

TMAO

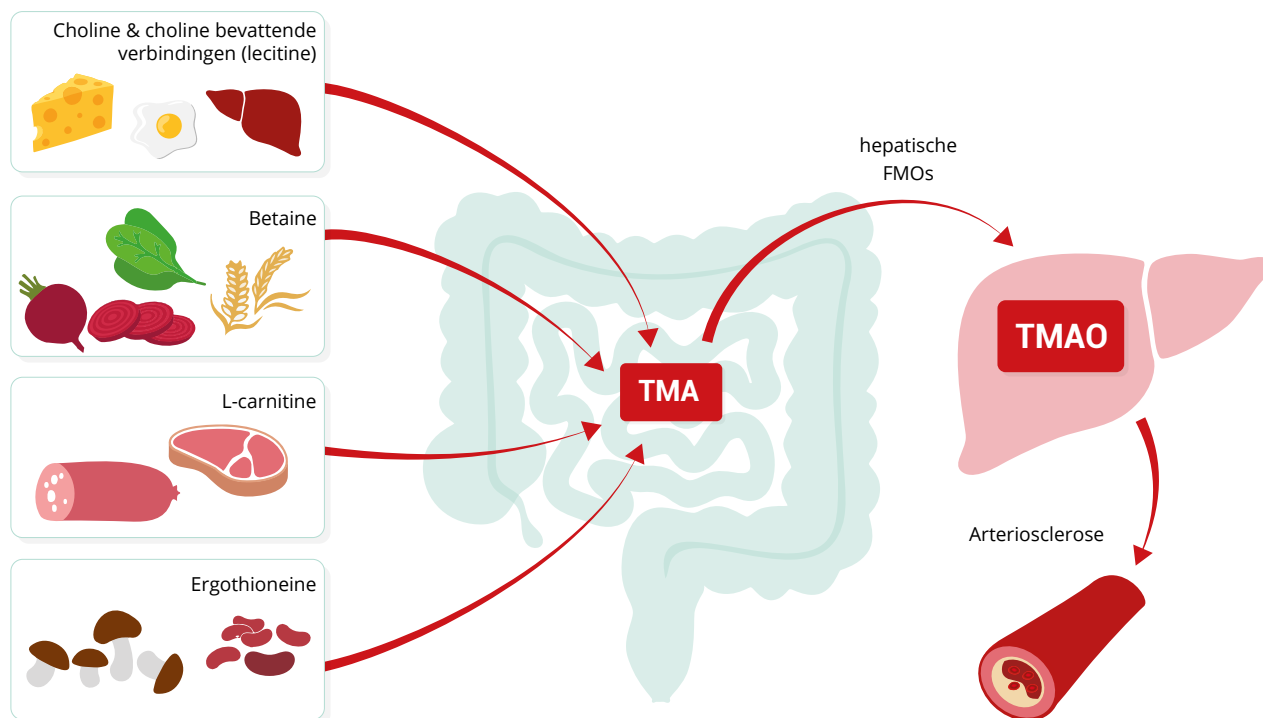
De relatie tussen voeding, microbioom en aderverkalking

Het microbioom krijgt de laatste tijd steeds meer aandacht als het gaat om de ontwikkeling en instandhouding van chronische en neurologische ziekten en kanker. Het is nu bekend dat het darmmicrobiom verschillende metabolieten vormt, afhankelijk van het dieet en de bacteriële samenstelling, waarvan de effecten op het lichaam vaak nog onbekend zijn. Onlangs is het bacteriële metabolismeproduct TMA of de daaruit gevormde TMAO in verband gebracht met ontsteking, obesitas, aderverkalking en in bredere zin met hart- en vaatziekten (1; 2). Er wordt ook gesproken over een verband met neurodegeneratieve ziekten (3). Hoge TMAO-waarden vormen daarom een relevante risicofactor voor de ontwikkeling van verschillende ziekten.

Van voorloperstof naar TMAO

Een tussenproduct dat ontstaat bij de vertering van voedsel in de darm is Trimethylamine (TMA). Vooral **betaïne, L-carnitine, ergothioneïne, choline en**

choline-bevattende verbindingen dragen bij tot een verhoogde TMA-productie; het zijn dus de voorloperstoffen voor TMA (4; 5). Sommige bacteriën dragen enzymen (TMA-lyase) bij zich die deze voorloperstoffen kunnen omzetten in TMA. Deze omvatten vertegenwoordigers van het geslacht *Desulfovibrio*, gamma-proteobacteriën (*E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella pneumoniae* en *Providencia*), Firmicutes en Actinobacteria (6). Het in de darm gevormde TMA wordt vervolgens in de lever geoxideerd tot TMAO (trimethylamine N-oxide) via flavine bevattende mono-oxidases (FMO, vooral FMO3). De toename van de TMAO-concentratie in het bloed wordt daarom significant beïnvloed door drie factoren: het dieet, het microbioom en de activiteit van het leverenzym FMO3 (2). Atherosclerose en de ontwikkeling van hart- en vaatziekten kunnen het gevolg zijn (zie afbeelding).



De vorming van TMAO. Via bepaalde voedingsmiddelen, waaronder kaas, eieren, lever, rode biet, spinazie, tarwe, worst en vleesproducten evenals champignons en bonen, worden choline en choline-bevattende verbindingen (bijv. lecithine), betaïne, L-carnitine en ergothioneïne opgenomen. Deze zogenaamde voorlopers worden in de darm door sommige lokale darmbacteriën enzymatisch omgezet in TMA. In de lever wordt TMA op zijn beurt geoxideerd door flavine-bevattende mono-oxidases (vooral FMO3), die TMAO produceren, wat geassocieerd is met arteriosclerose/ hart- en vaatziekten. (Gemodificeerd naar M. H. Janeiro et al., 2018)

De hoeveelheid maakt uit

Betaïne, L-carnitine, choline en choline-bevattende verbindingen zoals bijv. fosfatidylcholine (lecithine), worden ingenomen via de dagelijkse voeding. Ze worden als **(semi-)essentieel** beschouwd en worden gekenmerkt door hun **beschermende eigenschappen** op het organisme. Bijv. betaïne verlaagt het homocysteïnegehalte, L-carnitine speelt een belangrijke rol bij het vetmetabolisme, choline is essentieel voor de synthese van choline-bevattende verbindingen die de celmembranen stabiliseren en het acetylcholine-gehalte (neurotransmitter) in stand houden (5). Aangezien de voorlopers echter ook een belangrijke rol spelen bij de vorming van TMAO, kan niet langer worden gezegd dat ze een uitsluitend beschermend effect hebben.

Let op: aangezien de voorloperstoffen essentiële voedingsstoffen zijn, is een concentratiemeting hiervan essentieel om onderscheid te maken tussen hun beschermende en potentieel schadelijke effecten.

Interpretatie en therapie van hoge TMAO-concentraties

Lange tijd werd TMAO gezien als afvalproduct van het choline metabolisme zonder enig effect. Recente studies tonen echter aan dat dit niet klopt. Bovenal lijkt chronische blootstelling aan TMA of TMAO negatieve effecten te hebben, die het gevolg zijn van een continue omzetting van de bovengenoemde voorloperstoffen uit voeding door de specifieke darmbacteriën of FMO's. Bij het interpreteren moet echter worden opgemerkt dat er inter- en intra-individuele variaties zijn in de TMAO-waarden. De leeftijd van de patiënt en zijn FMO3-activiteit (onder andere afhankelijk van het galzuur- en hormoonmetabolisme) hebben een significante invloed op de TMAO-waarde.

De therapie bij hoge TMAO-concentraties is fundamenteel gebaseerd op het veranderen van het dieet en het nemen van pre- en probiotica. Enerzijds moet het niveau van de geconsumeerde voorlopers op een passend niveau worden gebracht en anderzijds moeten de TMA-vormende darmbacteriën worden vervangen door geschikte darmbacteriën. Een andere benadering is het remmen van microbiële TMA-synthese door het toedienen van bijv. DMB (3,3-dimethyl-1-butanol) wat in koudgeperste olijf- en druivenpitolie, rode wijn en balsamicoazijn te vinden is (7).

Materiaal: urine

Vooranalyse: Vis en zeevruchten mogen vanaf 48 uur voor het onderzoek niet meer worden geconsumeerd. Ze bevatten veel TMAO en daarom zou hun consumptie tot vals-positieve resultaten kunnen leiden.

Literatuurbronnen

1. **Saravanan Subramaniam, Craig Fletcher.** Trimethylamine N-oxide: breathe new life. *British Journal of Pharmacology*. 2018, 175 1344-1353.
2. **Manuel T. Velasquez, Ali Ramezani, Alotaibi Manal, Dominic S. Raj.** Trimethylamine N-Oxide: The Good, the Bad and the Unknown. *toxins*. 2016, 8, 326; doi:10.3390/toxins8110326.
3. **Rong Xu, Quan Qiu Wang.** Towards understanding brain-gut-microbiome connections in Alzheimer's disease. *BMC Systems Biology*. 2016, 10(Suppl3):63.
4. **Robert A. Koeth, Zeneng Wang, Bruce S. Levison, Jennifer A. Buffa, Elin Org, Brendan T. Sheehy, Earl B. Britt, Xiaoming Fu, Yuping Wu, Lin Li, Jonathan D. Smith, Joseph A. Di Donato, Jun Chen, Hongzhe Li, Gary D. Wu, James D.** Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Journal of Natural Medicines*. 2013, 19(5): 576-585. doi:10.1038/nm.3145.
5. **Diede Fennema, Ian R. Phillips, Elizabeth A. Shephard.** Trimethylamine and Trimethylamine N-Oxide, a Flavin-Containing Monooxygenase 3 (FMO3)-Mediated Host-Microbiome Metabolic Axis Implicated in Health and Disease. *Drug Metabolism and Disposition*. 2016, 44:1839-1850.
6. **Manuel H. Janeiro, María J. Ramírez, Fermin I. Milagro, J. Alfredo Martínez, Maite Solas.** Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. *nutrients*. 2018, 10, 1398; doi:10.3390/nu10101398.
7. **Z. Wang, A. B. Roberts, J. A. Buffa, B. S. Levison, W. Zhu, E. Org, X. Gu, Y. Huang, M. Zamanian-Daryoush, M. K. Culley, J. A. DiDonato, A. J. Lusa, S. L. Hazen.** Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. *Cell*. 2015, 163, 1585-1595.

Illustratieverantwoording: © biovis' Diagnostik MVZ GmbH

**Heeft u nog vragen? Bel gerust.
Wij staan u graag te woord!**

biovis Diagnostik MVZ GmbH

Justus-Staudt-Straße 2

D - 65555 Limburg

Tel. NL: 088 - 10 10 880

info@biovis.de