

Het effect van een veranderde darmflora door antibiotica op factoren van gewichtsregulatie en insulinegevoeligheid

Gepubliceerd: 29-02-2012 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Het doel van dit onderzoek is het bestuderen van de effecten van een veranderde darmflorasamenstelling (d.m.v. breed- en smal-spectrum antibiotica vancomycine en amoxicilline) op de insulinegevoeligheid en het energiegebruik (beide betrokken bij de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39276

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ANTIBIOTICA studie

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

diabetes type 2, obesitas, ouderdomssuikerziekte, overgewicht

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Top Institute Food and Nutrition (TIFN)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Antibiotica, Darmflora, Energieverbruik, Insulinegevoeligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Insulinegevoeligheid (hepatisch en perifeer) (2 stappen hyperinsulinemische-euglycemische clamp)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksvariabelen zijn: nuchter en postprandiaal energieverbruik en substraat metabolisme (indirecte calorimetrie), veranderingen in de doorlaatbaarheid van de darm (suikerwatertest), ontstekingsparameters (in het vetweefsel en de circulatie) (bloedmonsters en vetbiopsie) en de opname en verbranding van vetten in de skeletspier (maaltijdtest plus spierbiopsie).

Korte-keten vetzuren zullen in faeces en in plasma bepaald worden, en de darmfloracompositie in de faeces zal bepaald worden dmv HITChip /NTG sequencing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De relatie tussen microbiota van de darm en overgewicht is gebaseerd op diverse dierstudies waaruit blijkt dat veranderingen van de darmflora veranderingen in zowel insulinegevoeligheid als lichaamssamenstelling teweeg brengen. Recent humaan onderzoek heeft aangetoond dat de samenstelling van de darmflora verschillend is in obese versus slanke personen, evenals in mensen met type 2 diabetes mellitus versus gezonde personen. De genoemde dierstudies hebben aangetoond dat een verandering van de doorlaatbaarheid van de darm, ontstekingsparameters (in het vetweefsel en de

circulatie), het energiegebruik en de opname en verbranding van vetten in de skeletspier hier mogelijk aan ten grondslag liggen. De mechanismen die een rol kunnen spelen bij de verandering van insulinegevoeligheid en lichaamsgewicht zijn echter niet eerder onderzocht de mens.

Het gebruik van antibiotica is een goed gecontroleerde manier om een verandering teweeg te brengen in de darmflora die ook is toegepast in de eerdere dierstudies

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is het bestuderen van de effecten van een veranderde darmflorasamenstelling (d.m.v. breed- en smal-spectrum antibiotica vancomycine en amoxicilline) op de insulinegevoeligheid en het energiegebruik (beide betrokken bij de regulatie van het lichaamsgewicht).

De uitkomsten van dit onderzoek zullen een zeer belangrijke bijdrage leveren aan de ontwikkeling van nieuwe behandelingsstrategieën voor obesitas en type 2 diabetes mellitus.

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde interventiestudie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen worden gedurende 7 dagen behandeld met vancomycine (500 mg, 3 maal daags) of amoxicilline (500 mg, 3 maal daags) of placebo

Inschatting van belasting en risico

Volgend op de screening, zal de proefpersonen 7 maal naar de universiteit terug dienen te keren in een periode van 10 weken (totale tijdsbesteding 36 uur). Tijdens het eerste bezoek (7 uur), zal insulinegevoeligheid bepaald worden middels een 2 stappen hyperinsulinaemische-euglycemische clamp met glucose tracer, en zal een vetbiopt afgenomen worden. Tijdens bezoek 2 (5 uur) zal de darmpermeabiliteit bepaald worden dmv een suikerwatertest. Bij bezoek 3 (6 uur) ondergaan proefpersonen een maaltijdtest met stabiele isotopen gecombineerd met indirecte calorimetrie. Voorafgaand aan- en na afloop van de maaltijdtest zal er een spierbiopt genomen worden. Aansluitend zal de 7-dagen durende antibioticakuur gestart worden. Na een wash-out-periode van 36 uur worden de metingen van bezoek 1, 2 en 3 herhaald in dezelfde volgorde. Na 2 maanden (bezoek 7, 0.5 uur), zal een bloedmonster en een vetbiopt genomen worden. Gedurende alle bezoeken, met uitzondering van bezoek 7, zal bloed verzameld worden middels een canule. Tijdens de week vóór en de week ná de antibioticakuur wordt er gevraagd om gedurende 2 dagen faeces te verzamelen in daarvoor bestemde bakjes. Ook tijdens het controlebezoek wordt er faeces ingeleverd.

Venapuncties kunnen soms een lokaal hematoom veroorzaken. Sommige personen ervaren een venapunctie als pijnlijk. Ook de vet- en spierbipten kunnen een hematoom tot gevolg hebben, en tot enkele dagen na de ingreep stijf en pijnlijk aanvoelen. In het geval van een spierbipt ervaren personen deze pijn als spierpijn. Tijdens de ingreep zelf kan er ondanks locale anesthesie een drukkende pijn gevoeld worden, vergelijkbaar met de pijn die iemand voelt bij het stoten tegen een tafelrand.

Ook kan het voorkomen dat de spier enkele dagen enigszins stijf aanvoelt. De plek van incisie kan een klein litteken achterlaten (* 3 mm voor het vetbipt en * 8 mm bij het spierbipt). Om de kans op een hematoom te minimaliseren worden diverse maatregelen genomen (drukverband en zwaluwstaartjes).

Het gebruik van antibiotica kan een meer frequente en verdunde stoelgang veroorzaken. In ongeveer 10% van de gevallen is er sprake van diarree. Door slechte absorptie van vancomycine in de darm is de kans op systemische bijwerkingen zeer klein. Echter, gehoorverlies en een verminderde nierfunctie zijn gemeld, zij het zeer zelden. Eventuele, zeer weinig voorkomende bijwerkingen van amoxicilline zijn huiduitslag, interstitiële nefritis en afwijkende bloedwaarden.

Het gebruik van [U13C]-gelabeld palmitaat in de maaltijdtest wordt als niet gevaarlijk beschouwd omdat palmitaat een van nature voorkomend bestanddeel in de voeding is. Ditzelfde geldt voor D2-gelabeld glucose bij de hyperinsulinemische- euglycemische clamp, daar het een natuurlijk isotoop betreft en geschikt is bevonden voor humaan gebruik. Andere onderzoeken (suikerwatertest en indirecte calorimetrie) zijn routinematig uitgevoerde onderzoeken en worden niet als risicovol beschouwd in deze groep proefpersonen.

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)

BMI 25-35 kg/m², insuline resistent (HOMA_IR > 2.2), caucasisch, man, 35-70 jaar, verminderde glucose tolerantie (IGT: 2h plasma glucose bij de 75g OGTT 7.8-11.1 mmol/l) en/of verminderde nuchtere glucose (plasma glucose $\geq$ 5.6), minimaal 3 maanden een stabiel gewicht ($\pm$ 3 kg).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Bekend met allergie voor vancomycine, teicoplanine, amoxicilline en andere β -lactam antibiotica (penicillines and cefalosporines) of gerelateerde antibiotica. Diabetes mellitus, problemen met het gehoor, cardiovasculaire ziekte, nierziekte, kanker, astma of bronchitis, leverziekte, ernstige ziekte met een levensverwachting van <5 jaar, ziekten die de glucose tolerantie verstoren, (bijv. pheochromocytoom, Cushing's syndroom, acromegalie), het gebruik van antibiotica in de afgelopen 3 maanden, gastrointestinale ziekte, dieetplannen, deelname in sportactiviteiten > 3 uur per week.

Het gebruik van β -blokkers, ver-lagende medicatie (bijv. PPAR γ or PPAR α agonisten), glucose-verlagende producten (waaronder alle sulfonyleureas, biguanides, α -glucosidase remmers, thiazolidinediones, repaglinide, nateglinide en insuline), anti-oxidanten of chronische corticosteroïde behandeling (> 7 opeenvolgende behandeldagen).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-05-2012
Aantal proefpersonen:	57
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-02-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2014
Soort:	Amendement

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	NL38547.068.11

Resultaten

Einddatum onderzoek: 31-03-2014

Totaal aantal deelnemers: 56