**OZ.II**

Onderzoekers:
Rianne Muhlenbaumer

Eveline Kruse

Zorginhoudelijk begeleider
Dr. L. Haverkort

Begeleider/examinator:
J.R. Pijpers

Opleiding: Master HGZO, Vrije Universiteit Amsterdam

11 Maart 2019

Plan van aanpak

# Inhoudsopgave

[Inhoudsopgave 1](#_Toc3136672)

[Relevantie 2](#_Toc3136673)

[Onderzoeksvraag 4](#_Toc3136674)

[Onderzoeksdesign 6](#_Toc3136675)

[Onderzoekspopulatie 9](#_Toc3136676)

[Statistische toets 10](#_Toc3136677)

[Middelen en kosten 11](#_Toc3136678)

[Overzicht deadlines 12](#_Toc3136679)

[Afspraken 14](#_Toc3136680)

[Literatuurlijst 16](#_Toc3136683)

[Bijlagen 18](#_Toc3136684)

[Bijlage 1. Concept Informatiebrief deelnemers 19](#_Toc3136685)

[Bijlage 2. Concept Informed consent 21](#_Toc3136686)

# Relevantie

Het aantal Nederlanders met overgewicht is sinds 1990 van 35,1% gestegen tot bijna de helft van alle volwassenen (48,8%) in 2017. Het percentage Nederlanders met obesitas (oftewel ernstig overgewicht) is in dezelfde periode zelfs verdubbeld van 6,2% tot 13,9% (Gezondheidsmonitor, 2018). Overgewicht kan gepaard gaan met een tal van ziekten, waaronder diabetes mellitus type-2, hart –en vaatziekten en enkele soorten kanker zoals baarmoeder, -darm, -colon en nierkanker (Calle & Kaaks, 2004). Tevens wordt overgewicht geassocieerd met aandoeningen aan het bewegingsstelsel (zoals artrose) en ademhalingswegen (zoals apneu) en kan leiden tot depressie en angststoornissen (Kemper Brug, Mathus, Seidell, Stasse-Wolthuis & Trijsburg 2003). Daarnaast kan overgewicht grote gevolgen hebben op maatschappelijk en economisch gebied. Denk hierbij aan oplopende maatschappelijke kosten als gevolg van arbeidsongeschiktheid en ziekteverzuim en verhoogde kosten in de gezondheidszorg als gevolg van een verhoogde zorgbehoefte (Narbro, Jonsson, Larsson, Waaler, Wedel, & Sjöström, 1996; Neovius, Rehnberg, Rasmussen & Neovius, 2012).

Interventies ter bestrijding of preventie van overgewicht en obesitas vereisen inzicht in de determinanten, de oorzaken en risicofactoren van overgewicht. De onderliggende oorzaak van gewichtsstijging, en dus van overgewicht en uiteindelijk obesitas, is duidelijk: een positieve energiebalans. Wanneer iemand meer energie inneemt dan dat er daadwerkelijk verbruikt wordt zal het lichaamsgewicht toenemen. De energie-inname vindt plaats middels de voeding. Het energiegebruik is de optelsom van het rustmetabolisme, het thermo genetisch effect van de voeding en de lichamelijke activiteit. Overgewicht lijkt dus grotendeels een gevolg van gedrag en hoeveel en wat we eten (Brug & Visscher, 2004). Echter blijkt tevens uit literatuur dat 50-80% van de variatie in lichaamsgewicht genetisch bepaald zou kunnen zijn (Allisson, Pietrobelli, Faith, Fontaine, Gropp, & Fernández, 2003) waardoor bepaalde interventies ter bestrijding van overgewicht minder effect zouden kunnen hebben. Eén van deze (genetische) oorzaken van overgewicht berust wellicht op de mate van enzymactiviteit van het enzym alfa-amylase uit het speeksel (Rukh, Ericson, Andersson-Assarsson, Orho-melander, & Sonestedt Ericson, U., Andersson-Assarsson Ericson, Andersson-Assarsson, 2017; Bonnefond, Decaume en Yengo Canouil, Castelain, Roger, Allegaert et al., 2017).

Onze voeding bestaat veelal uit disachariden sacharose (suiker), maltose (moutsuiker) en lactose (melksuiker) en de polysachariden amylose (zetmeel) en glycogeen. Om di- en polysachariden te kunnen gebruiken voor het lichaam, dienen deze eerst te worden afgebroken tot monosachariden. De vertering van de polysachariden amylose en glycogeen start in de mond met het, door de speekselklieren geproduceerde, enzym alfa-amylase (a-amylase AMY1, zie Figuur 1). Het a-amylase splitst een gedeelte van het aanwezige amylose in de monosacharide glucose en disacharide maltose. Nadat de voedselbrij is doorgeslikt wordt het a-amylase vervolgens, als gevolg van de lage pH-waarde van het maagsap, gedeactiveerd in de maag. De vertering van amylose en glycogeen stopt dan tijdelijk. Vervolgens wordt de voedselbrij getransporteerd van de maag richting het duodenum waar de vertering van amylose en glycogeen wordt hervat. De lage pH-waarde wordt gebufferd en vanuit het duodenum wordt, onder invloed van secretine, de pancreas gestimuleerd tot de productie van alfa-amylase (AMY2). De polysachariden amylose en glycogeen worden in de dunne darm verder omgezet tot maltose wat vervolgens, onder invloed van het enzym maltase, in zijn geheel wordt omgezet tot glucose. De glucose wordt via de poortader getransporteerd naar de lever waarna het wordt opgenomen in het bloed en naar de lichaamscellen wordt gebracht. Daar wordt glucose verbrandt waarbij energie vrijkomt. Een teveel aan glucose wordt in de vorm van glycogeen opgeslagen in de lever en in de spieren. Glycogeen vormt een reservevoorraad waaruit glucose kan worden vrijgemaakt als het glucosegehalte in het bloed onder een bepaalde drempelwaarde daalt. Als de glycogeenvoorraad gevuld is, wordt een overmaat aan glucose omgezet in vet en opgeslagen in het subcutaan en viscerale vetweefsel (Stegeman, 2013). Overmatige opslag van dit viscerale en subcutane vetweefsel draagt daarnaast bij aan de toename van het lichaamsgewicht en kan daarom een risico vormen van het ontstaan van overgewicht.

**

*Figuur 1. Schematische tekening a-amylase uit het speeksel*

Uit verschillende onderzoeken blijkt namelijk dat mensen met een zetmeelrijk dieet en een lage enzymactiviteit van a-amylase, een lagere Body Mass Index (BMI) hebben. Deze lage enzymactiviteit zorgt er enerzijds voor dat een grote hoeveelheid onverteerd zetmeel (zogeheten ‘resistant starch’) via de feces het lichaam weer verlaat. ‘Resistant starch’ is een polysacharide dat bestaat uit moeilijk verteerbaar zetmeel (zoals in onrijpe banaan) of zetmeel dat door de celwanden van planten ingesloten is en daardoor moeilijk toegankelijk voor de spijsverteringsenzymen. Denk hierbij aan bijvoorbeeld het zetmeel in linzen, zaden en volkorenproducten. Het gevolg hiervan is dat anderzijds de glucose minder goed wordt geresorbeerd en er dus minder energie vrij komt (Rukh Ericson, U., Andersson-Assarsson Ericson, Andersson-Assarssonet al., 2017; Bonnefond et al., 2017). Een hogere enzymactiviteit van het a-amylase zal daarentegen zorgen voor hogere afbraak van zetmeel, een verhoogde absorptie van gesplitst zetmeel en daarmee een verhoogde energie inname tot gevolg hebben. Een hoge enzymactiviteit van a-amylase kan, in combinatie met een zetmeelrijk dieet en een inactieve leefstijl, leiden tot een hogere BMI-score en kan daarom dus wellicht een oorzaak zijn voor het ontstaan van overgewicht.

De enzymatische activiteit van a-amylase in het speeksel varieert per persoon, waarmee ook de mate waarin het zetmeel verteerd wordt varieert. Er zijn mensen met een lage amylaseactiviteit (40 U/ml) en mensen met een hoge amylaseactiviteit (1325 U/ml) in het speeksel (Ferry et al. 2006). Dit wordt met name bepaald door het aantal gen kopieën van het a-amylase-gen (Perry, Dominy, Claw et al. 2007). Een gen kopie is een vorm van mutatie waarbij bepaalde stukken DNA op een chromosoom te weinig (deletie) of juist teveel (duplicatie) aanwezig zijn. Variaties in het aantal gen kopieën spelen een belangrijke rol in de genetische variatie tussen individuen. In landen waarin men bijvoorbeeld een zetmeelrijk dieet hanteert, hebben de meeste mensen vijf tot acht kopieën. Dit in tegenstelling tot inwoners van gebieden met een lage zetmeelconsumptie waarbij men gemiddeld vier tot vijf kopieën bezit (Perry et al., 2007). De snelheid waarmee zetmeel in de mond wordt afgebroken is dus genetisch bepaald.

Zoals eerder benoemd blijkt dat de mate van enzymactiviteit van a-amylase in het speeksel samenhangt met de hoogte van de BMI-score. De BMI is een diagnostisch instrument waarmee men op een niet-invasieve, goedkope wijze een indicatie gegeven kan worden of er sprake is van over -of ondergewicht. Echter wordt er bij de berekening van de BMI geen rekening gehouden met de lichaamsbouw van een persoon. De mate van vetmassa wordt niet bepaald, terwijl juist deze maat zo belangrijk is voor het ontstaan van overgewicht. Kyle et al. (2004a) concludeert eveneens dat de BMI alleen ook onvoldoende informatie kan geven over de samenstelling van het lichaam. Zij beveelt dan ook aan om als aanvulling op de BMI, een Bio-impedantiemeting te gebruiken (Kyle, Schutz, Dupertuis & Pichard 2004a). Een Bio-impedantiemeter is een niet-invasieve techniek waarbij de lichaamssamenstelling in kaart wordt gebracht door middel van een laag elektrisch signaal. Dit stroomsignaal wordt via 4 elektroden die in contact staan met de huid door het lichaam gezonden. Het stroomsignaal gaat door de benen, de maag en terug via de benen en de weerstand die het stroomsignaal in het lichaam ondervindt wordt de impedantie genoemd. Het aanwezige vocht in het lichaam werkt als geleider voor dit stroomsignaal. De impedantie is laag in vetvrije massa waar relatief gezien veel intracellulair en extracellulair vocht is opgeslagen evenals een grote hoeveelheid elektrolyten. De geleiding van het stroomsignaal is hierdoor dus relatief hoog. Vetmassa daarentegen is slecht gehydrateerd en zorgt dus voor meer weerstand (impedantie).
Zoals eerder genoemd speelt de hoeveelheid subcutaan en visceraal vetweefsel een belangrijke rol in het ontstaan van overgewicht. Ness-Abramof en Apovian (2008) stellen in hun onderzoek dat de buikomtrek correleert met subcutaan en visceraal vet en relevante informatie kan verschaffen over de lichaamssamenstelling van mensen. Om deze reden zullen wij zowel de BMI, bio-impedantiemeter en de buikomtrek gebruiken voor het beschrijven van de lichaamssamenstelling van een persoon.

Door inzicht te krijgen in de lichaamssamenstelling van een persoon (en dan met name de mate van vetmassa) en daarnaast de mate van activiteit van a-amylase in het speeksel vast te stellen, kunnen we wellicht antwoord geven op de vraag waarom bepaalde personen een groter risico hebben op het verkrijgen van overgewicht. Hieruit rees binnen het onderzoeksteam de vraag: ‘Is er een verband tussen de mate van activiteit van het a-amylase in het speeksel en de vetmassa van de mens?’

# Onderzoeksvraag

P + I = Lichaamssamenstelling van gezonde mannen en vrouwen tussen 18-67 jaar

C = x

O = mate van activiteit van a-amylase in het speeksel

De **onderzoeksvraag** luidt:

*Is er een verband tussen de mate van activiteit van a-amylase in het speeksel en de lichaamssamenstelling van gezonde mannen en vrouwen tussen 18-67 jaar?*

In dit onderzoek worden metingen afgenomen bij volwassen mannen en vrouwen in de leeftijd tussen 18 en 67 jaar. De lichaamssamenstelling verandert in de groei naar volwassenheid en daarna, naarmate de leeftijd toeneemt. Tussen het 18e en het 75e levensjaar is de lichaamssamenstelling relatief stabiel. Vanaf de leeftijd 75 jaar, is een verandering in lichaamssamenstelling duidelijk zichtbaar in meetresultaten (Kyle et al., 2008 a). Echter, omdat de proefpersonen studenten en medewerkers van de Hogeschool Utrecht zijn, is de verwachting dat er geen van boven de 67 jaar (gezien de pensioenleeftijd in Nederland) zullen deelnemen aan het onderzoek.

**Operationalisering begrippen:**

***A-amylase***: Alfa-amylase is een spijsverteringsenzym in humaan speeksel. Dit enzym is een van de hoofdeiwitten van het speeksel en is bij de mens gelokaliseerd op chromosoom 1 (AMY1) (Nieuw Amerongen et al. 2008).

***A-amylase activiteit***: a-amylase activiteit in het speeksel aangeduid in units per liter (U/l) (Rohleder en Nater, 2009)

***Lichaamssamenstelling:*** De lichaamssamenstelling is een berekening van de samenstelling van het lichaam van de mens in twee componenten, vetmassa en vetvrije massa. De lichaamssamenstelling geeft belangrijke informatie over de voedingstoestand van de mens. De lichaamssamenstelling kan onder andere berekend worden met behulp van de Body Mass Index en Multi-frequency Bio-Impedance Analysis. (Franssen, F., Rutten, E., Groenen, M., Vanfleteren, L., Wouters, E., Spruit, M., 2014)

***Vetmassa:*** Er is geen standaard afkappunt voor een gezond lichaamsvetpercentage (body fat, BF). De WHO heeft in 1995 een afkapwaarde voorgesteld van een percentage van hoger dan 25% vetmassa bij mannen en hoger dan 35% vetmassa bij vrouwen. (WHO, 1995) Deze afkapwaarden worden sindsdien als standaard aangehouden voor de definiëring van obesitas in termen van vetmassa. In dit onderzoek wordt daarbij aangesloten. In dit onderzoek worden de mannen en vrouwen in de volgende categorieën ingedeeld: Normale vetmassa: mannen lager dan 25%, vrouwen lager dan 35% en hoge vetmassa: mannen hoger dan 25%, vrouwen hoger dan 35%.

***Vetvrije massa:*** Alle massa in het lichaam dat geen vetmassa is. Daaronder valt onder andere: botmassa, extracellulair water, intracellulair water en visceraal proteïne. (Kyle et al. 2004 a, Kyle et al. 2004 b). In dit onderzoek worden de mannen en vrouwen in de volgende categorieën ingedeeld: Normale vetvrije massa: tussen de 16,7 en de 19,8 kg/m2 bij mannen en tussen de 14,6 en 16,8 kg/m2 bij vrouwen. Hoge vetvrije massa: meer dan 19,8 kg/m2 bij mannen en meer dan 16,8 kg/m2 bij vrouwen. Lage vetvrije massa: lager dan 16,7 kg/m2 bij mannen en lager dan 14,6 kg/m2 bij vrouwen.

***Multi-frequency Bio-Impedance Analysis*** ***(BIA)***: Een meting van de lichaamssamenstelling waarbij de vetmassa en de vetvrije massa in % wordt bepaald door het meten van de mate van de weerstand van de weefsels in het lichaam na het toedienen van wisselstroom (Bernadier, Dwyer & Feldman, 2007). In het onderzoeksvoorstel wordt nog bepaald welke berekening gebruikt gaat worden voor de interpretatie van de BIA.

***Buikomtrek:*** De buikomtrek meet het aantal centimeters van de omtrek van de buik van een staand persoon tussen de laagste rib en de bekkenrand, rond de navel. De buikomtrek geeft informatie over de hoeveelheid visceraal vet bij mensen en obesitas kan ermee gediagnosticeerd worden (Ness‐Abramof & Apovian, 2008). Aanbevolen afkapwaarden voor obesitas is een buikomtrek van hoger dan 102 cm (>40 inches) bij mannen en hoger dan 88 cm bij vrouwen (Lean, Han & Morrison, 1995)

***Body Mass Index (BMI):*** Een meetinstrument dat een indicatie geeft over de lichaamssamenstelling van gezonde mannen en vrouwen. De waarde BMI is het gewicht van een persoon in kilogram gedeeld door het kwadraat van zijn lengte in meters. De hoogte van BMI is door de WHO ingedeeld in de categorieën ondergewicht, overgewicht en obesitas. De grenswaarden voor onder- en overgewicht in dit onderzoek worden aangehouden naar advies van de World Health Organisation in tabel 1 (WHO, 2015). In dit onderzoek worden de mannen en vrouwen in de volgende categorieën ingedeeld: Laag: mannen en vrouwen met een BMI lager dan 18.5 kg/m2, Normaal: mannen en vrouwen met een BMI tussen 18.5-24.9 kg/m2, Hoog 25-29,9 kg/m2, Obesitas hoger dan 29.9 kg/m2.

|  |  |
| --- | --- |
| **Categorie** | **Grenswaarden BMI(kg/m2)** |
| **Ondergewicht** | **<18,5** |
| Ernstig ondergewicht | <16,0 |
| Gemiddeld ondergewicht | 16,0 - 16,99 |
| Matig ondergewicht | 17,0 - 18,49 |
| **Gezond gewicht** | **18,50 - 24,99** |
| **Overgewicht** | **≥25,0** |
| Matig overgewicht | 25,0 - 29,99 |
| Ernstig overgewicht**(obesitas**) | **≥30,0** |
| Niveau 1 | 30,0 - 34,9 |
| Niveau 2 | 35,0 - 39,9 |
| Niveau 3 | ≥40,0 |

*Tabel 1. Internationale categorieën in lichaamsgewicht voor volwassenen naar BMI (WHO, 2019)*

# Onderzoeksdesign

Het onderzoeksdesign van deze studie is cross-sectioneel, gezien alle gegevens van per proefpersoon op één meetmoment verzameld worden. Daarnaast heeft dit onderzoek een kwantitatieve opzet. In figuur 1 wordt op schematische wijze het onderzoeksdesign weergegeven.

Binnen (…) weken

Analyse amylase in speeksel

Metingen lichaams-samenstelling

Direct

Afnemen speeksel-monster

*Figuur 1. Schematische weergave van het onderzoek*

Het verzamelen en analyseren van gegevens zal plaatsvinden op de Hogeschool Utrecht binnen lectoraat Innovaties in de Preventieve Zorg in samenwerking met Institute of Life Science Utrecht.

Bij alle proefpersonen wordt een speekselmonster afgenomen (een specifiek protocol met voorbereidingen volgt in het onderzoeksvoorstel). Hierbij staan proefpersonen eenmalig een speekselmonster af. De proefpersoon dient te spugen in een steriel plastic buisje waarna deze direct op ijs wordt bewaard ten behoeve van de houdbaarheid van het speeksel (het volledige protocol voor de afname van een speekselmonster is in ontwikkeling en zal in het onderzoeksvoorstel opgenomen worden). Het speeksel wordt binnen korte tijd geanalyseerd door laboranten van het Institute of Life Science Utrecht waarbij de mate van amylase wordt bepaald (de tijdsspanne zal volgen in het onderzoeksvoorstel). Naast de afname van het speekselmonster zullen de onderzoekers direct onderstaande metingen uitgevoerd worden bij de proefpersonen. De gegevens worden genoteerd in SPSS.

* Lengte in cm
* Gewicht in kg
* BMI berekening
* Buikomtrek in cm
* Vetmassa en vetvrije massa in kg en percentage (m.b.v. impedantiemeter)
* Afname van een vragenlijst
	+ Geslacht
	+ Leeftijd
	+ Etnische achtergrond

Omvang van het onderzoek:
Naar schatting zullen er 100 proefpersonen deelnemen aan het onderzoek. Een minimaal aantal van 60 proefpersonen wordt aangehouden, omdat deze norm vanuit de Vrije Universiteit gesteld wordt.

Toestemming Medisch Ethische Toetsings Commissie:
Voor het onderzoek hoeft geen toestemming gevraagd worden aan een Medisch Ethische Toetsings Commissie gezien er geen medisch-wetenschappelijk onderzoek uitgevoerd wordt en proefpersonen geen verandering van gedragswijze wordt opgelegd. Elke proefpersoon wordt gevraagd een Informed Consent in te vullen en te ondertekenen.

Verantwoording van afname metingen:
De beantwoording van de onderzoeksvraag behoeft uitgebreide informatie over de lichaamssamenstelling van proefpersonen. Met drie verschillende methoden wordt de lichaamssamenstelling berekend: een berekening van het BMI, de buikomtrek in centimeters en de vetmassa en vetvrije massa met behulp van een impedantiemeter. Aanvullende gegevens die nodig zijn voor de berekening van het BMI zijn de lengte in centimeters, het gewicht in kilogram en het geslacht. Voor de berekening van de vet -en vetvrije massa met behulp van de impedantiemetingen is naast bovenstaande gegevens tevens de leeftijd van belang.
De etnische achtergrond van de proefpersonen wordt door middel van een vragenlijst uitgevraagd. Dit omdat uit het onderzoek van Rukh et al. (2017) en Bonnefond et al. (2017) is gebleken dat er een verschil bestaat in de mate van a-amylaseactiviteit in het speeksel tussen verschillende etnische achtergronden.

# Onderzoekspopulatie

De doelgroep voor dit onderzoek zijn gezonde volwassenen in de leeftijdscategorie 18-67 jaar. Deze onderzoekspopulatie wordt random geselecteerd binnen de studenten en medewerkers populatie van de Hogeschool Utrecht. De proefpersonen kunnen vrijwillig deelnemen aan het onderzoek na het ondertekenen van een bereidheidsverklaring voor deelname (zie bijlage 2). Potentiele proefpersonen krijgen een informatiebrief waarin uitleg over het onderzoek gegeven wordt. De informatiebrief bevat informatie over welke personen deel kunnen nemen aan het onderzoek (exclusiecriteria). Proefpersonen beantwoorden de vraag “Voldoet u aan de kenmerken voor deelname?”. Wanneer deze vraag positief beantwoord is, zal de proefpersoon geïncludeerd worden in het onderzoek.

#### Inclusiecriteria

* Mannen en vrouwen
* Leeftijd van 18 tot 67 jaar oud

#### Exclusiecriteria\*

Personen met:

* Slecht gereguleerde diabetes type-1 en type-2
* Alcoholisme
* Boulimia- en anorexia nervosa
* Chronische buikklachten
* Syndroom van Sjögren
* Bestralingen in hoofd –en halsgebied < 6 maand geleden
* Primaire longtumoren
* Sialoadenose
* Een elektrisch implantaat of pacemaker
* Nierinsufficiëntie
* Medicatie met als bijwerking droge mond
* Die zwanger zijn
* Personen die een dieet volgen

Beïnvloeding van a-amylase in het speeksel:
De totstandkoming van de volgende exclusie criteria is bepaald door factoren die van invloed zijn op de aanmaak van amylase in het speeksel: syndroom van Sjögren, bestralingen in hoofd –en halsgebied, personen met sialoadenose, chronische buikklachten, alcoholisme, longtumoren, boulimia- en anorexia nervosa, slecht gereguleerde diabetes type-1 en type-2 (Nieuw Amerongen et al. 2008) en nierinsufficiëntie (Keogh, McGeeney, Drury, Counihan & O'Donnell, 1978). Het A-amylase in het speeksel bij proefpersonen met bovenstaande kenmerken kan beduidend hoger of lager uitvallen waardoor de interpretatie van het verband tussen de lichaamssamenstelling en het amylase in het speeksel onbetrouwbaar is.

Invloed op Bio-impedantie analyse
Personen met een elektrisch implantaat of pacemaker worden uitgesloten in dit onderzoek, omdat fabrikanten van Implanteerbare Cardioverter Defibrilators en Pacemakers adviseren BIA te mijden. Hoewel dit advies niet met wetenschappelijk bewijs onderbouwd kan worden, houdt men in dit onderzoek het advies van fabrikanten aan (Buch, Bradfield, Larson & Horwich, 2012). De metingresultaten van de BIA worden beïnvloed door een tijdelijke veranderde lichaamssamenstelling, wat een incorrecte dataset oplevert.

\* Een specificering van definities van de exclusiecriteria volgt in het onderzoeksvoorstel.

# Statistische toets

Voor de data-analyse wordt gebruik gemaakt van het programma SPSS Statistics 24. Voor het vergelijken van uitkomsten van de speekseltesten en de lichaamsmetingen zal gebruik worden gemaakt van verschillende toetsen. Onderstaande tabel geeft een overzicht van de te gebruiken toetsen.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Afhankelijke variabele | Onafhankelijke variabele | Soort toets #1 | Soort toets #2 |
| BMI (kg/m²) | Mate van activiteit van a-amylase in speeksel | Pearsons ‘r  | Regressie-analyse + ROC-curve |
| Vetmassa (kg/m²) | Mate van activiteit van a-amylase in speeksel | Pearsons ‘r  | Regressie-analyse + ROC-curve |
| Geslacht  | Mate van activiteit van a-amylase in speeksel | Pearsons ‘r  |  |
| Etnische achtergrond | Mate van activiteit van a-amylase in speeksel | Pearsons ‘r  |  |
| Gewicht (kg) | Mate van activiteit van a-amylase in speeksel | Pearsons ‘r  |  |
| Lengte (cm) | Mate van activiteit van a-amylase in speeksel | Pearsons ‘r  |  |
| Buikomtrek (cm) | Mate van activiteit van a-amylase in speeksel | Pearsons ‘r  |  |

*Tabel 2. Overzicht afhankelijke –en onafhankelijke variabelen*

De uitkomstmaat van de afhankelijke variabelen BMI, vetmassa, gewicht, lengte en buikomtrek wordt op rationiveau gemeten. De uitkomstmaat van geslacht en etnische achtergrond wordt op nominaal niveau gemeten. De uitkomstmaat van de onafhankelijke variabele wordt op rationiveau gemeten.

# Middelen en kosten

Aan het onderzoeksproject zitten een aantal kosten verbonden. Deze worden in zijn geheel vergoed door het lectoraat Innovaties in de Preventieve Zorg van de Hogeschool Utrecht.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Benodigd materiaal + hoeveelheid | Kostenschatting | Toelichting kostenpost |
| Elektrodes (200x) | 200 euro | Hogeschool Utrecht |
| Bio impedantie apparaat (3x) | 0 euro | In bruikleen van de Hogeschool van Amsterdam |
| Speekseltesten | 0 euro | Institute for Life Sciences & Chemistry (HU) |
| Handknijp meter (2x) | 0 euro | In bruikleen van de Hogeschool van Amsterdam |
| Weegschaal (2x) | 0 euro | Aanwezig op de Hogeschool Utrecht |
| Meetlat (2x) | 0 euro | Aanwezig op de Hogeschool Utrecht |
| Bedden (4x) | 0 euro | Aanwezig op de Hogeschool Utrecht |
| Personeel | n.v.t. | n.v.t. |

# Overzicht deadlines

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Onderwerp | Deadline | Opmerkingen |
| Peerassessment plan van aanpak | 04-02-2019 | Peerassessment door studenten |
| Peerassessment plan van aanpak | 25-02-2019 | Peerassessment door docent |
| Plan van aanpak inleveren | 11-03-2019 | Inleveren bij docent |
| Peerassessment onderzoeksvoorstel | 03-06-2019 | Peerassessment door docent |
| Peerassessment onderzoeksvoorstel | 17-06-2019 | Peerassessment door studenten |
| Onderzoeksvoorstel inleveren | 01-07-2019 | Inleveren bij docent |
| Schrijven ‘Plan van aanpak’  | Dec ’18 – mrt ‘19 | Bestaande uit: * onderzoeksvraag
* globale opzet onderzoek
* afspraken

Ondersteunende bijeenkomsten over:* formuleren onderzoeksvraag
* onderbouwen onderzoeksvraag
* verschillende onderzoekdesigns
* opbouw inleiding en methode
* intervisie schrijven plan van aanpak
 |
| Schrijven onderzoeksvoorstel | Mrt ’19 – juli ‘19 | Ondersteunende bijeenkomsten over:* schrijven onderzoeksvoorstel
* intervisie schrijven onderzoeksvoorstel
* statistiek (SPSS practica)
* vragenlijsten
 |
| Data verzameling en data analyse | juli ’19 – okt ‘19 | Ondersteunende bijeenkomsten over:* statistiek (SPSS practica)
* intervisie over uitvoeren onderzoek
* consultatie algemeen begeleider
 |
| Schrijven onderzoeksrapport | Nov ’19 – dec ‘19 | Ondersteunende bijeenkomsten over:* opbouw resultaten en discussie
* intervisie schrijven rapport
* consultatie algemeen begeleider
* presentatie/verdediging onderzoek
 |
| Presentatie en verdediging onderzoek | Jan ‘20 |  |

# Deadlines t.b.v. beoordeling

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Beoordeling  | Deadline | Rol zorginhoudelijk begeleider |
| ‘Plan van aanpak’ | 11-03-2019 | O/V/G  |
| Presentatie onderzoeksvoorstel op onderzoeksinstituut | 17-06-2019 | Feedback en kritische vragen |
| Presentatie onderzoeksvoorstel op VU | 01-07-2019 | O/V/G  |
| Eindpresentatie en verdediging onderzoek op de VU | Jan 2020 | O/V/G  |
| Onderzoeksverslag | Jan 2020 | O/V/G  |

# Afspraken

### Procesafspraken

Het onderzoek zal plaatsvinden in en vallen onder de verantwoordelijkheid van de Hogeschool van Utrecht. De onderzoekers (Rianne en Eveline) worden begeleid door één begeleider van de Hogeschool Utrecht, Liesbeth Haverkort. Zij is werkzaam binnen het Lectoraat Innovaties in de Preventieve Zorg van de Hogeschool Utrecht en richt zich op de zorginhoudelijke kant van het onderzoek. Zij is gepromoveerd binnen het vakgebied ‘Voeding’. Vanuit de Vrije Universiteit is een tweede begeleider en tevens beoordelaar aangewezen, Rob Pijpers. Beide begeleiders zijn telefonisch, per mail en in persoon bereikbaar, waardoor het contact vlot en gemakkelijk verloopt.

Het onderzoek loopt van november 2018 tot januari 2020. De onderzoek partners hebben 300 studiebelastinguur per persoon tijd voor het onderzoek, verspreid over een periode van 12 maanden. De deadlines zijn vastgelegd in het hoofdstuk ‘overzicht deadlines’ van dit document. Tijdens de onderzoeksperiode zijn de onderzoekpartners sporadisch aanwezig op de Hogeschool van Utrecht. Wanneer de onderzoekpartners aanwezig zijn op de HU, wordt dit onderling kortgesloten via e-mail of in een van de onderstaand beschreven bijeenkomsten.

Eens per maand zal er een bijeenkomst plaatsvinden tussen de onderzoekpartners Eveline en Rianne en (indien nodig) met de inhoudelijk begeleider Liesbeth Haverkort. Tijdens deze bijeenkomst wordt het uitgevoerde werk geëvalueerd en worden er nieuwe afspraken gemaakt. Er wordt per bijeenkomst een notulen bijgehouden door Eveline of Rianne, welke vervolgens op de gezamenlijke Google Drive wordt geplaatst. Via e-mail hebben Rianne en Eveline minimaal 1 keer per 2 weken contact. Bij dringende vragen is telefonisch contact eveneens mogelijk. Liesbeth Haverkort wordt per e-mail op de hoogte gehouden van onze vorderingen.

Liesbeth Haverkort zal bij het schrijven van het onderzoeksvoorstel en het verzamelen van de data een actieve bijdrage leveren. Liesbeth zal mondeling en schriftelijk feedback leveren en een beoordeling toekennen aan het plan van aanpak, het onderzoeksvoorstel, de verdediging van het onderzoek, het onderzoeksrapport en eventuele tussenproducten. Rob Pijpers zal tevens mondeling en schriftelijke feedback leveren en een beoordeling toekennen aan bovenstaande producten.

Het onderzoek levert drie eindproducten op: een onderzoeksvoorstel, een verdediging van het onderzoek op de Hogeschool van Utrecht en een onderzoeksverslag. De presentatie van het onderzoeksvoorstel zal op de HU plaatsvinden in kalenderweek 24 van het jaar 2019. De HU heeft geen specifieke verwachtingen met betrekking tot publicatie van het onderzoeksverslag uitgesproken. Wanneer blijkt dat het onderzoek gepubliceerd zal worden, zal dit in na schriftelijke toestemming van de HU gebeuren.

### Overzicht afspraken

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Wat? | Datum | Wie? |
| Bijeenkomst 1 – sparren onderwerp | 01-11-2018 | Rianne, Eveline en Liesbeth |
| Bijeenkomst 2 – concretiseren onderwerp | 17-12-2018 | Rianne, Eveline, Liesbeth en Rob |
| Bijeenkomst 3 – onderzoeksvraag concretiseren | 11-01-2019 | Rianne, Eveline, Liesbeth |
| Maandelijkse meeting | Feb ’19 t/m okt’19 | Rianne, Eveline en Liesbeth |
| Zoeken literatuur | Nov ’18 t/m feb ‘19 | Rianne en Eveline |
| Plan van aanpak inleveren | 11-03-2019 | Rianne en Eveline |
| Onderzoeksvoorstel presenteren | Week 25 | Rianne en Eveline |
| Verzamelen speeksel en metingen uitvoeren | Mrt’19 t/m okt ‘19 | Rianne en Eveline (en Liesbeth) |
| Data analyse feedback | Mrt ’19 t/m okt ‘19 | Rianne en Eveline (en Liesbeth) |
| Schrijven onderzoeksrapport | Nov ’19 t/m dec ‘19 | Rianne en Eveline |
| Onderzoeksrapport feedback | Nov ’19 t/m dec ‘19 | Liesbeth + Rob |
| Beoordelen onderzoeksrapport | Dec ‘19 | Rob |
| Eindpresentatie en verdediging | Jan ’20  | Rianne en Eveline |

# Literatuurlijst

Allison, D., Pietrobelli, A., Faith, M., Fontaine, K., Gropp, E., & Fernández, J. (2003). Genetic influences on obesity. *New York: Elsevier*

Bernadier, C., Dwyer, J. en Feldman, E. (2007) Handbook of nutrition and food (second edition) *USA: CRC press*

Bonnefond, A., Yengo, L., Decaume, A., Canouil, M., Castelain, M., Roger, E., Allegaert, F., … Froguel, P. (2017). Relationship between salivary/pancreatic amylase and body mass index: a systems biology approach. *Biomedical Sciences Medicine. 15:37*

Bouman, L., Bernards, J. & Boddeke, H. (2008) Medische fysiologie. *Houten: Bohn Stafleu van Loghum*

Brug, J. & Visscher, T. (2004) Determinanten van overgewicht. *Bijblijven. July 2004, 20:353*

Buch, E., Bradfield, J., Larson, T. & Horwich, T. (2012), Effect of Bioimpedance Body Composition Analysis on Function of Implanted Cardiac Devices. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 35: 681-684

Calle, E. E., & Kaaks, R. (2004). Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. Nature Reviews Cancer, 4(8), 579

Cole T., Bellizzi M., Flegal K. & Dietz W. (2000) Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *Britisch Medical Journal.;320(7244):1240-3*

Ferry, A., Mitchell, J., Hort,J., Hill, S., Taylor, A., Lagarrigue, S., & Valles-Pamies, B. (2006). In-mouth amylase activity can reduse perception of saltiness in starch-thickened foods. *Journal of agricultural and Food Chemistry,* 54(23), 8869-73

Falchi M, Moustafa JS, Takousis P. (2014) Low copy number of the salivary amylase gene predisposes to obesity*. Nature Genetics. 2014;46(5):492–7*

Franssen F., Rutten E., Groenen M., Vanfleteren L., Wouters E. & Spruit M. (2014) New reference values for body composition by bioelectrical impedance analysis in the general population: Results from the UK biobank. *Journal of the American Medical Directors Association*, 15 (6)

Gezondheidsmonitor: Overgewicht, cijfers en context, huidige situatie: Dataset. (2018). Geraadpleegd op 24 januari 2019, van https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/overgewicht/cijfers-context/huidige-situatie#definities

Kemper, H., Brug, J., Mathus, E., Seidell, J., Stasse-Wolthuis, M., & Trijsburg, R. (2003) Dossier overgewicht en obesitas. *Gezondheidsraad. Den Haag*

Keogh, J., McGeeney, K., Drury, M., Counihan, T., en O'Donnell, M. (1978). Renal clearance of pancreatic and salivary amylase relative to creatinine in patients with chronic renal insufficiency. *Gut*, *19*(12), 1125-30.

Kyle, U., Schutz, Y., Dupertuis, Y. & Pichard, C., (2004a)Body composition interpretation. Contributions of the fat-free mass index and the body fat mass index. *Nutrition Jul-Aug;19(7-8):597-604*

Kyle, U., Bosaeus, I., Lorenzo, A., Deurenberg, P., Elia, M., Gomez, J., … Pichard, C. (2004b) Bioelectrical impedance analysis part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition Jul-Aug;19(7-8):597-604*

Lean, M., Han, T. & Morrison, C., (1995) Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *British Medical Journal*; 311 :158

Narbro K, Jonsson E, Larsson B, Waaler H, Wedel H, & Sjöström L. (1996) Economic consequences of sick-leave and early retirement in obese Swedish women. *International journal of obesity and related metabolic disorders.* 20(10):895-903

Neovius K., Rehnberg C., Rasmussen F. & Neovius, M. (2012) Lifetime productivity losses associated with obesity status in early adulthood: a population-based study of Swedish men. *Applied Health Economics and Health Policy*.10(5):309-17

Ness‐Abramof, R. & Apovian, C. (2008), Waist Circumference Measurement in Clinical Practice. *Nutritional Clinical Practice*, 23: 397-404.

Nieuw Amerongen, A. Veerman, E. & Vissink, A. (2008) Speeksel, speekselklieren en mondgezondheid. *Houten: Bohn Stafleu van Loghum*

Perry G., Dominy N., Claw K., Lee A., Fiegler H., Redon, R., et al. (2007) Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation. *Nature Genetics 39:1256–60*

Peyrot des Gachons, A. & Breslin, P. (2016) Salivary Amylase: Digestion and Metabolic Syndrome. *Current Diabetes Reports 16: 102*

Rohleder, N. & Nater, U. (2009) Determinants of salivary alpha-amylase in humans and methodological considerations. *Psychoneuroendocrinology 2009;34:469–85*

Rukh, G., Ericson, U., Andersson-assarsson, J. Orho-melander, M., & Sonestedt, E. (2017) Dietary starch intake modifies the relation between copynumber variation in the salivary amylase gene and bmi. *The American Journal of Clinical Nutrition,* 106(1), 256-256

Stegeman, N. (2013). Voeding bij gezondheid en ziekte. *Groningen:* *Noordhoff Uitgevers BV*.

Rukh, G., Ericson, U., Andersson-Assarsson, J., Orho-Melander, M., & Sonestedt, E. (2017). Dietary starch intake modifies the relation between copy number variation in the salivary amylase gene and bmi. *The American Journal of Clinical Nutrition,* *106*(1), 256-256.

 Rukh, G., Ericson, U., Andersson-Assarsson, J., Orho-Melander, M., & Sonestedt, E. (2017). Dietary starch intake modifies the relation between copy number variation in the salivary amylase gene and bmi. *The American Journal of Clinical Nutrition,* *106*(1), 256-256.

Teigen, L., Kuchnia, A., Mourtzakis, M. & Earthman, C., (2017) The use of technology for estimating body composition:strengths and weaknesses of common modalities in a clinical setting. *Nutritional Clinical Practice. 2017;32:20–9.*

TNO. (2006) Prevalentie van overgewicht en obesitas bij jeugdigen 4-15 jaar in de periode 2002-2004. *Leiden: TNO*

World Health Organisation. (2015) Factsheet obesity and overweight. *Vol 2015.; 2015*

World Health Organization. (2014) Global Status Report on Noncommunicable Diseases. *Switzerland: WHO*.

World Health Organization (1995) Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO Expert Committee.. Geneve, Zwitserland. Geraadpleegd op 4 maart 2019 van http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\_TRS\_854.pdf

# Bijlagen

1. Bijlage 1. Concept: Informatiebrief deelnemers
2. Bijlage 2. Concept: Informed consent

### Bijlage 1. Concept Informatiebrief deelnemers

Beste student/medewerker van de Hogeschool Utrecht,

Graag nodigen wij u uit voor deelname aan het speekselamylase onderzoek. Wij onderzoeken de relatie tussen het amylase in het speeksel en de lichaamssamenstelling van volwassenen.

Het doel van dit onderzoek is antwoord te krijgen op de vraag of de mate van het amylase in het speeksel in verband staat met de lichaamssamenstelling, in het bijzonder het vetpercentage. Het antwoord op deze vraag kunnen wij mogelijk meer duidelijkheid creëren over de genetische aanleg voor overgewicht.

Voor ons onderzoek zijn wij op zoek naar gezonde proefpersonen tussen de 18 en de 67 jaar oud (M/V). Het onderzoek zal ongeveer 30 minuten van uw tijd in beslag nemen. Er zal zorgvuldig met uw gegevens worden omgegaan en de resultaten worden anoniem verwerkt.

Het onderzoek bestaat de volgende metingen:

* Lengte
* Gewicht
* Buikomvang
* Bio-Impedantiemeting (bepaling van de verhouding tussen spier en vetmassa)
* Berekenen van het BMI
* Afgifte van speeksel in een reageerbuisje.
* Een korte vragenlijst

Heeft u een elektrisch implantaat of pacemaker of bent u zwanger, dan kunt u helaas niet deelnemen aan de Bio-Impedantiemeting, maar wel aan de overige metingen. Neem in dat geval contact op met onderstaande onderzoekers. Daarnaast kunnen de gegevens van proefpersonen met de volgende kenmerken of medische aandoeningen niet meegenomen worden in de analyse van het onderzoek in verband met vertekening van meetresultaten:

* Slecht gereguleerde diabetes type-1 en type-2
* Alcoholisme
* Boulimia- en anorexia nervosa
* Chronische buikklachten
* Syndroom van Sjögren
* Bestralingen in hoofd –en halsgebied < 6 maand geleden
* Longtumoren samen met hyperamylasemie
* Personen met sialoadenose
* Personen met nierinsufficiëntie
* Medicatie met bijwerking droge mond
* Personen die een dieet volgen

Heeft u vragen en/of opmerkingen over ons onderzoek? Neem dan contact met ons op via onderstaande emailadressen of telefoonnummers.

Bij voorbaat hartelijk dank voor uw deelname aan dit onderzoek.

Met vriendelijke groet,

Rianne Muhlenbaumer (onderzoeker) Eveline Kruse (onderzoeker)

06-55803374 / rianne.muhlenbaumer@hu.nl 06-19943210 / e.kruse@hva.nl

Liesbeth Haverkort (onderzoeksbegeleider)

06-13925997 / liesbeth.haverkort@hu.nl

### Bijlage 2. Concept Informed consent

**Bereidheidsverklaring voor deelname aan A-amylase onderzoek**

**Titel onderzoek:** Speekselamylase in relatie met de gezondheid van de mens

**Verantwoordelijke onderzoekers:** Eveline Kruse, Rianne Muhlenbaumer

***In te vullen door de deelnemer***

Ik verklaar op een voor mij duidelijke wijze te zijn ingelicht over de aard, methode, doel en belasting van het onderzoek. Ik weet dat de gegevens en resultaten van het onderzoek alleen anoniem en vertrouwelijk aan derden bekend gemaakt zullen worden. Mijn vragen zijn naar tevredenheid beantwoord.

Ik stem geheel vrijwillig in met deelname aan dit onderzoek. Ik behoud me daarbij het recht voor om op elk moment zonder opgaaf van redenen mijn deelname aan dit onderzoek te beëindigen.

Naam deelnemer: ………………………………………………………………………………………

Datum: ………………………. Handtekening deelnemer: …...…………………………………….

***In te vullen door de uitvoerende onderzoeker***

Ik heb een mondelinge en schriftelijke toelichting gegeven op het onderzoek. Ik zal resterende vragen over het onderzoek naar vermogen beantwoorden.

Naam onderzoeker: ………………………………………………………………………………………

Datum: ………………………. Handtekening deelnemer: ...………………………………….