Yoghurt Thema

Onderzoek moedermelk vergroot kennis over zuivel

prof. Bruce German

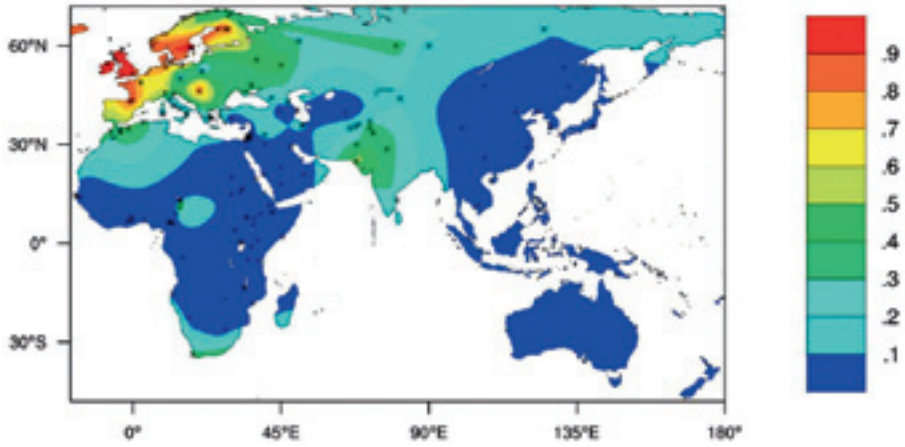
Onderzoekers bij de University of California in Davis bestuderen aspecten van de vertering van moedermelk door zuigelingen. Het onderzoek levert veel aanwijzingen op voor een beter begrip van gezondheidseffecten van zuivelproducten bij volwassenen, concludeert prof. Bruce German.

'Zuivelproducten maken al vele duizenden jaren deel uit van de menselijke voeding. Er zijn aanwijzingen dat de technologie om zuivelproducten te fermenteren achtduizend jaar geleden al bekend was. Dit is onder meer gebleken uit grotschilderingen en uit analyses van voedselresten die zijn aangetroffen op scherven van oude potten. Het gebruik van melk en zuivel was een duidelijke vorm van recente genetische selectie.'

Dit zei prof. Andrew Prentice, hoogleraar Internationale Voeding bij de London School of Hygiene and Tropical Medicine, tijdens het symposium Yogurt in Nutrition, dat eind april werd gehouden in Boston. Melk bevat lactose, en in de fysiologie van de mens verdwijnt van oudsher na de zuigelingenperiode het enzym lactase uit de darm, en daarmee ook het vermogen om lactose af te breken. Het gebruik van zuivelproducten vereiste het ontstaan van lactasepersistentie bij volwassenen.

De lactasepersistentie bij bewoners van Europa en hun afstammelingen in Amerika en Oceanië hangt samen met de C/T-13910 verandering in het lactasegen. Deze SNP is niet aangetoffen bij lactasepersistente Afrikanen (1). In Tanzania, Kenia en Soedan blijken de SNPs G/C-14010, T/G-13915 en C/G-13907 geassocieerd met lactasepersistentie. De conclusie luidt derhalve dat lactasepersistentie op tenminste vier plaatsen onafhankelijk ontstaan is. Deze convergente evolutie heeft plaatsgevonden tijdens de laatste 300 generaties.

'Sindsdien dringt het lactasepersistente fenotype steeds verder door in de wereldbevolking', aldus Prentice. 'De mogelijkheid om na de zuigelingenleeftijd melk te gebruiken bracht klaarblijkelijk een groot overlevingsvoordeel met zich mee. De meest waarschijnlijke verklaring luidt dat kinderen die koemelk kunnen gebruiken eerder gespeend konden worden, zodat de moeder eerder aan een nieuwe reproductieve cyclus



Figuur 1. Predicted Old World LP phenotype frequencies based on -13,910 C>T allele frequency data only. LP frequency prediction assumes Hardy-Weinberg equilibrium and dominance. Stars represent collection locations. Colour key shows the predicted LP phenotype frequencies estimated by surface interpolation.

kon beginnen. Selectie op fertiliteit is een sterke drijvende kracht geweest in de evolutie van de mens (2). Binnen de populaties die zuivelconsumptie als optie hebben is de aanleg voor lactase-non-persistentie volledig uit de genenpool verdwenen. Dit wijst uit de de meerwaarde van het consumeren van deze producten aanzienlijk is.'

Surrogaat risico-biomarkers versus harde eindpunten

Tegelijkertijd met de evolutie van de lactasepersistentie vond domesticatie plaats van melkzuurbacteriën die worden gebruikt om zuivelproducten te fermenteren. Het aanvankelijke doel van fermentatie was ongetwijfeld het langer houdbaar maken van de producten. Positieve gezondheidseffecten van de consumptie van gefermenteerde zuivelproducten zijn pas tegen het eind van de negentiende eeuw voor het eerst geclaimd (3). 'Gelet op al het beschikbare onderzoek zouden we vandaag de dag de meest gezonde mensen uit de geschiedenis van de mensheid kunnen zijn. Sommige mensen zijn dat ook, maar heel veel anderen beslist niet', zei prof. Bruce German (University of California, Davis) tijdens het symposium in Boston.

Consumptie van melk- en zuivelproducten is vanwege het gehalte van verzadigd vet in verband gebracht met een verhoogd risico van hart- en vaatziekte, 'op basis van studies naar surrogaat-biomarkers van het risico van ziekten van blanke mannen van middelbare leeftijd', aldus German. 'Inmiddels zijn de resultaten gepubliceerd van studies naar het verband tussen zuivelconsumptie en het optreden van harde ziekte-eindpunten (4,5). Er blijkt geen positief verband te zijn tussen de zuivelconsumptie en de totale sterfte of de sterfte aan hart- en vaatziekten (fig 1). Zelfs niet bij de blanke mannen van middelbare leeftijd.'

Melk is een rijke bron van een groot aantal nutriënten, met een hoge biologische beschikbaarheid. In yoghurt wordt aan de melk waarde toegevoegd. German omschrijft yoghurt als 'melk met levende lactose-afbrekende bacteriën, in gedefinieerde aantallen.' Het staat buiten kijf dat de microbiota in de darm van groot belang zijn voor de menselijke gezondheid. German en zijn collega's bestuderen de invloed van melk en zuivelproducten in de voeding op het functioneren van de microbiota.

Complexe oligosachariden

Veel van dit onderzoek voeren ze uit bij zuigelingen die borstvoeding krijgen (6): 'In aanmerking genomen dat moedermelk geëvolueerd is als de beste voeding voor zuigelingen, is het zeer opmerkelijk dat moedermelk veel onverteerbare complexe oligosachariden bevat. Mijn collega Carlito Lebrilla is een hoog aangeschreven analytisch chemicus die zich heeft gespecialiseerd in glycobiologie. Hij heeft melk van een groot aantal zoogdieren geanalyseerd, en hij heeft vastgesteld dat alle soorten deze complexe oligosachariden in de melk uitscheiden. Dit geldt voor onder meer buideldieren, muizen, ratten, schapen, runderen en primaten. En naarmate zoogdieren hoger op de evolutieladder staan worden de oligosachariden in de melk meer complex. Deze waarneming leidt tot de vraag wat de functie van deze niet-verteerbare oligosachariden kan zijn.'

Moedermelk stuurt kolonisatie van darm zuigeling

Een andere collega van German bij UC Davis is microbioloog David Mills. Hij heeft onderzocht welke microörganismen kunnen groeien op de oligosachariden die in moedermelk worden aangetroffen. Na een groot aantal negatieve experimenten vond hij uiteindelijk dat Bifidobacterium infantis inderdaad in staat is de oligosachariden af te breken (7). Dit is een microörganisme dat voor het eerst is aangetroffen in de darm van zuigelingen die moedermelk kregen. Mills onderzocht het genoom van B. infantis, en vond 700 genen die uniek zijn voor de infantis-stam (8). Veel van de producten van deze genen zijn betrokken bij de afbraak van de bindingen in de oligosachariden.

Inmiddels had Lebrilla methoden ontwikkeld om tegelijkertijd alle oligosachariden in moedermelk en in feces van zuigelingen kwantitatief te bepalen (9). German: 'Populair gezegd waren we toen in staat om te meten hoeveel oligosachariden de baby in gaan en hoeveel er weer uit komen. Wat we zagen is dat de eerste levensweek de oligosachariden dwars door de baby heengaan. Maar in de tweede en derde week zien we een duidelijke afname van de oligosachariden in de ontlasting. Tegelijkertijd zien we een toename van B. infantis in de feces. Door oligosachariden in de melk uit te scheiden is de moeder dus in staat de kolonisatie van de darm van de zuigeling te sturen.'

Prof. Jeff Gordon en zijn collega's van Washington University in St. Louis publiceerden eerder dit jaar in Science de resultaten van een tweelingstudie in Malawi (10). Ze volgden 317 tweelingparen gedurende de eerste drie levensjaren. Bij bijna de helft van de tweelingparen trad tijdens de follow-up discordantie op voor de acute ondervoedingsziekte kwashiorkor. »

De onderzoekers isoleerden de microbiota van de kinderen uit de feces, en brachten deze over in gnotobiotische muizen (zonder darmflora). Het kwashiorkor-microbioom leidde bij de muizen tot aanzienlijk gewichtsverlies, in combinatie met verstoringen in de aminozuur- en hoolhydraatstofwisseling. De muizen die het microbioom hadden gekregen van de gezonde kinderen vertoonden geen bijzonderheden. De onderzoekers concluderen dat het microbioom een causale factor is bij de ontwikkeling van kwashiorkor.

Mechanismen achter associaties leren begrijpen

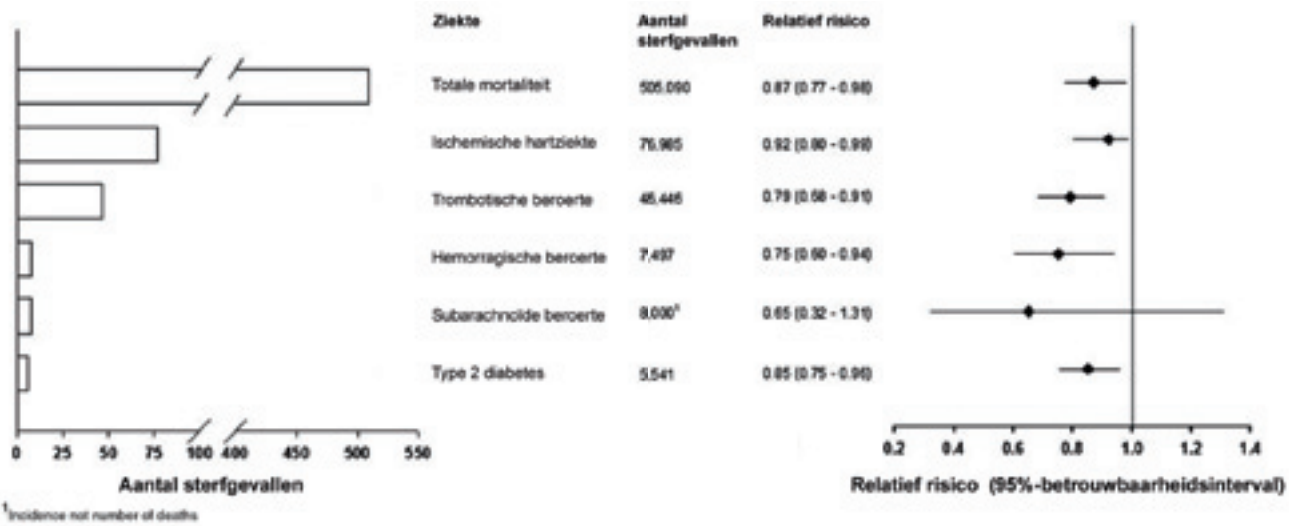
Ook bij volwassenen zijn associaties gevonden tussen de samenstelling van het microbioom en gezondheidskenmerken. Gordon en collega's toonden aan dat Amerikanen met en zonder overgewicht verschillen in hun microbioom (11). Er zijn ook aanwijzingen voor een verband tussen het microbioom en de ontwikkeling van type 2 diabetes en het prikkelbare darmsyndroom, aldus German: 'Het is van groot belang dat we de mechanismen achter deze associaties leren begrijpen, zodat we ze in de toekomst kunnen manipuleren. Bijvoorbeeld door in te grijpen in de samenstelling van de microbiota, wellicht met gefermenteerde zuivelproducten.'

Bij volwassenen worden zuivelproducten in de maag afgebroken tot aminozuren, onder invloed van het zure milieu en zeer werkzame proteases. De maag van zuigelingen is minder zuur, en de proteases in de maag van zuigelingen zijn minder agressief dan in de maag van volwassenen. Recent onderzoek van German en collega's heeft uitgewezen dat melk een aantal endogene proteases bevat waarvan de activiteit in de melkklieren geremd wordt. In de maag van de zuigeling komen deze proteases vrij. Ze beginnen daar de melkeiwitten af te breken tot verscheidene biologisch actieve peptiden, met onder meer antimicrobiële werking (12). German: 'Zo beschouwd bevatten zuivelproducten verborgen activiteiten. In volwassenen zullen veel van de activiteiten die we nu aan het ophelderen zijn niet uit zichzelf functioneel worden, maar het is voorstelbaar dat we ze door het product te manipuleren selectief tot expressie kunnen brengen. Daarbij kunnen we wellicht het product aanpassen aan specifieke eigenschappen van consumenten. Ik voorzie een toekomst waarin yoghurt en andere zuivelproducten een belangrijke rol kunnen spelen bij het personaliseren van de gezondheidseffecten van voeding.'

- **JAN BLOM**

[Literatuur]

1. Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. Nat Genet 2007;39:31-40
2. Fischer RA. The genetical theory of natural selection. 1930:Clarendon
3. Silverstein AM. Ilya Metchnikoff, the phagocytic theory, and how things often work in science. J Leukoc Biol 2011;90:409-410
4. Elwood PC, Givens DI, Beswick AD et al. The survival advantage of milk and dairy consumption: an overview of evidence from cohort studies of vascular diseases, diabetes and cancer. J Am Coll Nutr 2008;27:723S-734S
5. Elwood PC, Pickering JE, Givens DI, Gallacher JE. The consumption of milk and dairy foods and the incidence of vascular disease and diabetes: an overview of the evidence. Lipids 2010;45:925-939
6. German JB, Freeman SL, Lebrilla CB, Mills DA. Human milk oligosaccharides: evolution, structures and bioselectivity as substrates for intestinal bacteria. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program 2008;62:205-218
7. Marcobal A, Barboza M, Froehlich JW et al. Consumption of human milk oligosaccharide by gut-related microbes. J Agric Food Chem 2010;58:5334-5340
8. Seta DA, Chapman J, Adeuya A et al. The genome sequence of Bifidobacterium longum subsp infantis reveals adaptation for milk utilization within the infant microbiome. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:18964-18969
9. Strum JS, Kim J, Wu S et al. Identification and accurate quantitation of biological oligosaccharide mixtures. Anal Chem 2012;84:7793-7801
10. Smith MI, Yatsunenko T, Manary MJ et al. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwahiorkor. Science 2013;339:548-554
11. Turnbaugh PJ, Gordon JI. The core gut microbiome, energy balance and obesity. J Physiol 2009;587:4153-4158
12. Dallas DC, Guerrero A, Khaldi N et al. Extensive in vivo human milk peptidomics reveals specific proteolysis yielding protective antimicrobial peptides. J Proteome Res 2013;12:2295-2304



Figuur 2. Verband tussen melk- en zuivelconsumptie en sterfte in Engeland en Wales in 2008. Relatief risico voor personen met de hoogste melk- en zuivelconsumptie in vergelijking met de personen met de laagste melk- en zuivelconsumptie. Voor subarachnoïde beroerte incidentie, niet het aantal sterfgevallen. Bron: ref. 5.