

De effecten van korte keten vetzuur beschikbaarheid op humaan substraat- en energiemetabolisme

Gepubliceerd: 07-03-2012 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Gebaseerd op onze hypothese dat de toediening van korte keten vetzuren positieve effecten heeft op substraat- en energiemetabolisme, zullen de volgende doelstellingen worden behandeld: is rectale toediening van korte-keten vetzuren (acetaat) een goed...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Glucosemetabolestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON37890

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Korte keten vetzuur beschikbaarheid in substraat- en energiemetabolisme

Aandoening

- Glucosemetabolestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Lipidenmetabolestoornissen

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: Darmflora, Insulinegevoeligheid, Korte keten vetzuren, substraat- en energiemetabolisme

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire parameters van de pilot studie zijn substraat- en energiemetabolisme die hierbij onderzocht worden zijn:

- Indirect calorimetrie: energieverbruik, vet- en koolhydraatoxidatie.

De impact van locatie van toediening van korte-keten vetzuren op energieverbruik, vet- en koolhydraatoxidatie zullen onderzocht worden, als ook de duur van effecten.

Secundaire uitkomstmaten

- 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;
- Plasma en fecale korte-keten vetzuren (fecale samples alleen in pilot studie);
- Indirecte markers van insuline sensitiviteit zoals circulerende insuline concentraties;
- Hongergevoel (VAS-score systeem).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Microbiota lijken belangrijk te zijn bij vetdistributie, insulinesensitiviteit en glucose- en vetmetabolisme. De microbiota kunnen daarom een rol spelen bij de ontwikkeling van obesitas en type 2 diabetes. De rol van korte keten vetzuren, welke gevormd worden door fermentatie van onverteerde koolhydraten, hierin is nog onduidelijk. Aan de ene kant blijkt uit de literatuur dat korte keten vetzuren energie-extractie uit het dieet stimuleren en hierdoor zorgen voor gewichtstoename. In contrast hiermee heeft toediening van onverteerde vezels, welke dus leidt tot een verhoging van korte keten vetzuur formatie, een positief effect op lichaamsgewicht en insulinegevoeligheid. Een studie toont aan dat butyraat toediening (een bepaalde vorm van korte keten vetzuren) preventief werkt op het ontwikkelen van obesitas en insulineresistentie in muizen.

Op dit moment is onze kennis over de effecten van korte keten vetzuren op humaan metabolisme (in de darm of systemisch) niet uitgebreid. Toch is het belangrijk om de fysiologie van het korte-keten vetzuurmetabolisme in mensen te onderzoeken, vooral door de vele positieve effecten die worden toebedacht aan bepaalde voedingsvezels (prebiotica). Ook de interactie met de microbiota in de darm is van belang. Onze algemene hypothese is dat een verschillende beschikbaarheid van korte keten vetzuren het humaan metabolisme op verschillende manieren beïnvloedt. Om te bepalen of rectale toediening van korte keten vetzuren een goed model is om de metabole effecten van korte keten vetzuren te onderzoeken, zullen wij eerst deze pilot studie uitvoeren, waarin we bepalen of rectale en proximale toedieningen van natriumacetaat dezelfde effecten hebben op substraat- en energiemetabolisme.

Het totale TIFN-project, waar dit onderzoek onder valt, zal meer inzicht bieden in hoe een verhoogde beschikbaarheid van een 'goede' korte keten vetzuur-mix als basis kan dienen voor rationele voedingsstrategieën voor preventie en behandeling van obesitas en diabetes mellitus.

Doel van het onderzoek

Gebaseerd op onze hypothese dat de toediening van korte keten vetzuren positieve effecten heeft op substraat- en energiemetabolisme, zullen de volgende doelstellingen worden behandeld:

is rectale toediening van korte-keten vetzuren (acetaat) een goed model voor het bestuderen van de metabole effecten in mensen. Hierbij willen we kijken of toediening van natriumacetaat op verschillende locaties in het colon (proximaal of distaal) een verschillend effect heeft op parameters van substraat- en energiemetabolisme en de duur van effect van natriumacetaat-toedieningen op makers van substraat- en energiemetabolisme te onderzoeken (pilot studie). Deze resultaten zullen we gebruiken als een model voor substraat- en

energiemetabolisme.

Onderzoeksopzet

Na het screeningsbezoek, komen de proefpersonen 8 keer naar de universiteit in 15 dagen. Gedurende deze eerste vier dagen, krijgen de proefpersonen een katheter vast geklipt in het colon via een endoscopische procedure (sigmoidoscopie of colonoscopie, gerandomiseerd), welke tijdens de eerste dag geplaatst zal worden en gedurende de rest van de dagen in het colon blijft. Nadat de katheter is geplaatst tijdens het eerste bezoek, blijven de proefpersonen naar de universiteit en komen ze op het testlaboratorium 24, 48 en 72 uur na originele plaatsing voor de testdagen. Tijdens de testdagen (ongeveer 7 uur per testdag) zullen er toedieningen van natriumacetaat 100mM, natriumacetaat 180mM of placebo plaatsvinden in een gerandomiseerde volgorde via de katheter. Via de katheter wordt ook darminhoud opgezogen via een tweede lumen. Via een 'ventilated hood' en bloedafnames uit een distale armvene zullen markers van substraat- en energiemetabolisme onderzocht worden. Hierna volgt een wash-out periode van een week, waarna dezelfde procedure herhaald wordt met een nieuwe endoscopische procedure en nieuwe katheter die in de andere locatie (distaal of proximaal, afhankelijk van randomisatie geplaatst wordt). Na deze procedure gaan ze met de katheter in situ naar huis en komen ze 24, 48 en 72 uur na de originele plaatsing naar de universiteit voor de testdagen. Hierbij wordt er 100mM natriumacetaat, 180mM natriumacetaat of placebo toegediend in een gerandomiseerde volgorde via de katheter. Via een 'ventilated hood' en bloedafnames uit een distale armvene zullen markers van substraat- en energiemetabolisme onderzocht worden.

Inschatting van belasting en risico

De proefpersoon heeft zelf geen medisch voordeel van deelname aan dit onderzoek. Wel ontvangt de deelnemer een financiële vergoeding voor het deelnemen aan het onderzoek. Ook kan voor de toekomst het onderzoek wel nuttige gegevens opleveren. De tijd die de proefpersoon met het onderzoek kwijt is, zou hij of zij als een nadeel kunnen ervaren. De proefpersonen ondergaan verschillende belastende metingen en handelingen. Proefpersonen kunnen de tijd die ze in het onderzoek investeren als een belasting ervaren. De proefpersonen komen in de pilot studie ongeveer 144 uur naar de universiteit, met voorafgaand een screeningsbezoek van 1 uur. Ook wordt er van de proefpersonen verwacht dat ze zich strikt aan het voorgeschreven dieet houden, geen alcohol gebruiken tijdens de studieperiode en de laxeermedicatie op de juiste manier innemen. De voorgeschreven laxeermedicatie kan klachten veroorzaken zoals frequent toiletbezoek en buikkrampen.

Na het darmonderzoek zit er een slangetje in de darm vastgeklemd dat enkele dagen in de darm aanwezig blijft. Ook blijft er een klein stukje van de katheter uit de anus van de deelnemer hangen om zo toegang te krijgen tot de katheter. Dit kan er mogelijk voor zorgen dat de vrijwilliger belemmerd wordt

in zijn dagelijkse bezigheden.

Gedurende alle bezoeken in alle drie de studies zal bloed worden afgenomen via een infuus. Bloedafnames kunnen een lokaal hematoom veroorzaken. Enkele deelnemers rapporteren pijn van een bloedafname.

Bij de pilot studie ondergaan de vrijwilligers een coloscopie en een sigmoidoscopie, welke verschillende complicaties kan hebben (2: 1000 colonoscopies). Bij een scopie kan een perforatie van het colon of een kleine bloeding in het colon optreden. Soms wordt een coloscopie als vervelend of pijnlijk ervaren. De vrijwilligers worden tijdens de coloscopie gesedeerd met midazolam (5mg/mL), 2 - 2.5mg (standaard procedure). Sederende middelen kunnen ademhalingsproblemen, hypoxie en hemodynamische effecten veroorzaken. Het risico op deze complicaties is relatief klein en de saturatie, hartslag en ademhalingsfrequentie worden tijdens de scopie goed gemonitord. Ook is deze klein veel kleiner in gezonde vrijwilligers. Bij de maag-, darm- en leverafdeling is er veel ervaring met bovenstaande procedures en deze worden in de dagelijkse praktijk veelvuldig toegepast. Hierdoor is er een minimaal risico dat er complicaties zullen optreden. In studie 2 ondergaan de vrijwilligers een sigmoidoscopie met bipten van het sigmoid. Op de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten zijn deze procedures al eerder uitgevoerd in een wetenschappelijk onderzoek. Om te bepalen of de locatie van de katheter correct is en de katheter op de juiste plek blijft, zal onderbroken fluoroscopie gebruikt worden tijdens het plaatsen van de proximale katheter. De stralingsbelasting van de endoscoop is minimaal en bedraagt 0,06 mSv, wat gelijk is aan minder dan 10% van de normale achtergrondstraling.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229 ER
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229 ER
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 100-140 mmHg, 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

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-05-2012
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2012

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	NL38679.068.11