

Korte keten vetzuur productie en hun effecten op glucosebalans en factoren van overgewicht na koolhydraatinname (inuline)

Gepubliceerd: 23-12-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Gebaseerd op onze hypothese dat oraal ingenomen inuline gefermenteerd wordt naar korte keten vetzuren en dat deze korte keten vetzuren positieve metabole effecten kunnen bewerkstelligen, is ons primaire doel van het onderzoek: De humane metabole...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38942

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Inuline en korte keten vetzuur productie

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

Overgewicht, verstoorde vetverbranding

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Top Institute Food and Nutrition (TIFN)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Darm microbiota, Inuline, Korte keten vetzuren, Metabolisme

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire parameter van de studie is:

Indirecte calorimetrie: energieverbruik, vet- en koolhydraatoxidatie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire parameters van de studie zijn:

- 13C inbouwing in korte keten vetzuren vanuit het gelabelde inuline;
- Plasma en fecaal korte keten vetzuren;
- Hormonen die invloed hebben op substraat en energiemetabolisme zoals insuline, glucagon, GLP-1, PYY en FIAF;
- Circulerende metabolieten zoals glucose, vrije vetzuren en triglyceriden;
- Ontstekingsmarkers, zoals TNF-alfa, IL-6, IL-1 en adipokines;
- Indirecte markers van insuline sensitiviteit zoals circulerende insuline concentraties;
- Uitademingsconcentraties van $^{13}\text{CO}_2$
- Gen- en eiwitexpressie en inflammatoire markers in vet- en spierbiopten;
- Hongergevoel (VAS-score systeem).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De darm microbiota spelen een belangrijke rol in metabole ziekten. Een van de grootste rollen van de darm microbiota is het fermenteren van onverteerd voedsel, zoals onverteerde koolhydraten, in korte keten vetzuren. De meest voorkomende korte keten vetzuren zijn acetaat, propionaat en butyraat. Zowel uit dierproeven als uit humane studies is bekend dat korte keten vetzuren positieve effecten hebben op lichaamsgewicht en insulinesensitiviteit. Onderliggende mechanismen hoe korte keten vetzuren het metabolisme kunnen beïnvloeden zijn echter nog niet bekend.

Een voorbeeld van een onverteerbaar koolhydraat is het prebioticum inuline, welke van nature voorkomt in chicorei-bevattende producten zoals andijvie en radijs. Prebiotica worden niet verteerd maar worden door bacterien in de darm gefermenteerd. Uit in vitro modellen blijkt dat inuline gefermenteerd wordt tot korte keten vetzuren in een ratio van 65:20:15 (acetaat:propionaat:butyraat). De meeste fermentatie van inuline vindt plaats in het proximale colon, en uit eigen onderzoek blijkt dat het proximale deel van het colon een positieve bijdrage kan leveren aan humaan substraat- en energiemetabolisme. Dit blijkt uit een significante verlaging van plasma glucose en insuline 60 minuten na acetaat toediening in het proximale colon (METC 11-3-079).

De rol van inuline bij humaan metabolisme wordt door verschillende studies onderzocht. De meeste studies onderzoeken het chronisch effect van 9-14 gram inuline supplementatie voor 4 tot 8 weken. Een significante verlaging van triglyceriden werd in verschillende humane studies aangetoond. Ook verlaging van insuline, nuchter glucose, LDL-C en totaal cholesterol werd gevonden, net als een significante verlaging van lichaamsgewicht, BMI en energie-inname en totaal vet. Een studie in beagle honden vond een verhoogd energieverbruik na een inuline-dieet van 21 dagen. In mensen zijn er geen directe metingen van energieverbruik na inuline inname uitgevoerd. Inuline kan ook bifidobacteriën in de faeces laten toenemen, welke een belangrijke rol spelen voor humane gezondheid door hun mogelijkheid om butyraat te produceren.

Acute effecten (<8 uur) van 24 gram inuline inname omvatten het verhogen van plasma GLP-1 en verlagen van plasma ghreline in gezonde vrijwilligers. Ook serum acetaat, propionaat en butyraat waren significant verhoogd 4-6 uur na inuline inname, met een acetaat piek na 4.5u, een propionaat piek na 5u en een butyraat piek na 5.5u. Een vergelijkende studie tussen gezonde en hyperinsulinemische vrijwilligers vond lager nuchter en post-prandiaal plasma korte keten vetzuur concentraties in gezonde vrijwilligers, al werd er geen verschil in korte keten vetzuur formatie na inuline inname gevonden tussen de twee groepen. Ook werd er geen significante verhoging van plasma korte keten vetzuren gevonden 4 uur na inuline inname. Een langere studieperiode van 6-8 uur is nodig om deze productie te meten in het plasma.

In deze studie hypothetiseren we dat inuline wordt gefermenteerd tot verschillende korte keten vetzuren, welke worden opgenomen door het colon, het bloed bereiken en daardoor verschillende positieve signalerings en/of directe

metabole effecten bewerkstelligen.

Doel van het onderzoek

Gebaseerd op onze hypothese dat oraal ingenomen inuline gefermenteerd wordt naar korte keten vetzuren en dat deze korte keten vetzuren positieve metabole effecten kunnen bewerkstelligen, is ons primaire doel van het onderzoek: De humane metabole effecten van korte keten vetzuren geproduceerd uit inuline onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblind gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie. Na een eerste screening, komen de vrijwilligers voor drie testdagen naar de universiteit. Elke testdag krijgen ze een hoog-vet milkshake om te nuttigen, waarna de metingen zullen plaatsvinden. In de milkshake worden de verschillende testproducten opgelost (inuline of maltodextrine: zie interventie). Metingen die plaatsvinden tijdens een testdag zijn analyse van uitademingslucht via een ventilated hood, bloedafnames en andere analyses van uitademingslucht via exetainers. Tijdens twee van de drie testdagen worden ook vetbiopten en spierbiopten afgenomen, eenmaal in de ochtend voor de inname van de milkshake, en eenmaal aan het eind van een testdag. Dit komt neer op een totaal van vier vetbiopten en vier spierbiopten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In totaal vinden er drie testdagen plaats, met een wash-out periode van een week ertussen. De interventies worden telkens opgelost in een hoog-vet milkshake. De drie interventies bestaan uit: 1. ¹³C gelabeld inuline (500mg) + 23,5gram inuline 2. 24 gram inuline (als achtergrond voor ¹³C inuline metingen in het plasma) 3. 24 gram maltodextrine (placebo)

Inschatting van belasting en risico

Alle proefpersonen worden gescreend voorafgaand aan deelname aan het onderzoek en ontvangen hierdoor informatie over hun gezondheid. Voor de toekomst kan het onderzoek wel nuttige gegevens opleveren. Het algemene belang van deze studie is dat er nog nooit humane interventiestudies zijn gedaan met het ¹³C gelabelde inuline, gecombineerd met een orale inuline toediening. Dit is de eerste studie waar ¹³C incorporatie in veneus plasma wordt gemeten en wordt gelinkt aan metabole respons na een orale inuline toediening.

Proefpersonen kunnen de tijd die ze in het onderzoek investeren als een belasting ervaren. De proefpersonen komen in de studie ongeveer 26 uur naar de universiteit, verdeeld over drie testdagen, met voorafgaand een screeningsbezoek van 1 uur. Gedurende alle bezoeken zal bloed worden afgenomen via een infuus. Bloedafnames kunnen een lokaal hematoom veroorzaken. Enkele

deelnemers rapporteren pijn van een bloedafname. De deelnemers moeten een strikt dieet volgen en mogen niet teveel sporten voorafgaand aan de testdagen. Ook kan het opvangen van faeces als vervelend worden ervaren door de proefpersonen, omdat ze dit zelf moeten doen en verwerken.

Net als een infuus, kan het afnemen van een vetbiopt ook een lokaal hematoom veroorzaken. Sommige deelnemers rapporteren pijn die wordt omschreven als spierpijn na afname van het spierbiopt. Vaak voelt de spier een aantal dagen stijf na het spierbiopt. Om het risico op een hematoom te verminderen, wordt de plaats van biopsie 5 minuten lang afgedrukt. De plaats van incisie zal een klein litteken vertonen (3mm na een vetbiopt en 8mm na een spierbiopt). Om een goede wondgenezing te bevorderen, wordt de incisie dichtgemaakt met steriele steristrips en een waterdichte pleister. De plaats van het spierbiopt wordt hierna ook nog dichtgedrukt door middel van een drukverband.

Tijdens de metingen met de ventilated hood (indirecte calorimetrie), moeten de vrijwilligers stil op het bed blijven liggen. Dit kan als vervelend en vermoeiend worden ervaren. Om de invasiviteit van de testdag te verminderen wordt de kap van de ventilated hood in blokken van 25-50 minuten op het hoofd gezet, waarna hij weer voor een aantal minuten af mag. Tussen de blokken door moet de proefpersoon echter wel op het bed blijven liggen. Andere metingen zoals het nemen van de losse uitademingslucht en het invullen van een VAS-score is niet oncomfortabel.

Er zijn enkele bijwerkingen die worden gerapporteerd na chronische inuline inname. De gerapporteerde bijwerkingen waren buikkrampen en flatulentie, al vonden deze plaats na dagelijkse inuline inname voor 2 maanden lang. In geobstipeerde patiënten zorgden doseringen tot 40 gram niet voor misselijkheid of hoofdpijn. De hoeveelheid darmbewegingen waren echter verhoogd, en vier van de 25 patiënten had last van milde buikpijn na de hoge dosis van 40 gram voor zeven dagen. Bij de dosis van 20 gram werden geen enkele bijwerkingen gemeld. In twee studies naar acute effecten van eenmaal 24 gram inuline inname werden geen bijwerkingen gerapporteerd. Het gebruik van ^{13}C gelabeld inuline wordt niet als nadelig beschouwd. Inuline is een natuurlijk product en 1-2% van de C-atomen in van nature voorkomende inuline zijn ^{13}C atomen. Deze ^{13}C -atomen zijn stabiel en degraderen niet tot schadelijke producten. Het afdelingen Algemene Heelkunde en Humane Biologie hebben beiden ervaring met het gebruik van stabiele isotopen, zelfs binnen hetzelfde TIFN project (METC-113-072).

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50

Maastricht 6229ER
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229ER
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Mannen met overgewicht en matige obesitas ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2 \leq 35 \text{ kg/m}^2$)

- Leeftijd tussen 20 en 50 jaar oud
- Kaukasisch
- Normale nuchter glucose (plasma glucose $< 6.1 \text{ mmol/L}$)
- Normale bloeddruk (systolische bloeddruk 100-140mmHg, diastolische bloeddruk 60-90 mmHg)
- Stabiel gewicht voor minstens 3 maanden ($\pm 2 \text{ kg}$)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Type 2 diabetes mellitus (nuchter plasma glucose $\geq 7.0 \text{ mmol/l}$)
- Gastroenterologische ziektes of abdominale chirurgie
- Hart- en vaatziekten, kanker, lever- of nierfunctiestoornissen, ziekte met een

levensverwachting korter dan 5 jaar

- Misbruik van middelen
- Plannen om af te vallen of het volgen van een hypocalorisch dieet
- Regelmatig gebruik van pre- of probiotica, gebruik van pre- of probiotica 3 maanden voorafgaand aan het begin van de studie
- Intensieve sportbeoefening vaker dan drie uur per week
- Gebruik van medicatie welke glucose of vetmetabolisme en inflammatie beïnvloedt (bijvoorbeeld NSAID's)
- Regelmatig gebruik van laxatieproducten
- Gebruik van antibiotica 3 maanden voor het begin van de studie

Onderzoeksoepzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-02-2014
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2014

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL45483.068.13
Ander register	Not yet assigned

Resultaten

Einddatum onderzoek: 07-07-2014
Totaal aantal deelnemers: 15