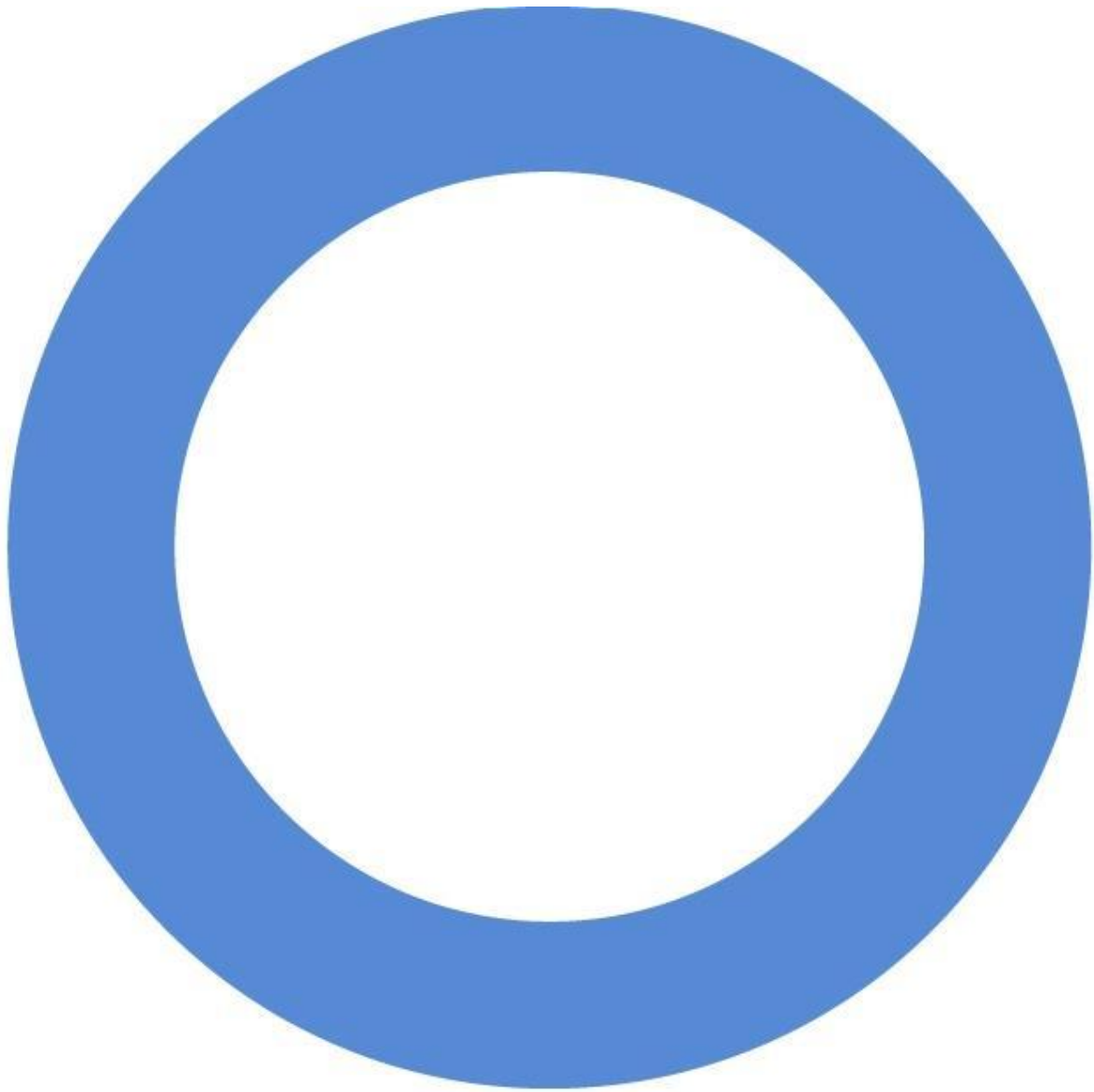


# Diabetes: Inuline vs. PGX



Grietje Lyklema

2-07-2012

Sectie Immuno-endocrinologie, Afdeling Pathologie en Medische Biologie, Universitair Medisch Centrum Groningen en Rijksuniversiteit Groningen, Hanzeplein 1, PO Box 30001, 9700 RB

Groningen, Nederland

Begeleiding: Paul de Vos

## **Samenvatting**

Op dit moment worden vele ziektebeelden, zoals diabetes, geassocieerd met gebrek aan inname van voedingsvezel. Daartegenover staat dat steeds meer significante gezondheidsbevorderende effecten van voedingsvezels worden aangetoond (Dakhara *et al.*, 2012). Diabetes is een veelvoorkomende chronische ziekte, die samenhangt met verminderde kwaliteit van leven en een hoger risico op complicaties, zoals hart- en vaatziekten (Rubin & Pevrot *et al.*, 1999). Diabetes wordt tot nu toe behandeld met orale medicatie en insuline injecties, maar dit is niet voldoende. Inuline en PGX zijn voedingsvezels welke geschikt lijken voor een mogelijke therapie voor diabetes. In meerdere onderzoeken is vergeleken wat de effecten van deze voedingsvezels op ziektecomponenten van diabetes zijn. Tevens is gekeken naar modificatie van darmmicrobiota. Dit leidde tot de conclusie dat PGX boven inuline een veelbelovende toevoeging aan de therapie voor diabetes is.

## Inhoudsopgave

1.0	Introductie .....	1
2.0	Pathofysiologie van diabetes mellitus .....	2
2.1	Diabetes mellitus .....	2
2.2	Prevalentie.....	2
2.3	Oorzaak .....	3
2.4	Symptomen en gevolgen.....	3
2.5	Classificatie .....	3
3.0	Medicatie behandeling diabetes type 2 .....	4
3.1	Sulfonylurea.....	4
3.2	$\alpha$ -glucosidase remmers .....	4
3.3	Metformine.....	5
3.4	Insuline .....	5
4.0	Diabetes type 2 en voedingsadvies.....	6
5.0	Vezels, waarom van belang in diabetes type 2 dieet? .....	6
6.0	Inuline vs. PGX.....	7
7.0	Resultaten onderzoek diabetes; inuline vs. PGX .....	8
7.1	Gewicht en verzadiging .....	8
7.2	Glucose .....	8
7.3	Insuline .....	9
7.4	Cholesterol .....	10
7.5	GLP-1 .....	11
7.6	Microbiota .....	11
8.0	Discussie .....	12
8.1	Dosering .....	12
8.2	Dier-mensmodel .....	12
8.3	Duur van de studie .....	13
8.4	Resultaten inuline .....	13
8.5	Resultaten PGX.....	13
8.6	Nadelige effecten vezels .....	14
9.0	Conclusie en aanbevelingen .....	14
	Referenties .....	16

## 1.0 Inleiding

Afgelopen decennia resulteerden ontwikkelingen in voedselproductie tot geraffineerder voedsel over de hele wereld. Deze verfijnde voedingsmiddelen zijn weliswaar smakelijker, maar bevatten veel minder voedingsvezels. De laatste tijd wordt gebrek aan voedingsvezels steeds meer met het voorkomen van bepaalde ziektebeelden geassocieerd. Daarbij worden juist steeds meer significante gezondheidsbevorderende effecten van voedingsvezels gevonden (Dakhara *et al.*, 2012). Mogelijkerwijs ligt hier een verband. Gevolgen van gebrek aan voedingsvezels zijn een verzwakt immuunsysteem, toename van het aantal pathogene bacteriën in het darmkanaal, verhoogd risico op osteoporose door verminderde mineraal opname, verhoging van triglyceride- en vetzuursynthese, wat het risico op atherosclerose verhoogd, enzovoort. (Kaur & Gupta, 2002). Al deze effecten komen terug in verscheidene ziektebeelden zoals diabetes.

Diabetes is een veelvoorkomende chronische ziekte, die samenhangt met verminderde kwaliteit van leven en een hoger risico op complicaties, zoals hart- vaatziekten (Rubin & Pevrot *at al.*, 1999). De belangrijkste risicofactoren voor diabetes zijn overgewicht en een gebrek aan lichamelijke activiteit. Deze risicofactoren leiden tot een verhoogde bloeddruk en cholesterolwaarde (WHO., 2003). Onder de Nederlandse bevolking bevinden zich veel pré-diabetici en niet-gediagnosticeerde diabeten. Deze bevinden zich vooral in de bevolkingsgroep van 60 jaar en ouder. Naar verwachting zal diabetes in de toekomst steeds meer voorkomen onder ouderen, als gevolg van de vergrijzing en het toenemende aantal mensen met overgewicht (Kannel & McGee., 1979). Een toename van het aantal diabetes patiënten zal een impact hebben op het gebied van zorgkosten. In 2003 werden de directe medische kosten voor diabetes geschat op 735 miljoen euro. Naast de directe medische kosten worden er ook indirecte kosten gemaakt door een verhoogd ziekteverzuim en een verlaagde arbeidsparticipatie. Dit voornamelijk in de bevolkingsgroep tussen de 15 en 65 jaar. De verwachte toename van diabetici zal deze hoge kosten alleen maar meer in de hand werken (WHO., 2003).

Het snel groeiende probleem van diabetes vraagt om meer onderzoek naar beïnvloedbare oorzakelijke factoren. De oorzaak van diabetes wordt toegeschreven aan een combinatie van genetische predispositie en leefstijlfactoren (Alberti & Zimmet, 1998). De darmmicrobiota lijkt daarbij een belangrijke rol te spelen in toegenomen prevalentie van diabetes. Substantiële veranderingen in samenstelling van darmmicrobiota en het metabolisme ervan kunnen zorgen voor verbeterde weerstand (Kaur & Gupta, 2002). Wat het effect hiervan is op diabetes patiënten blijft grotendeels onduidelijk.

Tot op de dag van vandaag wordt er onderzoek gedaan naar een behandeling voor diabetes. Aan de hand van orale medicatie en insuline injecties wordt gewerkt aan symptoom bestrijding en het handhaven van de glucose-insulinebalans (Donner & Munoz, 2012, Lipkin, 1999). Daarnaast wordt steeds meer gekeken naar speciale voeding om diabetes te voorkomen of in combinatie met medicatie te verlichten (Bushra *et al.*, 2011). Echter zou meer gekeken moeten worden naar effecten van voedingsvezels om een therapie voor diabetes te vormen. Gesuggereerd wordt dat voedingsvezels, voornamelijk fructans, het hormoonlevel van insuline en glucagon moduleren. Via deze weg reguleren ze het koolhydraat en lipidenmetabolisme door verlaging van het glucoselevel (Kaur & Gupta, 2002).

De interessante gezondheidsbevorderende effecten van vezels en het belang van goede voeding bij diabetes patiënten gaven mij aanleiding om uit te zoeken wat het effect van deze voedingsvezels bij diabetes type 2 patiënten is. Tevens wordt gekeken naar de aspecten met betrekking tot microbiota. Om het onderzoek te specialiseren ga ik hier verder in op het verschil tussen de twee voedingsvezels PolyGlycoPlex (PGX) en Inuline en hun effecten op ziektecomponenten van diabetes.

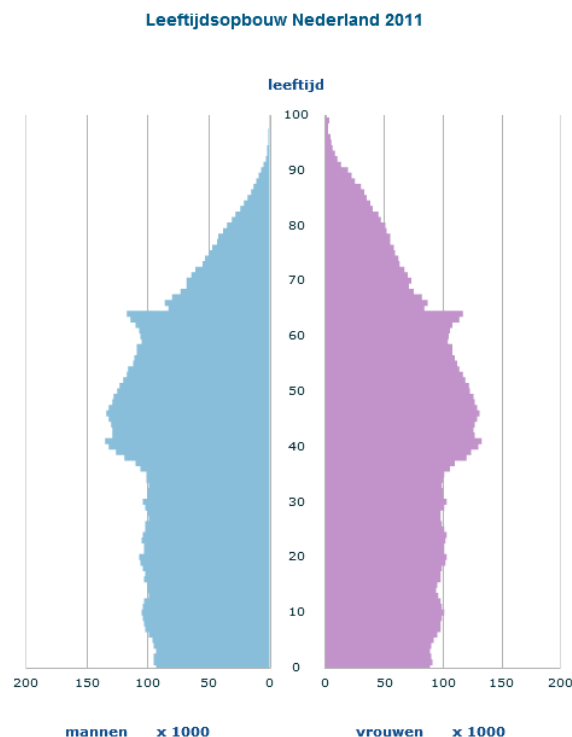
## 2.0 Pathofysiologie van diabetes

### 2.1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus, kort diabetes genoemd, is een ziekte van metabole aandoeningen die wordt gekenmerkt door verhoogde bloedglucosewaarden (hyperglykemie). Hyperglykemie wordt veroorzaakt door defecten in insulinesecretie en/of insulineactie. Insuline wordt geproduceerd door  $\beta$ -cellen in de pancreas. Chronische hyperglykemie wordt geassocieerd met schade, disfunctie en het falen van organen. Voornamelijk de ogen, nieren, zenuwen, hart en de bloedvaten worden aangetast (American Diabetes Association, 2012). In Nederland gebruiken we voor de term diabetes ook wel de naam suikerziekte. De naam suikerziekte zou een associatie leggen tussen het eten van suiker en het ontstaan van de ziekte of men zou geen suiker mogen eten als men diabetes heeft. Geen van deze associaties bevatten enige waarheid. Hoewel diabetes gekarakteriseerd is door een abnormaal glucose metabolisme, treden ook verstoringen op met betrekking tot de bloedlipiden en bloeddruk (Alberti & Zimmet, 1998). Bloedglucosewaarden kunnen een doorslag geven in de diagnose diabetes. De wereld gezondheidsorganisatie adviseert het vaststellen van de ziekte diabetes bij een plasma glucoseconcentratie van 7.0 mmol/L en hoger (Alberti & Zimmet, 1998). Diabetes heb je voor de rest van je leven. Tot nu toe is alleen een behandeling tegen symptomen beschikbaar. Nog altijd wordt gezocht naar een effectieve en doelgerichte therapie.

### 2.2 Prevalentie

Diabetes is een wereldwijd voorkomende ziekte. Het totaal aantal in 2000 is gesteld op 171 miljoen mensen. In ontwikkelde landen wordt geschat dat over 30 jaar de totale hoeveelheid diabetici verdubbeld. De grootste oorzaak hiervoor is het proportioneel steeds ouder worden van de mens (Wild *et al.*, 2004). In figuur 1 is de omvang van de bevolkingspiramide van Nederland weergegeven. Hierin is een enorme toename van de leeftijdscategorie 65 jaar en ouder zichtbaar (Vaupel, 2010). Door de grote toename van kinderen met overgewicht, neemt ook de prevalentie van diabetes onder jongeren toe (Jacobs & Baan., 2003). Om deze trend van verhoogde risico's op diabetes te beperken, wordt er veel gedaan om gezonde voeding en meer lichaamsbeweging onder de aandacht te brengen.



**Figuur 1: Bevolkingspiramide Nederland.** Totaal 16,7 miljoen inwoners. Er loopt een vergrijzingsgolf die over 15 jaar de leeftijdscategorie 60-65+ bereikt. (Bron: CBS)

### 2.3 Oorzaak

Genetische aanleg en externe factoren zijn beide van invloed bij ontwikkeling van diabetes. Verschillende pathogene processen zijn betrokken bij het ontstaan van diabetes. Deze omvatten processen waarbij afbraak van  $\beta$ -cellen in de pancreas plaatsvindt, maar ook processen waarbij weefsels ongevoelig worden voor insuline. Dit leidt respectievelijk tot insulinedeficiëntie en insulineresistentie. Door een verandering in insulinerespons treden verstoringen op rondom koolhydraat, vet en eiwit metabolisme. Deze worden veroorzaakt door deficiënte werking van insuline op insulineafhankelijke weefsels resulterend in ongevoeligheid voor óf gebrek aan insuline (Alberti & Zimmet, 1998). Al deze verstoringen leiden tot de symptomen van diabetes.

### 2.4 Symptomen en gevolgen

Veel mensen met een lichte vorm van diabetes zijn vrij van symptomen, maar hebben wel degelijk de ziekte onder de leden. Eén van de eerste symptomen van diabetes is continu hevige dorst, een droge mond en veelvuldig urineren, ook wel polyurie genoemd. Dit treedt al op bij bloedglucosewaarden boven de 13 mmol/L (Carnevale Schianca *et al.*, 2012). Patiënten met een hoge glucosespiegel hebben ook vaker dan gemiddeld last van ontstekingen en infecties, zoals blaasontsteking, witte vloed en/of steenpuisten. Men voelt zich suf en moe. Sommigen krijgen last van een adem die naar aceton ruikt. Dit wordt veroorzaakt doordat bij insulinetekort wordt overgeschakeld op de verbranding van vetten, waarbij ketonen als nevenproducten ontstaan. Aceton is hier één van. Tevens heeft men last van rode of branderige ogen. Dit gaat gepaard met een wazig gezichtsveld. Aantasting van de zenuwen, neuropathie, leidt tot dove of gevoelloze ledematen en het slechter genezen van wonden (Alberti & Zimmet, 1998). Op de lange termijn treedt er progressieve ontwikkeling van de huidige symptomen op. Er ontstaat polyfagie, een verhoogd hongergevoel, door verminderde opname van glucose in de spier-, lever-, en vetcellen. Hierdoor lijkt het voor het lichaam alsof er geen energie binnenkomt, waardoor men extreem veel gaat eten. Uiteindelijk treedt er langzaam orgaanfalen op door verminderende doorbloeding van organen. In het ergste geval kan dit lijden tot het overlijden van de patiënt (American Diabetes Association, 2012).

### 2.5 Classificatie

Diabetes mellitus is in verschillende klassen onder te verdelen. Deze klassen bevatten elk weer varianten (Alberti & Zimmet, 1998). Omdat deze scriptie zich alleen richt op diabetes type 2, zal ik alleen het verschil tussen diabetes type 1 en diabetes type 2 uitleggen.

Diabetes type 1 wordt ook wel insulineafhankelijke diabetes of juveniele-onset diabetes genoemd. De onset vindt meestal plaats direct na de geboorte of in de vroege pubertijd. Bij diabetes type 1 is er een auto-immunreactie van insulineantilichamen, anti-GAD(glutamic acid decarboxylase), tegen  $\beta$ -cellen van de pancreas, waardoor deze worden afgebroken. Dit betekent dat er geen insuline meer kan worden geproduceerd (Alberti & Zimmet, 1998). Toename van het aantal patiënten met diabetes type 1 wordt vooral toegeschreven aan genetische aanleg en nieuwe of toegenomen blootstelling aan omgevingsfactoren. Denk hierbij aan virale infecties, overgewicht, obesitas en een vervroegde onset. Patiënten met diabetes type 1 zijn afhankelijk van exogene insuline toediening voor de rest van hun leven (Barclay *et al.*, 2010).

Type 2 diabetes is een chronische ziekte waarvan de prevalentie de afgelopen jaren enorm is gestegen. Diabetes type 2 wordt insulineafhankelijke diabetes genoemd. Het is een primaire metabole ziekte gekarakteriseerd door hyperglykemie ten gevolge van insulineresistentie. Hierbij reageren insulineafhankelijke weefsels niet meer op insuline, waardoor geen glucose opname door weefsels plaatsvindt (Barclay *et al.*, 2010). De toename en het risico op diabetes type 2 loopt parallel met toename in overgewicht en obesitas. Helaas door toename van overgewicht onder jongeren, is hier ook een trend van diabetes type 2 ontstaan. Diabetes type 2 komt het meest voor bij personen ouder dan 45 jaar en bereikt een piek prevalentie in de 60-65+ groep. Diabetes type 2 komt vaker voor bij vrouwen en personen met hypertensie in tegenstelling tot diabetes type 1, welke zich meer onder

mannen manifesteert (Alberti & Zimmet, 1998). Voor patiënten met diabetes type 2 zijn er meerdere mogelijkheden tot behandeling. Hoofddoel is het verbeteren van de insulinegevoeligheid.

### 3.0 Medicatie behandeling diabetes type 2

De behandeling van diabetes is op dit moment gebaseerd op het normaliseren van de stofwisseling. De normale bloedglucosespiegel varieert tussen de 4 en de 7 mmol/L. Bij iemand met diabetes kan dit enorm oplopen, soms wel tot 30 mmol/L (Alberti & Zimmet, 1998). Door de bloedglucosespiegel te normaliseren zullen klachten verminderen of zelfs op den duur verdwijnen en neemt de kans op complicaties af. Er zijn vele behandelingen voor diabetes type 2. Het begint met een gezondere levensstijl en meer lichamelijke beweging. Vaak wordt dit gedaan in combinatie met een voedingsdieet. Toch is het merendeel van patiënten met diabetes type 2 gebaat bij medicatie. Deze wordt vaak toegediend in de vorm van orale tabletten. In het eindstadium kan zelfs het toedienen van insuline noodzakelijk zijn, net als bij diabetes type 1 patiënten (Barclay *et al.*, 2010). Tabel 1 laat een overzicht van medicatie zien voor diabetes type 2 patiënten. Verder volgt een uitleg over de werking van deze meest gebruikte diabetes type 2 medicatie. Vaak wordt metformine als eerste keuze voorgeschreven. Tevens wordt metformine voorgeschreven aan diabetes type 2 patiënten met overgewicht en obesitas (Grzybowska *et al.*, 2011). Bij mensen met een normaal gewicht is behandeling met middelen, die de insuline afgifte stimuleren verstandiger. Soms wordt zelfs direct gestart met een insuline behandeling (Barclay *et al.*, 2010).

Medicatie	werking
sulfonylurea	stimuleert de afgifte van insuline door de alvleesklier
$\alpha$ -glucosidase remmers	vertragen de opname van glucose uit de darm na een maaltijd
metformine	verbetert de insulinegevoeligheid
insuline	zorgt voor de opname van glucose in insulineafhankelijke weefsels

Tabel 1: Meest gebruikte diabetes type 2 medicatie. (bron Krentz & Bailey, 2005)

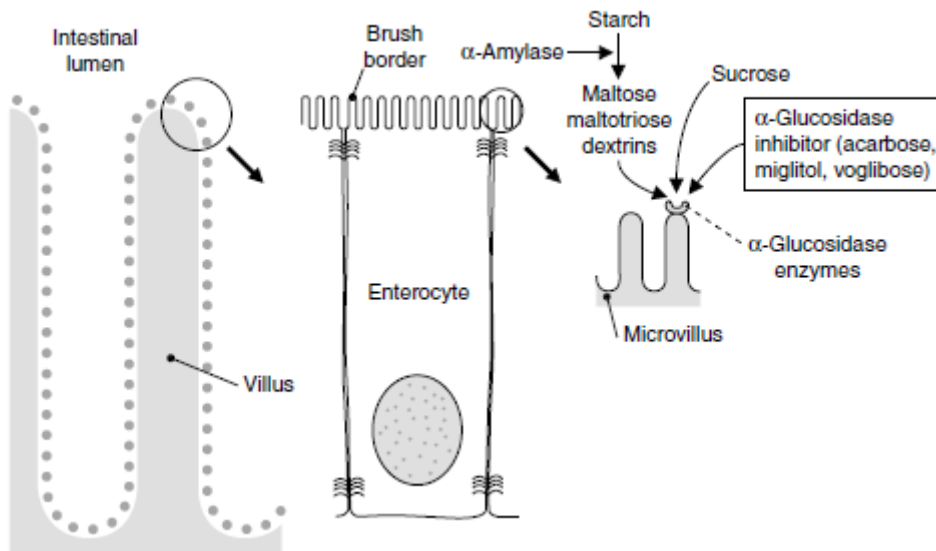
#### 3.1 Sulfonylurea

Sulfonylurea wordt al sinds 50 jaar gebruikt voor behandeling van diabetes type 2. Sulfonylurea verlaagt de bloedglucoseconcentratie door het direct stimuleren van insulinesecretie door  $\beta$ -cellen in de pancreas. Dit gebeurt door het aangrijpen op de sulfonylurea receptor (SUR-1), een transmembraan eiwit welke signaleert via  $\text{Na}^+$  kanalen. Binding van sulfonylurea sluit de  $\text{Na}^+$  kanalen. Door het sluiten van  $\text{Na}^+$  kanalen neemt de efflux van  $\text{Na}^+$  af, waardoor het membraan depolariseert. Depolarisatie zorgt voor influx van  $\text{Ca}^{2+}$  door calciumkanalen. Het nu verhoogde intracellulaire calciumlevel zorgt voor activatie van calciumafhankelijke eiwitten. Deze eiwitten reguleren insulineafgifte van  $\beta$ -cellen. Het aangrijpen van sulfonylurea op de SUR-1 receptor van  $\beta$ -cellen zorgt dus voor directe release van al aanwezige insulinegranulen. Dit proces wordt het first-pass effect van  $\text{Ca}^{2+}$  genoemd. Het second-pass effect ontstaat 10 minuten later. Nu zorgt calcium voor vorming van nieuwe insulinegranulen. Zowel het first- als het second-pass effect zorgt voor verhoging van de insulinerespons. Deze verhoogde afgifte van insuline blijft constant zolang sulfonylurea aanwezig is. Het is daarom zeer belangrijk om een juiste dosering voor te schrijven. Bij een te hoge dosering is de kans op een hypoglykemie groot (Krentz & Bailey, 2005).

#### 3.2 $\alpha$ -glucosidase remmers

Remmers van intestinale  $\alpha$ -glucosidase enzymen zorgen voor afname van koolhydraat vertering. Dit is een indirect mechanisme om hyperglykemie te bestrijden en tevens verlaagde triglycerideconcentratie in het bloedplasma bewerkstelligd. Zoals te zien is in figuur 2 vindt  $\alpha$ -glucosidase remmer activiteit plaats in de brushborder van enterocyten. Deze cellen liggen in de intestinale villi (Kumar *et al.*, 2011). De  $\alpha$ -glucosidase remmers hebben een hoge bindingsaffiniteit voor  $\alpha$ -glucosidase enzymen. Door het bezetten van de bindingsplaats op  $\alpha$ -glucosidase enzymen kan  $\alpha$ -glucosidase zijn functie niet meer uitvoeren. Hierdoor is er geen afbraak meer van di- en polysachariden tot monosachariden. Tijdens

deze afbraak van koolhydraten komt glucose vrij. De  $\alpha$ -glucosidase remmers zorgen dus voor vertraagde afbraak van koolhydraten tot glucose. Dit remt glucoseabsorptie maar  $\alpha$ -glucosidase remmers verminderen glucoseabsorptie niet. Door vertraagde afbraak verschuiven ze glucoseabsorptie naar meer distaal in de darmen. Dit is gunstig, want hier hebben ze een direct effect op glucoseafhankelijke release van intestinale hormonen. Eén van deze hormonen is GLP-1, wat op zijn beurt weer insulinesecretie bevordert en insulinegevoeligheid verbetert. Helaas is gebruik van  $\alpha$ -glucosidase remmers duur ten opzichte van andere medicatie. Een ander nadeel is dat het vaker bijwerkingen heeft, zoals een geïrriteerd maag-darmstelsel (Krentz & Bailey, 2005, Nolan *et al.*, 2011).



**Figuur 2: Werkingsmechanisme  $\alpha$ -glucosidase remmers.** Competitie van  $\alpha$ -glucosidase remmer en polysacchariden voor het  $\alpha$ -glucosidase enzym. (bron: Krentz & Bailey, 2005)

### 3.3 Metformine

Metformine heeft vele metabole effecten. Eén ervan is het verlagen van de bloedglucoseconcentratie. Het precieze mechanisme is nog niet duidelijk. Wel is bekend dat metformine op cellulair niveau insulinegevoeligheid verbetert (Grzybowska *et al.*, 2011). Het klinische effect van metformine in diabetes type 2 patiënten is afhankelijk van insuline aanwezigheid. Metformine zorgt voor upregulatie van insulineafhankelijke glucosetransporters op skeletspieren. Een toegenomen insulinegevoeligheid van glucosetransporters leidt tot meer glucose transport over het celmembraan de cel in. Hierdoor daalt de glucosespiegel. Deze cellulaire effecten van metformine dragen bij aan afname van de glycemische en lipidotoxiciteit in het bloed. Een voordeel van metformine is dat het niet wordt gemetaboliseerd. Dit betekent dat er geen interactie plaats vindt met andere medicatie (Krentz & Bailey, 2005).

### 3.4 Insuline

Ondanks claims dat orale medicatie voor verbetering van insulinegevoeligheid net zo goed werkt, wordt de overstap naar insuline vrij snel gemaakt. Dit komt vaak doordat orale medicatie niet aanslaat. Bij het spuiten van insuline wordt gestreefd naar een bloedglucosegehalte van 5.5 mmol/L. Een nadeel van insuline is dat het moet worden geïnjecteerd. Tevens treedt gewichtstoename op en is bij slechte instelling kans op hypoglykemie (Leahy, 2012). Er zijn verschillende soorten insuline. Het onderscheid is gebaseerd op de werking. Basale insuline is langzaam werkende insuline, voorbeelden zijn Promatine, Glargine en Determir. Vaak worden ze 2x per dag toegediend, zowel in de ochtend als avond. Het effect hangt samen met afbraaksnelheid door proteolytische enzymen. Dit verschilt per patiënt, omdat er variatie is in hoeveelheid en type enzymen. Snel werkende insuline, zoals Aspart, Glucine en Lispro, moeten vaker worden toegediend. Meestal voor grote maaltijden of



in een vast tijds patroon. Bij een patiënt met oncontroleerbare diabetes type 2 wordt vaak zowel langzaam als snel werkende insuline voorgeschreven (Donner & Munoz, 2012). Als eerste behandeling wordt een combinatie met metformine gestart om de neveneffecten van insuline te beperken. Door de verhoging van insulinegevoeligheid met metformine kan een lagere dosis insuline worden toegediend. Onderzoek naar combinaties van insuline met sulfonyleurea had tegenstrijdige resultaten en dit wordt dan ook niet toegepast (Leahy, 2012). Geeft de combinatie metformine en basale insuline geen voldoende effect dan wordt hier nog snelwerkende insuline aan toegevoegd als laatste therapie mogelijkheid. Onderzoek naar het verschil tussen een insulinepomp en meerdere injecties per dag toonden geen significante verschillen (Donner & Munoz, 2012).

#### **4.0 Diabetes type 2 en voedingsadvies**

Voor zowel diabetes type 1 als type 2 ligt de basis van behandeling bij een goed voedingsadvies. Dit omvat het eten van gezonde voeding die afgestemd is op een evenwichtige bloedglucosespiegel en voldoende fysieke inspanning. Voor lichte vormen van diabetes type 2 kan voedingsadvies en gewichtsverlies soms al volstaan. Vaak is een afname van 5-10% van het totale lichaamsgewicht al voldoende (Barclay *et al.*, 2010). Bij voedingsadvies wordt vooral rekening gehouden met het voorkomen van hyperglykemie, hyperlipidie en hypertensie. Denk hierbij aan een dieet met lage energie inname, welke in balans is met de fysieke activiteit. Bijvoorbeeld een dieet met weinig verzadigde vetten en zout, hoog in vezels en laag in GI koolhydraten (Sacks *et al.*, 2009). GI staat voor glycemische index. De GI is een maat voor snelheid waarmee koolhydraten uit een voedingsmiddel in glucose worden omgezet én geabsorbeerd tijdens een periode van 2 uur na de maaltijd. Deze snelheid is van invloed op de bloedglucosespiegel. Voedingsmiddelen met een hoge GI (>70) doen de bloedglucosespiegel snel stijgen. Een lager GI betekent dat de bloedglucosespiegel na een maaltijd geleidelijk toeneemt en er geen glucosepiek ontstaat. Koolhydraten met een laag GI komen voornamelijk voor in rijst, groenten, en halfvolle zuivelproducten zoals melk en yoghurt. Voedingsmiddelen met lage GI koolhydraten worden langzamer verteerd tot glucose en zijn hierdoor gunstig voor vertraagde opname van glucose (Barclay *et al.*, 2010).

#### **5.0 Vezels, waarom van belang in een diabetes type 2 dieet?**

Voedingsvezels zijn sinds de laatste jaren een veel besproken onderwerp. Voor de 20<sup>e</sup> eeuw lag het belang van voedingsvezels nog niet onder de aandacht. Pas veel later werd gekeken naar gezondheidsbevorderende effecten. Voedingsvezels zijn planten extracten of polysacchariden, welke niet kunnen worden afgebroken door humane verteringsenzymen of metabole processen. Voedingsvezels worden verdeeld in diverse groepen op basis van hun componenten: pectine, cellulose, hemicellulose, lignine, hydrocolloïd, inuline en onverteerbaar zetmeel (Dakhara *et al.*, 2012). Ze zijn vaak afkomstig uit plantenwortels en worden chemisch bewerkt om een nog efficiënter gebruik te bewerkstelligen. Vroeger waren vezels van nature aanwezig in de voeding. Tegenwoordig bevatten de meeste producten geen vezels meer of worden ze er kunstmatig aan toegevoegd.

Dit tekort aan voedingsvezels is geassocieerd met de ontwikkeling van veelvoorkomende ziekten, zoals de ziekte van Crohn, darmkanker, constipatie, diabetes, galstenen, hart en vaat ziekten, hoog cholesterol, hyperlipidemie en obesitas. Deze associaties zijn op epidemiologische onderzoeken gebaseerd. Epidemiologische studies kunnen niet vaststellen of aanwezigheid van voedingsvezels een gezondheidsbevorderend effect heeft (Dakhara *et al.*, 2012). Daarom wordt er op dit moment veel onderzoek gedaan naar de correlatie van specifieke voedingsvezels en de gezondheidsbevorderende effecten bij ziektes. In eerdere dierstudies is een duidelijk verband tussen het innemen van voedingsvezels en het stimuleren van de endogene gastro-intestinale peptiden te zien. Dit kan mogelijk een rol spelen in het behandelen van obesitas en diabetes (Parnell & Reimer, 2012, Regmi *et al.*, 2011).

Tevens kan het consumeren van meer vezels leiden tot interactie met het metabolisme van medicatie. Bij verhoging van biologische beschikbaarheid, kan dit ervoor zorgen dat een lagere dosering van medicatie al effectief is (Bushra *et al.*, 2011). Andere voordelen van het gebruik van vezels zijn verbonden met de kosten. Zoals eerder verteld is zorg rondom diabetes patiënten erg duur.



## 7.0 Resultaten onderzoek diabetes; inuline vs. PGX

Het effect van vezels wordt bekeken aan de hand van ziektecomponenten die aanwezig zijn bij diabetes. Deze omvatten gewicht, verzadiging, glucoselevels, insulinelevels, cholesterollevels en glucagon like peptide-1 levels (GLP-1). Bij het kopje gewicht gaat het vooral om gewichtsverlies en overgewicht. Bij glucose en insulinelevels wordt gekeken naar het herstellen van de balans, welke verstoord is bij diabetici. Cholesterol is een door de lever gemetaboliseerd lipide welke vaak verhoogd is in diabetes patiënten en een risico factor is voor hart- en vaatziekten. GLP-1 wordt gevormd door ileale L-cellen afhankelijk van voedingstoffen aanwezig in het lumen van de darm. Vooral koolhydraten, eiwitten en lipiden hebben stimulerende effecten op GLP-1 secretie. GLP-1 zorgt voor vertraging van de maaglediging, afname van glucagonproductie, toename van insulinesecretie door de pancreas en verhoogt insulinegevoeligheid (Shyangdan *et al.*, 2010). Dit samen maakt het een interessant doelwit voor voedingsvezels met betrekking tot diabetes. Als laatste wordt er nog aandacht besteed aan het effect van de vezels op darmmicrobiota. De darmen zitten vol gekoloniseerd met bacteriën, die in symbiose leven met de mens. Ze helpen met vertering van voedsel en stimuleren darmhormonen. In vivo en in vitro studies in mensen wijzen uit dat fermentatie van vezels leidt tot stimulatie en proliferatie van bifidobacterie populaties (Dakhara *et al.*, 2012, Kaur & Gupta, 2002). Dit kan een positief effect hebben bij diabetes patiënten.

Eerst worden afzonderlijke artikelen over het effect van inuline en PGX besproken aan de hand van zowel humane als dierstudies. Waarna een vergelijkend onderzoek naar de effecten van inuline en PGX op obese diabetische ratten wordt behandeld. Dit zijn artikelen van Gover *et al.* (2011). Aan het eind van elk deelonderwerp wordt kritisch gekeken naar de uitkomsten van alle artikelen.

### 7.1 Gewicht en verzadiging

Het is algemeen bekend dat het eten van meer voedingsvezels voor afname van de eetlust zorgt, omdat vezels een verzadigd gevoel geven. Dit effect werd ook onderzocht voor inuline. Inuline inname van 8 gram per dag gedurende een jaar leidde tot significante afname van gewicht, BMI en vetmassa in niet-obese jong volwassenen (n=35). Een toegenomen verzadigingsgevoel zorgde voor verminderde voedselinname. De oorzaak voor deze verzadiging werd toegeschreven aan een verhoogd plasma PYY level en verlaging van het hormoonlevel van ghreline. PYY en ghreline zijn elkaars tegenpolen. PYY wordt in de dunne darm geproduceerd en onderdrukt de eetlust terwijl ghreline, geproduceerd in de maag, de eetlust stimuleert (Delzenne *et al.*, 2011).

PGX inname van 5 gram per dag gedurende drie dagen door vrouwen met overgewicht leidde in eerste instantie niet tot gewichtsafname (Kacinik & Lyon *et al.*, 2011). Wel toonde dit onderzoek significante afname van eetlust aan. Tevens voelde men zich eerder en langer verzadigd (Kacinik & Lyon *et al.*, 2011).

In het eerder genoemde dieronderzoek werd vergelijkend onderzoek gedaan naar effecten van inuline vs. PGX bij mannelijke jonge obese ratten met co-morbide diabetes en verminderde insulinegevoeligheid (ZDF ratten). Deze zogenoemde ZDF ratten kregen gedurende 8 weken een brok welke voor 5% uit PGX of inuline bestond. Als controle werd 5% cellulose gebruikt. Het aantal Kcal was voor alle brokken gelijk. Elke groep bestond uit tien ZDF ratten. Alleen de groep gevoerd met PGX brok vertoonde significante reductie in gewicht (Grover *et al.*, 2011a). Het zelfde onderzoek is nogmaals uitgevoerd door dezelfde onderzoeksafdeling, deze vonden bij dezelfde proefopzet juist toename van het gewicht bij PGX gevoerde ratten zowel ten opzichte van de controle groep als de inuline gevoerde groep (Grover *et al.*, 2011b).

Het is niet duidelijk of PGX gewichtsafname kan bewerkstelligen in tegenstelling tot inuline, welke in een humane lange termijn studie significant effect op gewichtsafname aantoonde en tevens in de dierstudie geen gewichtstoename vertoonde.

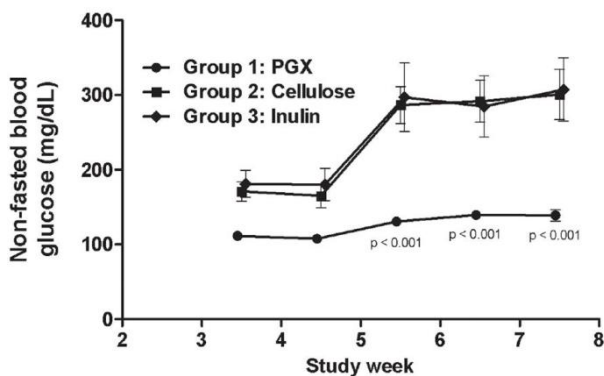
### 7.2 Glucose

Er lijkt een effect van voedingsvezels op de glucosespiegel te zijn, maar hoe dit werk is vaak niet bekend. Voor inuline is er een direct effect op de glucosespiegel. Een studie gedaan in diabetes patiënten (n=45) verlaagde de glucosespiegel in periodes tussen maaltijden bij inname van 8 gram per dag gedurende twee weken. Dit effect werd bewerkstelligd door vertraagde maaglediging en verkorte

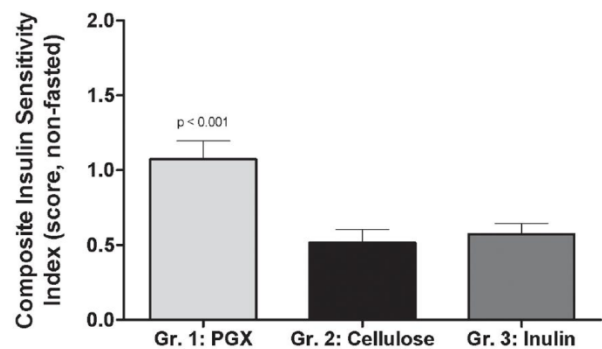
dunne darm passagetijd (Kaur & Gupta, 2002). In de dunne darm worden de meeste voedingsstoffen opgenomen. De verkorte dunne darm passagetijd kan er voor zorgen dat minder glucose wordt geabsorbeerd. Luo *et al.*, (1996) toonde indirect effect van inuline aan via korte keten vetzuren, welke remming van gluconeogenese in de lever bewerkstelligen. Gluconeogenese is het vormen van glucose uit aminozuren en vetzuren.

PGX heeft tevens een duidelijke dosisafhankelijke invloed op de bloedglucosespiegel. Een studie gedaan in gezonde mensen (n=10) naar het effect van PGX op de glucosepiek na een maaltijd toonde een afname van 50% aan bij inname van 7.5 gram PGX voor de maaltijd. Gekeken werd naar dosisafhankelijkheid en het effect van het tijdstip van inname. Bij toename van 1 gram per dosis werd de glucosepiek 7% lager. Tijdstip van inname was zowel voor 60, 30, als 15 min voor de maaltijd als tijdens de maaltijd significant effectief (Brand-Miller *et al.*, 2010). De studie naar inuline en PGX in obese diabetische ratten van Gover *et al* (2011) resulteerde voor PGX in een betere glycemische respons, weergegeven in figuur 5. Dit was vooral het geval in de non-fasted periode, wanneer vezels nog aanwezig waren in de darmen. Deze zorgen voor verdikking van de voedselbolus waardoor enzymen minder toegang hebben tot koolhydraten om deze af te breken tot glucose, zie figuur 7. Voor inuline werd geen significant effect op de bloedglucosespiegel gevonden.

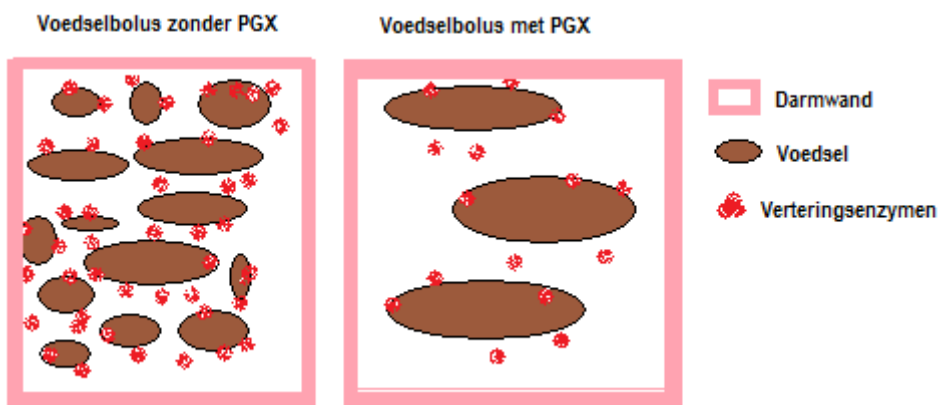
Kortom, in humane studies naar inuline en PGX werd duidelijk een positief effect op de glucosespiegel gevonden. Dit effect wordt bewerkstelligd door vertraging van darm passage. Deze zorgt op zijn beurt weer voor verlaging van de glucosepiek na een maaltijd.



**Figuur 5: glucose respons.** Na inname van de vezels werd elke week het glucoselevel gemeten. (bron: Gover *et al.*, 2011b)



**Figuur 6: Insulinegevoeligheid.** Index berekend aan de hand van het CISI model. (bron: Gover *et al.*, 2011b)



**Figuur 7: Mechanisme PGX op glucoserespons.** Door het viskeuze karakter van PGX wordt de voedselbolus verdikt waardoor het oppervlakte verkleind en de verteringsenzymen moeilijker glucose kunnen vrijmaken uit de voedselbolus.

### 7.3 Insuline

Het effect van voedingsvezels op insulineafgifte of insulinegevoeligheid is één van de belangrijkste redenen van onderzoek voor diabetes type 2 patiënten. Helaas zijn in mensen directe effecten op insulinelevels voor beide vezels niet aangetoond. In ZFD ratten is wel aangetoond dat tussen maaltijden door significant verhoogd seruminsuline aanwezig was (Grover *et al.*, 2011b). Tevens werd er gekeken naar insulineresistentie en insulinegevoeligheid aan de hand van insuline- en glucoselevels tijdens een orale glucose tolerantie test. Dit werd gedaan aan de hand van Homeostasis model assessment score (HOMA) voor insulineresistentie. Insulinegevoeligheid werd door het Compositie insuline sensitivity index (CISI) model berekend. Een lage HOMA betekent afname van de insulineresistentie. Govers *et al* (2011) vond een verlaagde HOMA score in PGX gevoerde ratten. Hieruit zou je logischerwijs kunnen concluderen dat insulinegevoeligheid toeneemt. Berekening via het CISI model beaamt deze conclusie, de resultaten zijn weergegeven in figuur 6 (Grover *et al.*, 2011b). Er werd wederom geen significant effect van inuline gevonden.

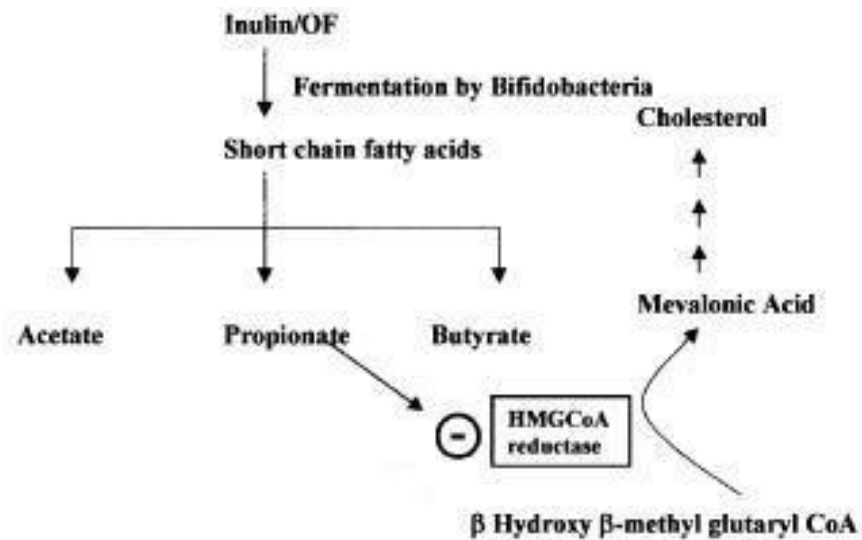
Een studie in gezonde proefpersonen toonde wel een indirect effect aan van inuline via korte ketenvetzuren. Gesuggereerd wordt dat door opname van korte keten vetzuren in de bloedsomloop een interactie op treedt met insulinereceptoren. Insulinereceptoren zorgen voor opname van glucose in weefsels. Deze interactie zou ervoor kunnen zorgen dat receptoren gevoeliger worden voor insuline, waardoor insulineresistentie afneemt (Brand-Miller *et al.*, 2010). Afname van insulineresistentie betekent betere glycemische controle. Inuline heeft tevens via GLP-1 indirecte effecten op insulinelevels. Gesuggereerd wordt dat het eerder besproken korte keten vetzuren effect ook via dit mechanisme verloopt. Dit wordt verderop besproken.

Beide onderzoeken zowel in ratten als mensen tonen geen duidelijk direct effect op insuline. Wel werd een indirect effect van verhoogde insulinegevoeligheid aangetoond. Dit heeft een positief effect op de glucoserespons. Kortom, hierdoor kan glucose beter worden opgenomen in insulineafhankelijke weefsels.

### 7.4 Cholesterol

Zoals eerder genoemd is er duidelijk effect van voedingsvezels op het lipidenmetabolisme. De resultaten van inuline op het cholesterollevel zijn veelbelovend. Inuline zorgt voor totale afname van het cholesterol gehalte en duidelijke verlaging van LDL in diabetes type 2 ratten (Reimer & Russell, 2008). LDL is een type cholesterol en wordt vaak geassocieerd met het ontstaan van hart- en vaatziekten. Afname van LDL verlaagt het risico op deze ziekten. Luo *et al* (1996) toonde aan dat dit effect van inuline op cholesterol loopt via het metabooliet proprionaat, zie figuur 8. Proprionaat remt het enzym hydroxymethylglutaryl-CoA reductase. Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase zet HBG-CoA om in mevaloniczuur, wat een pro-substraat is voor cholesterol. Door remming van deze omzetting, wordt minder mevaloniczuur gevormd wat als gevolg heeft dat er minder cholesterol wordt gevormd (Luo *et al.*, 1996).

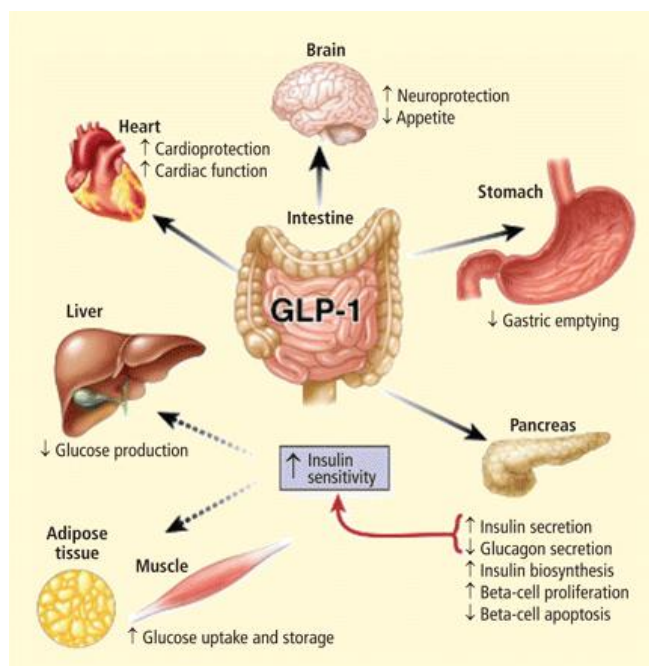
PGX zorgt ook voor duidelijke cholesterol verlaging. Dit is alleen aangetoond in de studie naar obese diabetes type 2 ratten (ZDF) van Gover *et al.*, (2011). In deze studie werd verlaging van cholesterol gevonden in ZDF ratten vanaf 5 weken voeren met 5% PGX brok. Dit effect kan deels worden verklaard door absorptie van cholesterol in de viskeuze gel massa van PGX. Voor inuline was in deze studie geen significant effect aangetoond. Kortom hebben beide vezels een duidelijk effect op cholesterol verlaging, zij het ieder op zijn eigen manier.



**Figuur 8: Werking van Inuline op cholesterol.** Inuline wordt gefermenteerd tot korte keten vetzuren door bacteriën in de darmen. Propionaat remt HMG-CoA reductase, dit leidt tot een afname van Mevaloniczuur, een pro-substraat is voor cholesterol. (bron: Luo *et al.*, 1996)

### 7.5 GLP-1

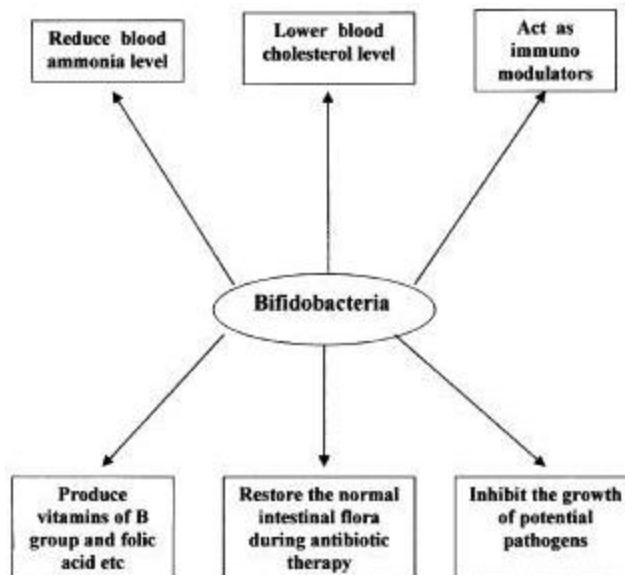
Eerder werd al een vermoeden uitgesproken over de werking van voedingsvezels via het darmhormoon GLP-1. Via GLP-1 werden inderdaad duidelijke directe effecten gevonden. Logischerwijs is hier eerder sprake van een direct effect, aangezien inuline en PGX de darmen passeren en hier worden gefermenteerd. De verhoging van GLP-1 heeft voordelige effecten voor diabetes patiënten. In Figuur 9 is aangegeven wat de effecten van GLP-1 op verschillende organen is. Voor inuline werd zowel in studies naar ratten (Reimer & Russell, 2008) (Grover *et al.*, 2011b) als mensen met diabetes (Delzenne *et al.*, 2011) significante verhoging van GLP-1 gevonden. Bij Gover *et al* (2011) was het vooral door toename van het aantal L cellen in de darmen bij inuline. Voor PGX zijn er geen humanestudies gedaan naar de verhoging van GLP-1, maar PGX effecten op GLP-1 onderzocht in de studie van Gover *et al* (2011) toonde een dusdanig significant effect dat het zeer aannemelijk is dat dit ook in mensen het geval is.



**Figuur 9: Werkingsmechanisme GLP-1.** De meeste effecten van GLP-1 worden uitgevoerd door directe interactie van GLP-1 op specifieke receptoren op de weefsels. De acties in de lever, de spieren en het vet zijn indirect. (Bron Peters, AL., 2009)

## 7.6 Microbiota

Predominantie van bifidobacteriën in de darmen is essentieel voor de preventie van vele ziekten, zoals diabetes type 2 en obesitas. Een strategie om microbiota te stimuleren is het gebruik van selectieve koolhydraat substraten, zoals inuline en PGX. Inuline zorgt voor een significante modificatie van microbiota compositie in de darm, door het stimuleren van bifidobacteriën. Dit leidt tot daling van het aantal pathogene bacteriën zoals frusobacteriën en clostridia (Kaur & Gupta, 2002, Lattimer & Haub, 2010). Gesuggereerd wordt dat deze positieve effecten toe te schrijven zijn aan de mogelijkheid van bifidobacteriën om veranderingen in microbiota te bewerkstelligen. Bifidobacteriën inhiberen formatie van bacteriocines. Bacteriocines concurreren met voedselsubstraten om een adhesieplek aan darmepitheel. Door adhesie van bacteriocines aan darmepitheel wordt het immuunsysteem gestimuleerd. Dit leidt tot een ongewenste ontstekingsreactie. Afname van bacteriocines zorgen voor minder ontsteking. De overige positieve effecten van bifidobacteriën onder invloed van inuline zijn weergegeven in figuur 10. Ook is aangegeven dat er door bifidobacteriën verlaging van het cholesterollevel plaatsvindt. Dit werd eerder al positief bevonden bij diabetes patiënten. Helaas zijn voor PGX geen resultaten bekend met betrekking tot effecten op compositie van darmmicrobiota.



Figuur 10: Potentiële gezondheidsbevorderende effecten van bifidobacteriën. (bron: Kaur *et al.*, 2002)

## 8.0 Discussie

Uit bovenstaande resultaten kan worden geconcludeerd dat zowel Inuline als PGX in humane studies een veel belovende therapie voor Diabetes type 2 kunnen zijn. De resultaten van PGX in de dierstudie ondersteunen dit. In tabel 2 zijn nog eens alle resultaten op een rijtje gezet. Helaas zitten aan elk onderzoek haken en ogen. Hieronder wordt nog eens goed bekeken of de resultaten wel waardevol zijn.

	Humane studie						Dier studie					
	gewicht	veradiging	glucose	insuline	cholesterol	GLP-1	gewicht	veradiging	glucose	insuline	cholesterol	GLP-1
Inuline	+	+	+	+	o	+	-	-	-	-	+	+
PGX	-	+	+	o	o	+	-	+	+	+	+	+

Tabel 2: resultaten van inuline en PGX . (+ positief, - negatief, o geen resultaten bekend)

### 8.1 Dosering

Inuline kwam op 4 van de 6 onderzochte waarden niet significant naar voren in de dierstudie van Gover *et al* (2011). Dit is mogelijk te wijten aan een te lage dosering. Inuline en PGX werden verwerkt in diervoeding, per brok werd 5% van het totaalgewicht vertegenwoordigd door de vezel. Er werd voor 5% gekozen, omdat PGX hoog viskeus is en ze wilden weten of lagere dosering effectief was. Eerdere dierstudies toonden al aan dat inuline pas effectief was bij een dosis van 10% of hoger (Parnell & Reimer, 2012, Reimer & Russell, 2008). Door tegenvallende resultaten van inuline kwam PGX in de Gover *et al* (2011) studie extra goed naar voren. Dit vertekent het beeld. In de humane studie werd wel een gestandaardiseerde dosis inuline van 8-10 gram/dag voorgeschreven. Voor PGX werd in de studie naar obese vrouwen van Kacinik *et al* (2011) een dosis van 5 gram gebruikt, maar dit is accepteren door dat in dierstudies een lagere dosis ook effectief bleek te zijn.

### 8.2 Diermodel-mensmodel

In elke studie wordt aan de hand van bepaalde voorwaarden gekozen voor een diermodel. Het diermodel gebruikt bij de studie van Gover *et al* (2011) was voor onderzoek naar het effect van vezels op diabetes een goede keuze. Er werd hier gebruik gemaakt van mannelijke volwassen obese ratten met co-morbide diabetes type 2. Vrouwelijke ratten werden niet gebruikt om invloed van hormonen zoveel mogelijk te beperken (Grover *et al.*, 2011b). In de studie van Reimer & Russell (2008) werd gebruik gemaakt van obese ratten met insulineresistentie. Beide modellen zijn uitermate geschikt voor onderzoek naar effecten op diabetes. Bij humane studies werd gekeken naar het effect op gezonde vrijwilligers; geen BMI boven 25, geen diabetes of hart- en vaatziekten. Alleen Kacinik *et al* (2011) keek naar het effect bij obese vrijwilligers; BMI boven de 25, geen chronische ziekten. Geen van deze modellen omvatten alle criteria voor diabetes. Alleen obese vrijwilligers hebben verhoogd risico op diabetes type 2, dus positieve resultaten in deze studie tonen beschermend effect van vezels op het krijgen van diabetes type 2. Het onderzoek bij gezonde vrijwilligers levert alleen bewijs dat in mensen een effect van vezels is. Het is zeker van belang dat een vergelijkbare studie word gedaan met diabetes type 2 patiënten.

### 8.3 Duur van de studie

Bij de dierstudies was de duur 8-10 weken. Bij Gover *et al* (2011) werd gedurende deze weken naar alle meetwaarden gekeken. Voor een dierstudie is dit een veelvoorkomend tijdsbestek. Het hangt echter wel af van de waarden die je wilt meten. Het effect op glucose is eerder aanwezig dan het effect op gewichtsverlies. Humane studies liepen uiteen van drie dagen tot één jaar, hier werd wel naar verschillende effecten gekeken. In de studie van Kacinik *et al* (2011) werd naar het verzadigingseffect gekeken tijdens toevoeging van PGX aan een samengesteld dieet. Dit is een direct effect, doordat het verzadigingssignaal tijdens de maaltijd al opgewekt wordt. De studies naar gewichtsverlies nemen een langere periode in beslag. Afvallen is een lang proces en om significant resultaat te krijgen is een lange studie met veel proefpersonen van belang. In dat geval zou een studie met obese diabetes type 2 patiënten voor een half jaar een geschikte keuze zijn.

### 8.4 Resultaten van inuline

Het effect van inuline op de bloedglucosespiegel wordt op 3 manieren bewerkstelligd. Ten eerste raak je door het nemen van inuline eerder verzadigd, waardoor je minder eet. Ten tweede zorgt inuline voor vertraagde maaglediging en snelle passage door de dunne darm. Dit zorgt voor geleidelijke glucoseopname, wat leidt tot verlaging van de glucosepiek na de maaltijd. Als laatste remt inuline gluconeogenese in de lever. Hierdoor daalt de glucoseproductie uit aminozuren en vetzuren. Deze werking van inuline wordt voornamelijk veroorzaakt door de metabolieten; propionaat, butyraat en acetaat. De meeste significante effecten werden gevonden in studies naar diabetes proefdieren (Luo *et al.*, 1996), in tegenstelling tot gezonde proefdieren (Reimer & Russell, 2008). Dit kan worden verklaard doordat er in een gezond lichaam een balans tussen glucose- en insulinelevels aanwezig is. Deze balans is erg strak gereguleerd en waarschijnlijk is inuline niet in staat deze balans te beïnvloeden. Maar in diabetici is deze balans verstoord en heeft het lichaam niet meer de mogelijkheid deze te herstellen. Om deze balans enigszins te herstellen kan het innemen van inuline een stimulus



zijn. Dit gebeurt doordat inuline aan beide kanten van de balans werkt. Inuline zorgt voor een geleidelijke glucoseafgifte uit de darm maar verhoogd daarbij ook de insulinegevoeligheid. Dit effect op de glucose-insuline balans is niet alleen afkomstig van de directe effecten van inuline. Naar eigen inzicht wordt het grootste deel veroorzaakt door stimulatie van GLP-1. GLP-1 kan de drijvende factor zijn achter alle resultaten. Zowel glucose, insuline, gewicht als verzadiging worden beïnvloed door GLP-1. GLP-1 stimuleert glucosegevoeligheid van pancreas  $\beta$ -cellen door upregulatie van de GLUT2 receptor, een glucosetransporter. Hoe meer glucose  $\beta$ -cellen opnemen hoe hoger de insulinerespons hierop. Via GLP-1 kan inuline voor een verhoogd insulinelevel zorgen. Het effect van inuline op cholesterol verliep via directe werking van propionaat op de productieroute van cholesterol. Dit is niet alleen een positief effect voor diabetici, maar verlaagd ook het risico op hart- en vaatziekten. Inuline had ook stimulerende effecten op darmmicrobiota, dit is voor de algemene gezondheid van belang en dit geldt zeker voor diabetici. Diabetes type 2 patiënten zijn vatbaarder voor complicaties en een gezonde darmmicrobiota draagt bij aan een sterker immuunsysteem. Verder onderzoek naar inuline op dit gebied is zeker interessant.

### 8.5 Resultaten PGX

De voedingsvezel PGX is nieuw op de markt. Ondanks het feit dat de meeste studies tot nu toe in ratten zijn gedaan, is het een veelbelovend gezondheidsbevorderend product. PGX zorgde voor significant effect op verzadiging, maar heeft helaas geen effect op gewichtsafname. Dit komt mogelijk doordat de studieduur in mensen te kort was. Op de lange termijn zou gewichtsafname mogelijk wel aanwezig kunnen zijn. De studie van Kacinik *et al* (2011) zou een ideale opzet zijn om het effect op gewichtsverlies aan te tonen. Nu werd voor drie dagen gekeken naar effecten van PGX, dit zou uitgebreid moeten worden naar een half jaar. Het positieve effect van PGX op glucosewaarden is waarschijnlijk toe te schrijven aan het feit dat PGX de darmbolus verdikt. Hierdoor is opname van glucose langzamer en daalt de glucosepiek na de maaltijd. Tevens is een dosisafhankelijk effect van PGX op de glucosespiegel aangetoond, wat een veelbelovend resultaat is voor diabetes onderzoek. Echter zou dit onderzoek net als de humane studie van inuline (Delzenne *et al.*, 2011) minstens een jaar moeten duren. Er kan namelijk tolerantie optreden, waardoor PGX op den duur niet meer effectief is. Tijdens deze humane vervolgstudie kan men daarbij ook kijken naar het effect op insuline en cholesterol, want dit is niet eerder onderzocht in mensen. In het diermodel van Gover *et al* (2011) is alleen gekeken naar insulineresistentie en gevoeligheid. Verhoging van de insulinespiegel zou een extra waardevolle indicatie zijn om PGX als therapie voor diabetes type 2 patiënten te gebruiken. Net als inuline wordt GLP-1 enorm gestimuleerd door PGX. Vermoeden wordt dat dit net als inuline een onderliggende stimulans is voor de andere effecten. Voor PGX is het van belang dat wordt gekeken naar de lange termijn effecten en invloed op compositie van darmmicrobiota.

### 8.6 Nadelige effecten van vezels

De nadelige effecten van vezels worden vaak niet beschreven in een artikel. Het draait voornamelijk om positieve effecten en als bijwerkingen niet dusdanig van ernst zijn, schuiven ze al gauw naar de achtergrond. Toch geeft dit op den duur een vertekend beeld. Enkele artikelen zijn hier scherp op en bespreken wel de bijwerkingen. Dit wordt niet gedaan in de hiervoor behandelde artikelen over diabetes. Andere artikelen melden dat bij het eten van vezels een interactie met medicatie kan optreden. De vezels zorgen niet alleen voor verminderde glucoseopname, maar ook voor verminderde absorptie van medicatie (Bushra *et al.*, 2011). Dit kan bij PGX zeker het geval zijn vanwege de hoge viscositeit. Eerder werd al gesuggereerd dat PGX voedingscomponenten absorbeerde. Dit zou ook mogelijk kunnen zijn voor oraal ingenomen diabetes type 2 medicatie (Krentz & Bailey, 2005). Daarnaast is er kans op interacties tussen PGX en de medicatie. Deze interactie van voedingsvezels kan leiden tot beïnvloeding van biologische beschikbaarheid van medicatie. Biologische beschikbaarheid geeft aan in welke mate de werkzame stof van een geneesmiddel onveranderd beschikbaar is in de algemene circulatie om zijn effect uit te voeren op de bedoelde plek. Kortom is dit het deel van de medicatie welke na het poortaderstelsel en de lever nog effectief kan zijn. Aan de andere kant kunnen vezels ook hepatische veranderingen bewerkstelligen (Luo *et al.*, 1996). Ze

kunnen interfereren met het metabolisme van geneesmiddelen in de lever en biologische beschikbaarheid positief of negatief beïnvloeden.

## 9.0 Conclusie en aanbevelingen

Het effect van voedingsvezels op diabetes type 2 patiënten komt duidelijk naar voren in de onderzoeken die zijn behandeld. Zowel in humane als dierstudies grijpen inuline en PGX beide aan op de ziektecomponenten van diabetes. Toch ligt een lichte voorkeur bij PGX, omdat PGX bij een lagere dosis effectief is en het een duidelijkere respons geeft bij insulinegevoeligheid. Ondanks dat inuline de algemene gezondheid meer stimuleert via een positieve balans in microbiota, blijft PGX betere effecten hebben op diabetes componenten.

Naar eigen mening werkt PGX deels via fermentatie door bacteriën en directe effecten op de voedselbolus in de dunne darm. Dit laatste is een direct effect, wat grotendeels verzadigingssignalen en glucoseabsorptie beïnvloed. Verzadigingssignalen zullen door PGX stimulatie via het darmhormoon PYY worden opgeroepen. PYY onderdrukt eetlust. Glucoseabsorptie wordt beïnvloed doordat PGX de darmbolus viskeuzer en dikker maakt, waardoor glucose in mindere mate beschikbaar is voor opname. Hierdoor verschuift glucoseopname naar meer distaal in de darmen richting de dikke darm. Dit leidt tot afname van de glucosepiek na de maaltijd én geleidelijke glucoseopname. Tevens leidt deze verschuiving van de darmbolus tot stimulatie van het intestinale darmhormoon GLP-1 in de dikke darm, zoals eerder besproken bij het effect van  $\alpha$ -glucosidaseremmers. De effecten van GLP-1 omvatten de stimulatie van insulinesecretie, via upregulatie van de GLUT-2 receptor en verhoging van insulinegevoeligheid. Een ander direct effect is het idee is dat glucoseopname wellicht zal dalen. Glucose is wateroplosbaar en aangegeven is dat PGX vezels veel water absorberen. Via dit mechanisme kunnen vezels mogelijk glucose opnemen en via de feces uitgescheiden. Kortom betekent dit dat de overmaat aan glucose niet wordt opgenomen zoals bij diabetici het geval is en polyurie wordt voorkomen.

De indirecte effecten wil ik toeschrijven aan de tot nu toe nog onbekende metaboliëten van PGX. Deze kunnen  $\beta$ -cellen in de pancreas stimuleren tot afgifte van insuline. Dit gebeurt wellicht via de eerder besproken GLUT-2 receptoren op het membraan van  $\beta$ -cellen. Door meer opname van glucose in deze  $\beta$ -cellen wordt als reactie hierop meer insuline afgegeven in de bloedsomloop. Aan de andere kant kunnen deze metaboliëten via bloedsomloop terecht komen bij insulineafhankelijke weefsels waar ze insulinereceptoren gevoeliger maken. Het zou kunnen dat deze metaboliëten als agonist van insuline werken. Mogelijk door een vergelijkbare structuur, waardoor ze ook bindingsaffiniteit voor de insulinereceptor hebben en via deze weg glucoseopname bevorderen.

Er is zeker een toekomst perspectief voor het gebruik van de voedingsvezel PGX bij diabetes type 2 patiënten. In pré-diabetici kan het een belangrijke toevoeging zijn aan dagelijkse voedingsinname. Dit zou de kans op verergering van het ziektebeeld en complicaties kunnen verkleinen. Gediagnostiseerde diabetes type 2 patiënten zijn zeker gebaad bij het gebruik van PGX. PGX kan in dit geval helpen bij het handhaven van een goede glucose-insulinebalans en wederom de kans op complicaties verkleinen. Een startdosis van 2.5 gram is aan te bevelen. Deze wordt voor elke maaltijd ingenomen, om optimaal effect te bereiken. Na enige tijd kan bij tegenvallende effectiviteit de dosis worden verhoogd met 1 gram per keer. Dit zorgt per gram voor 7% verlaging van het bloedglucoselevel (Brand-Miller *et al.*, 2010), wellicht via de hierboven besproken mechanismen. Wel moet gekeken worden wat voor effecten dit heeft op de huidige medicatie, zoals de orale tabletten en insuline injecties. Mogelijk moet deze medicatie aangepast worden op de effecten van PGX om interacties te voorkomen en biologische beschikbaarheid te handhaven.

Kortom er zijn nog vele toekomstperspectieven voor PGX bij het behandelen van diabetes type 2. Een aanbeveling voor verder onderzoek is het verlengen van de studieduur in diabetes type 2 patiënten en het beter onderzoeken van effecten op de insulinerespons. Een studie naar de metaboliëten van PGX kan een kijk bieden op het werkingsmechanisme van PGX. Aan de hand hiervan kunnen dan de effecten van PGX worden onderbouwd. In gedachten moet worden gehouden dat op dit moment wordt gedacht dat GLP-1 de belangrijkste factor achter de effecten is. Het is moeilijk de bijdrage van indirecte GLP-1 stimulatie te scheiden van directe effecten van voedingsvezels.

Bij vervolg onderzoek mag inuline zeker niet uit het oog worden verloren. De effecten van inuline op darmmicrobiota verbeteren de algemene gezondheid door een goede balans in darmbacteriën. Dit is zeker van belang ter voorkoming van complicaties bij diabetici.

Deze scriptie biedt een nieuwe kijk op een therapie voor diabetes, zowel in het geval van PGX als inuline. Gebruik van PGX kan leiden tot een afname van het aantal nieuwe diabetici en zorgen voor verlichting van klachten bij reeds gediagnostiseerde diabetes type 2 patiënten. Dit alles leidt uiteindelijk tot een financieel voordeel in de zorgkosten voor zowel de patiënt als de overheid en zorgverzekeraars.

## Referenties

**Alberti, K. G. & Zimmet, P. Z. (1998).** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet.Med.* **15**, 539-553.

**American Diabetes Association (2012).** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **35 Suppl 1**, S64-71.

**Barclay, A., Gilbertson, H., Marsh, K. & Smart, C. (2010).** Dietary management in diabetes. *Aust.Fam.Physician* **39**, 579-583.

**Brand-Miller, J. C., Atkinson, F. S., Gahler, R. J., Kacinik, V., Lyon, M. R. & Wood, S. (2010).** Effects of PGX, a novel functional fibre, on acute and delayed postprandial glycaemia. *Eur.J.Clin.Nutr.* **64**, 1488-1493.

**Bushra, R., Aslam, N. & Khan, A. Y. (2011).** Food-drug interactions. *Oman Med.J.* **26**, 77-83.

**Carnevale Schianca, G. P., Sola, D., Rossi, L., Fra, G. P. & Bartoli, E. (2012).** The management of type 2 diabetic patients with hypoglycemic agents. *ISRN Endocrinol.* **2012**, 601380.

**Dakhara, S. L., Anajwala, C. C. & Selote, V. S. (2012).** Fibrous drugs for curing various common health problems. *Pharmacogn Rev.* **6**, 16-21.

**Delzenne, N. M., Neyrinck, A. M. & Cani, P. D. (2011).** Modulation of the gut microbiota by nutrients with prebiotic properties: consequences for host health in the context of obesity and metabolic syndrome. *Microb.Cell.Fact.* **10 Suppl 1**, S10.

**Donner, T. & Munoz, M. (2012).** Update on insulin therapy for type 2 diabetes. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* **97**, 1405-1413.

**Grover, G. J., Koetzner, L., Wicks, J., Gahler, R. J., Lyon, M. R., Reimer, R. A. & Wood, S. (2011a).** Effects of the Soluble Fiber Complex PolyGlycopleX on Glucose Homeostasis and Body Weight in Young Zucker Diabetic Rats. *Front.Pharmacol.* **2**, 47.

**Grover, G. J., Koetzner, L., Wicks, J., Gahler, R. J., Lyon, M. R., Reimer, R. A. & Wood, S. (2011b).** Effects of the soluble fiber complex PolyGlycopleX(R) (PGX(R)) on glycemic control, insulin secretion, and GLP-1 levels in Zucker diabetic rats. *Life Sci.* **88**, 392-399.

**Grzybowska, M., Bober, J. & Olszewska, M. (2011).** Metformin - mechanisms of action and use for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Postepy Hig.Med.Dosw.(Online)* **65**, 277-285.

**Janssen, J. A. (2000).** Current role of metformin in treatment of diabetes mellitus type 2. *Ned.Tijdschr.Geneeskd.* **144**, 1900-1902.

**Kaur, N. & Gupta, A. K. (2002).** Applications of inulin and oligofructose in health and nutrition. *J.Biosci.* **27**, 703-714.

**Krentz, A. J. & Bailey, C. J. (2005).** Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* **65**, 385-411.

**Kumar, S., Narwal, S., Kumar, V. & Prakash, O. (2011).** alpha-glucosidase inhibitors from plants: A natural approach to treat diabetes. *Pharmacogn Rev.* **5**, 19-29.

**Lattimer, J. M. & Haub, M. D. (2010).** Effects of dietary fiber and its components on metabolic health. *Nutrients* **2**, 1266-1289.

- Leahy, J. L. (2012).** Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol.Metab.Clin.North Am.* **41**, 119-144.
- Lipkin, E. (1999).** New strategies for the treatment of type 2 diabetes. *J.Am.Diet.Assoc.* **99**, 329-334.
- Luo, J., Rizkalla, S. W., Alamowitch, C., Boussairi, A., Blayo, A., Barry, J. L., Laffitte, A., Guyon, F., Bornet, F. R. & Slama, G. (1996).** Chronic consumption of short-chain fructooligosaccharides by healthy subjects decreased basal hepatic glucose production but had no effect on insulin-stimulated glucose metabolism. *Am.J.Clin.Nutr.* **63**, 939-945.
- Nolan, C. J., Damm, P. & Prentki, M. (2011).** Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet* **378**, 169-181.
- Parnell, J. A. & Reimer, R. A. (2012).** Prebiotic fibres dose-dependently increase satiety hormones and alter Bacteroidetes and Firmicutes in lean and obese JCR:LA-cp rats. *Br.J.Nutr.* **107**, 601-613.
- Regmi, P. R., van Kempen, T. A., Matte, J. J. & Zijlstra, R. T. (2011).** Starch with high amylose and low in vitro digestibility increases short-chain fatty acid absorption, reduces peak insulin secretion, and modulates incretin secretion in pigs. *J.Nutr.* **141**, 398-405.
- Reimer, R. A. & Russell, J. C. (2008).** Glucose tolerance, lipids, and GLP-1 secretion in JCR:LA-cp rats fed a high protein fiber diet. *Obesity (Silver Spring)* **16**, 40-46.
- Roberfroid, M. B. (2005).** Introducing inulin-type fructans. *Br.J.Nutr.* **93 Suppl 1**, S13-25.
- Sacks, F. M., Bray, G. A., Carey, V. J., Smith, S. R., Ryan, D. H., Anton, S. D., McManus, K., Champagne, C. M., Bishop, L. M. & other authors (2009).** Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N.Engl.J.Med.* **360**, 859-873.
- Shyangdan, D. S., Royle, P. L., Clar, C., Sharma, P. & Waugh, N. R. (2010).** Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* **10**, 20.
- Vaupel, J. W. (2010).** Biodemography of human ageing. *Nature* **464**, 536-542.
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R. & King, H. (2004).** Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* **27**, 1047-1053.