

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

Gepubliceerd: 24-07-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

Gebaseerd op onze hypothese dat de toediening van korte keten vetzuren positieve effecten heeft op substraat- en energiemetabolisme, zijn en zullen de volgende doelstellingen worden behandeld:- In de verhevigde studie (METC 11-3-079, NL38679.068.11)...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38741

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Korte keten vetzuren 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, Korte keten vetzuren, substraat- en energiemetabolisme

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire parameters van de 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 korte-keten vetzuren;
- 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, hebben wij eerst een pilot studie uitgevoerd (METC 11-3-079, NL38679.068.11), waarin we bepaald hebben of rectale en proximale toedieningen van natriumacetaat dezelfde effecten hebben op substraat- en energiemetabolisme. De primaire uitkomstparameter vetoxidatie was significant veranderd na toediening van 180mM natriumacetaat in het distale deel van de darm (zie objectives). In tegenstelling tot het distale deel werd er geen significant effect gevonden bij onze primaire uitkomstparameters na administratie in het proximale deel van de darm. Om deze reden zullen we de korte keten vetzuren via klysma's in het distale deel van de darm toedienen in de korte termijn studie. 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, zijn en zullen de volgende doelstellingen worden behandeld:

- In de verhevigde studie (METC 11-3-079, NL38679.068.11) hebben we onderzocht of rectale toediening van korte-keten vetzuren (acetaat) een goed model voor het bestuderen van de metabole effecten in mensen. Hierbij hebben we gekeken of toediening van natriumacetaat op verschillende locaties in het colon (proximaal of distaal) een verschillend effect had op parameters van substraat- en energiemetabolisme en de duur van effect van natriumacetaat-toedieningen op makers van substraat- en energiemetabolisme te onderzoeken.

Een analyse van onze primaire uitkomstparameter vetoxidatie laat een verhoging van 23% in vetoxidatie zien over de eerste 2u basale meting (significant, $p < 0.05$) na distaal infusie van de hoge concentratie natriumacetaat (180mM), vergeleken met de placebo oplossing. Proximaal vonden we geen significante verschillen in onze primaire uitkomstmaten. Uit deze data blijkt dat rectale infusie een goed model is om metabole effecten van korte keten vetzuren te onderzoeken. Om deze reden zullen we klysma*s gebruiken in deze studie om de korte keten vetzuren toe te dienen.

Gebaseerd op onze hypothese dat een verschillende beschikbaarheid van korte keten vetzuren het humaan metabolisme op verschillende manieren beïnvloedt, zullen de volgende doelstellingen worden behandeld in deze studie:

- De korte termijn effecten onderzoeken van de korte keten vetzuren in verschillende combinaties op markers van substraat- en energiemetabolisme via rectale toedieningen in nuchtere toestand en na een orale glucose toediening.

Met de meest veelbelovende korte keten vetzuur combinatie gevonden in deze studie, zullen we een langere termijn studie (14 dagen) opzetten waarbij we de effecten op insuline sensitiviteit en markers van substraat- en energiemetabolisme zullen onderzoeken in proefpersonen met overgewicht.

Onderzoekopzet

Na het screenings bezoek, zal de proefpersoon 4 keer naar de universiteit komen in 21 dagen. Gedurende de testdag (elk ongeveer 6u per dag), zal een rectale infusie van 200mL met een combinatie met natriumacetaat 24mmol, natrium butyraat 8mmol en propionaat 8mmol, een combinatie met natriumbutyraat 14mmol, natrium acetaat 18mmol en natriumpropionaat 8mmol, en een combinatie met natriumpropionaat 14mmol, natrium acetaat 18mmol en natriumbutyraat 8mmol of een placebo (40mmol NaCl) worden toegediend in een

gerandomiseerde volgorde. Via een 'ventilated hood' en bloedafnames uit een distale armvene worden markers van substraat- en energiemetabolisme onderzocht.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gedurende de testdag (elk ongeveer 6u per dag), zal een rectale infusie van 200mL met een combinatie met natriumacetaat 24mmol, natrium butyraat 8mmol en propionaat 8mmol, een combinatie met natriumbutyraat 14mmol, natrium acetaat 18mmol en natriumpropionaat 8mmol, en een combinatie met natriumpropionaat 14mmol, natrium acetaat 18mmol en natriumbutyraat 8mmol of een placebo (40mmol NaCl) worden toegediend in een gerandomiseerde volgorde. Het infusie zullen twee keer per test dag ingebracht worden, een keer in gevast en een keer na een glucose-drank.

Inschatting van belasting en risico

Alle proefpersonen worden gescreend voorafgaand aan deelname aan het onderzoek en ontvangen hierdoor

informatie over hun gezondheid. Ook ontvangt de deelnemer een financiële vergoeding voor het deelnemen aan het onderzoek. 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 korte keten vetzuur butyraat, propionaat en de combinaties van korte keten vetzuren die we zullen onderzoeken, en hun effect op humaan substraat- en

energiemetabolisme. De concentraties van acetaat, propionaat en butyraat die worden bereikt in de studie komen

overeen met concentraties die bereikt kunnen worden met een dieet hoog in vezels en zijn daarom in de fysiologische gebied.

Proefpersonen kunnen de tijd die ze in het onderzoek investeren als een

belasting ervaren. De proefpersonen komen

in de studie ongeveer 24 uur naar de universiteit, 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.

In de studie wordt gebruik gemaakt van klysma's. De procedure van rectale infusie kan als vervelend worden ervaren door de proefpersonen en men kan hier tegenop zien. Gedurende het toedienen van het klysma zal de coördinerende onderzoeker zorg dragen voor de privacy van de proefpersonen. Klysma's worden in de kliniek dagelijks gebruikt voor allerlei doeleinden, zoals bijvoorbeeld het verwijderen van faeces als een patiënt geobstipeerd is, ter voorbereiding van het rectum voorafgaand aan een endoscopie, of ter toediening van medicatie

of pijnstilling. Klysma*s kunnen verschillen in volume (3mL - 1L), afhankelijk van de locatie van het colon dat bereikt moet worden door de vloeistof. In studie 1 zullen klysma*s van 200mL worden gebruikt. In een andere studie waarbij 300mL klysma*s werden gebruikt om korte keten vetzuren toe te dienen in gezonde proefpersonen, trad er geen irritatie, ongewenste stoelgang of bijwerking op door gebruik van het klysma. Tijdens het toedienen van het klysma zal de onderzoeker zorgen voor de privacy van de proefpersonen. Er is een klein risico op rectumperforatie bij gebruik van klysma's. In andere studies werden er geen effecten zoals irritatie, uitlokking van peristaltiek of andere bijwerkingen gevonden, zelfs na toediening in een hoger volume per minuut. Deze studies werden goedgekeurd door de METC (MEC 06-3-067, MEC 06-3-020, MEC 06-3-071).

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:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blinding:	Dubbelblind

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-09-2013
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2013
Soort:	Eerste indiening
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	NL44507.068.13

Resultaten

Einddatum onderzoek: 10-01-2014

Totaal aantal deelnemers: 13