

Proefpersoneninformatie voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek

Gezondheidsgevolgen van een versuikerd-eiwit-arm dieet (*de-AGE-ing studie*)

Officiële titel: De zoete inval: zijn versuikerde eiwitten in voeding betrokken bij het ontstaan van type 2 diabetes?

Inleiding

Geachte heer/mevrouw,

Wij vragen u vriendelijk om mee te doen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek. Meedoen is vrijwillig. Om mee te doen is wel uw schriftelijke toestemming nodig. Voordat u beslist of u wilt meedoen aan dit onderzoek, krijgt u uitleg over wat het onderzoek inhoudt. Lees deze informatie rustig door en vraag de onderzoeker uitleg als u vragen heeft. U kunt ook de onafhankelijke deskundige, die aan het eind van deze brief genoemd wordt, om aanvullende informatie vragen. U kunt er ook over praten met uw partner, vrienden of familie.

Verdere informatie over meedoen aan zo'n onderzoek staat in de bijgevoegde brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek'.

Heeft u in de tussentijd, na het lezen van de informatie nog vragen? Dan kunt u terecht bij de onderzoeker. Hieronder vindt u zijn contactgegevens.

Contactgegevens uitvoerend onderzoeker

Drs. A. Linkens

Afdeling Interne Geneeskunde

Universiteit Maastricht

Telefoon: 043-3882137

E-mail: proefpersoon.IG@mumc.nl

1. Algemene informatie

Dit onderzoek wordt gedaan door Maastricht Universitair Medisch Centrum Plus (MUMC+). Voor dit onderzoek zijn 137 proefpersonen nodig. De medisch-ethische toetsingscommissie van het academisch ziekenhuis Maastricht / Universiteit Maastricht heeft dit onderzoek goedgekeurd. Algemene informatie over de toetsing van onderzoek vindt u in de brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek'.

2. Doel van het onderzoek

Er zijn steeds meer aanwijzingen dat versuikerde eiwitten (officiële term Advanced Glycation Endproducts 'AGEs') in ons eten het risico op het krijgen van suikerziekte en hart- en vaatziekten aanzienlijk vergroot. Versuikerde eiwitten ontstaan uit een reactie tussen glucose (suiker) en eiwitten. Deze versuikerde eiwitten zitten in voeding en zorgen onder andere voor een aangename geur en smaak van vele voedingsmiddelen, en ze verbeteren de houdbaarheid van deze producten.

Tijdens dit onderzoek willen wij nagaan wat de effecten zijn van een vermindering van versuikerde eiwitten uit voeding op het risico om suikerziekte en hart- en vaatziekten te krijgen. Wij zullen onder meer kijken naar de effecten op de gevoeligheid voor het hormoon insuline. Ook de werking en structuur van de kleine en grote bloedvaten zullen wij bestuderen. Ons uiteindelijke doel is om suikerziekte en de complicaties van suikerziekte te voorkomen door de hoeveelheid van versuikerde eiwitten in voeding te verlagen.

3. Achtergrond van het onderzoek

Versuikerde eiwitten ontstaan uit een reactie tussen glucose en eiwitten, en worden in ons lichaam gevormd. Door een ophoping van deze versuikerde eiwitten in het lichaam kan schade ontstaan wat onder andere kan leiden tot suikerziekte en hart- en vaatziekten. Dit weten we uit ons eerder onderzoek met proefdieren en cellen. We hebben ook ontdekt dat de versuikerde eiwitten die in voeding zitten exact gelijk zijn aan versuikerde eiwitten in ons lichaam. Daarnaast hebben we aangetoond dat hoe meer je van die versuikerde eiwitten eet, hoe meer versuikerde eiwitten zich opstapelen in het lichaam. De vraag is nu of die versuikerde eiwitten uit onze voeding dezelfde schadelijke werking hebben in het lichaam als de versuikerde eiwitten die in het lichaam worden gevormd.

4. Wat meedoen inhoudt

Het dieet duurt 4 weken en wordt uitgevoerd in 82 mensen. Wij vragen aan alle mensen om gedurende deze 4 weken een door ons samengesteld dieet te volgen. Dit betekent dat u gedurende deze periode geen andere voedingsproducten mag eten. Er zullen twee soorten diëten zijn: een standaard dieet, en een dieet met weinig versuikerde eiwitten. Een loting bepaalt welk van de twee diëten u gaat volgen. In Bijlage C vindt u een voorbeeld van het dieet voor twee dagen.

Wij vragen u om tijdens het onderzoek verschillende keren naar het ziekenhuis te komen. In figuur 1 vindt u een samenvatting van de metingen en het aantal bezoeken.

4.1 Geschiktheidsonderzoek

Allereerst zal er een intakegesprek (screening) plaatsvinden om uw geschiktheid te bepalen. U brengt hiervoor nuchter een eerste bezoek aan het Circulatielab Interne Geneeskunde van het MUMC+. Nuchter wil zeggen dat u vanaf 20:00 op de avond voor de metingen niet mag eten en drinken (met uitzondering van water). Tijdens het geschiktheidsonderzoek krijgt u de mogelijkheid om aanvullende vragen te stellen en daarna tekent u een toestemmingsverklaring. Vervolgens verrichten wij lichamelijk onderzoek en bloedonderzoek. Daarnaast zult u enkele vragenlijsten invullen.

Op basis van het lichamelijk onderzoek, het bloedonderzoek en de vragenlijsten bepalen wij of u in aanmerking komt voor verdere deelname aan het onderzoek. Dit is enkele dagen na het intakegesprek bekend. Als u aan de eisen (de inclusiecriteria) van het lichamelijk onderzoek en het bloedonderzoek voldoet, dan wordt er een afspraak gemaakt voor de volgende ontmoeting en vragen wij aan u om gedurende twee dagen bij te houden wat u eet en drinkt. We geven tijdens het intakegesprek instructies over hoe u dit in een dieetdagboek moet opschrijven. Tijdens het invullen van het tweedaags dieetdagboek mag u eten en drinken wat u wilt, naar gelang van uw dagelijkse behoefte; u hoeft zich dan nog niet aan het dieet te houden. Aan de hand van uw tweedaags dieetdagboek rekenen wij uit hoeveel calorieën en hoeveel voedingsstoffen u gemiddeld per dag binnenkrijgt. Op basis van deze waardes zullen wij uw dieet samenstellen.

4.2 Meetdag

Enkele dagen voor de meetdag zult u thuis uw urine opvangen voor 24 uur, uw bloeddruk meten voor 24 uur, en uw ontlasting eenmalig opvangen. Deze zult u meenemen naar de meetdag. Vervolgens wordt u uitgenodigd voor een eerste volledige studiedag, waarbij u nuchter moet zijn. Deze dag start rond 8:00 uur 's ochtends en duurt tot ongeveer 17:00 uur. Voordat u van start gaat met het dieet verrichten wij op deze studiedag verschillende metingen. Deze metingen zijn als volgt:

- **Lichamelijk onderzoek;** wij meten uw bloeddruk, lengte, gewicht, buik en heupomvang. Vervolgens zullen wij twee infuusnaaldjes inbrengen, de ene zal worden gebruikt om bloed af te nemen, de ander voor toediening van insuline en suiker.
- **Bloedvatmetingen;** wij voeren verschillende metingen uit voor het bepalen van de conditie van uw bloedvaten (hieronder toegelicht en genummerd). Dit zijn niet pijnlijke onderzoeken, die niet schadelijk zijn voor uw gezondheid. Tijdens dit onderzoek zal u ontspannen op een bed liggen.

Wij zullen onder andere met een camera een opname maken de bloedvaatjes onder de tong (1). Daarna zullen wij met een microscoop kijken naar het aantal en de verwijding van de kleinste bloedvaten in de huid van de vinger (2). Gelijktijdig zullen de bewegingen (het afwisselend samentrekken en weer

ontspannen) van de kleinste bloedvaten aan de onderarm geregistreerd worden (3). Hierna wordt door middel van echo-onderzoek gekeken naar de doorbloeding van de spieren in de onderarm, waarbij via één van de infusen een contrastmiddel wordt toegediend (4). Echo-onderzoek maakt gebruik van een terugkaatsing van geluidsgolven om bepaalde structuren (in dit geval de bloedvaten) in beeld te brengen; met behulp van het contrastmiddel kunnen de bloedvaten beter zichtbaar gemaakt worden. Verder worden er drukmetingen aan de halsslagader en liesslagader verricht (5), en de uitzetting van de halsslagader bepaald waarbij gelijktijdig het hartritme wordt geregistreerd (door middel van een ECG) (6). Ten slotte wordt de mate van verwijding van de bloedvaten in de arm gemeten (7).

- **Insuline gevoeligheidstest**; na de bloedvatmetingen wordt er gestart met de toediening van insuline en glucose om de insulinegevoeligheid van het lichaam te bepalen en de functie van de cellen in de alveesklier die insuline aanmaken te bepalen. Deze test duurt ongeveer 5 uur, en gedurende deze tijd ligt u ontspannen op een bed. Tijdens deze test houden wij uw bloedsuikergehalte goed in de gaten door regelmatig een kleine hoeveelheid bloed af te nemen. In totaal wordt er gedurende een onderzoeksdag ongeveer 180 mL bloed afgenomen. Na ongeveer 1.5 uur zullen enkele bloedvatmetingen herhaald worden om vast te stellen hoe de invloed van insuline op de functie van de kleinste bloedvaten is.

4.3 Dieet

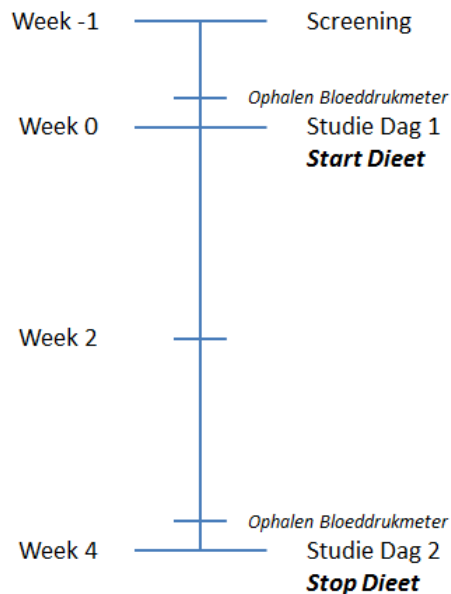
Nadat alle metingen gedaan zijn, start u met het dieet. Loting (randomisatie) bepaalt of u het standaard dieet of het versuikerd eiwit-arme dieet krijgt. U krijgt van ons een gedetailleerd menu mee waarop staat wat u elke dag moet eten. Daarnaast zullen wij een groot deel van de voedingsproducten kosteloos aan u mee geven. Gedurende de 4 weken dat u het dieet volgt zult u op twee momenten (week 1 en 4) een vijfdaags eetdagboek moeten bijhouden. Verder zult u op twee momenten (week 2 en 3) worden gebeld door de diëtiste waarbij u gevraagd wordt om alle voedingsproducten die u in de afgelopen 24 uur hebt gegeten en gedronken te benoemen. Daarnaast zult u aan het einde van de vier weken alvorens de tweede meetdag start uw urine opvangen voor 24 uur, uw bloeddruk meten voor 24 uur, en uw ontlasting opvangen. Wederom neemt u deze mee naar de meetdag.

4.4 Tweede meetdag (na 4 weken)

Na 4 weken het dieet gevolgd te hebben zal er een tweede meetdag plaatsvinden. Wederom zult u voor deze meetdag nuchter moeten zijn. Op deze dag worden dezelfde metingen uitgevoerd als op de eerste meetdag (zie hierboven). Daarna is het onderzoek afgelopen.

Gedurende dit onderzoek zult u 3 keer nuchter een bezoek brengen aan het Circulatielab: 1 keer voor het geschiktheidsonderzoek en 2 keer voor de meetdagen. Daarnaast zult u 2

keer kort langskomen om de 24-uurs bloeddrukmeter op te halen. In figuur 1 hieronder vindt u een overzicht van het onderzoek.



Figuur 1. Overzicht van de meetdagen & visites

5. Wat wordt er van u verwacht

Om het onderzoek goed te laten verlopen is het belangrijk dat u zich aan enkele afspraken houdt. Wij vragen van u om zich tijdens het onderzoek te houden aan het voorgeschreven dieet. Dit betekent dat u gedurende 4 weken zeer bewust moet omgaan met uw eetgedrag en alleen voorgeschreven producten mag eten. Daarnaast vragen wij van u om bij elk bezoek aan het ziekenhuis 3 dagen van tevoren geen alcohol in te nemen, geen zware inspanning te verrichten, en vanaf de avond van te voren (om 20:00 uur) niets meer te eten of te drinken. Een glas water is wel toegestaan. Verder wordt u verzocht om per auto of met het openbaar vervoer naar de testdagen te komen (en niet per fiets of lopend). Daarnaast vragen wij van u om de dag voor de eerste meetdag geen vetrijke voeding te eten. Voor de betrouwbaarheid van de resultaten is het belangrijk dat u gedurende het onderzoek u uw lichamelijke activiteit en levensstijl niet verandert. Dit houdt onder meer in dat u uw dagritme, uw eetgewoonten en uw fysieke inspanningen gedurende de 4 weken zo gelijk mogelijk probeert te houden. Bovendien is het belangrijk dat u dieet-gerelateerde vraagstukken louter met de diëtiste behandelt. Dit houdt in dat u niets over uw voeding mag vertellen aan de onderzoeker. Op deze wijze blijft het onderzoek namelijk geblindeerd. Tot slot vragen wij van u om afspraken voor bezoeken na te komen, en niet deel te nemen aan ander medisch-wetenschappelijk onderzoek of aan bloeddonthaties.

Zwangerschap

Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, kunnen niet meedoen aan dit onderzoek. Ook mogen vrouwen niet zwanger worden tijdens het onderzoek. Wordt u

tijdens het onderzoek toch zwanger? Laat dit dan direct weten aan de onderzoeker. Het gebruik van anticonceptiva kan onveranderd worden voortgezet, maar mag tijdens de duur van de studie niet worden gewijzigd. Het dieet en de metingen hebben geen invloed op uw zwangerschap of vruchtbaarheid.

6. Mogelijke bijwerkingen

Het is niet te verwachten dat u bijwerkingen krijgt. Wij voorkomen dat het dieet te belastend voor u wordt door het aan te passen aan uw eigen eetpatroon en de hoeveelheid voeding die u dagelijks inneemt. Een diëtiste zal betrokken zijn bij dit onderzoek om voor elke deelnemer een gepast dieet samen te stellen.

Voor en na de dieet-periode van vier weken is er een meetdag in het onderzoekscentrum. Hier wordt dan de insuline gevoeligheid gemeten, worden de bloedvaten gemeten en zal er bloed worden afgenomen om de hoeveelheid versuikerde eiwitten in het bloed te meten. Er zijn geen bijwerkingen te verwachten en eventuele risico's van de metingen zijn laag. Bloedprikken of het inbrengen van een infuus kan als pijnlijk ervaren worden of een kleine blauwe plek veroorzaken. Tijdens de meting van de bloeddruk kan het opblazen van de bloeddrukband als onprettig ervaren worden. Tijdens de 24-uurs bloeddrukmeting kan dit 's nachts vervelend zijn. In zeer zeldzame gevallen kan het contrastmiddel, toegediend tijdens het echo-onderzoek, een allergische reactie veroorzaken (hoofdpijn, misselijkheid, gevoel van warmte en jeuk). Dit houden wij nauwlettend in de gaten. De bloedsuiker kan door toediening van insuline soms iets te laag worden waardoor u misselijk of duizelig kan worden. Wij houden dit steeds goed in de gaten. Alles bij elkaar nemen we ongeveer 180 ml bloed bij u af, verspreid over meerdere uren. Deze kleine hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 ml bloed per keer afgenomen. Tijdens een studiedag mag u alleen water drinken. Na afloop krijgt u een maaltijd aangeboden.

7. Mogelijke voor- en nadelen

Het is belangrijk dat u de mogelijke voor- en nadelen goed afweegt voordat u besluit mee te doen. Mogelijke voordelen zijn dat wij tijdens dit onderzoek uw bloeddruk, cholesterol- en suikergehalte controleren. Daarnaast heeft u, afhankelijk van de loting, mogelijke voordelen bij het volgen van het versuikerde eiwit arme dieet. Anderzijds zal het standaard dieet geen nadelen of complicaties opleveren.

Mogelijke nadelen zijn dat u voor dit onderzoek 3 keer nuchter naar het ziekenhuis moet komen. Daarnaast zult u tweemaal kort het ziekenhuis bezoeken om een bloeddrukmeter op te halen. De twee meetdagen nemen een halve dag (ongeveer 9 uur) in beslag. Verder moet u tweemaal bijhouden wat u gedurende 5 dagen eet en drinkt, en tweemaal ontlasting en 24 uur lang uw urine opvangen. Het invullen van een vijfdaags dieetdagboek kost u circa 15 minuten. Tevens zult u, om inzicht te krijgen in

uw gebruikelijke dieet, eenmalig een tweedaags dieetdagboek invullen. In totaal bent u dus ongeveer 25 uur kwijt aan dit onderzoek. Ten slotte vragen wij u zich aan het dieet te houden. Dit betekent dat u gedurende 4 weken bepaalde producten niet mag eten en drinken. Ook uw bewegingspatroon en gewicht mag niet veranderen. Dit kan belastend voor u zijn.

8. Als u niet wilt meedoen of wilt stoppen met het onderzoek

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Deelname is vrijwillig. Als u besluit niet mee te doen, hoeft u verder niets te doen. U hoeft niets te tekenen. U hoeft ook niet te zeggen waarom u niet wilt meedoen. Als u wel meedoet, kunt u zich altijd bedenken en toch stoppen, ook tijdens het onderzoek. U hoeft niet te zeggen waarom u stopt. Wel moet u dit direct melden aan de onderzoeker.

9. Einde van het onderzoek

Uw deelname aan het onderzoek stopt als

- alle bezoeken zoals beschreven onder punt 4 voorbij zijn
- u zelf kiest om te stoppen
- u zwanger wordt
- de onderzoeker het beter voor u vindt om te stoppen
- MUMC+, de overheid of de beoordelende medisch-ethische toetsingscommissie, besluit om het onderzoek te stoppen.

Het hele onderzoek is afgelopen als alle deelnemers klaar zijn. Na het verwerken van alle gegevens kunt u de belangrijkste uitkomsten van het onderzoek opvragen bij de onderzoeker. Verder kunt u na afronding van het onderzoek opvragen in welke groep u zat. Als u dit niet wilt, dan kunt u dit tegen de onderzoeker zeggen. Hij mag het u dan niet vertellen. Contactgegevens van de onderzoeker vindt u in Bijlage A.

10. Gebruik en bewaren van uw gegevens en lichaamsmateriaal

Voor dit onderzoek is het nodig dat uw lichaamsmateriaal en medische gegevens worden verzameld en gebruikt. Elke proefpersoon krijgt een code die op het lichaamsmateriaal en de gegevens komt te staan. Uw naam en andere persoonlijke gegevens die u direct kunnen identificeren worden daarbij weggelaten.

Uw gegevens

Al uw gegevens blijven vertrouwelijk. Alleen de onderzoeker en diëtiste weten welke code u heeft. De sleutel voor de code blijft bij de onderzoeker. Ook in rapporten over het onderzoek wordt alleen die code gebruikt.

Sommige mensen mogen uw medische en persoonlijke gegevens inzien. Dit is om te controleren of het onderzoek goed en betrouwbaar uitgevoerd is. Algemene informatie hierover vindt u in de brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek'. Mensen die uw gegevens kunnen inzien zijn: het onderzoeksteam, de veiligheidscommissie die het onderzoek in de gaten houdt, een controleur die voor de uitvoerder van het onderzoek werkt, en de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Zij houden uw gegevens geheim. Als u de toestemmingsverklaring ondertekent, geeft u toestemming voor het verzamelen, bewaren en inzien van uw medische en persoonlijke gegevens.

De onderzoeker bewaart uw gegevens 15 jaar. Daarvoor geeft u toestemming als u meedoet aan dit onderzoek. Als u dat niet wilt, dan kunt u niet meedoen aan dit onderzoek. Tevens willen wij u vragen of u toestemming geeft om in de toekomst benaderd te mogen worden voor eventueel vervolgonderzoek, hiervoor heeft u een keuze-optie in de toelatingsverklaring. Uw keuze hierin heeft geen gevolge voor deelname aan dit onderzoek.

Uw lichaamsmateriaal

Wij willen graag uw lichaamsmateriaal 15 jaar te bewaren voor eventueel toekomstig onderzoek in de lijn van dit onderzoek. Op het toestemmingsformulier kunt u aangeven of u hiermee akkoord gaat. U kunt deze toestemming altijd weer intrekken. Uw urine en bloedmonsters worden dan vernietigd. Als er al metingen in uw monsters zijn gedaan, dan worden de resultaten daarvan wel gebruikt. Ook uw lichaamsmateriaal wordt gecodeerd verwerkt.

11. Verzekering voor proefpersonen

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade als gevolg van het onderzoek. Dit geldt voor schade die naar boven komt tijdens het onderzoek, of binnen vier jaar na het einde van het onderzoek. In bijlage B vindt u meer informatie over de verzekering, de uitzonderingen en de adresgegevens van de verzekeraar.

12. Informeren huisarts en/of behandelend specialist

Uw huisarts en/of behandelend arts zal niet op de hoogte worden gesteld van uw deelname aan dit onderzoek. Daarentegen brengen wij u, uw huisarts en/of behandelend specialist wel op de hoogte van mogelijke toevalsbevindingen. Dit is voor uw eigen veiligheid. Als u dit niet goed vindt, kunt u niet meedoen aan dit onderzoek.

13. Vergoeding voor meedoen

Voor deelname aan het totale onderzoek ontvangt u een vergoeding van 275 euro. Bij voortijdige beëindiging van het onderzoek ontvangt u een deel van de totale vergoeding.

Daarnaast is er een reiskostenvergoeding, op basis van het openbaar vervoer of eigen vervoer. Indien noodzakelijk vanwege lange reistijd kunnen wij een hotelovernachting vergoeden. Tot slot vergoeden wij een groot deel van de voedingsproducten gedurende de 4 weken dat u het dieet volgt. Deze voedingsproducten zullen wij kosteloos aan u meegeven.

14. Heeft u vragen?

Mocht u nog vragen hebben over dit onderzoek, dan kunt u altijd contact met ons opnemen.

Onderstaand vindt u onze contactgegevens. Mocht u liever contact opnemen met een arts die niet bij dit onderzoek betrokken, maar wel deskundig is, dan is dat ook mogelijk. Over 7 dagen nemen wij contact met u op om te vragen of u wilt deelnemen aan het onderzoek. U kunt dan ook aanvullende vragen aan ons stellen. Bij klachten kunt u het beste terecht bij de klachtenfunctionaris van uw ziekenhuis. Alle contactgegevens vindt u in **Bijlage A: Contactgegevens**.

15. Ondertekening toestemmingsformulier

Wanneer u voldoende bedenktijd heeft gehad, wordt u gevraagd te beslissen over deelname aan dit onderzoek. Indien u toestemming geeft, zullen wij u vragen deze op de bijbehorende toestemmingsverklaring schriftelijk te bevestigen. Door uw schriftelijke toestemming geeft u aan dat u de informatie heeft begrepen en instemt met deelname aan het onderzoek. Het handtekeningenblad wordt door de onderzoeker bewaard. U krijgt een kopie of een tweede exemplaar van deze toestemmingsverklaring.

Dank voor uw aandacht.

16. Bijlagen bij deze informatie

- A. Contactgegevens
- B. Informatie over de verzekering
- C. Voorbeeld tweedaags dieet
- D. Instructie verzamelen 24-uurs urine
- E. Instructie verzamelen ontlasting
- F. Brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek. Algemene informatie voor de proefpersoon'

Bijlage A: Contactgegevens

Contactgegevens *de-AGE-ing* onderzoeksteam:

Drs. A. Linkens
Afdeling Interne Geneeskunde
Universiteit Maastricht
Universiteitssingel 50
6229 ER Maastricht
Telefoon: +31 4 33 88 21 37
E-mail: proefpersoon.IG@mumc.nl

Dr. P.M.G. Niessen
Afdeling Interne Geneeskunde
Universiteit Maastricht
Universiteitssingel 50
6229 ER Maastricht
Telefoon: +31 433 88 21 29
E-mail: petra.niessen@maastrichtuniversity.nl

Contactgegevens onafhankelijke arts:

Dr. R.J.M.W. Rennenberg
Afdeling Interne Geneeskunde
Maastricht Universitair Medisch Centrum+
Postbus 616
6200 MD Maastricht, Nederland
E-mail: r.rennenberg@mumc.nl