

# HET BEVORDEREN VAN HET IMMUNSYSTEEM DOOR TIJDSGEBONDEN ETEN (TIGER): HET STUDIEPROTOCOL

## PROMOTING IMMUNE HEALTH BY TIME-RESTRICTED EATING (TIGER): THE STUDY PROTOCOL

drs. S. Majait<sup>1,8</sup>, drs. R.W.M. Kempkes<sup>2,8</sup>, dr. A.E. Neele<sup>3,8</sup>, ir. dr. J. Van den Bossche<sup>4,9</sup>, prof. dr. M. Nieuwdorp<sup>5,8</sup>, prof. dr. M.P.J. de Winther<sup>6,8</sup>, dr. M.R. Soeters<sup>7,8</sup>



### SAMENVATTING

Slagaderverkalking is de belangrijkste onderliggende oorzaak van hart- en vaatziekten. Klinische studies, zoals de CANTOS- en COLCOT-studie, hebben aangetoond dat het reduceren van ontsteking aanvullende waarde heeft naast lipidenverlagende medicatie voor het verminderen van het risico op hart- en vaatziekten. Bovendien blijken veranderingen in leefstijl, zoals dieet, zeer effectief in het verminderen van het risico op hart- en vaatziekten. Deze studie bekijkt het effect van tijdsgebonden eten, een vorm van vasten op het immuunsysteem ('promoting immune health by time-restricted eating': TIGER) van vrijwilligers met metabool syndroom (zoals overgewicht) en gezonde vrijwilligers.

**(NED TIJDSCHR LEEFSTIJLGENEESKD 2023;1(3):152-5)**

<sup>1</sup>promovendus, afdeling Apotheek en Klinische Farmacologie, <sup>2</sup>promovendus, afdeling Medische Biochemie, <sup>3</sup>assistent-professor, afdeling Medische Biochemie, <sup>4</sup>associate professor, afdeling Moleculaire Celbiologie en Immunologie, <sup>5</sup>hoogleraar, afdeling Interne Geneeskunde, <sup>6</sup>hoogleraar, afdeling Medische Biochemie, <sup>7</sup>internist, afdeling Endocrinologie en Metabolisme, <sup>8</sup>Amsterdam UMC, locatie AMC, <sup>9</sup>Amsterdam UMC, locatie VUmc.

Correspondentie graag richten aan: mw. drs. S. Majait, afdeling Apotheek en Klinische Farmacologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 06 50 06 29 56, e-mailadres: s.majait@amsterdamumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** hart- en vaatziekten, immuunsysteem, obesitas, ontstekingen, postprandiaal, tijdsgebonden eten, vasten.

**Keywords:** cardiovascular diseases, fasting, immune system, inflammation, obesity, postprandial, time-restricted eating.

ONTVANGEN 8 AUGUSTUS 2023, GEACCEPTEERD 29 AUGUSTUS 2023.

### SUMMARY

Atherosclerosis is the main underlying pathology of cardiovascular disease. The CANTOS and COLCOT clinical trials have proven the additive value of reducing inflammation in addition to lipid-lowering therapies to reduce the risk of cardiovascular disease. Moreover, lifestyle changes like diet have also proven to be effective in reducing cardiovascular risk. This study investigates the effect of time-restricted eating, a type of fasting, on the immune system (promoting immune health by time-restricted eating: TIGER) of volunteers with metabolic syndrome and healthy volunteers.

### INLEIDING

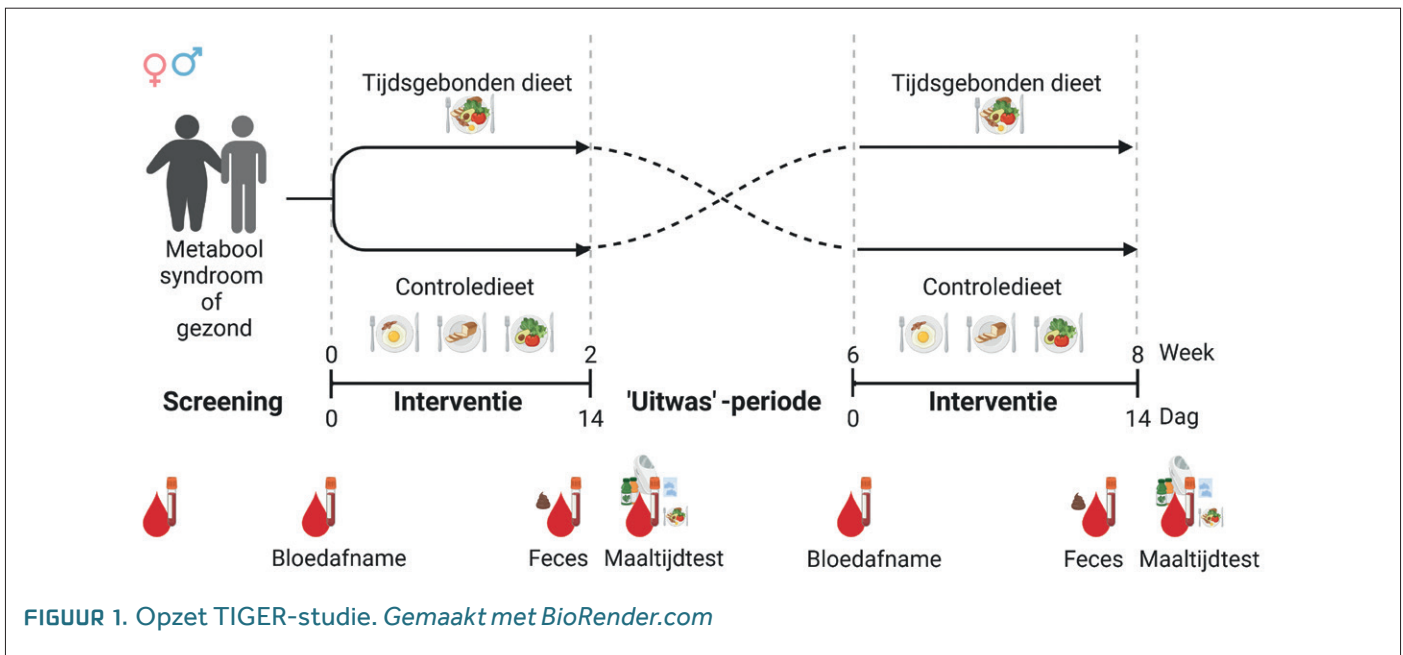
Slagaderverkalking is de meest voorkomende oorzaak van hart- en vaatziekten in de westerse samenleving. Er wordt verwacht dat de prevalentie van hart- en vaatziekten in de komende decennia sterk zal stijgen, onder andere door vergrijzing, maar ook door de toegenomen frequentie van obesitas. Cholesterolverlagende middelen, zoals statines, zijn effectief in het verlagen van het risico op hartinfarcten en beroertes, maar volstaan in de meeste gevallen niet om het residuele risico voldoende te verminderen. Mede hierom zijn leefstijlinterventies een belangrijk advies voor het verlagen van het risico op hart- en vaatziekten. Bovendien hebben studies naar de rol van het immuunsysteem in slagaderverkalking, zoals de CANTOS- en COLCOT-studie, aangetoond dat het verlagen van ontsteking het risico op hart- en vaatziekten doet afnemen.<sup>1,2</sup> Recentelijk hebben verschillende vormen van vasten, zoals tijdsgebonden eten, ook wel 'time-restricted eating', veel populariteit vergaard. Vasten is de overkoepelende term voor verschillende leefstijlinterventies waarbij gedurende relatief langere perioden dan gebruikelijk wordt gevast. Er zijn varianten van vasten waarbij 24 tot 48 uur niet wordt gegeten, maar bij de populairste variant, tijdsgebonden eten, wordt het vasten beperkt tussen de 12 tot 16 uur.<sup>3</sup> Meerdere studies bij mens en dier hebben aangetoond dat vasten het risico op overgewicht, diabetes, hart- en vaatziekten, kanker en alzheimer kan verlagen.<sup>4</sup> Zo heeft tijdsgebonden eten een gunstig effect op een aantal risicofactoren voor deze ziekten, zoals bloeddruk, HDL- en LDL-concentraties, glucose- en insulinespiegels, en insulineresistentie.<sup>5</sup> In eerder onderzoek met 10 gezonde vrijwilligers namen wij waar dat tijdsgebonden eten de metabole flexibiliteit verbetert en vetverbranding verhoogt.<sup>6</sup> Anderen hebben aangetoond dat 19 uur vasten een ontstekingsremmend effect heeft op ontstekingswaarden en cellen in het bloed, en dat onder andere een ontregeld circadiaans ritme bij mensen met obesitas kan worden hersteld door te vasten.<sup>7,8</sup> Hoewel bekend is dat tijdsgebonden eten voorkomt dat bloedsuikerwaarden te snel stijgen na de maaltijd, is onbekend wat de impact is op de ontstekingsreactie na een maaltijd, de postprandiale inflammatie, die geassocieerd wordt met slagaderverkalking.<sup>9</sup> Wel is

bekend dat metabole en endocriene factoren, zoals voedingsstoffen, darmflora en galzouten, hierin een belangrijke rol spelen.<sup>10</sup> De excretie van galzouten is significant verlaagd bij mensen met hart- en vaatziekten. Dit wordt verklaard door een verlaagde activiteit van het enzym C4, dat verantwoordelijk is voor de omzetting van cholesterol naar galzouten. Dit signaleert vervolgens weer naar verschillende immuuncellen.<sup>11</sup> Om deze reden is het relevant om ook de invloed van tijdsgebonden eten op galzouten beter te begrijpen.

Om de onderliggende processen die bijdragen aan de gezondheidsvoordelen van tijdsgebonden eten beter te begrijpen, is het belangrijk om de moleculaire mechanismen te bestuderen. Die kennis kan bijdragen aan het verder ontwikkelen van gepersonaliseerde leefstijladviezen en identificatie van nieuwe ontstekingsremmende mechanismen. De opgedane bevindingen van deze studie zullen bijdragen aan de kennis over hoe verandering in voeding impact heeft op de immuniteit, en daarmee bijdragen aan betere preventie en behandeling van hart- en vaatziekten.

### INTERVENTIE

De TIGER-studie ('Promoting immune health by time-restricted eating') duurt in totaal acht weken (zie *Figuur 1*). Tijdens het geschiktheidsonderzoek worden gewicht, lengte, bloeddruk, heupomtrek en energieverbruik gemeten. Tevens wordt bloedonderzoek verricht. Geïnccludeerde vrijwilligers worden onderworpen aan twee interventieperioden van twee weken: de interventieperiode waarbij de vrijwilligers één keer per dag een maaltijd nuttigen (het tijdsgebonden dieet) en de interventieperiode waarbij de vrijwilligers drie keer per dag een maaltijd nuttigen (het controledieet). Een diëtiste begeleidt de vrijwilligers en stelt een persoonlijk (iso-calorisch) voedingsplan op bij aanvang van elke interventie. Zowel gedurende de vastenperiode als de controledieetperiode wordt naleving van het dieet bijgehouden door continue glucosemetingen met behulp van de Freestyle Libre®. Tevens houden vrijwilligers een eetdagboek bij. Tussen beide interventieperioden is een 'uitwas'-periode van vier weken, die tevens corrigeert voor de menstruatiecycclus van ovulerende vrijwilligers.



FIGUUR 1. Opzet TIGER-studie. Gemaakt met BioRender.com

Loting bepaalt aan welke interventieperiode de vrijwilligers als eerste zullen worden onderworpen. Voor en na elke interventieperiode wordt bloed afgenomen van nuchtere vrijwilligers voor algemeen bloedonderzoek en bepalingen aan de samenstelling en het functioneren van het immuunsysteem. Op de laatste dag van elke interventieperiode wordt ontlasting verzameld om het effect van tijdsgebonden eten op de darmflora te meten. Op de laatste dag vindt tevens een maaltijdtest plaats om het effect van tijdsgebonden eten op acute postprandiale reacties te meten. Ten slotte krijgen vrijwilligers een vezelrijke lunch geserveerd om de invloed van de interventie op eetlust en fermentatie te onderzoeken.

## IN- EN EXCLUSIECRITERIA

Vrijwilligers aan dit onderzoek zijn van Europese afkomst, tussen 21 en 65 jaar, vrouw of man, en worden onderverdeeld in twee groepen:

### GROEP 1: MENSEN MET METABOOL SYNDROOM

Vrijwilligers hebben een 'body mass index' tussen 30-43 kg/m<sup>2</sup> en een maat voor insulineresistentie, de zogeheten HOMA-IR, van minimaal 2,5. Vrijwilligers voldoen aan minimaal drie van de vijf criteria voor metabool syndroom: nuchter bloedglucose  $\geq 6,1$  mmol/l, afwijkende triglyceriden ( $\geq 1,7$  mmol/l), heupomtrek  $>102$  cm, HDL-cholesterol  $<1,04$  mmol/l en hypertensie ( $\geq 130/85$  mmHg).<sup>12</sup>

### GROEP 2: GEZONDE MENSEN

Vrijwilligers hebben een 'body mass index' tussen 18-25 kg/m<sup>2</sup>, een HOMA-IR-index van maximaal 2,0 en een heupomtrek tussen 79 en 94 cm.

lemand komt niet in aanmerking wanneer sprake is van a) meer dan 10% gewichtsverlies in de afgelopen drie maanden, b) medicatiegebruik, c) overmatig alcoholgebruik, d) gebrek aan motivatie, e) een eetstoornis, f) zwangerschap of onregelmatige menstruatiecyclus, g) werken in nachtdienst.

## UITKOMSTMATEN

Primair wordt gekeken naar het effect van twee weken tijdsgebonden eten op de samenstelling en het functioneren van het immuunsysteem op cel- en moleculair niveau. Secundair wordt de impact van vasten op acute postprandiale reacties gemeten, zowel metabool als immunologisch. Bepalingen worden gedaan van lichaamsgewicht, energieverbruik in rust, insulinegevoeligheid, glucose, eetlust en galzoutenreacties. Metingen van het immuunsysteem focussen met name op het aangeboren immuunsysteem en omvatten samenstelling van de immuuncelpopulaties, monocytactivatie, inflammatoire reacties ex vivo van volbloed op verschillende stimuli, genexpressieprofielen en metabole assays. Ten slotte wordt darmbacteriecompositie in ontlasting gemeten gezien de impact op zowel het immuunsysteem als de metabole conditie. Darmbacteriecompositie wordt gemeten aan de hand van 16s 'sequencing', waarbij de taxonomie van de darmbacteriën in kaart worden gebracht en door het meten van de darmbacteriefermentatie via gassen die bij het fermentatieproces vrijkomen, zoals methaan, waterstofsulfide en waterstof in de adem van vrijwilligers.

## ANALYSE

Uitkomstmaten worden geanalyseerd passend bij de verrichte onderzoeken en vergeleken met referentiewaarden. De uitkomstmaten voor de verschillende groepen worden onder

andere vergeleken met variatieanalyse (ANOVA) met Bonferroni post-hoc ter correctie voor herhaaldelijke toetsen. Waar nodig wordt gecorrigeerd voor 'confounders'.

### CONCLUSIE

Deze studie onderzoekt het effect van tijdsgebonden eten op het immuunsysteem, de metabole conditie en het microbioom van vrijwilligers met metabool syndroom (zoals overgewicht) en gezonde vrijwilligers, met als doel om te bepalen of tijdsgebonden eten een nuttig leefstijladvies is om het risico op hart- en vaatziekten te verlagen.



**Daily Calorie Restriction**

kcal

**VAN DE UITGEVER:**

Quick Take videoTime-Restricted Eating for Weight Loss | NEJM, artikel door D. Liu, et al., april 2022



### REFERENTIES

1. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31.
2. Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2497-505.
3. Varady KA, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Gabel K. Clinical application of intermittent fasting for weight loss: progress and future directions. *Nat Rev Endocrinol* 2022;18:309-21.
4. De Cabo R, Mattson MP. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *N Engl J Med* 2019;381:2541-51.
5. Moro T, Tinsley G, Bianco A, et al. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. *J Transl Med* 2016;14:290.
6. Meessen EC, Andresen H, Van Barneveld T, et al. Differential effects of one meal per day in the evening on metabolic health and physical performance in lean individuals. *Front Physiol* 2022;12:2495.
7. Jordan S, Tung N, Casanova-Acebes M, et al. Dietary intake regulates the circulating inflammatory monocyte pool. *Cell* 2019;178:1102-14.
8. Jamshed H, Beyl RA, Della Manna DL, et al. Early time-restricted feeding improves 24-hour glucose levels and affects markers of the circadian clock, aging, and autophagy in humans. *Nutrients* 2019;11:1234.
9. Teong XT, Liu K, Vincent AD, et al. Intermittent fasting plus early time-restricted eating versus calorie restriction and standard care in adults at risk of type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Nat Med* 2023;29:963-72.
10. Meessen EC, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M, et al. Human postprandial nutrient metabolism and low-grade inflammation: a narrative review. *Nutrients* 2019;11:3000.
11. Fiorucci S, Biagioli M, Zampella A, et al. Bile acids activated receptors regulate innate immunity. *Front Immunol* 2018;9:1853.
12. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, et al. The metabolic syndrome. *Lancet* 2010;375:181-3.