

Rode wijn polyfenolen verbeteren cardiovasculair risico in patienten met obesitas door het reduceren van inflammatie en het verbeteren van de microcirculatie

Gepubliceerd: 05-12-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Primair: het bekijken van de effecten van rode wijn polyfenolen op de insulinegevoeligheid, glucose tolerantie na de maaltijd, microvasculaire functie (huid en spier), de insuline gemedieerde microvasculaire respons en de bloeddruk. Secundair: het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Kransslagaderaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39376

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De effecten van rode wijn polyfenolen op microvasculaire functie

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen
- Glucosemetabolestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

microvasculaire disfunctie, vaatschade aan de kleinste vaten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: nederlandse hart stichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: microvasculaire disfunctie, obesitas, Rode wijn polyfenolen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

hyperinsulinemische euglycemische clamp (insuline gevoeligheid)

microvasculaire functie van de spier gemeten met contrast echografie

capillair microscoop video (huid microcirculatie)

laser-doppler fluxmetry met iontoforese (huid microcirculatie)

spierbiopsie (insuline signaaltransductie keten)

Secundaire uitkomstmaten

24-uurs ambulante bloeddruk

markers van low-grade inflammatie (hsCRP, fibrinogeen, IL-6, TNF-alfa) en

adipocytokines (circulating whole-adiponectin, leptine).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Door de toenemende incidentie van patiënten met obesitas stijgt de prevalentie van metabole ziekten. Obesitas gerelateerde aandoeningen, zoals diabetes mellitus, hypertensie en dyslipidemie leveren hierdoor ook een grotere oorzaak aan sterfte dan rook gerelateerde sterfte (1;2). Obesitas is de belangrijkste oorzaak van het metabool syndroom (MS), een cluster van risico factoren voor cardiovasculaire ziekten en diabetes mellitus type 2 (DM). (3) De precieze oorzaak van het metabool syndroom is nog onduidelijk, microvasculaire disfunctie speelt echter een belangrijke rol, niet alleen als gevolg van het metabool syndroom, maar waarschijnlijk is het ook, deels de oorzaak van

hypertensie en insuline resistentie. Tevens predisponeert microvasculaire disfunctie voor het risico op cardiovasculaire ziekten (4-9).

Het is bekend dat matig gebruik van alcoholische dranken (10), met name rode wijn (11) gunstig effect heeft op het risico op cardiovasculaire ziekten. Tevens zijn er ook bewijzen dat het gunstig werkt op componenten van het MS. Meest indrukwekkend zijn de effecten van matig alcohol gebruik op de incidentie van DM. Epidemiologische studies laten een reductie van 40- 60% zien op de incidentie van DM (12;13). Dit effect blijft grotendeels behouden na multivariabele correctie van mogelijke confounders (14).

De mogelijke gevaren van regelmatig alcohol gebruik zijn duidelijk. Daarom is het van belang om de componenten van de alcohol bevattende dranken (met name rode wijn) te identificeren die gunstige effect zouden hebben. Waarschijnlijk zijn dit Rode Wijn Polyfenolen (RWP), meerdere experimentele studies laten gunstige effecten zien van gemixte of individuele RWP (zonder alcohol) op cardiometabole parameters die geassocieerd zijn met obesitas (15-20). Tevens laten studies waar gebruik is gemaakt van pure alcohol geen gunstige resultaten zien. Sterker nog, alcohol zou zelf insuline productie verminderen en daarbij het gunstige effect van rode wijn op de glucose homeostase gedeeltelijk compenseren (21), uiteindelijk zou hierdoor een hogere kans op diabetes ontstaan als de hoeveelheid alcohol toeneemt (22). Tenslotte zijn er ook observaties die gunstige effecten laten zien (vergelijkbaar met RWP) met andere voedingsstoffen die veel polyfenolen bevatten, zoals cacao en groene thee. (23)

Recentelijk is het vrij verkrijgbare RWP mix (Provinols*) toegediend aan obese Zucker ratten. In deze studie verbeterde de parameters van de glucose homeostase dramatisch (17). Echter is er weinig data van humane studies. Wel is er een kleine studie met patiënten met DM (n=9) die suggereert dat rode wijn (geen specifieke RWP fractie) de insuline gemedieerde glucose afzetting verbeterd met 43% (24)

Het meeste onderzoek met polyfenolen is gedaan met specifieke componenten van de polyfenolen zoals resveratrol en quercetin. Resveratrol is behoorlijk specifiek voor rode wijn en heeft in ieder geval in dieren studies gunstige effecten op de insuline gevoeligheid, insuline secretie en endotheelfunctie (18;19). Quercetin, is ook een belangrijke rode wijn fenol die gunstige cardiovasculaire effecten heeft laten zien (18). In een recente studie waarbij quercetin is gegeven aan ApoE⁰/⁰ gene*knockout muizen, bleek dat quercetin gunstige effecten heeft op de voorkoming van atherosclerose door het verminderen van inflammatie en het verbeteren van de beschikbaarheid van NO (25). Rode wijn polyfenolen poeder heeft gunstige effecten op de coronaire microcirculatie bij patiënten met coronaire hartziekten (26). Interessant is dat er een studie is die laat zien dat RWP endotheel afhankelijke NO-gemedieerde relaxatie verbeteren door dezelfde signaaltransductie keten (PI3-kinase/Akt pathway) te stimuleren als insuline gebruikt (16). Een andere studie suggereert dat RWP resveratrol werkt door endotheline expressie te

verminderen (27). Hierdoor ontstaat er een relatieve positieve balans richting insuline gestimuleerde NO productie. Waarschijnlijk wordt dit effect van RWF gedeeltelijk gemedieerd door activatie van Sirtuin 1 (SIRT-1) and AMP-geactiveerd eiwit kinase (AMPK) (15).

Reference List

- (1) Kahn CR. Medicine. Can we nip obesity in its vascular bud? *Science* 2008 Oct 24;322(5901):542-3.
- (2) Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008 Nov 13;359(20):2105-20.
- (3) Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004 Jan 27;109(3):433-8.
- (4) Serne EH, de Jongh RT, Eringa EC, Ijzerman RG, Stehouwer CD. Microvascular dysfunction: a potential pathophysiological role in the metabolic syndrome. *Hypertension* 2007 Jul;50(1):204-11.
- (5) Agapitov AV, Correia ML, Sinkey CA, Dopp JM, Haynes WG. Impaired skeletal muscle and skin microcirculatory function in human obesity. *J Hypertens* 2002 Jul;20(7):1401-5.
- (6) Serne EH, Stehouwer CD, ter Maaten JC, ter Wee PM, Rauwerda JA, Donker AJ, et al. Microvascular function relates to insulin sensitivity and blood pressure in normal subjects. *Circulation* 1999 Feb 23;99(7):896-902.
- (7) Jonk AM, Houben AJ, de Jongh RT, Serne EH, Schaper NC, Stehouwer CD. Microvascular dysfunction in obesity: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. *Physiology (Bethesda)* 2007 Aug;22:252-60.:252-60.
- (8) Knudson JD, Dincer UD, Bratz IN, Sturek M, Dick GM, Tune JD. Mechanisms of coronary dysfunction in obesity and insulin resistance. *Microcirculation* 2007 Jun;14(4-5):317-38.
- (9) Levy BI, Schiffrin EL, Mourad JJ, Agostini D, Vicaute E, Safar ME, et al. Impaired tissue perfusion: a pathology common to hypertension, obesity, and diabetes mellitus. *Circulation* 2008 Aug 26;118(9):968-76.
- (10) Di CA, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacoviello L, de GG. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med* 2006 Dec 11;166(22):2437-45.
- (11) Gronbaek M. Alcohol, type of alcohol, and all-cause and coronary heart disease mortality. *Ann N Y Acad Sci* 2002 May;957:16-20.
- (12) Wannamethee SG, Camargo CAJ, Manson JE, Willett WC, Rimm EB. Alcohol drinking patterns and risk of type 2 diabetes mellitus among younger women. *Arch Intern Med* 2003 Jun 9;163(11):1329-36.
- (13) Ajani UA, Hennekens CH, Spelsberg A, Manson JE. Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among US male physicians. *Arch Intern Med* 2000 Apr 10;160(7):1025-30.
- (14) Koppes LLJ, Dekker JM, Hendriks HFJ, Bouter LM, Heine RJ.

Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care* 2005 Mar;28(3):719-25.

(15) Rivera L, Moron R, Zarzuelo A, Galisteo M. Long-term resveratrol administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in obese Zucker rats. *Biochem Pharmacol* 2009 Mar 15;77(6):1053-63.

(16) Ndiaye M, Chataigneau M, Lobysheva I, Chataigneau T, Schini-Kerth VB. Red wine polyphenol-induced, endothelium-dependent NO-mediated relaxation is due to the redox-sensitive PI3-kinase/Akt-dependent phosphorylation of endothelial NO-synthase in the isolated porcine coronary artery. *FASEB J* 2005 Mar;19(3):455-7.

(17) Agouni A, Lagrue-Lak-Hal A-H, Mostefai HA, Tesse A, Mulder P, Rouet P, et al. Red wine polyphenols prevent metabolic and cardiovascular alterations associated with obesity in Zucker fatty rats (Fa/Fa). *PLoS One* 2009;4(5):e5557.

(18) Brown L, Kroon PA, Das DK, Das S, Tosaki A, Chan V, et al. The biological responses to resveratrol and other polyphenols from alcoholic beverages. *Alcohol Clin Exp Res* 2009 Sep;33(9):1513-23.

(19) Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006 Nov 16;444(7117):337-42.

(20) Saremi A, Arora R. The cardiovascular implications of alcohol and red wine. *Am J Ther* 2008 May;15(3):265-77.

(21) Crandall JP, Polsky S, Howard AA, Perreault L, Bray GA, Barrett-Connor E, et al. Alcohol consumption and diabetes risk in the Diabetes Prevention Program. *Am J Clin Nutr* 2009 Sep;90(3):595-601.

(22) Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009 Nov;32(11):2123-32.

(23) Thielecke F, Boschmann M. The potential role of green tea catechins in the prevention of the metabolic syndrome - a review. *Phytochemistry* 2009 Jan;70(1):11-24.

(24) Napoli R, Cozzolino D, Guardasole V, Angelini V, Zarra E, Matarazzo M, et al. Red wine consumption improves insulin resistance but not endothelial function in type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2005 Mar;54(3):306-13.

(25) Loke WM, Proudfoot JM, Hodgson JM, McKinley AJ, Hime N, Magat M, et al. Specific dietary polyphenols attenuate atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice by alleviating inflammation and endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010 Apr;30(4):749-57.

(26) Hozumi T, Sugioka K, Shimada K, Kim SH, Kuo MY, Miyake Y, et al. Beneficial effect of short term intake of red wine polyphenols on coronary microcirculation in patients with coronary artery disease. *Heart* 2006 May;92(5):681-2.

(27) Lekli I, Szabo G, Juhasz B, Das S, Das M, Varga E, et al. Protective mechanisms of resveratrol against ischemia-reperfusion-induced damage in hearts obtained from Zucker obese rats: the role of GLUT-4 and

endothelin. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008 Feb;294(2):H859-H866.

Doel van het onderzoek

Primair: het bekijken van de effecten van rode wijn polyfenolen op de insulinegevoeligheid, glucose tolerantie na de maaltijd, microvasculaire functie (huid en spier), de insuline gemedieerde microvasculaire respons en de bloeddruk.

Secundair: het bekijken van de effecten van rode wijn polyfenolen op de markers van laaggradige inflammatie en een verband leggen tussen de effecten van rode wijn polyfenolen en veranderingen in de vasculaire insuline signaaltransductie keten.

Onderzoeksopzet

randomized controlled trial (dubbel blind)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Rode Wijn polyfenolen 600mg/dag (Provinols>, SEPPIC-France; (correspondeert met een polyfenol inhoud van 6 glazen rode wijn) of gematchte placebo voor een totale duur van 8 weken

Inschatting van belasting en risico

Wij verwachten dat de rode wijn polyfenolen een gunstig effect hebben op de gezondheid van de proefpersonen. echter is deze gezondheidswinst niet direct merkbaar. de proefpersonen krijgen 500 euro als compensatie voor de tijd, risico's en invasieve onderzoeken. Ook krijgen de proefpersonen reiskostenvergoeding.

Obese proefpersonen zijn in deze studie nodig om dat zij al milde insulineon gevoeligheid en milde microvasculaire disfunctie hebben.

gemixte rode wijn polyfenolen 600mg/dag (Provinols*, SEPPIC-France; correspondeert met de inhoud van 6 glazen wijn, vrij verkrijgbaar) bestaat uit de polyfenolen van Carbernet-Sauvignon rode wijn. En is verkregen door fysische extractie en bevat verder geen toegevoegde stoffen. Er zijn geen bijwerkingen bekend, echter is er altijd een kleine kans op een onbekende bijwerking zoals bijvoorbeeld een allergische reactie.

Risico's die aan hyperinsulinemische euglycemische clamp zijn verbonden bestaan uit misselijkheid, hoofdpijn en allergische reactie voor de gebruikte middelen (fysiologisch zout, glucose 20% insuline (NovoRapid®). Tevens is er kans op een hypo- en hyperglycemie. Dit zal worden tegen gegaan door het glucose 20%

infuussnelheden aan te passen. Ook zijn er risico's die een normaal perifeer infuus heeft, zoals plaatsing problemen (soms moet het meerdere keren geprobeerd worden), hematomen en phlebitis (1/100) (meest voorkomend). De clamp methode is een veel gebruikte methode en ook op deze afdeling is er veel ervaring mee. Totaal bloedvolume dat tijdens de clamp wordt afgenomen is ~40 ml

van de maaltijdtest zijn behalve de risico's geassocieerd met het prikken van 1 infuusnaaldje geen extra risico's bekend. tijdens de maaltijdtest zal ongeveer ~200ml bloed worden afgenomen.

Voor de contrast echografie (skeletspier) gebruiken we of SonoVue® microbubbles, Bijwerking die bij gebruik van SonoVue® zijn beschreven zijn over het algemeen mild, treden binnen enkele minuten op en verdwijnen binnen 15 minuten. De meest voorkomende bijwerkingen zijn: hoofdpijn, flushing misselijkheid, duizeligheid, lichte bloeddrukdaling, pijn of lichte irritatie bij de infusieplaats. in postmarketing studies zijn bij 0.009% ernstige bijwerkingen beschreven zoals dyspnoe, bronchospasme, bloeddrukdaling en allergische reacties. Er zijn geen fatale incidenten beschreven. de interne onderzoeks afdeling heeft al enkele jaren ervaring met het gebruik van SonoVue® microbubbles voor de contrast echografie van de spier.

Bij de capillair microscopie en laser doppler flowmetrie met iontoforese zijn geen bijwerkingen beschreven behoudens tintelend gevoel in de vingers.

Risico*s die aan het spierbiopt zijn verbonden zijn: pijn, huidinfectie en bloeding ter plaatse van de afname. Bloeding wordt geprobeerd te voorkomen door adequate druk en steristrips te gebruiken. Door alleen gebruik te maken van steriele materialen en desinfecteer met chloorhexidine zal het risico op infectie klein zijn.

Proefpersonen moeten 30 minuten na het voltooien van het protocol nog op de onderzoeksafdeling verblijven. Hierdoor kan gemonitord worden of er geen uitgestelde bijwerking plaatsvindt.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

obesitas (BMI ≥ 30)
leeftijd 18-70 jaar
Kaukasisch

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

cardiovasculaire ziekten
diabetes mellitus
recent verleden (<12 maanden) van alcoholgebruik van meer dan 4 eenheden per dag
gebruik van medicatie die potentieel insulinegevoeligheid of microvasculaire functie kan beïnvloeden
zwangerschap
roken

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-05-2012
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-05-2013
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
ClinicalTrials.gov	NCT01518764
CCMO	NL37147.029.11