

Invloed van leptine op vorm en functie van de hypothalamus bij congenitale lipodystrofie

Gepubliceerd: 07-10-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Doel van het onderzoek: In toevoeging aan het compassionate use protocol: vergelijken van 1. hypothalamische structuur voor en tijdens leptine therapie 2. hypothalamische functie voor en tijdens leptine therapie

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Huid- en onderhuidswaarschijninfecties en parasitaire aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON32723

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Hypothalamische effecten van leptine

Aandoening

- Huid- en onderhuidswaarschijninfecties en parasitaire aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

congenitale lipodystrofie; aangeboren gebrek aan vetcellen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: eigen afdelingsfonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hypothalamus, leptine, lipodystrofie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het hypothalamische BOLD signaal voor en tijdens leptine therapie. (functionele MRI)

Hypothalamische structuur voor en tijdens leptine therapie (7 Tesla MRI)

Secundaire uitkomstmaten

geen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Congenitale lipodystrofie is een zeldzame ziekte, gekenmerkt door afwezigheid van adipocyten met als gevolg accumulatie van triglyceriden in de lever en spieren. Ernstige steatosis van de lever ontstaat op kinderleeftijd gevolgd door insuline resistentie, diabetes en ernstige hypertriglyceridemia. Behandeling met antidiabetische medicijnen, insuline en triglyceride-verlagende middelen is meestal niet voldoende om deze metabole ontsporingen te corrigeren. Door de afwezigheid van adipocyten zijn de plasma leptine spiegels laag. Suppletie met leptine kan de diabetes and hypertriglyceridemia sterk verbeteren door vermindering van de stapeling en productie van triglyceriden door de lever. De leververvetting en levergrootte kunnen hierbij sterk afnemen.

Leptine heeft verschillende specifieke effecten:

1. Stimuleert T3, T4, IGF-1, reproductieve hormonen en vetzuuroxidatie in spiercellen.
2. Remt vetzuursynthese, triglyceride opslag en VLDL productie in de lever
3. Remt botformatie via ventromediale neuronen van hypothalamus, autonome CS en Beta-adrenerge receptoren van de osteoblast.
4. Stimuleert angiogenese in vetweefsel
5. Vermindert insuline resistentie

Leptine onderdrukt de eetlust via activatie van pro-opiomelanocortine (POMC) neuronen. Op hun beurt activeren deze neuronen de melanocortin-4 receptor wat resulteert in activatie van α -melanocyt stimulerend hormoon.[2] Energie

verbruik zal dan toenemen. Agouti-related protein (AgRP) and neuropeptide-Y (NPY)-producerende cellen van de nucleus arcuatus worden geremd door leptine. De remmende effecten van AgRP en NPY op POMC neuronen en α -MSH worden verminderd door leptine. Zonder leptine is het NPY/AgRP systeem actief en de POMC neuronen geremd wat resulteert in stimulatie van de eetlust.

Onze hypothese is dat langbestaande leptine deficiëntie de structuur en functie van de hypothalamus verandert.

Momenteel is nieuwe MRI technologie beschikbaar waarbij zowel de functie als de structuur van de hypothalamus kan worden onderzocht.

Recent vonden wij met functionele MRI dat de hypothalamische activiteit in patiënten met diabetes verminderd is na een orale glucose belasting in vergelijking met gezonde controles.

Doel van het onderzoek

Doel van het onderzoek:

In toevoeging aan het compassionate use protocol:

vergelijken van

1. hypothalamische structuur voor en tijdens leptine therapie
2. hypothalamische functie voor en tijdens leptine therapie

Onderzoeksopzet

functioneel MRI (3 Tesla): hypothalamische functie voor en tijdens standaard orale glucose tolerantie test

op visite 1,2 en 5 (dag 1, week 1 en maand 3)

MRI (7Tesla): hypothalamische structuur op visite 1 en 5 (dag 7 en maand 3)

Orale glucose tolerantie test

Subjects drinken een glucose oplossing via een rietje, 7 min. na aanvang van de fMRI scan. De glucose oplossing bevat 75 gram glucose opgelost in 296 ml water, conform een gestandaardiseerde OGTT.

fMRI is een niet-invasieve methode, die de tijdelijke haemodynamische veranderingen in de hersenen meet, waarbij gebruik gemaakt wordt van de bloed zuurstofspiegel afhankelijke (BOLD) signaal verschillen in reactie op externe of interne stimuli. De BOLD signaal verschillen (contrasten) gemeten met de T2*

gewogen fMRI imaging sequences zijn afhankelijk van lokale en globale zuurstof hoeveelheid, bloed volume, perfusie en/of weefsel metabolisme. Deze factoren beïnvloeden de oxy-deoxyhaemoglobine ratio, en resulteren vervolgens in een gevarieerd fMRI signaal. Wij willen deze techniek toepassen om de hypothalamische neuronale activiteit in reactie op glucose inname op drie tijdstippen te onderzoeken.

Inschatting van belasting en risico

De MRS techniek is nietinvasief, dus geen catheterisatie of toepassing van exogene tracers. Talrijke mensen hebben een MRI onderzoek ondergaan zonder enige schadelijke gevolgen. Radiofrequentie power niveaus en gradient switching times die in deze studie gebruikt worden liggen binnen de door de FDA toegestane grenzen. Contraindicaties voor MRI studies zijn:

1. aanwezigheid van een pacemaker of defibrillator;
2. aanwezigheid van metalen clips in cerebrale vaten, metaal splinters in oog of niet-verwijderbare piercings,
3. aanwezigheid van een niet-verwijderbaar gehoorapparaat, een neurostimulator of een hydrocephalus pomp,
4. aanwezigheid van gebitsdelen die door een magneet of metaal draadwerk achter de tanden zit (kronen, vullingen en verwijderbare beugels zijn toegestaan).
5. claustrofobie is een relatieve contra-indicatie. Indien een persoon claustrofobisch wordt in de MRI dan zal de studie direct worden gestopt als de betrokkene daarom vraagt.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2300 RC Leiden
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2300 RC Leiden
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

> 5 jaar

negatieve zwangerschapstest

veilige anti-conceptie

bewezen congenitale lipodystrofie

diabetes

hypertriglyceridemie

>18 jaar: in staat om het toestemmingsformulier te lezen, te begrijpen en te tekenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

HIV

leverinfectie

allergie voor E.coli eiwitten

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-10-2008
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL24676.058.08