

Galzuren

Zoveel meer dan een emulgator



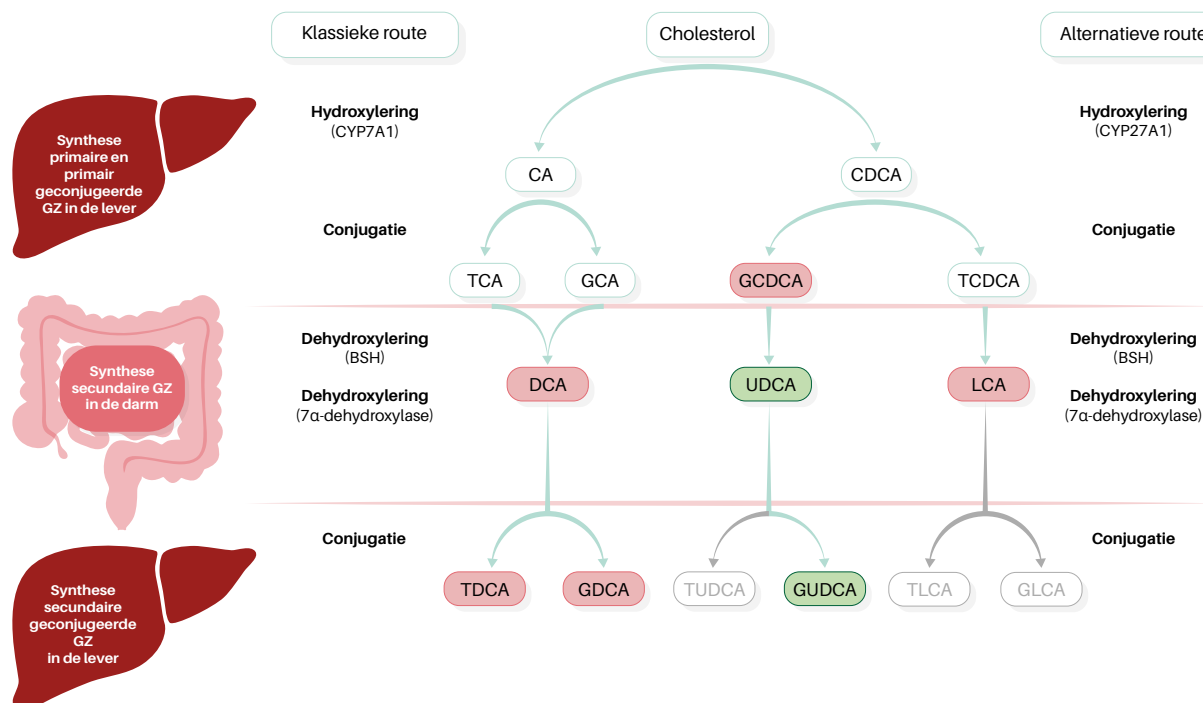
Het is algemeen bekend dat galzuren (GZ) de vetvertering en vetresorptie ondersteunen, de opname van vetoplosbare vitamines mogelijk maken (vitamine A, D, E, K), en dat ze het eindproduct van de cholesterolstofwisseling zijn. Eigenlijk is hun werkzaamheid veel breder, omdat ze nauw **samenwerken met het microbiom** en van diepgaande betekenis zijn als **regulator van genen**, die bij verschillende stofwisselingsprocessen betrokken zijn ^(1,2). Naast de regulatie van hun eigen biosynthese (via een negatief feedback mechanisme), reguleren ze via de Farnesoid X receptor (**FXR**) en G-proteïnegekoppelde receptoren (**TGR5**) bijvoorbeeld ook de vet-, suiker-, energiestofwisseling, en dat van lichaamsvreemde stoffen en toxines ⁽²⁾.

Het galzuurmetabolisme

Het galzuurmetabolisme begint bij de omzetting van cholesterol tot primaire galzuren (pGZ) in de lever ⁽¹⁾. De omzetting volgt hierbij voor 90-95% de klassieke pathway, waarbij het door **7 α -hydroxylase** (gecodeerd door CYP7A1) in cholinezuur (CA) wordt omgezet. Ongeveer 5-10% wordt via de alternatieve pathway door **27 α -hydroxylase** (gecodeerd door CYP27A1) omgezet tot chenodeoxycholzuur (CDCA) ^(3, 4, 5). Deze twee primaire galzuren worden vervolgens met taurine of glycine geconjugeerd tot galzouten (pcGZ: TCA, GCA, GCDCA, TCDCA). Ze worden in de galblaas opgeslagen en bij voedselinname in de darm vrijgegeven.

Terwijl ongeveer 95% van de galzouten in het terminale ileum geresorbeerd worden via de enterohepatische kringloop, komt ongeveer 5% terecht in de dikke darm ⁽⁶⁾. Gedurende de doorlooptijd in de dikke darm worden de geconjugeerde primaire galzouten (pcGZ) door **galzouthydrolase (BSH)** dat uitgescheiden wordt door bacteriën weer geconjugeerd en vervolgens door het bacteriële enzym **7 α -dehydroxylase** omgezet in secundaire galzouten (DCA, LCA) en in het tertiaire galzout UDCA. De in de dunne darm geresorbeerde galzouten worden met behulp van leverenzymen vervolgens opnieuw geconjugeerd door glycine en taurine, tot secundaire geconjugeerde galzouten (scGZ) ⁽³⁾.

Het GZ metabolisme is in onderstaande figuur afgebeeld. De cytotoxische galzuren zijn rood **rood** afgebeeld, de neuroprotectieve galzuren in het **groen**.



Afb. 1 Galzuurmetabolisme. Aangepast overgenomen ⁽³⁾

Gedurende het galzuurmetabolisme ontstaan 12 galzuren die we in de volgende galzuurtypes kunnen indelen: pGZ, pcGZ, sGZ, scGZ en tGZ ⁽⁴⁾:

Syntheseweg	Galzuur	Afkorting	Galzuur type	Afkorting
Klassiek	Cholzuur	CA	Primair	pGZ
	Taurocholzuur	TCA	Primair geconjugeerd	pcGZ
	Glycholzuur	GCA	Primair geconjugeerd	pcGZ
	Desoxycholzuur	DCA	Secundair	sGZ
	Taurodesoxycholzuur	TDCA	Secundair geconjugeerd	scGZ
	Glycodesoxygalzuur	GDCA	Secundair geconjugeerd	scGZ
Alternatief	Chenodeoxycholzuur	CDCA	Primair	pGZ
	Glycochenodeoxycholzuur	GCDCA	Primair geconjugeerd	pcGZ
	Taurochenodeoxycholzuur	TCDCA	Primair geconjugeerd	pcGZ
	Ursodeoxycholzuur	UDCA	Tertiair	tGZ
	Glyco-ursodeoxycholzuur	GUDCA	Secundair geconjugeerd	scGZ
	Lithocholzuur	LCA	Secundair	sGZ

Consequenties van een veranderd galzuur metabolisme

De verschillende galzuren onderscheiden zich van elkaar door hun opbouw en de daarmee gepaard gaande eigenschappen (hydrofobiciteit ⁽⁴⁾, toxiciteit / beschermende eigenschappen ^(3, 7)), alsook door hun bindingsaffiniteit voor specifieke membraan- of kern-receptoren wiens signalering ze aansturen ⁽⁵⁾.

Aangezien de vorming van de verschillende galzuren voornamelijk door de in de darm aanwezige bacteriën wordt bepaald en hierdoor een specifieke samenstelling van de galzuren pool ontstaat, is het logisch dat een verandering in microbiota de aanmaak van cytotoxische galzuren bevordert (GCDCA, LCA, DCA en hun geconjugeerde vormen). Vervolgens kunnen ze in hun rol als signaalstof de diverse stofwisselingsroutes enorm verstoren. BSH-exprimerende bacteriën (waaronder de geslachten *Bacteroides*, *Lactobacillus* en *Bifidobacterium*) deconjugeren de primair geconjugeerde galzuren (pcGZ). 7 α -dehydroxylase-exprimerende bacteriën (waaronder *Clostridium* en *Eubacterium*) maken hiervan secundaire galzuren, die over het algemeen als schadelijk voor de gezondheid worden gezien (bijv. verhoogd risico op het ontstaan van darmkanker). ⁽⁶⁾

Bovendien heeft een veranderd galzuurmetabolisme (zoals een disbalans tussen de toxische en protectieve GZ) en/of de hierdoor veranderde signaaloverdracht niet alleen invloed op processen in de darm maar op het gehele organisme. Zelfs in de hersenen worden verschillende galzuurtypen gevonden ⁽³⁾. Hieruit kunnen we concluderen dat veranderingen in het galzuurmetabolisme (vooral een verstoorde balans tussen toxische en neuroprotectieve galzuren ⁽⁷⁾) en dysbiose in het darmmicrobioom niet alleen het ontstaan van stofwisselingsaandoeningen (zoals diabetes mellitus type 2, overgewicht, dyslipidemie etc.) kunnen bevorderen, maar ook een rol kunnen spelen in de ontwikkeling van neurologische aandoeningen (Alzheimer, Parkinson, schizofrenie, multiple sclerose) ^(3, 5).

Indicaties en therapie

Bij de bepaling van het galzuur metabolisme worden de 'galzuren totaal' en de concentratie van de afzonderlijke 12 galzuurtypen bepaald. Deze worden gebruikt voor het berekenen van de onderlinge ratio's. De resultaten van het GZ-totaal en de galzuur-ratio's kunnen een indicatie geven van een verstoorde GZ-stofwisseling. Ze kunnen ook een aanwijzing zijn voor een veranderde enzymatische activiteit van de darmbacteriën die de GZ stofwisseling beïnvloeden, of van een veranderde samenstelling van de microbiota.

Indicaties voor het aanvragen van deze onderzoeken:

- Aanwijzing en differentiaaldiagnose van een **cholestase**
- Aanwijzing van **galzoutmalabsorptie**
- Verklaring van **vette ontlasting** en **vitaminetekort** (A, D, E, K).
- **Stofwisselings- en neurologische aandoeningen** met microbiom-afhankelijke veranderingen in de GZ-stofwisseling
- **Veranderde microbiom samenstelling** (bijv. verhoogde kiemgetallen van *Clostridium* en *Eubacterium*)
- Gebruik van cholesterol verlagende probiotica

Therapie:

- Achterhalen van de oorzaak van een bestaande cholestase of galzoutmalabsorptie, en deze behandelen
- Modulatie van de BSH- en 7 α -dehydroxylase-activiteit met hiervoor aangewezen pro- en prebiotica
- Voeding aanpassen

Benodigd materiaal: 1 x Serum

Pre-analyse: De test **nuchter** afnemen. De 10 uur voorafgaande aan de bloedafname niets meer eten. Ook moet eventueel gebruik van de inname van **Choleretica** (bijv. Ursodeoxycholzuur) minimaal 1 week voorafgaande aan de test gestaakt worden.

Literatuurlijst

- [1] A. Wahlström, S. I. Sayin, H-U. Marschall, F. Bäckhed. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. Cell Metabolism. 2016, 24(1):41-50.
- [2] S. I. Sayin, A. Wahlström, J. Felin, S. Jäntti, H-U. Marschall, K. Bamberg, B. Angelin, T. Hyötyläinen, M. Oresic, F. Bäckhed. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. Cell Metabolism. 2013, 17, 225-235.
- [3] S. MahmoudianDehkordi, M. Arnold, K. Nho. Altered bile acid profile associates with cognitive impairment in Alzheimer's disease-An emerging role for gut microbiome. Alzheimers Dement. 2019, 15(1):76-92. doi: 10.1016/j.jalz.2018.07.217.
- [4] C. Staley, A. R. Weingarden, A. Khoruts, M. J. Sadowsky. Interaction of Gut Microbiota with Bile Acid Metabolism and its Influence on Disease States. Appl Microbiol Biotechnol . 2017, 101(1): 47-64. doi:10.1007/s00253-016-8006-6.
- [5] DeMorrow, M. McMillin and S. Effects of bile acids on neurological function and disease. FASEB J. 2016, 30(11): 3658-3668.
- [6] N. Molinero, L. Ruiz, B. Sánchez, A. Margolles, S. Delgado. Intestinal Bacteria Interplay With Bile and Cholesterol Metabolism: Implications on Host Physiology. Front Physiol. 2019, 10:185. doi: 10.3389/fphys.2019.00185.
- [7] M. J. Perez, O. Briz. Bile-acid-induced cell injury and protection. World Journal Gastroenterology. 2009, 15(14): 1677-1689.

Illustratieverantwoording:

© Sebastian Kaulitzki - stock.adobe.com

© biovis Diagnostik MVZ GmbH

**Heeft u nog vragen? Belt u ons gerust,
we staan graag voor u klaar!**

Tel.: +49 6431 21248 0

E-Mail: info@biovis.de

biovis Diagnostik MVZ GmbH
Brüsseler Str. 18
65552 Limburg-Eschhofen

