

Voeding en immuniteit: kan voeding bijdragen aan het voorkomen van allergie, infectie en ontsteking?

Nutrition and immunity: Can nutrition contribute to the prevention of allergy, infection and inflammation?

Prof. dr. R.J.J. van Neerven¹, dr. R. Albers², prof. dr. H. Wichers³, prof. dr. J. Garssen⁴, prof. dr. ir. H.F.J. Savelkoul⁵

SAMENVATTING

De rol van voeding voor een goed werkend immuunsysteem wordt steeds duidelijker. Een goed gebalanceerde voeding kan bijdragen aan het voorkomen van ziekte in het vroege leven (allergie, infecties) en het late leven (ontsteking, infecties).

Het belang van macro- en micronutriënten voor het normaal functioneren van het immuunsysteem is reeds lang bekend. We leren ook steeds meer over nieuwe voedingsmiddelen en -componenten die specifieke effecten op het immuunsysteem kunnen hebben. Dit zijn onder andere probiotica, prebiotica en voedingsvezels, componenten van (moeder) melk, vetzuren (PUFA en SCFA), en antioxidantia.

Deze kunnen het immuunsysteem zowel rechtstreeks beïnvloeden als indirect via effecten op darmbacteriën en darmepitheel. Dit artikel probeert een overzicht te geven van de huidige kennis op dit gebied, met een focus op de mogelijke rol van voeding in het voorkomen van allergie, infectie, en ontsteking.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE & ASTMA 2017;17:21-28)

SUMMARY

The role of nutrition for a well-functioning immune system is becoming increasingly clear. A well-balanced diet can contribute to the prevention of diseases in early life (allergies, infections) and in late life (inflammation, infections). The importance of macro- and micronutrients for the immune system is well established. We are also learning more and more about dietary components that can have specific effects on the immune system. These are probiotics, prebiotics, dietary fiber, breast milk(components), fatty acids (PUFA and SCFA) and antioxidants. These components can directly influence cells of the immune system, but can also have indirect effects via the intestinal epithelium and the microbiota. This review aims to provide an overview of the current knowledge in this area, with a focus on the potential role of nutrition in preventing allergy, infection and inflammation.

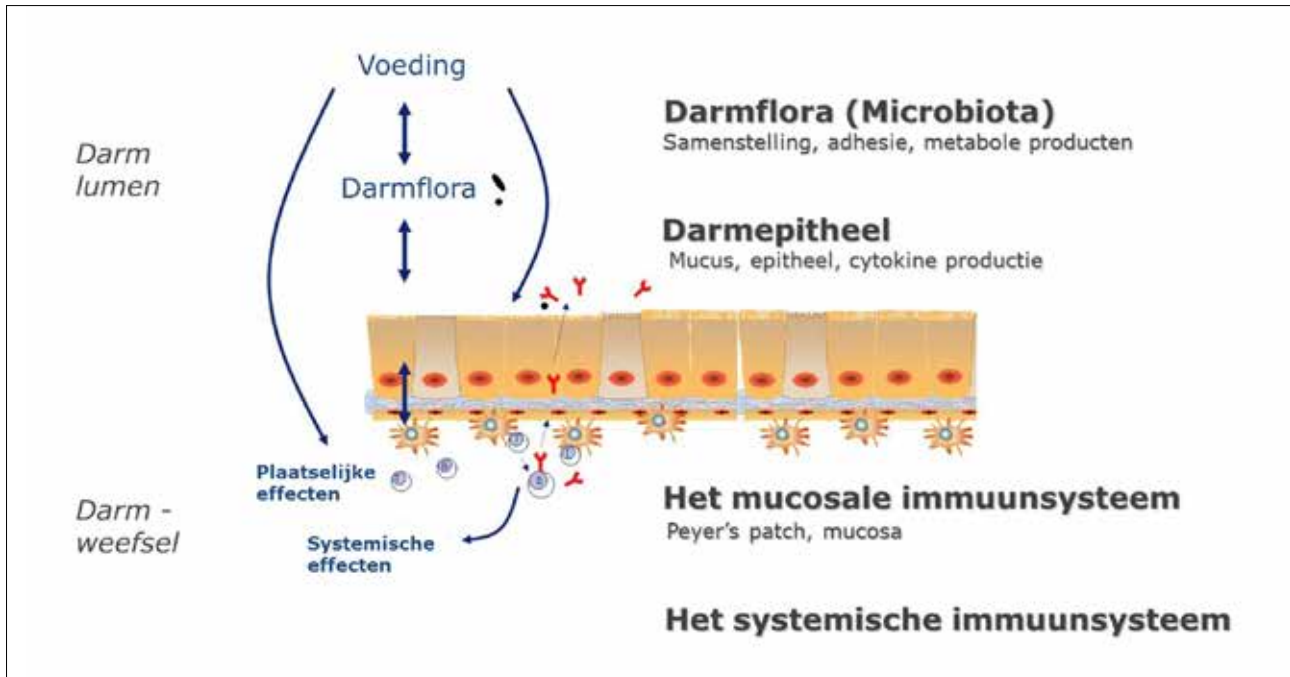
¹mucosaal immunoloog, Wageningen Universiteit & Research, Celbiologie en Immunologie, Wageningen; FrieslandCampina, Amersfoort
²nutritioneel immunoloog, Nutrileads B.V., Wageningen ³nutritioneel immunoloog, Wageningen Universiteit & Research, Food & Biobased Research, Wageningen; Allergie Consortium Wageningen ⁴immunofarmacoloog, Universiteit Utrecht, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht; Nutricia Research, Utrecht ⁵celbioloog en immunoloog, Wageningen Universiteit & Research, Celbiologie en Immunologie, Wageningen; Allergie Consortium Wageningen.

Correspondentie graag richten aan: prof. dr. R.J.J. van Neerven, mucosaal immunoloog, Wageningen Universiteit & Research, Celbiologie & Immunologie, Postbus 338, 6700 AH, Wageningen, tel.: 06-23537129, e-mailadres: joost.vanneerven@wur.nl.

Belangenconflict/financiële ondersteuning: prof. dr. R.J.J. van Neerven is naast zijn universitaire affiliatie verbonden aan FrieslandCampina R&D, dr. R. Albers is verbonden aan Nutrileads BV, en prof. dr. J. Garssen is naast zijn universitaire affiliatie verbonden aan Nutricia Research.

Trefwoorden: allergie, borstvoeding, infectie, micronutriënten, oligosacchariden, ontsteking, prebiotica, probiotica, vetzuren, vezel, voeding, westers dieet.

Keywords: allergy, breastfeeding, fatty acids, fiber, infection, inflammation, micronutrients, nutrition, oligosaccharides, prebiotics, probiotics, western diet.



FIGUUR 1. De verschillende niveaus waarop voeding een effect op immunofunctie kan hebben. Dit kan zijn door het beïnvloeden van microbiota samenstelling en -metabolieten; het remmen van aanhechting van potentiële pathogenen aan darmepitheel en directe effecten op darmepitheel en barrière functie; plaatselijke effecten op het immuunsysteem in de darm en tonsillen die rechtstreeks in contact komen met de voeding; systemische effecten op het immuunsysteem als voedingscomponenten cellen van het immuunsysteem die in het bloed circuleren beïnvloeden of als de voedingscomponenten in de bloedbaan kunnen komen.

INLEIDING

De mens behoudt zijn gezondheid voor een belangrijk deel door zijn immuunsysteem. Het immuunsysteem zorgt voor weerbaarheid tegen infectieziekten, maar is ook betrokken bij weefselherstel, het opruimen van afbraakproducten in het lichaam en het opsporen en elimineren van afwijkende lichaamseigen cellen. Een goede regulatie van het immuunsysteem is van belang om excessieve reacties - die zich onder andere uiten in de ontwikkeling van allergie in kinderen en het ontstaan van ontstekingsgerelateerde ziekten bij veroudering - te voorkomen.

De rol van voeding in een goed functionerend immuunsysteem is al heel lang bekend.¹ Veel van deze kennis is ontstaan doordat voedingsdeficiënties - met name eiwit- en micronutriëntdeficiënties - samengaan met een verhoogd risico op infecties. Van recentere datum is de kennis dat bepaalde voedingscomponenten ook een rol kunnen spelen in het voorkomen van ontsteking en allergie.

Hoewel specifieke voedingsproducten bij kunnen dragen aan een goed werkend immuunsysteem zal niet ie-

dereen hier evenveel van profiteren. Het meeste baat van ondersteuning van het immuunsysteem door voeding kan verwacht worden bij mensen die een minder goed werkend immuunsysteem hebben, zoals baby's en heel jonge kinderen, ouderen, en mensen met een verminderde weerstand. In deze groepen zien we een sterk verhoogd risico op darm- en luchtweginfecties. In deze groepen ontwikkelen zich ook immunogemedieerde ziekten zoals allergieën in kinderen, en ontstekingsziekten in ouderen. Hiernaast lijkt de voeding van de moeder tijdens de zwangerschap ook een rol te kunnen spelen in het ontwikkelen van astma in kinderen.

HOE KAN VOEDING HET IMMUN-SYSTEEM BEÏNVLOEDEN?

Nadat voeding ingenomen is kan het op verschillende niveaus een effect op het immuunsysteem bewerkstelligen (zie *Figuur 1*).

1. Effecten op darmepitheel. Een cruciale interactie tussen voeding en het lichaam is via het darmepitheel, met name door de barrièrefunctie van het darmepitheel te beïnvloeden.^{2,3} Als het epitheel geen goede barrière vormt, wordt de kans op lekkage van de darminhoud naar de mucosa verhoogd, waardoor infecties en ont-

stekingen kunnen ontstaan, maar ook b.v. voedselallergenen en bacteriële componenten als LPS gemakkelijker naar binnen komen. Deze zijn op hun beurt te koppelen aan het ontstaan van voedselallergie en ontstekingsprocessen.

Naast het vervullen van de barrièrefunctie is het darmepitheel ook immunologisch actief en kan interactie tussen voeding en epitheel leiden tot de productie van diverse cytokinen, die vervolgens een effect kunnen hebben op het immuunsysteem.^{4,6} Een voorbeeld is de productie van IL-8 door epitheelcellen die geïnfecteerd of gestrest worden. Dit leidt tot rekruteren van neutrofiële granulocyten, wat een lokale ontstekingsreactie op gang kan brengen.

2. Rechtstreekse effecten op het immuunsysteem. Voeding kan ook rechtstreekse effecten hebben op het immuunsysteem in het maag-darmkanaal en in de periferie.⁷ In de darm bevinden zich naast diffuse lymfoïde follikels ook de platen van Peyer waar het immuunsysteem actief de darminhoud bemonstert. De dendritische cellen in de darm kunnen dit doen met behulp van dendriten, die door het epitheel in het darmlumen uitkomen, en zo in direct contact staan met componenten in onze voeding.⁸ Dit gebeurt ook in de tonsillen en in heel jonge kinderen mogelijk ook in de adenoïden, waar het voedsel voordat het verteerd wordt al door het immuunsysteem gezien kan worden.

3. Indirecte effecten via de microbiota. Tenslotte kan voeding een indirect effect hebben op het immuunsysteem via de darmbacteriën (microbiota).⁹⁻¹³ Dit kan door de samenstelling van de microbiota te beïnvloeden, of door de productie van metabolieten door de microbiota, die op hun beurt weer een effect kunnen hebben op andere bacteriën, darmepitheel of het immuunsysteem. Hier kan gedacht worden aan effecten van korte keten vetzuren op het darmepitheel en op het immuunsysteem, maar ook aan kolonisatieresistentie waardoor pathogene bacteriën niet uit kunnen groeien.

Sommige voedingsingrediënten of afbraakproducten hiervan kunnen ook systemische effecten op het immuunsysteem hebben. Dit zullen met name de kleine moleculen zijn, bijvoorbeeld micronutriënten zoals vitamines en mineralen, maar mogelijk ook andere moleculen uit de voeding die in het perifere bloed aangetoond kunnen worden zoals complexe suikers en bepaalde vetzuren.

In de volgende paragrafen wordt specifiek ingegaan op de basale nutritionele ondersteuning van het immuunsysteem, en op effecten van typen voeding die verder bij kunnen dragen aan de bescherming tegen het ontwikkelen van allergie, infecties, en chronische ontstekingsreacties. Naast ondersteuning van het immuunsysteem kan voeding - of de industriële bewerking van voeding - ook rechtstreeks immuun-gemedieerde reacties uitlokken. Voorbeelden hiervan zijn coeliakie, voedselallergie, chronische (darm)ontsteking en voedselintoleranties. Omwille van de focus van dit artikel zullen deze aspecten hier niet verder uitgewerkt worden.

IMMUNOLOGISCHE EFFECTEN VAN VOEDING

MACRO- EN MICRONUTRIËNTEN

Voedingscomponenten kunnen ingedeeld worden in macronutriënten (eiwitten, koolhydraten en vetten als bouwstoffen) en micronutriënten (vooral mineralen en vitamines). Met name de eiwitten en micronutriënten zijn van belang voor het normaal functioneren van het immuunsysteem. Zelfs geringe deficiënties in eiwit en micronutriënt inname kunnen al leiden tot verminderde immunofunctie en gaan samen met een verhoogde mortaliteit door infectieziekten, met name in ontwikkelingslanden. Hierbij zijn naast eiwit met name vitamines A, D3, E, B6, C, maar ook mineralen als zink, selenium, en ijzer van belang.¹ Ook de totale hoeveelheid vet en het type vetzuren in de voeding beïnvloeden het functioneren van het immuunsysteem. Diëten die rijk zijn aan verzadigde vetzuren leiden in het algemeen tot meer pro-inflammatoire responsen terwijl diëten rijk aan meervoudig onverzadigde n-3 vetzuren (n-3 PUFA bijvoorbeeld uit visolie) dergelijke responsen onderdrukken. Diëten rijk aan meervoudig onverzadigde n-6 vetzuren (n-6 PUFA) hebben wisselende effecten op het immuunsysteem, die afhankelijk van de dosering en de omstandigheden zowel pro- als anti-inflammatoir kunnen zijn.¹⁴

Naast deze basale effecten van macro- en micronutriënten is de afgelopen jaren veel bekend geworden over de rol van andere voedingscomponenten die een belangrijke rol kunnen hebben bij het reguleren van immunoresponsen. Er zijn twee levensfasen waarin het immuunsysteem met name gevoelig is voor de effecten van dergelijke voedingscomponenten: tijdens het vroege leven waarin de darmflora en het immuunsysteem zich nog ontwikkelen en infecties en allergieën een belangrijke rol spelen bij baby's en jonge kinderen, en tijdens

de laatste fase waarin bij ouderen de regulatie van immuunresponsen afneemt. Dit gaat gepaard met verminderde weerstand tegen infecties en toename van chronische ontstekingsziekten.

VOEDING EN BESCHERMING TEGEN INFECTIE EN ALLERGIE IN HET EERSTE LEVENSJAAR

Het eerste levensjaar is van groot belang voor de ontwikkeling van het immuunsysteem. Het immuunsysteem is nog niet volledig uitgerijpt bij de geboorte terwijl het kind vanaf de geboorte al direct wordt blootgesteld aan verschillende omgevingsfactoren. Zo moet het immuunsysteem leren de juiste keuzes te maken; wanneer reageren met een actieve immuunrespons (infectie met virussen of bacteriën) en wanneer iets te tolereren (voeding, allergenen, normale darmflora). De grootste blootstelling aan potentiële pathogenen en andere externe factoren vindt plaats in de mucosale weefsels van luchtwegen en darm. Een goed gebalanceerd immuunsysteem zal adequaat met infecties om kunnen gaan en tegelijkertijd niet excessief reageren zoals bij allergie en astma.

Ook voeding speelt in het jonge leven een belangrijke rol in de ontwikkeling van het immuunsysteem. Kinderen die moedermelk krijgen hebben minder luchtwegen darminfecties dan kinderen die flesvoeding krijgen en hebben mogelijk ook minder vaak allergie.^{15,16} Dit laatste is nog controversieel, omdat de samenstelling van de moedermelk lijkt hier ook een belangrijke rol in te spelen, met name de hoeveelheid TGF- β .^{17,18}

Naast macro- en micronutriënten bevat moedermelk veel immuun-actieve eiwitten en andere factoren die de (mucosale) immuniteit opbouwen en stimuleren. Belangrijk zijn IgA en IgG (de antistoffen van de moeder die passieve bescherming tegen infectie leveren), TGF- β (een anti-inflammatoir cytokine dat naast het voorkomen van excessieve immuunactivatie bij de eerste blootstelling aan bacteriën en virussen ook een belangrijke rol speelt in het bevorderen van de barrièrefunctie van de darm), lactoferrine en lactoperoxidase en andere enzymen die een antibacteriële werking hebben.^{19,20}

Maar ook de meer recent ontdekte exosomen (membran blaasjes waarin microRNAs zitten die de genexpressie in doelcellen kunnen beïnvloeden) lijken van belang voor de vroege immuun ontwikkeling, met name in relatie tot het dempen van te sterke T-celresponsen.^{21,22}

Tenslotte bevat moedermelk ook veel complexe suikers ('human milk oligosaccharides', HMO). Deze HMO

kunnen de aanhechting van potentiële pathogenen aan de darmwand voorkomen.^{23,24} Op deze manier dragen HMO bij aan de bescherming tegen infecties. Op basis van de rijkheid aan al deze immuun-gerelateerde factoren is moedermelk recentelijk betiteld als de eerste functionele voeding.²⁵

Een andere belangrijke rol van HMO is het reguleren van de samenstelling van de microbiota. Borstgevoede kinderen hebben meer bifidobacteriën en lactobacillen, bacteriën die veel korteketenvezuren (SCFA zoals propionaat, butyraat en acetaat) kunnen produceren. Deze SCFA verbeteren de darmbarrière functie en zijn ontstekingsremmend. Hierdoor lijken ze een rol te spelen in de bescherming tegen voedselallergie, astma, ontsteking en infectie in diverse diersmodellen.²⁶⁻²⁸ Mogelijk kunnen SCFA die ontstaan door het dieet van de moeder zelfs tijdens de zwangerschap al een effect hebben op astmaontwikkeling na de geboorte.^{29,30}

Op basis van de effecten van oligosacchariden op de darmflora en het immuunsysteem zijn prebiotica ontwikkeld, die net als HMO de darmflora kunnen beïnvloeden en immuniteit in de darm kunnen ondersteunen. Ook probiotica kunnen een soortgelijke rol spelen. Verschillende studies hebben laten zien dat deze pre- en probiotica en de combinatie er van, de zogeheten synbiotica, preventief kunnen werken op (luchtweg) infecties en de ontwikkeling van allergie.³¹⁻³⁴

Ook de consumptie van (rauwe) koemelk is geassocieerd met een lagere prevalentie van allergie en infectie. Uit epidemiologische studies is gebleken dat de consumptie van melk en de blootstelling aan de boerderij-omgeving – met name aan dieren en stallen – een belangrijke rol spelen in de lagere frequentie van inhalatieallergieën bij kinderen die op de boerderij opgroeien.^{35,36} Het effect van melkconsumptie staat los van het omgevings-effect en meer recent is gebleken dat dit samenhangt met de consumptie van rauwe, niet gehomogeniseerde of verhitte, koemelk.³⁷ Ook lijkt de inname van rauwe melk geassocieerd met minder bovenste luchtweg-infecties.³⁸ Dit lijkt te wijzen op een belangrijke rol voor hitte-gevoelige componenten in de melk, zoals met name de eiwitten. Zo blijkt koemelk relatief hoge gehalten van antistoffen specifiek voor respiratoir syncytiaal virus (RSV) te bevatten, en kunnen deze antistoffen - in vitro - de infectie van humane epitheelcellen door humaan RSV remmen.³⁹ Dit is mogelijk relevant voor astma omdat vroege RSV-infecties geassocieerd zijn met de latere ontwikkeling van astma.⁴⁰

DE ROL VAN VOEDING OP HET IMMUN-SYSTEEM BIJ VEROUDERING

Bij veroudering vermindert de strikte regulatie van het immuunsysteem. Dit leidt aan de ene kant tot verminderde adaptieve en aangeboren immunoresponsen tegen pathogenen, en aan de andere kant tot een verhoogde productie van ontstekingsmediatoren.^{41,42} Hierdoor hebben ouderen een verhoogde kans op infecties en op ontstekingsgerelateerde aandoeningen zoals (osteo)artritis, type 2 diabetes, CVD, Alzheimer en andere ontstekingsziekten.⁴³ De prevalentie van deze aandoeningen is de afgelopen decennia in het westen sterk toegenomen.⁴⁴⁻⁴⁶ Deze toename correleert, behalve met toegenomen gemiddelde leeftijd, hygiëne en medicatie, met de grote veranderingen in het westerse dieetpatroon.³⁰ Dit laatste is geassocieerd met veranderingen in microbiota samenstelling, die een rol lijken te spelen in ontstekingsgerelateerde ziekten, met name in type 2 diabetes.^{10,47,48} Ook de rol van glycatieproducten, de zogenaamde AGEs die ontstaan bij veroudering maar ook tijdens het processen en verhitten van voeding lijken hier een belangrijke rol in te spelen.⁴⁹

Het Westerse consumptiepatroon omvat veel energiedichte, voorbehandelde (bewerkte) voeding, zoals rood vlees, (geraffineerde) suikers, vet en voorbehandeld graan, en steeds minder vezel- en nutriënt-rijke voeding, zoals vis, fruit en groenten. Inname van minder bewerkte voeding en van voedingscomponenten die bij kunnen dragen aan een betere immunoregulatie neemt gestaag af (zie ook: <http://www.health.harvard.edu/staying-healthy/foods-that-fight-inflammation>).

De bekendste componenten die mogelijk een bijdrage kunnen leveren aan een betere regulatie van het immuunsysteem zijn meervoudig onverzadigde vetzuren, voedingsvezels en complexe suikers, pre- en probiotica, vitaminen, flavonoïden, carotenoïden en antioxidanten.¹⁴ Deze componenten beïnvloeden het immuunsysteem middels verschillende mechanismen waaronder effecten op celsignaling en genexpressie waardoor minder inflammatoire mediators worden geproduceerd (n-3 meervoudig onverzadigde vetzuren, vitamine E, plantflavonoïden), verminderde productie van reactieve oxidatieve mediators (vitamine E en andere antioxidanten) en het verbeteren van de barrièrefunctie en anti-inflammatoire responsen in de darm (prebiotica en probiotica).¹⁴ Verder kunnen korteketenverzadigde vetzuren, zoals acetaat, propionaat en butyraat, die ontstaan na fermentatie van dieetvezels door

de darmmicrobiota, binden aan specifieke receptoren. Dit bevordert differentiatie van regulatoire T-cellen en verbetert ook de epitheliale barrièrefunctie.²⁶⁻²⁸ Recent onderzoek wijst er tenslotte op dat ook de aryl hydrocarbon receptor (AhR) een belangrijke rol speelt in de regulatie van immunoresponsen in de darm. Deze receptor wordt onder andere geactiveerd door glucosinolaten uit broccoli en bloemkool, maar ook door tryptofaan metabolieten.⁵⁰⁻⁵²

RICHTLIJNEN VOOR VOEDSEL-GERELATEERDE GEZONDHEIDSCLAIMS EN -STUDIES

Effecten van dieet- en voedingscomponenten zijn in het algemeen minder sterk dan die van geneesmiddelen, maar kunnen mogelijk elkaars werking beïnvloeden. Hard bewijs voor de gunstige effecten op het immuunsysteem ontbreekt vooralsnog in veel van de genoemde gevallen. Regelgeving omtrent gezondheidseffecten door voeding is de afgelopen jaren sterk veranderd door de nieuwe EU wetgeving (EC No 1924/2006). De European Food Safety Agency (EFSA) ziet toe op gezondheidgerelateerde claims en heeft onlangs een document gepubliceerd waarin de richtlijnen voor immunogerelateerde claims op voedingsproducten uitgewerkt zijn.⁵⁷ Deze richtlijnen zijn zeer strikt, en als gevolg hiervan zijn er alleen claims toegestaan voor voedingsingrediënten waarvoor een brede acceptatie in de wetenschappelijke wereld is (zie *Tabel 1* op pagina 26).

Voor nieuwere voedingsmiddelen zoals pre- en probiotica en voedingsmiddelen die het risico op ziekte claimen te verminderen, zijn nog geen immunogerelateerde claims gehonoreerd door EFSA, evenmin als voor claims in relatie tot kindervoeding. Dit komt mede doordat, anders dan voor geneesmiddelen, voor gezondheidsclaims op voeding geen medische eindpunten gebruikt mogen worden. In plaats daarvan wordt gekeken naar effecten op biomarkers die causaal aan het ziekteproces zijn gerelateerd. Welke markers relevant zijn, en op welke manier immunogerelateerde effecten aangetoond kunnen worden, is een kwestie waar nog steeds veel discussie over is.⁵³⁻⁵⁶

Dit betekent dat er nog geen harde claims over voeding en immuniteit gemaakt kunnen worden, buiten de in de tabel genoemde gehonoreerde claims, ondanks het feit dat er veel onderzoek gedaan is naar effecten van voeding op het immuunsysteem en zich duidelijke patronen beginnen af te tekenen. Dit komt deels door

TABEL 1. Door EFSA goedgekeurde immuungerelateerde gezondheidsclaims op voedingsmiddelen en nutriënten. De tabel is gebaseerd op de volgende pagina van het EU-register van voedings- en gezondheidsclaims, geraadpleegd op 3 oktober 2016: <http://ec.europa.eu/nuhclaims/?event=search&CFID=2292572&CFTOKEN=8b9574336e7a1cc3-8A129CF8-E926-8723-5BF1CDB0DDE2E624&jsessionid=9312f54878aecd bbf07f316336495c1d696dTR> In de tool is gezocht naar claims in relatie tot immuunfunctie, infectie en ontsteking.

Claim type	Nutrient, voedingsmiddel of -categorie	Claim	Relatie met gezondheid
Art. 13(1)	koper	Koper draagt bij aan het normaal functioneren van het immuunsysteem	onderhouden van het normaal functioneren van het immuunsysteem
Art. 13(1)	foliumzuur	Foliumzuur draagt bij aan het normaal functioneren van het immuunsysteem	functioneren van het immuunsysteem
Art. 13(1)	ijzer	IJzer draagt bij aan het normaal functioneren van het immuunsysteem	functioneren van het immuunsysteem
Art. 13(1)	selenium	Selenium draagt bij aan het normaal functioneren van het immuunsysteem	onderhouden van het normaal functioneren van het immuunsysteem
Art. 13(1)	vitamine A	Vitamine A draagt bij aan het normaal functioneren van het immuunsysteem	onderhouden van het normaal functioneren van het immuunsysteem
Art. 13(1)	vitamine B12	Vitamine B12 draagt bij aan het normaal functioneren van het immuunsysteem	functioneren van het immuunsysteem
Art. 13(1)	vitamine B6	Vitamine B6 draagt bij aan het normaal functioneren van het immuunsysteem	functioneren van het immuunsysteem
Art. 13(1)	vitamine C	Vitamine C draagt bij aan het normaal functioneren van het immuunsysteem tijdens en na fysieke inspanning	functioneren van het immuunsysteem tijdens en na fysieke inspanning
Art. 13(1)	vitamine C	Vitamine C draagt bij aan het normaal functioneren van het immuunsysteem	onderhouden van het normaal functioneren van het immuunsysteem
Art. 13(1)	vitamine D	Vitamine D draagt bij aan het normaal functioneren van het immuunsysteem	normaal functioneren van het immuunsysteem en ontstekingsresponsen
Art. 13(1)	zink	Zink draagt bij aan het normaal functioneren van het immuunsysteem	functioneren van het immuunsysteem
Art. 14(1)(b)	vitamine D	Vitamine D draagt bij aan het normaal functioneren van het immuunsysteem	functioneren van het immuunsysteem in kinderen

dat de componenten en studie opzetten van voedingsstudies erg kunnen variëren, en deels doordat er duidelijke wetenschappelijke consensus nodig is voor geaccepteerde voedingsclaims. Dit laatste kost veel tijd.

CONCLUSIES

Dat voedsel effect heeft op het functioneren van ons im-

muunsysteem wordt steeds duidelijker. Dit is niet onverwacht aangezien voeding meer fysiologische effecten heeft dan alleen te functioneren als bron van energie en bouwstenen voor ons eigen metabolisme. Immunitie is daarop, uiteraard, geen uitzondering.

Beïnvloeding van het immuunfunctioneren kan gericht zijn op het handhaven van een al goed functionerend

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Borstvoeding is van groot belang voor vroege ontwikkeling van de microbiota en het immuunsysteem, bescherming tegen infecties en allergie. Exclusieve borstvoeding wordt daarom aangeraden gedurende de eerste zes maanden van het leven.**
- 2 Een voeding met veel plantaardige vezels, vitaminen en antioxidanten, weinig geraffineerde suikers en verzadigde vetten, maar rijk aan visolie of plantaardige olieën die rijk zijn aan meervoudig onverzadigde vetzuren, eventueel gesupplementeerd met pre- of probiotica, draagt bij aan een goede immunofunctie en verlaagt het risico op chronische ontstekingen, en zou daardoor kunnen bijdragen aan de primaire, secundaire en tertiaire preventie van allergische ziekten.**

immuunsysteem, het helpen ontwikkelen van het immuunsysteem (vooral bij jonge kinderen), of het ondersteunen (vooral bij ouderen), en het overwinnen of afzwakken van lichamelijke klachten waarbij immuniteit een rol speelt, zoals ontstekingsreacties en allergieën e.d. (tertiaire preventie).

Het meeste onderzoek heeft zich tot dusver gericht op de rol van voedingsvezels en op het ondersteunen van een gezonde microbiota, middels pro-, pre-, en synbiotica. Ook zijn er veelbelovende ontwikkelingen voor een zo gericht mogelijk gebruik van meervoudig onverzadigde vetzuren, voor de rol die eiwitten kunnen spelen (niet alleen negatief als allergeen maar ook positief als brandstof voor darmepitheel en als regulator van lichaamsfuncties), en voor de mogelijkheden die micronutriënten (vooral vitaminen) bieden.

REFERENTIES

1. Calder PC. Feeding the immune system. *Proc Nutr Soc* 2013;72:299-309.
2. Suzuki T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. *Cell Mol Life Sci* 2013;70:631-59.
3. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, et al. Intestinal permeability - a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol* 2014;14:189-97.
4. Abreu MT. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. *Nat Rev Immunol* 2010;10:131-44.
5. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat Rev Immunol* 2008;8:411-20.
6. Fritz JH, Le Bourhis L, Magalhaes JG, et al. Innate immune recognition at the epithelial barrier drives adaptive immunity: APCs take the back seat. *Trends Immunol* 2008;29:41-9.
7. Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat Rev Immunol* 2014;14:667-85.
8. Chieppa M, Rescigno M, Huang AYC, et al. Dynamic imaging of dendritic cell extension into the small bowel lumen in response to epithelial cell TLR engagement. *J Exp Med* 2006;203:2841-52.
9. Tamburini S, Shen N, Wu HC, et al. The microbiome in early life : implications for health outcomes. *Nat. Med* 2016;22:713-22.
10. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012;488:178-84.
11. Hill D, Artis D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. *Annu Rev Immunol* 2010;28:623-67.
12. Adlerberth I, Wold AE. Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 2009;98:229-38.
13. West CE, Renz H, Jenmalm MC, et al. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: Associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:3-13.
14. Calder PC, Albers R, Antoine J-MM, et al. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *Br J Nutr* 2009;101 Suppl :S1-45.
15. Matheson MC, Allen KJ, Tang MLK. Understanding the evidence for and against the role of breastfeeding in allergy prevention *Clin Exp Allergy* 2012;827-51.
16. Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014;69:590-601.
17. Oddy WH, Rosales F, Allergy P. A systematic review of the importance of milk TGF- β on immunological outcomes in the infant and young child. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:47-59.
18. Peroni DG, Pescolliderung L, Piacentini GL, et al. Immune regulatory cytokines in the milk of lactating women from farming and urban environments. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:977-82.
19. Turfkruyer M, Verhasselt V. Breast milk and its impact on maturation of the neonatal immune system. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28:199-206.
20. Verhasselt V. Neonatal tolerance under breastfeeding influence. *Curr Opin Immunol* 2010;22:623-30.
21. Admyre C, Johansson SM, Qazi KR, et al. Exosomes with immune modulatory features are present in human breast milk. *J Immunol* 2007;179:1969-78.
22. Zhou Q, Li M, Wang XX, et al. Immune-related microRNAs are abundant in breast milk exosomes. *Int J Biol Sci* 2012;8:118-23.
23. Bode L. Human Milk Oligosaccharides : Every Baby needs a Sugar Mama. *Glycobiology* 2012;22:1147-62.
24. He Y, Liu S, Leone S, Newburg DS. Human colostrum oligosaccharides modulate major immunologic pathways of immature human intestine. *Mucosal Immunol* 2014;7:1326-39.

25. Gura T. Nature's first functional food. *Science* 2014;345:747-9.
26. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014;20:159-66.
27. Tan J, McKenzie C, Vuillermin PJ, et al. Dietary Fiber and Bacterial SCFA Enhance Oral Tolerance and Protect against Food Allergy through Diverse Cellular Pathways. *Cell Rep* 2016;15:2809-24.
28. Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature* 2010;461:1282-6.
29. Thorburn AN, McKenzie CI, Shen S, et al. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites. *Nat Commun* 2015;6:7320.
30. Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:23-30.
31. Osborn DA, Sinn JKH. Probiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane database Syst Rev* 2013;3:CD006474.
32. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2015;70:1356-71.
33. Martinez RCR, Bedani R, Saad SMI. Scientific evidence for health effects attributed to the consumption of probiotics and prebiotics: an update for current perspectives and future challenges. *Br J Nutr* 2015;114:1993-2015.
34. Johannsen H, Prescott SL. Practical prebiotics, probiotics and synbiotics for allergists: how useful are they? *Clin Exp Allergy* 2009;39:1801-14.
35. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1129-33.
36. Mutius E Von, Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2010;10:861-8.
37. Loss G, Apprich S, Waser M, et al. The protective effect of farm milk consumption on childhood asthma and atopy: The GABRIELA study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:766-73.
38. Loss G, Depner M, Ulfman LH, et al. Consumption of unprocessed cow's milk protects infants from common respiratory infections. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:56-62.
39. Hartog G Den, Jacobino S, Bont L, et al. Specificity and Effector Functions of Human RSV-Specific IgG from Bovine Milk. *PLoS One* 2014;9:1-8.
40. Mohapatra SS, Boyapalle S. Links between Respiratory Syncytial Virus Infection and Asthma Epidemiologic, Experimental, and Clinical Links between Respiratory Syncytial Virus Infection and Asthma. *Clin. Microbiol Rev* 2008;21:495-504.
41. Pawelec G, Goldeck D, Derhovanessian E. Inflammation, ageing and chronic disease. *Curr Opin Immunol* 2014;29:23-8.
42. Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR. Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013;13:875-87.
43. Pae M, Meydani SN, Wu D. The role of nutrition in enhancing immunity in aging. *Aging Dis* 2012;3:91-129.
44. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006;355:2226-35.
45. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J. World Allergy Organ J* 2013;6:21.
46. Bach JF. The Effect of Infections on Susceptibility to Autoimmune and Allergic Diseases. *N Engl J Med* 2002;347:911-20.
47. Festi D, Schiumerini R, Eusebi LH, et al. Gut microbiota and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;20:16079-94.
48. Delzenne NM, Cani PD, Everard A, et al. Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2015;58:2206-17.
49. Reynaert NL, Gopal P, Rutten EPA, et al. Advanced glycation end products and their receptor in age-related, non-communicable chronic inflammatory diseases; Overview of clinical evidence and potential contributions to disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2016; pii:S1357-2725(16)30156-X. [Epub ahead of print]
50. Li Y, Innocenti S, Withers DR, et al. Exogenous stimuli maintain intraepithelial lymphocytes via aryl hydrocarbon receptor activation. *Cell* 2011;147:629-40.
51. Zelante T, Iannitti RG, Cunha C, et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. *Immunity* 2013;39:372-85.
52. Lamas B, Richard ML, Leducq V, et al. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nat Med* 2016;22:598-605.
53. Cummings JH, Antoine J-M michel, Azpiroz F, et al. PASSCLAIM--gut health and immunity. *Eur J Nutr* 2004;43 Suppl 2:II118-II173.
54. Albers R, Bourdet-Sicard R, Braun D, et al. Monitoring immune modulation by nutrition in the general population: identifying and substantiating effects on human health. *Br J Nutr* 2013;110 Suppl :S1-S30.
55. Calder PC, Ahluwalia N, Albers R, et al. A Consideration of Biomarkers to be used for Evaluation of Inflammation in Human Nutritional Studies. *Br J Nutr* 2013;109:S1-S25.
56. Asp NG, Bryngelsson S. Health claims in Europe: new legislation and PASSCLAIM for substantiation. *J Nutr* 2008;138:1210S-5S.
57. Bresson JL, Burlingame B, Dean T, et al (Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Guidance on the scientific requirements for health claims related to the immune system, the gastrointestinal tract and defence against pathogenic microorganisms. *EFSA Journal* 2016;14(1):4369.

ONTVANGEN 13 OKTOBER 2016; GEACCEPTEERD 5 JANUARI 2017