

Effecten van galactooligosaccharide (GOS) op glucosebalans en factoren van overgewicht in obese volwassenen met een verstoorde glucosehuishouding

Gepubliceerd: 08-09-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Gebaseerd op onze hypothese dat oral toegediende GOS gefermenteerd zal worden in een SCFA patron hoog in acetaat en dat dit zal leiden tot positieve effecten op human substraat en energiemetabolisme, is ons primaire doel: De effecten van een 12-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40698

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GOS en humaan metabolisme en energieverbruik

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

insulineresistentie, Overgewicht

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Top Institute Food and Nutrition (TIFN)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: darmbacterien, galactooligossacharide, insulinesensitiviteit, korte keten vetzuren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Insulinesensitiviteit (eenstaps hyperinsulinemische-euglycemische clamp)

Secundaire uitkomstmaten

- Energieverbruik en substraatoxidatie (indirecte calorimetrie)
- Genexpressie en vetweefsel en spierweefsel
- Fecaal en plasma SCFA
- Fecale microbiotasamenstelling
- Circulerende incretines, metabolieten en inflammatoire markers
- Lichaamsgewicht, BMI en lichaamsamenstelling (DEXA-scan)
- volatile organic compounds (VOCs) in uitademlucht

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.

In deze studie supplementeren we de proefpersonen met het vezel galactoolichsaccharide (GOS), geproduceerd uit lactose. Deze vezels zullen in het colon worden gefermenteerd tot korte keten vetzuren (SCFAs), voornamelijk

acetaat, butyraat en propionaat. Data van het TIM-2 model (TNO, Delft, Nederland) laat zien dat fermentatie van GOS resulteert in een verschuiving in SCFA ratio's in het colon (normaal 60% acetaat, 20% butyraat en 20% propionaat), naar een verhoging van acetaat (ca 75%). Er is echter maar weinig bekend over metabole effecten van een humane lange-termijns interventie met GOS. Een studie door Vulevic et al (2013) beschrijft een 12-weekse supplementatie van een GOS-mix in 45 overgewichtige mensen en vond een veranderinge fecale microbiota, veranderde inflammatoire markers, insuline, cholesterol en triglyceride waarden in plasma. Hiernaast heeft dezelfde groep deze GOS-mix in gezonde oudere proefpersonen getest en vindt hierbij een positief effect op microbiotasamenstelling en immuunrespons. Echter, mechanismen om deze verbetering in metabole status te verklaren zijn nog niet bekend. Onze hypothese is dat het GOS in het colon wordt gefermenteerd tot SCFAs, voornamelijk acetaat, welke positieve effecten heeft op humaan metabolisme. In een van onze eerdere studies (METC 11-3-079) hebben we aangetoond dat acute toedieningen van acetaat in het colon een positief effect hebben op humaan substraat en energie metabolisme. We hebben gevonden dat coloninfusies met acetaat leiden tot een verhoging in vetoxidatie, een verhoging in plasma waarden van het verzadigingshormoon PYY en een verlaging van de inflammatoire marker TNF- α binnen twee uur na toediening in overgewichtige mannen. Hiernaast hebben we in een van onze andere studies (METC 13-3-022) rectaal drie verschillende SCFA combinaties toegediend in overgewichtige mannen. In de laatste studie bevestigden we de effecten van SCFA op vetoxidatie en metabole markers in plasma.

Om deze reden hypothetiseren wij dat een lange termijns manipulatie van de SCFA ratio in het colon, wat kan bereikt worden door orale supplementatie met GOS, positieve effecten heeft op humaan metabolisme. Deze hypothese wordt ondersteund door een studie die bevestigt dat acetaat supplementatie in muizen bescherming biedt tegen dieet-gerelateerde obesitas. Hiernaast hebben in vitro studies aangetoond dat acetaat lipolyse in vetweefsel verandert, zorgt voor een verlaging van pro-inflammatoire makers en adipogenese stimuleert.

Op dit moment is onze kennis over de effecten van SCFA en GOS op humaan metabolisme echter nog beperkt. Het is belangrijk om de specifieke fysiologie van humaan SCFA metabolisme en de interactie met de microbiota te ontrafelen. Om deze reden zullen we de effecten van een 12-weekse supplementatie met GOS op perifere inulinesensitiviteit en lichaamsgewicht in obese mannen en vrouwen met een verstoorde glucose huishouding onderzoeken.

Deze studie is een belangrijk onderdeel van een TIFN project (Gastrointestinal Health, GH003, WP1.2), welke belangrijk inzicht wil verschaffen in korte keten vetzuur metabolisme en de relatie met preventie en behandeling van obesitas en diabetes mellitus type 2.

Doel van het onderzoek

Gebaseerd op onze hypothese dat oral toegediende GOS gefermenteerd zal worden in een SCFA patron hoog in acetaat en dat dit zal leiden tot positieve effecten op human substraat en energiemetabolisme, is ons primaire doel: De effecten van

een 12-weekse supplementatie met GOS op insulinesensitiviteit en lichaamsgewicht onderzoeken in obese volwassenen met een verstoorde glucosehuishouding.

Onderzoeksopzet

Placebo controleerde, dubbel-blind, gerandomiseerd parallel design.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen worden onderverdeeld in twee interventiegroepen: 1. 1. GOS: Domo® Vivinal® galacto-oligosaccharide rich whey product 5g 3x per dag (269.6kjoule/day) 2. Placebo: Maltodextrin 5.65g 3x per dag (269.6kjoule/day), isocalorisch De interventieperiode is 12 weken (minimaal 84 dagen, maximaal 89 dagen). De producten worden geconsumeerd in een laag-vet melkproduct bij het ontbijt, lunch en avondeten. Het type interventie wordt geblindeerd voor zowel de proefpersonen als de onderzoekers.

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 GOS kijkend naar insulinesensitiviteit en lichaamssamenstelling.

Proefpersonen kunnen de tijd die ze in het onderzoek investeren als een belasting ervaren. De proefpersonen komen in de studie ongeveer 16 uur naar de universiteit, verdeeld over drie testdagen, met voorafgaand een screeningsbezoek. Hiernaast moeten ze 12 weken lang het te onderzoeken product innemen.

Gedurende alle bezoeken zal bloed worden afgenomen via een infuus. Bloedafnames kunnen een lokaal hematoom veroorzaken. Enkele deelnemers rapporteren pijn van een bloedafname. Bij bezoek 2 zal er 15mL bloed worden afgenomen, bij bezoek 1 en 3 140mL per testdag. In totaal wordt er 315mL (screening 20ml) in de gehele testperiode afgenomen. 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 hyperinsulinemische-euglycemische clamp is er een klein risico op

hypo-of hyperglykemie. Uit onze eigen brede ervaring is bekend dat deze condities niet vaak voorkomen en direct verholpen kunnen worden. Er zal altijd een medische arts beschikbaar zijn tijdens de clamp.

Over de andere procedures (orale glucose tolerantietest en indirecte calorimetrie) zijn er geen bekende risico*s en deze metingen worden vaak gebruikt in humaan onderzoek. Er zijn *standard operating procedures* aanwezig voor elke meting.

Het prebioticum GOS is al eerder gebruikt in metabole studies in overgewichtige proefpersonen en in oudere proefpersonen. In beide groepen zijn geen bijwerkingen gemeld. Bij de fermentatie van GOS wordt er naast SCFAs ook H₂ en CO₂ geproduceerd. Het is dus mogelijk dat proefpersonen klachten krijgen van een opgeblazen gevoel en flatulentie. De meeste studies met GOS gebruiken een aanbevolen dosis van 8 * 20 gram per dag.

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)

Overgewichtige/Obese ($BMI \times 28 \text{ kg/m}^2 < 40 \text{ kg/m}^2$) mannen en postmenopausale vrouwen met een verstoorde glucosehuishouding (2h plasma glucose na een orale glucose tolerantietest van 75 gram 7.8-11.1 mmol/l) of een verstoorde nuchtere glucose waarde (nuchter plasma glucose $\times 5.6 \text{ mmol/l}$), met een leeftijd van 45-70 jaar worden geïncludeerd in de studie. Deze proefpersonen dienen ook een stabiel lichaamsgewicht te hebben voor minimaal 3 maanden (geen veranderd lichaamsgewicht $< 3 \text{ kg}$).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- (Vrouwen) Nog niet in de overgang bent;
- Suikerziekte heeft;
- Een aandoening van het darmkanaal heeft of geopereerd bent aan de buik (galblaasverwijdering en blindedarmverwijdering zijn wel toegestaan);
- Lactose-intolerant bent of andere aandoeningen heeft die de vertering kunnen verstoren (zoals een glutenallergie);
- Een hart- en/of vaataandoening heeft;
- Kanker of een andere levensbeperkende ziekte heeft;
- Een stoornis in de werking van de lever en/of nieren heeft;
- Overmatig rookt (> 20 sigaretten/dag), overmatig alcohol (> 15 eenheden/week) of drugs gebruikt;
- Van plan bent om in de komende drie maanden af te vallen of een bepaald dieet te volgen;
- Regelmatig pre- of probiotica gebruikt (bijvoorbeeld Yakult, Activia);
- Meer dan drie uur per week intensief sport;
- Medicatie gebruikt die invloed heeft op de glucosebalans of vetomzetting en ontsteking, bij voorbeeld β -blockers, lipid lowering-drugs (bvb PPAR α or PPAR γ (fibrates) agonists), glucose-lowering agents (sulfonylureas, biguanides, α -glucosidase inhibitors, thiazolidinediones, repaglinide, nateglinide and insulin), anti-oxidatie of chronisch corticosteroids behandeling.
- De afgelopen drie maanden laxerende producten gebruikt heeft;
- De afgelopen drie maanden antibiotica gebruikt heeft

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	24-11-2014
Aantal proefpersonen:	46
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2014
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	NL49422.068.14