

Metabole karakterisering van individuen met obesitas en type 2 diabetes, atleten en slanke inactieve controle personen in vivo, ex vivo en in vitro

Gepubliceerd: 04-04-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Het doel van dit onderzoeksvorstel is de metabole fenotypering van getrainde atleten (duurtraining), inactieve slanke en obese personen en type 2 diabetes patiënten. Hierbij hebben we de volgende sub-doelen opgesteld:(1) Het bepalen van de metabole...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON38384

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Metabole Fenotypering

Aandoening

- Overige aandoening
- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

suikerziekte, type 2 diabetes mellitus

Aandoening

endurance athletes, obesity, lean sedentary

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Human Biology
Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Atleten, Celkweek, Substraatmetabolisme, Type 2 diabetes

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel is inventarisatie van de metabole flexibiliteit in vivo in een breed spectrum van individuen variërend van zeer insuline-gevoelige atleten tot type 2 diabetes patiënten en de respectievelijke controle personen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelen zijn het bepalen van de mitochondriële functie in vivo en ex vivo en het kwantificeren van lipidengehaltes en acetylcarnitine concentraties in de skeletspier van duuratleten, type 2 diabetes patiënten en inactieve slanke en obese controles. BAT activity (standard uptake values, SUV) en het aantal bruin vet cellen in wit vet zal worden gekwantificeerd in de getrainde atleten en slanke inactieve personen. Daarnaast zal er gekeken worden naar polymorfismen in UCP-1 en beta-adrenoreceptoren binnen deze twee groepen.

Het tertiaire doel is het opzetten van primaire myoblast cellijnen van atleten, inactieve slanke en obese individuen en type 2 diabete donoren voor het verder karakteriseren van spierfunctie en insuline gevoeligheid middels

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Type 2 diabetes (T2D) is een veelvoorkomende ziekte waaraan momenteel 200 miljoen mensen lijden wereldwijd en dit getal zal naar verwachting verdubbeld zijn in het jaar 2030. Het is daarom noodzakelijk dat deze ziekte onder controle gehouden wordt en dat we beginnen met het tegengaan van een verdere toename in incidentie. Wij stellen voor te starten met het identificeren van de fysiologische en moleculaire aspecten van het probleem in alle spectra van de ziekte (dat wil zeggen van insuline-gevoelige atleten tot inactieve gezonde en obese individuen en verder naar type 2 diabetes patiënten), en we zullen de focus leggen op het inventariseren van de verschillen en het identificeren van de stadia van de ontwikkeling voor potentiële doelwitten voor interventie in de toekomst. De studie *Metabole Fenotypering* is vernieuwend wat betreft de populatie en innovatief wat betreft het gebruik van state-of-the-art technieken. Onze hypothese is dat de in vivo verschillen in metabole flexibiliteit en mitochondriële functie tussen atleten en type 2 diabetes patiënten en hun respectievelijk slanke en obese controles, behouden zullen blijven in vitro en dat dit zal resulteren in een nieuw model voor het bestuderen van de onderliggende mechanismen voor de progressie van T2D.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoeksvoorstel is de metabole fenotypering van getrainde atleten (duurtraining), inactieve slanke en obese personen en type 2 diabetes patiënten. Hierbij hebben we de volgende sub-doelen opgesteld:

- (1) Het bepalen van de metabole flexibiliteit, gemeten met een euglycemische-hyperinsulinemische clamp
- (2) Het meten van in vivo mitochondriële functie met magnetische resonantie spectroscopie (MRS) van creatine fosfaat (PCr) herstel
- (3) Het opzetten van primaire myoblast cellijnen om in vitro analyses te kunnen correleren met de bovenstaande in vivo metingen, evenals het verder verkennen van farmacologische-, genetische-, en dieetinterventies in vitro
- (4) Het kwantificeren van intramyocellulaire lipiden (IMCL) en acetylcarnitines in vivo met MRS.
- (5) Het bepalen van de verschillen in bruin vet volume en activiteit tussen getrainde atleten en inactieve slanke personen.

Onderzoekopzet

132 deelnemers van het mannelijk geslacht zullen worden geworven (Zie Studie

Populatie). Geschikte participanten zullen een euglycemische-hyperinsulinemische clamp ondergaan, evenals MRS scans voor creatine fosfaat herstel en spier vetgehalte, metingen van de lichaamssamenstelling en afname van een spierbipt.

Nadat de deelnemers de toestemmingverklaring teruggestuurd hebben, zullen ze uitgenodigd worden voor een screening op de universiteit. Tijdens deze screening, die 1,5 uur zal duren, zal worden bepaald of de potentiële deelnemer aan de eisen voldoet. De screening zal bestaan uit bloed afnames (nuchter), bepaling van de bloeddruk in rust, meting van lichaamsgewicht en -lengte, een medische vragenlijst, een orale glucose tolerantie test (OGTT, alleen voor de type 2 diabetes), een electrocardiogram (ECG) in rust en een pre-test om de maximale knie extensie capaciteit te bepalen en een fietsproef (VO2max). Na de bepaling van deelnamegeschiktheid, zullen de participanten nog tweemaal de universiteit bezoeken voor testdagen. De testen zullen respectievelijk 10 en 3 uur duren. Test dag 1 bestaat uit een spierbipt en een euglycemische-hyperinsulinemische clamp. Test dag 2 bestaat uit een MRS scan voor intramyocellulaire lipiden en acetylcarnitine gehalte en creatine fosfaat herstel en een DEXA scan voor lichaamssamenstelling.

Voor de getrainde atleten en de slanke inactieve personen zal op dag 1 nog een vet bipt worden afgenomen voor het bepalen van de hoeveelheid bruin vet cellen in wit vet ("browning"). Daarnaast zullen ze een derde testdag ondergaan, waarin door middel van een PET-CT scan wordt gemeten hoeveel koude-geïnduceerde bruin vet activiteit de proefpersonen hebben.

Inschatting van belasting en risico

Een last is de tijd die de deelnemers spenderen aan het ondergaan van de studieprocedures (3 bezoeken, totale tijdsinvestering is 13 uur). Om deze last zo veel mogelijk te beperken, worden alle procedures maar eenmaal uitgevoerd. Bloed wordt afgenomen via cannules die geplaatst worden voor de euglycemische-hyperinsulinemische clamp. Er is een risico voor pijn, zwelling van de vene, bloeding, of kneuzing op de plaats van de cannula insertie op de arm. Steriele technieken en getraind personeel minimaliseren deze risico's. Tijdens de MRS kan er discomfort ervaren worden tijdens het uitoefenen van druk met het been tegen de ingestelde weerstand, dit is echter van korte duur (~5 minuten). Er is een kleine kans op een onverwachte medische bevinding tijdens de analyse van de MR opnames. In dat geval zal de deelnemer worden geïnformeerd en de behandelend arts zal op de hoogte worden gesteld van de bevindingen. Tijdens de MRS scan, kan het lawaai als onplezierig worden ervaren, maar deelnemers krijgen oordoppen en/of een hoofdtelefoon. Er is sprake van een minimale hoeveelheid straling, geassocieerd met de DEXA scan voor lichaamssamenstelling. De straling is vergelijkbaar met 12 uren achtergrond zonnestraling. Er is pijn gerelateerd aan het spierbipt; dit is echter geassocieerd met de injectie van xylocaine om de huid en spier te verdoven en is dus van korte duur (~1 minuut). Steriele technieken en getraind personeel minimaliseren deze risico's. De primaire voordelen van deelname zijn kennis

van de metabole flexibiliteit en de capaciteit van phosphocreatine resynthese na inspanning. Een ander voordeel is de financiële compensatie (≈150). Voor de getrainde atleten en de slanke inactieve groep zal er een risico zijn op een bloedingstoring tijdens het wit vet biopt. Daarnaast kan de milde koude als onprettig worden ervaren. Er is een kans op een toevalsbevinding tijdens de PET-CT scan. De proefpersoon zal dan op de hoogte worden gebracht evenals zijn of haar huisarts. De straling tijdens de PET-CT scan is 3.2 mSv, wat wordt beschouwd als een laag risico.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229ER
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229ER
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Algemene inclusiecriteria:

- Mannelijk geslacht
- Algehele gezondheid met in het bijzonder geen gediagnosticeerde cardiovasculaire aandoeningen of maagzweren, deze kunnen de onderzoeksresultaten beïnvloeden.
- Stabiele eetgewoonten (geen gewichtsverlies/-toename van meer dan 3 kg gedurende de laatste 6 maanden);Groep 1, deelnemers met type 2 diabetes:
 - Leeftijd 40-70 jaar
 - BMI > 30 kg/m²
 - Niet afhankelijk van insuline toediening
 - Ofwel een sulfonylurea(SU)- derivaat of metformine therapie voor ten minste zes maanden met een constante dosis voor ten minste twee maanden, ofwel een dieet voor ten minste 6 maanden
 - Goed gecontroleerde diabetes: HbA1c < 8%
 - Geen diabetes-gerelateerde co-morbiditeiten zoals cardiovasculaire aandoeningen, diabetische voet, polyneuropathie, retinopathie
 - Geen andere (genetische) ziekten die een verstoord lipidenprofiel geven (zoals FH, FCH);Groep 2, obese gezonde controle deelnemers:
 - Leeftijd 40-70 jaar
 - BMI > 30 kg/m²
 - Een plasma glucose niveau lager dan 6.1 mmol/L
 - Geen familie geschiedenis van diabetes
 - Geen medicijngebruik
 - Inactieve leefstijl; geen fysieke activiteit gedurende ten minste 2 jaren
 - Geen andere (genetische) ziekten die een verstoord lipidenprofiel geven (zoals FH, FCH);Groep 3, getrainde atleten (duurtraining):
 - Leeftijd 18-35 jaar
 - BMI < 25 kg/m²
 - Geen familiegeschiedenis van diabetes
 - Geen medicijngebruik
 - VO₂max > 55ml/kg/min
 - Deelname aan competitieve duursport-activiteiten, ten minste 3 trainingen per week gedurende ten minste twee jaar
 - Stabiel trainingsniveau voor ten minste 6 maanden
 - Geen dyslipidemie (inclusief FH, FCH);Groep 4, slanke gezonde inactieve controle participanten:
 - Leeftijd 18-35 jaar
 - BMI < 25 kg/m²
 - Geen familiegeschiedenis van diabetes
 - Geen medicijngebruik
 - VO₂max < 55ml/kg/min
 - Plasma glucose < 6.1 mmol/L
 - Inactieve leefstijl; Geen deelname aan fysieke activiteit (sport) voor meer dan 1 uur per week gedurende ten minste 2 jaar

- Geen dyslipidemie (inclusief FH, FCH)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Algemene exclusiecriteria:

- Roken
- Deelname in andere studies
- Vrouwelijk geslacht
- Insuline afhankelijke diabetes patiënten
- Diabetes-gerelateerde aandoeningen (diabetische voet, diabetische polyneuropathie, diabetische retinopathie etc.)
- Inname van Thiazolidines (glitazone/rosiglitazone/pioglitazone/troglitazone)
- Gebruik van anticoagulantia (geen trombocyt-aggregatie remmers)
- Afwijkende ECG (met tekenen van ischemie of hartfalen of arrhythmias)
- Gewichtstoename/-verlies > 3 kg gedurende de afgelopen 6 maanden
- HbA1c < 7.8 (voor type 2 diabetes patiënten)
- Contraindicaties voor MRS scans:
 - Elektronische implantaten zoals pacemakers of neurostimulatoren
 - IJzer-bevattende corpora aliena in ogen of hersenen
 - Bepaalde gehoortoestellen en kunstmatige (hart)kleppen met een contraindicatie voor MRS
 - Claustrofobie
- Deelnemers die niet geïnformeerd willen worden over onverwachte medische bevindingen, of die geen toestemming geven voor het informeren van de behandelend arts, kunnen niet deelnemen aan de studie.
- Deelnemers die mee hebben gedaan aan onderzoek waarin ze zijn blootgesteld aan medische straling of patiënten die voor medische redenen zijn blootgesteld aan medische straling.

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-07-2011
Aantal proefpersonen:	132
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)

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	NL35178.068.11
Ander register	pending