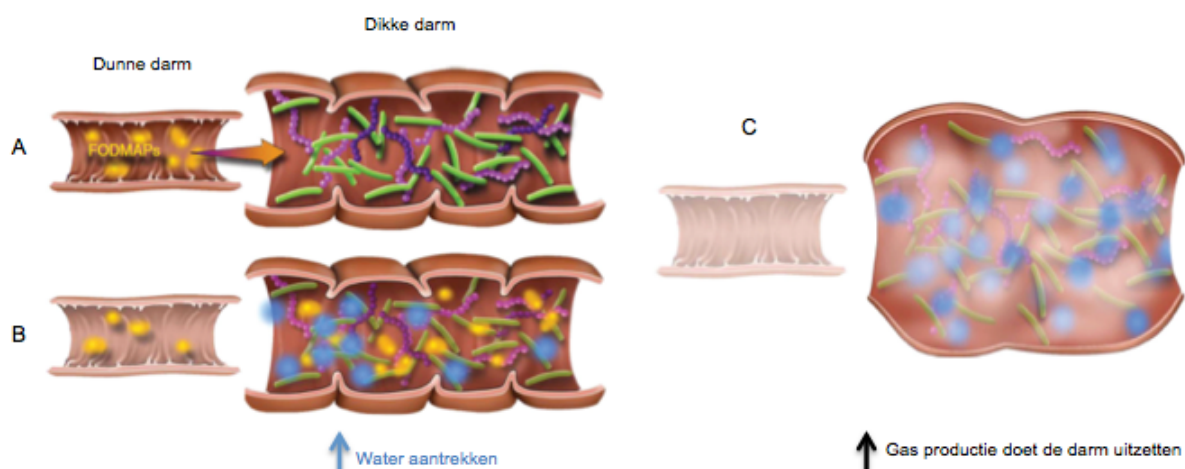


Fig. 8 Osmose en gasvorming veroorzaakt door FODMAP's (naar Shepherd et al., 2013).

### 2.3.1. Mono- en disachariden

In de literatuur worden over mono- en disachariden veel tegenstrijdige meningen gevonden. Sommige auteurs beweren dat de opname van suikers wel degelijk een risicofactor vormt voor het ontstaan van IBD (Lucendo en De Rezende, 2009; Hou et al., 2011; Neuman en Nanau, 2012), anderen pleiten dan weer het tegenovergestelde. Argumenten voor een negatieve correlatie zijn de volgende:

- Er is sprake van een lage incidentie van CD in Saoedi-Arabië en Marokko, twee landen gekenmerkt door een hoge suiker consumptie (Cashman en Shanahan, 2003).
- In een studie over het effect van suikerarme diëten bij CD-patiënten werd geen verschil in het aantal patiënten met remissie waargenomen in vergelijking met patiënten die een dieet kregen dat rijk was aan koolhydraten (Chapman-Kiddell et al., 2010).
- Een verhoogde suikerconsumptie wordt waargenomen bij patiënten met CD (toegevoegd in koffie en thee) (Cashman en Shanahan, 2003). Omdat roken echter geassocieerd is met zowel een hogere incidentie aan CD (zie 1.2.3.) als met een hogere consumptie van suikers, is het niet zeker of deze hogere opname aan suikers een risicofactor voor CD vormt, of het enkel te wijten is aan het ermee gepaard gaande roken (treedt hier mogelijk op als *confounding factor*) (Chapman-Kiddell et al., 2010).

### 2.3.2. Vezels

Vezels, onder andere afkomstig van fruit, groenten en granen (Andersen et al., 2012), vertonen hoofdzakelijk een beschermend effect. Fruitconsumptie vermindert het risico op CD met 80%. Een verhoogde opname van groenten reduceert het risico op UC dan weer (Hou et al., 2011).

Oplosbare of fermenteerbare vezels kunnen verteerd worden in de dikke darm na passage in de dunne darm. Korte ketenvetzuren zoals mierenzuur, azijnzuur, propionzuur en boterzuur worden gevormd uit deze vezels door de intestinale microbiota. Boterzuur is de belangrijkste en is zowel een energiebron voor de epitheelcellen als een anti-inflammatoire factor. Deze onderdrukt namelijk de NFκB-activatie in de colonocyten (Andersen et al., 2012) met een rechtstreekse negatieve impact op de productie van pro-inflammatoire cytokines. Boterzuur kan dus als een belangrijke beschermende factor beschouwd worden (Cabr e en Gassull, 2001). Een opmerkelijk probleem bij IBD-patiënten is een verminderd metabolisme van al deze korte ketenvetzuren (zie 1.2.1.). Zij staan in voor 70% van de totale energievoorziening van het colonepitheel. Door deze gedaalde energievoorziening (zie 1.3.1.) zal de integriteit van de mucosa in het gedrang komen (Balasubramanian et al., 2009).

Mierenzuur kan als een biomarker voor het onderscheid tussen UC en CD worden gebruikt omdat het in lagere concentraties bij UC voorkomt (Balasubramanian et al., 2009).

### 3. Impact van nutraceuticals op inflammatoire darmziekten

Het begrip '*nutraceuticals*' is een vereniging van twee Engelse termen, namelijk '*nutrition*' en '*pharmaceutical*'. Het betreft voeding of voedingssupplementen die gunstige eigenschappen verschaffen aan de gezondheid en die kunnen ingezet worden in de preventie of behandeling van ziekten zoals IBD (Kalra, 2003).

Deze *nutraceuticals* omvatten verschillende voedingssupplementen zoals pro-, pre-, en synbiotica, vitaminen, antioxidanta en fyto-oestrogenen. Deze voedingsbestanddelen kunnen als complementaire of alternatieve therapie voor IBD worden beschouwd (Day et al., 2004). Er zijn verschillende redenen bekend waarom patiënten deze therapie verkiezen: met de conventionele therapie zijn er te veel bijwerkingen, of worden er juist onvoldoende resultaten geboekt (Hilsden et al., 1998) of men wenst niet langer corticosteroïden in te nemen (Rahimi et al., 2009).

#### 3.1. Probiotica

Probiotica worden gedefinieerd als levende microbiota die worden toegediend als voedingssupplement (Ferguson et al., 2007) en gunstige effecten vertonen op de gastheer. Er zijn verschillende probiotische bereidingen waarvan 'VSL#3', *E. coli* strain 'Nissle 1917' en *Lactobacillus rhamnosus* GG de belangrijkste zijn. 'VSL#3' bestaat uit een mix van 8 verschillende bacteriën waaronder 4 *Lactobacilli* species, 3 *Bifidobacteria* species en 1 *Streptococcus* species (Neuman en Nanau, 2012). Deze probiotica ondersteunen de homeostase van de darm door hun positieve invloed op de epitheelbarrière, de immuniteit en het blokkerend effect op pathogenen (Vanderpool et al., 2008).

Het positief effect op de epitheelbarrière kan als volgt worden verklaard (Vanderpool et al., 2008). Zoals gezegd onder paragraaf 1.3.1. is er een gebrekkige defensineproductie bij patiënten met CD. 'VSL#3' zou in staat zijn om deze defensineproductie te verhogen. Tevens zou het de gebrekkige mucusproductie bij UC kunnen opheffen (Neuman en Nanau, 2012). 'Nissle 1917' induceert eveneens een verhoogde productie van de mucus (Asakura et al., 2008) en de expressie van de *tight junctioneiwitten*, wat de impermeabiliteit van de epitheelbarrière ten goede komt. Ook is er een verminderde apoptose na orale toediening van *Lactobacillus* GG. Een mogelijke verklaring hiervoor zou de reductie van de TNF- $\alpha$ -geïnduceerde apoptose zijn (zie 1.3.1.) (Hörmannspurger en Haller, 2010).

Daarnaast reguleren probiotica de immuunrespons. Ze staan in om de noodzakelijke afweer te behouden en de overmatige afweer die aanwezig is bij IBD te vermijden (Vanderpool et al., 2008). VSL#3 kan dankzij de aanwezigheid van *Bifidobacterium* spp. anti-inflammatoire cytokines verhogen zoals IL-10 (zie 1.4.2.) (Neuman en Nanau, 2012). Evenzeer kunnen probiotica de productie van pro-inflammatoire cytokines verminderen (Vanderpool et al., 2008).



Het blokkerend effect van probiotica op pathogenen wordt in wat volgt verduidelijkt. *Lactobacilli* GG produceren melkzuur waardoor de pH daalt: dit inhibeert de groei van pathogene gram-negatieven. Daarnaast verhinderen *Lactobacilli* en *Bifidobacteria* de adhesie van pathogenen door competitie voor dezelfde suikerbindingsplaatsen (Vanderpool et al., 2008). Hierdoor gaat de diversiteit van de microbiota weer stijgen, dewelke gedaald was bij IBD-patiënten (Reiff en Kelly, 2010). Wegens de geringe neveneffecten van deze probiotica kunnen deze zeer goed als supplementatie gebruikt worden bovenop de conventionele therapie van IBD (Pithadia en Jain, 2011).

### 3.2. Prebiotica

Prebiotica zijn niet-verteerbare voedingsbestanddelen die een positieve invloed hebben op de darmgezondheid van de mens door een selectieve groei van gunstige microbiota te induceren (Ferguson et al., 2007). Deze zijn in tegenstelling tot de probiotica eenvoudiger toe te dienen omdat er geen hoge hoeveelheden van levende micro-organismen moeten verstrekt worden (Leenen en Dieleman, 2007). Koolhydraatverterende kiemen zoals *Bifidobacteria* en *Lactobacilli* zijn kenmerkend voor gezonde individuen, de prebiotica zorgen bij de IBD-patiënt voor een hernieuwde stijging van deze microbiota (Guarner, 2007).

Inuline, oligofruuctose, gekiemde gerst en psyllium zijn voorbeelden van prebiotica en gaan gepaard met een verhoogd aantal *Bifidobacterium*- en *Lactobacillus*kiemen op het mucosale oppervlak (Kanauchi et al., 2003; Asakura et al., 2008; Lakatos et al., 2011). Hierdoor verzorgen de prebiotica een beschermend effect aan de epitheelbarrière (Guarner, 2007). Inuline en oligofruuctose zijn voornamelijk terug te vinden in planten zoals witloof, prei, asperges, look en ajuin. Patiënten met CD herstelden na inuline- en oligofruuctoseopname (Leenen en Dieleman, 2007).

Gekiemde gerst kan als therapeutisch doeleinde aangewend worden voor de behandeling van UC. Het bestaat uit eiwitten rijk aan glutamine en uit vezels rijk aan hemicellulose. Zowel glutamine als hemicellulose hebben een beschermend effect op de darm. Glutamine is een kwetsbaar aminozuur in de darm, maar wordt beschermd door de vezels die aanwezig zijn in de gekiemde gerst. Hierdoor krijgt glutamine een zekere stabiliteit. Dankzij glutamine is er een verhoogde stimulatie van de enterocyten tot proliferatie, terwijl de vezels gerst doen beschikken over een hoge watervasthoudende capaciteit (dit komt de fecesconsistentie ten goede) en een hoog vermogen van fermentatie tot boterzuur. Omdat boterzuur niet oraal kan toegediend worden om een beschermend effect op de dikke darm te bekomen (aangezien deze reeds in de dunne darm wordt geresorbeerd) is de toediening van gerst hier een uitstekende oplossing voor (Bamba et al., 2002).

### 3.3. Synbiotica

Synbiotica zijn een combinatie van zowel pro- als prebiotica en hebben als doel een sterker effect te bekomen dan wanneer beide apart zouden worden toegediend. Men bekomt aldus een synergistisch effect waarbij het effect van de gezamenlijke toediening van pro- en prebiotica groter is dan de som van beide individueel (Geier et al., 2007).

Een voorbeeld van een synbioticum is een combinatie van *Bifidobacterium longum*, inuline en oligofruuctose die de endoscopische bevindingen bij UC-patiënten verbeterde (Leenen en Dieleman, 2007). De voornaamste moeilijkheid bij de toepassing van synbiotica bestaat erin de juiste combinatie te vinden die specifiek is voor de individuele patiënt en afhankelijk van zijn/haar ziektestatus (Geier et al., 2007).

### **3.4. Vitaminen**

In het algemeen vertonen patiënten met IBD een vitamine D-tekort (Martinesi et al., 2014). Dit verklaart ook waarom mensen in het Noorden vaker aangetast zijn met CD: door de verminderde blootstelling aan de zon treedt er sneller een vitamine D-tekort op (Andersen et al., 2012). Er is waarschijnlijk een verband tussen vitamine D-supplementatie en een behoud van remissie bij patiënten met CD. Vitamine D heeft immers naast zijn rol in het calciummetabolisme ook een functie met betrekking tot de immuniteit (Andersen et al., 2012; Nicholson et al., 2012). De vitamine D-derivaten kunnen namelijk de MMP inhiberen. Deze MMP komen veel voor in de ontstoken weefsels van IBD-patiënten en veroorzaken ernstige darmschade waardoor ulceraties kunnen ontstaan (zie 1.4.2.) (Martinesi et al., 2014). Naast de voornaamste bron in de huid kan een deel van vitamine D ook via de voeding worden opgenomen. Dit kan gebeuren via supplementatie van vitamine D of via opname van visolie (Nicholson et al., 2012).

Ook vitamine C heeft een antioxiderende werking, wat zorgt voor minder weefselschade, die verricht werd door de vrije radicalen (zie 3.5.). Het vitamine C-gehalte is dan ook verlaagd in patiënten met IBD. Verhoogde vitamine C-opname verminderde het risico op UC-ontwikkeling. Vitamine C is vooral aanwezig in fruit en groenten (Sakamoto et al., 2005).

### **3.5. Antioxidantia**

Reactieve zuurstofspecies ('*Reactive oxygen species*', ROS) zijn mede verantwoordelijk voor de schade aan de darm bij patiënten met IBD. Ze ontstaan uit de geactiveerde macrofagen en neutrofielen (zie Fig. 7). Deze ROS bestaan onder andere uit hydroxylradicalen, superoxideanionen, waterstofperoxide en stikstofoxide. Deze instabiele verbindingen hebben een hoge reactiviteit en kunnen peroxidatie van vetten in de celmembraan en oxidatie van DNA en eiwitten veroorzaken op cellulair niveau. Glutathion is een antioxidant dat aanwezig is in de cel en deze ROS kan neutraliseren. Tijdens inflammatie zou een gebrek bestaan aan de beschermende functie van glutathion. Antioxidantia kunnen voor een mogelijke therapie zorgen bij patiënten met IBD (Oz et al., 2005). Enkele mogelijke plantaardige antioxidantia die aan het dieet kunnen toegevoegd worden met als doel een therapeutisch effect te bekomen zijn aloë vera, curcumine, flavonoïden en polyfenolen (Hur et al., 2012).

Aloë vera is een kruidenpreparaat en wordt veel gebruikt onder de patiënten die lijden aan IBD. Het is een veilig product dat helende, anti-inflammatoire en antioxiderende eigenschappen bezit. Het induceert een klinisch herstel en een histologisch lagere activiteit bij patiënten met UC (Langmead et al., 2004).

Curcumine is een gele kleurstof die afkomstig is van de kurkumaplant. In Azië wordt het al lang gebruikt als specerij. Deze substantie vertoont naast zijn antioxiderende eigenschappen ook sterke anti-inflammatoire capaciteiten (zie Fig. 9) door NFκB te onderdrukken en is hierdoor in staat om IBD-patiënten in de remissiefase te houden (Hanai en Sugimoto, 2009; Ng et al., 2013). Quercetine behoort tot de flavonoïden en is aanwezig in ajuin, appels, thee en wijn. Naast de antioxiderende werking heeft deze ook een uitgesproken anti-inflammatoire werking (Boots et al., 2008). Quercetine heeft ook een beschermend effect op de epitheelbarrière omdat het de *tight junction* eiwitexpressie doet verhogen (Hering en Schulzke, 2009). Rutine is eveneens een flavonoïde en vindt men vooral terug in boekweit, peterselie, tomaten en abrikozen. Toediening van rutine aan ratten met colitis manifesteerde zich in klinisch herstel. Ook polyfenolen behoren tot natuurlijke antioxidantia met een mogelijke positieve invloed op IBD (Hur et al., 2012). Deze polyfenolen zitten onder andere in groene thee (Oz et al., 2005) en rode wijn (Nunes et al., 2013).

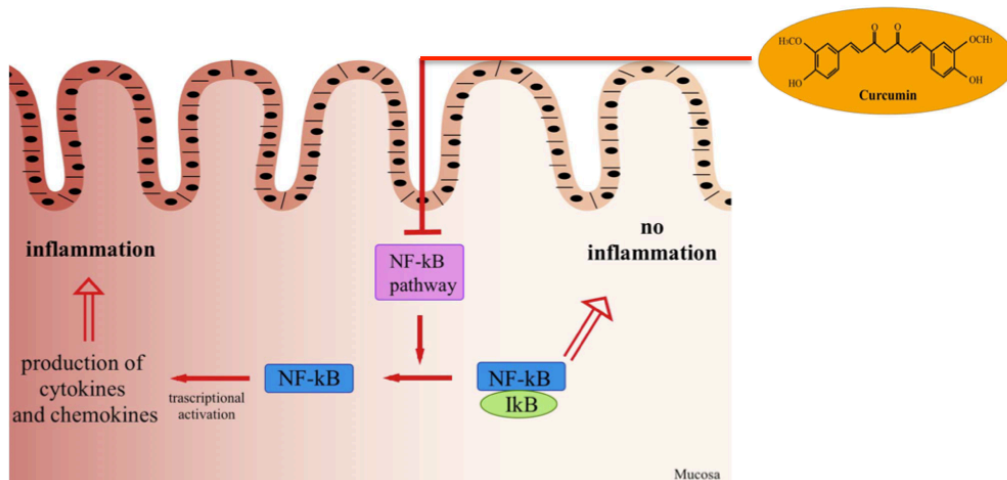


Fig. 9 Invloed van curcumine op de NFκB signaling pathway (naar Brumatti et al., 2014).

### 3.6. Fyto-oestrogenen

Fyto-oestrogenen zijn oestrogenen afkomstig van planten die na inname kunnen binden op de humane oestrogeenreceptor (Moussa et al., 2012). Zowel bij vrouwen als bij mannen zou er door een verhoogde opname van fyto-oestrogenen een verlaagde incidentie zijn aan darmlaesies. Om deze reden zouden fyto-oestrogenen ter preventie van IBD aan het dieet kunnen worden toegevoegd. Lignan en soja behoren beide tot deze groep van fyto-oestrogenen (Principi et al., 2014). Deze worden door de intestinale microbiota omgezet in enterolactone en enterodiol (oestrogeen receptor agonisten) (Andersen et al., 2012), dewelke binden op de oestrogeen receptor ('ER') in de darm, met een verhoogde expressie van de *tight junction* eiwit tot gevolg. Daarnaast verminderen deze fyto-oestrogenen ook de pro-inflammatoire cytokineproductie. Op deze manier beschermen ze de epitheelbarrière (Moussa et al., 2012). Voornamelijk de oestrogeen receptor beta heeft een positieve invloed op IBD, en dan vooral op UC. Muizen zonder deze receptor vertoonden namelijk ergere colitis in vergelijking met standaardmuizen. De stimulatie van ER alfa daarentegen leidt voornamelijk tot proliferatie van de epitheelcellen, dewelke tot colonkanker zou kunnen leiden. Dit kan worden beschouwd als een complicatie van UC (zie Fig. 10) (Principi et al., 2014).

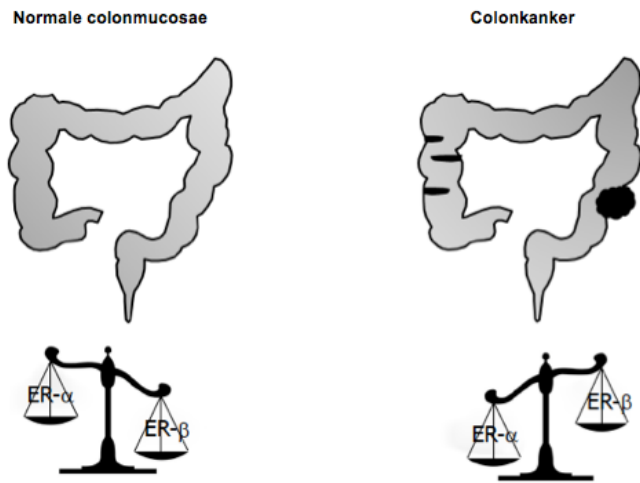


Fig. 10 Verdeling van de twee groepen oestrogenreceptoren bij gezonde individuen en patiënten met colonkanker, wat als een complicatie van ulceratieve colitis kan beschouwd worden (uit *Principi et al., 2014*).

## Bespreking

De pathogenese van inflammatoire darmziekten is niet eenduidig en bestaat uit een complex mechanisme waarbij diverse factoren (voeding, gewijzigde microbiota, roken, genetica, een verstoorde epitheelbarrière en immuniteit) een rol spelen. De volledige pathogenese en de precieze interactie tussen deze verschillende beïnvloedende factoren zijn echter nog niet geheel duidelijk. Daar inflammatoire darmziekten in opmars zijn in de westerse landen, is de kans wellicht groot dat het dieet een belangrijke rol speelt, wat dan weer inspeelt op de microbiota en de epitheelbarrière. Wegens deze grote verscheidenheid aan oorzaken is het niet eenvoudig een behandeling in te stellen. Een enkele behandeling zal nooit op alle verschillende factoren van deze ziekten tegelijk inspelen en daarom zal de therapie dan ook bestaan uit verschillende deelaspecten die elkaar aanvullen.

Omdat bij UC minder genetische aanleg wordt waargenomen dan bij CD zullen omgevingsfactoren vermoedelijk een belangrijkere impact hebben op het ontwikkelen van ulceratieve colitis. Met betrekking tot de **voeding** mag men besluiten dat hoge gehalten aan eiwitten en omega 6-vetzuren een duidelijk verhoogde risicofactor vormen voor de ontwikkeling van ulceratieve colitis. Over de suikers daarentegen zijn er in de literatuur tegenstellingen beschreven. Zowel een verhoogd als neutraal risico op het ontwikkelen van IBD werd beschreven. In het geval van de ziekte van Crohn zou roken het risico op het ontwikkelen van de ziekte met 50% verhogen. Aangezien veel rokers ook een hoger suikerconsumptiegedrag vertonen, treedt het roken hier mogelijk op als een *confounding factor*, die zeker verder onderzocht moet worden. Naast de voedingsbestanddelen (eiwitten, omega 6-vetzuren en suikers) die het risico op het ontwikkelen van IBD kunnen verhogen, spelen de FODMAP's een centrale rol in het persisteren van de symptomen bij patiënten met IBD, dus als onderhoudende factor. Anderzijds wordt aan vezels toegeschreven zowel een beschermende risicofactor als een beschermende onderhoudsfactor te vormen op de darm bij beide ziektebeelden van IBD.

De gedaalde biodiversiteit aan **gastro-intestinale microbiota** die gezien wordt bij patiënten met IBD zou een belangrijke bijdrage leveren aan de pathogenese van de ziekte. Het feit dat 58% van de kinderen die leiden aan IBD in hun eerste levensjaar behandeld zijn geweest met breedspectrum antibiotica, die ook de eigen gunstige microbiota doden, versterkt deze theorie. De gastro-intestinale microbiota zijn voor hun groei afhankelijk van het milieu waarin ze leven. Bij IBD-patiënten is deze omgeving ongunstig waardoor er een verminderd metabolisme van boterzuur plaatsvindt. Dit boterzuur beschermt het darmepitheel en is essentieel in de normale homeostase van de darm. Hier komen pre- en synbiotica aan te pas: dergelijke voedingssupplementen kunnen een gunstig milieu creëren voor de intestinale microbiota van IBD-patiënten zodat deze zich kunnen stabiliseren en opnieuw boterzuur kunnen produceren. Een andere mogelijkheid is het toedienen van probiotica, die rechtstreeks bijdragen tot een gezonde intestinale microbiota, zonder eerst het milieu te wijzigen.

Daarnaast speelt een zwakke **epitheelbarrière** ook een rol bij patiënten met IBD. Apoptose wordt veroorzaakt door enerzijds een energietekort, wat men kan voorkomen door boterzuur in de darm toe te dienen onder de vorm van gekiemde gerst (prebioticum). Anderzijds kan men door toedienen van probiotica de apoptose verminderen, aangezien deze de TNF- $\alpha$ -productie remmen. Probiotica hebben bovendien het voordeel dat ze de mucusproductie en de defensinesecretie stimuleren en eveneens de *tight junctions* versterken. Ook fyto-oestrogenen hebben een positief effect op de *tight junctions*. Tot slot kan vitamine D-supplementatie de apoptose remmen door het beïnvloeden van de MMP.

Als laatste factor speelt de **immuniteit** van de gastheer een rol. Aangezien het grootste deel van de immuniteit genetisch vastgelegd is, kan men hier met behulp van therapie weinig oorzakelijk, maar vooral symptomatisch ingrijpen. Door middel van immunosuppressiva zoals corticosteroïden kan men de ontspoorde reacties van de Th-cellen temperen. Ook met de voeding kan men deze inflammatoire reacties onderdrukken dankzij de anti-inflammatoire eigenschappen van o.a. omega 3-vetzuren en *nutraceuticals* zoals pro- en prebiotica, anti-oxidantia en fyto-oestrogenen. Over de exacte rol van de regulatory T-cellen in de pathogenese van IBD moet echter nog verder onderzoek worden gevoerd omdat ook hier in de literatuur tegenstrijdige gegevens over bestaan.

Tot slot kan besloten worden dat de voeding of voedingssupplementen op de verschillende facetten van de pathogenese van IBD kunnen ingrijpen. Een therapie die uitsluitend uit een aangepast dieet bestaat, zal wellicht niet volledig effectief zijn, aangezien elke patiënt hier anders op zal reageren. Dit neemt echter niet weg dat voeding zeker een belangrijke verbetering kan betekenen in de levenskwaliteit van de IBD-patiënt.

## Referentielijst

1. Ananthakrishnan A. N. et al. (2014). Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 63, 776-784.
2. Andersen V. et al. (2012). Diet and risk of inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease* 44, 185-194.
3. Asakura H., Suzuki K., Kitahora T., Morizane T. (2008). Is there a link between food and intestinal microbes and the occurrence of Crohn's disease and ulcerative colitis? *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 23, 1794-1801.
4. Balasubramanian K. et al. (2009). Metabolism of the colonic mucosa in patients with inflammatory bowel diseases: an in vitro proton magnetic resonance spectroscopy study. *Magnetic Resonance Imaging* 27, 79-86.
5. Bamba T., Kanauchi O., Andoh A., Fujiyama, Y. (2002). A new prebiotic form germinated barley for nutraceutical treatment of ulcerative colitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 17, 818-824.
6. Barret J. S., Gibson P. R. (2010). Development and validation of a comprehensive semi-quantitative food frequency questionnaire that includes FODMAP intake and glycemic index. *American Dietetic Association* 110, 1469-1476.
7. Bernstein C. N., Shanahan F. (2008). Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut* 57, 1185-1191.
8. Betteridge J. D., Armbruster S. P., Maydonovitch C., Veerappan G. R. (2013). Inflammatory bowel disease prevalence by age, gender, race, and geographic location in the U.S. military health care population. *Inflammatory Bowel Diseases* 19, 1421-1427.
9. Bik E. M. (2009). Composition and function of the human-associated microbiota. *Nutrition Reviews* 67, S164-S171.
10. Blachier F., Mariotti F., Huneau J.F., Tomé D. (2007). Effects of amino acid-derived luminal metabolites on the colonic epithelium and physiopathological consequences. *Amino Acids* 33, 547-562
11. Boots A. W., Haenen G. R. M. M., Bast A. (2008). Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *European Journal of Pharmacology* 585, 325-337.
12. Braegger C. P. et al. (2011). Epidemiology of inflammatory bowel disease: is there a shift towards onset at a younger age? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 53, 141-144.
13. Brumatti L. V. et al. (2014). Curcumin and inflammatory bowel disease: potential and limits of innovative treatments. *Molecules* 19, 21127-21153.
14. Burisch J., Jess T., Martinato M., Lakatos P. L. (2013). The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's and Colitis* 7, 322-337.
15. Burisch J. et al. (2014). Environmental factors in a population-based inception cohort of inflammatory bowel disease patients in Europe - An ECCO-EpiCom study. *Journal of Crohn's and colitis* 8, 607-616.

16. Cabré E., Gassull M. A. (2001). Nutrition in inflammatory bowel disease: impact on disease and therapy. *Current Opinion in Gastroenterology* 17, 342-349.
17. Carbonnel F., Jantchou P., Monnet E., Cosnes J. (2009). Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: an update. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 33, 45-57.
18. Cashman K. D., Shanahan F. (2003). Is nutrition an aetiological factor for inflammatory bowel disease? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 15, 607-613.
19. Chapman-Kiddell C. A., Davies P. S. W., Gillen L., Radford-Smith G. L. (2010). Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 16, 137-151.
20. Clearfield H. R. (2008). How does IBD affect quality of life? *Inflammatory Bowel Diseases* 14, S45-S46.
21. Cornish J. A. et al. (2008). The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology* 103, 2394-2400.
22. Crohn's and Colitis, UK (1979). What are the types of UC? Internetreferentie:  
<http://www.myibdportal.org/ulcerative-colitis> (geconsulteerd op 31 december 2014).
23. Dalal S. R., Chang E. B. (2014). The microbial basis of inflammatory bowel diseases. *The Journal of Clinical Investigation* 124, 4190-4196.
24. Dave M., Papadakis K. A., Faubion W. A. (2014). Immunology of inflammatory bowel disease and molecular targets for biologics. *Gastroenterology Clinics of North America* 43, 405-424.
25. Davenport M. et al. (2014). Metabolic alterations to the mucosal microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 20, 723-731.
26. David L. A. et al. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 505, 559-576.
27. Day A. S., Whitten K. E., Bohane T. D. (2004). Use of complementary and alternative medicines by children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Journal of Paediatrics and Child Health* 40, 681-684.
28. De Filippo C. et al. (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* 107, 14691-14696.
29. De Preter V. et al. (2012). Decreased mucosal sulfide detoxification is related to an impaired butyrate oxidation in ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases* 18, 2371-2380.
30. D'Souza S. et al. (2008). Dietary patterns and risk for Crohn's disease in children. *Inflammatory Bowel Diseases* 14, 367-373.
31. Ferguson L. R. et al. (2007). Genes, diet and inflammatory bowel disease. *Mutation Research* 622, 70-83.
32. Frank D. N. et al. (2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104, 13780-13785.
33. Fyderek K., Strus M., Kowalska-Duplaga K., Gosiewski T. (2009). Mucosal bacterial microflora and mucus layer thickness in adolescents with inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology* 15, 5287-5294.



34. Geier M. S., Butler R. N., Howarth G. S. (2007). Inflammatory bowel disease: current insights into pathogenesis and new therapeutic options; probiotics, prebiotics and synbiotics. *International Journal of Food Microbiology* 115, 1-11.
35. Geremia A. et al. (2014). Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity Reviews* 13, 3-10.
36. Gersemann M., Wehkamp J., Stange E. F. (2012). Innate immune dysfunction in inflammatory bowel disease. *Journal of Internal Medicine* 271, 421-428.
37. Gitter A. H., Wullstein F., Fromm M., Schulzke J. D. (2001). Epithelial barrier defects in ulcerative colitis: characterization and quantification by electrophysiological imaging. *Gastroenterology* 121, 1320-1328.
38. Guariso G., Gasparetto M., Day A. S., Henderson P. (2014). Epidemiology and natural history of IBD in the paediatric age. *Gastroenterology Research and Practice* 2014, 1-2.
39. Guarner F. (2007). Probiotics in inflammatory bowel diseases. *British Journal of Nutrition* 98, S85-S89.
40. Halfvarson J., Bodin L., Tysk C. (2003). Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology* 124, 1767-1773.
41. Haller D. (2010). Nutrigenomics and IBD: the intestinal microbiota at the cross-road between inflammation and metabolism. *Journal of Clinical Gastroenterology* 44, S6-S9.
42. Hanai H., Sugimoto K. (2009). Curcumin has bright prospects for the treatment of inflammatory bowel disease. *Current Pharmaceutical Design* 15, 2087-2094.
43. Hébuterne X., Filippi J., Al-Jaouni R., Schneider S. (2009). Nutritional consequences and nutrition therapy in Crohn's disease. *Gastroénerologie Clinique et Biologique* 33, S235-S244.
44. Hendy P., Hart A. (2013). A review of Crohn's disease. *European Medical Journal of Gastroenterology* 1, 116-123.
45. Hering N., Schulzke J.-D. (2009). Therapeutic options to modulate barrier defects in inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases* 27, 450-454.
46. Hilsden R. J., Scott C. M., Verhoef M. J. (1998). Complementary medicine use by patients with inflammatory bowel disease. *The American Journal of Gastroenterology* 93, 697-701.
47. Ho G. T., Lees C., Satsangi J. (2011). Ulcerative colitis. *Medicine* 39, 224-228.
48. Hörmannsperger G., Haller D. (2010). Molecular crosstalk of probiotic bacteria with the intestinal immune system: clinical relevance in the context of inflammatory bowel disease. *International Journal of Medical Microbiology* 300, 63-73.
49. Hou J. K., Abraham B., El-Serag H. (2011). Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *The American Journal of Gastroenterology* 106, 563-573.
50. Huda-Faujan N. et al. (2007). The role of microbial agents in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Reviews in Medical Microbiology* 18, 47-53.

51. Hudcovic T., Stepankova R., Cebra J., Tlaskalova-Hogenova H. (2001). The role of microflora in the development of intestinal inflammation: acute and chronic colitis induced by dextran sulfate in germ-free and conventionally reared immunocompetent and immunodeficient mice. *Folia Microbiologica* 46, 565-572.
52. Hur S. J. et al. (2012). Review of natural products actions on cytokines in inflammatory bowel disease. *Nutrition Research* 32, 801-816.
53. Jantchou P. et al. (2010). Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *American Journal Of Gastroenterology* 105, 2195-2201.
54. Kalra E. K. (2003). Nutraceutical: definition and introduction. *The American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSci Journal* 5, 1-2.
55. Kanauchi O., Mitsuyama K., Araki Y., Andoh A. (2003). Modification of intestinal flora in the treatment of inflammatory bowel disease. *Current Pharmaceutical Design* 9, 333-346.
56. Kraus T. A., Mayer L. (2005). Oral tolerance and inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 21, 692-696.
57. Lakatos P. L., Kiss L. S., Miheller P. (2011). Nutritional influences in selected gastrointestinal diseases. *Digestive Diseases* 29, 154-165.
58. Langmead L. et al. (2004). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral aloe vera gel for active ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 19, 739-747.
59. Le Berre N. et al. (1995). Histological discrimination of idiopathic inflammatory bowel disease from other types of colitis. *Journal of Clinical Pathology* 48, 749-753.
60. Leenen C. H. M., Dieleman L. A. (2007). Inulin and oligofructose in chronic inflammatory bowel disease. *The Journal of Nutrition* 137, S2572-S2575.
61. Lucendo A. J., De Rezende L. C. (2009). Importance of nutrition in inflammatory bowel disease. *World journal of Gastroenterology* 15, 2081-2088.
62. Martinesi M. et al. (2014). Role of vitamin D derivatives in intestinal tissue of patients with inflammatory bowel diseases. *Journal of Crohn's and Colitis* 8, 1062-1071.
63. Maul J., Duchmann R. (2008). Can loss of tolerance cause IBD? *Inflammatory Bowel Diseases* 14, S115-S116.
64. Moussa L. et al. (2012). A low dose of fermented soy germ alleviates gut barrier injury, hyperalgesia and faecal protease activity in a rat model of inflammatory bowel disease. *Plos One* 7, 1-9.
65. Munkholm P. (2003). Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 18, 1-5.
66. Neuman M. G., Nanau R. M. (2012). Inflammatory bowel disease: role of diet, microbiota, life style. *Translational Research* 160, 29-44.
67. Ng S. C. et al. (2013). Systematic review: the efficacy of herbal therapy in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 38, 854-863.
68. Nicholson I., Dalzell A. M., El-Matary W. (2012). Vitamin D as a therapy for colitis: a systematic review. *Journal of Crohn's and Colitis* 6, 405-411.

69. Nikolaus S., Schreiber S. (2007). Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 133, 1670-1689.
70. Nunes C. et al. (2013). Intestinal anti-inflammatory activity of red wine extract: unveiling the mechanisms in colonic epithelial cells. *Food & Function* 4, 373-383.
71. Ordás I. et al. (2012). Ulcerative colitis. *Lancet* 380, 1606-1619.
72. Ott S. J. et al. (2004). Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut* 53, 685-693.
73. Oz H. S., Chen T., McClain C. J., de Villiers W. J. S. (2005). Antioxidants as novel therapy in a murine model of colitis. *Journal of Nutritional Biochemistry* 16, 297-304.
74. Pithadia A. B., Jain S. (2011). Treatment of inflammatory bowel disease. *Pharmacological Reports* 63, 629-642.
75. Principi M. et al. (2014). Ulcerative colitis: from inflammation to cancer. Do estrogen receptors have a role? *World Journal of Gastroenterology* 20, 11496-11504.
76. Radford-Smith G. L. (2008). What is the importance of appendectomy in the natural history of IBD? *Inflammatory Bowel Diseases* 14, S72-S74.
77. Rahimi R., Mozaffari S., Abdollahi M. (2009). On the use of herbal medicines in management of inflammatory bowel diseases: a systematic review of animal and human studies. *Digestive Diseases* 54, 471-480.
78. Reiff C., Kelly D. (2010). Inflammatory bowel disease, gut bacteria and probiotic therapy. *International Journal of Medical Microbiology* 300, 25-33.
79. Romberg-Camps M. et al. (2010). Mortality in inflammatory bowel disease in the Netherlands 1991–2002: results of a population-based study: the IBD South-Limburg cohort. *Inflammatory Bowel Diseases* 16, 397-410.
80. Rosenstiel P., Sina C., Franke A., Schreiber S. (2009). Towards a molecular risk map: recent advances on the etiology of inflammatory bowel disease. *Seminars in Immunology* 21, 334-345.
81. Sakamoto N. et al. (2005). Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflammatory Bowel Diseases* 11, 154-163.
82. Sartor R. B. (2006). Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology* 3, 390-407.
83. Sartor R. B. (2008). Microbial influences in inflammatory bowel disease. *Journal of Gastroenterology* 134, 577-594.
84. Shaw S. Y., Blanchard J. F., Bernstein C. N. (2010). Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology* 105, 2687-2692.
85. Shepherd S. J., Lomer M. C. E., Gibson P. R. (2013). Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *American Journal of Gastroenterology* 108, 707-717.
86. Simopoulos A. P. (2002). The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 56, 365-379.

87. Simpson E. J. et al. (2000). In vivo measurement of colonic butyrate metabolism in patients with quiescent ulcerative colitis. *Gut* 46, 73-77.
88. Vanderpool C., Yan F., Polk D. B. (2008). Mechanisms of probiotic action: implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases* 14, 1585-1596.
89. Veloso F. T., Ferreira J. T., Barros L., Almeida S. (2001). Clinical outcome of Crohn's disease: analysis according to the Vienna classification and clinical activity. *Inflammatory Bowel Diseases* 7, 306-313.
90. Venkatesh K. and Thomson M. (2008). Endoscopic modalities in pediatric inflammatory bowel disease. In: Mamula P., Markowitz J. E. and Baldassano R. N. (Editors) *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*, Springer, New York, p. 211-240.
91. Wallace K. L., Zheng L.-B., Kanazawa Y., Shih D. Q. (2014). Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology* 20, 6-21.
92. Watson A. J. M., Hart A. R. (2011). Environmental risk factors for inflammatory bowel disease: microbes, diet, and the appendix. *Gastroenterology* 141, 768-770.
93. Weng M., Walker W. A., Sanderson I. R. (2007). Butyrate regulates the expression of pathogen-triggered Il-8 in intestinal epithelia. *Pediatric Research* 62, 542-546.