

Het effect van L-arginine op bruin vet activiteit in mensen van Hindoestaanse en blanke Caucasische afkomst

Gepubliceerd: 09-09-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

In dit onderzoek wordt gekeken naar de invloed van het aminozuur L-arginine, dat leidt tot verhoogde afgifte van stikstofmono-oxide in het lichaam, op de activiteit van bruin vet en de stofwisseling bij gezonde proefpersonen met licht overgewicht....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41875

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Het effect van L-arginine op bruin vet activiteit

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

overgewicht

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Rubicon post-doc beurs;toegekend aan Mariëtte Boon
,Hankintatukku OY

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bruin vet, Hindoestanen, L-arginine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- 1) Glucoseopname door bruin vet
- 2) Energieverbruik
- 3) Vetmassa

Secundaire uitkomstmaten

- 1) Thermoregulatie (huidtemperatuur, kerntemperatuur, huidperfusie en endotheel-afhankelijke en -onafhankelijke vasodilatatie) en endotheelfunctie
- 2) Plasma lipiden en glucosetolerantie
- 3) Systemische inflammatie en inflammatie van vetweefsel
- 4) Insuline signaling in spier

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Binnen het academisch ziekenhuis Maastricht en de universiteit Maastricht doen de afdelingen endocrinologie, chirurgie en humane biologie in samenwerking met de afdeling endocrinologie van het Leids Universitair Medisch Centrum veel onderzoek naar stofwisselingsziekten. Overgewicht is een stofwisselingsziekte die steeds vaker voorkomt en kan leiden tot de ontwikkeling van suikerziekte, met alle complicaties van dien. Sinds 2009 is bekend dat bruin vet belangrijk is voor de stofwisseling. Bruin vet is een klein orgaantje dat langs de bloedvaten aanwezig is en in rap tempo vetten verbrandt tot warmte, als een soort kacheltje. Hoe meer bruin vet je hebt, des te sneller de stofwisseling gaat. Mensen met overgewicht hebben weinig bruin vet. Mogelijk kan de stimulatie van dit lichaamseigen bruin vet een nieuwe behandeling tegen overgewicht zijn. Interessant is dat wij recent ook hebben aangetoond dat niet alleen mensen met overgewicht, maar ook gezonde adolescenten van Hindoestaanse afkomst weinig bruin vet hebben. De Hindoestaanse bevolking heeft een verhoogde

kans op het ontwikkelen van overgewicht en suikerziekte in vergelijking met de blanke, Caucasische bevolking en het hebben van weinig bruin vet vanaf de adolescentie zou dus kunnen bijdragen aan hun verhoogde risico. Uit dieronderzoek weten we dat stikstofmono-oxide belangrijk is voor de vorming van bruin vet. Interessant is dat is gebleken dat zowel blanke Caucasiërs met overgewicht als gezonde Hindoestaanse adolescenten een verminderde afgifte van stikstofmono-oxide hebben. In dit onderzoek willen wij onderzoeken wat de invloed is van het verhogen van de afgifte van stikstofmono-oxide in het lichaam op bruin vet activiteit en de stofwisseling en of er een verschil is in de effectiviteit in Hindoestanen en blanke Caucasiërs. Wij zullen dit doen door te kijken naar het effect van toediening van het aminozuur L-arginine, de voorloper van stikstofmono-oxide.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek wordt gekeken naar de invloed van het aminozuur L-arginine, dat leidt tot verhoogde afgifte van stikstofmono-oxide in het lichaam, op de activiteit van bruin vet en de stofwisseling bij gezonde proefpersonen met licht overgewicht. Zo kunnen we meer te weten komen over de invloed van L-arginine en stikstofmono-oxide op overgewicht en bruin vet en kunnen we overgewicht in de toekomst mogelijk beter behandelen.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek is een gerandomiseerde, dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie met cross-over design. Proefpersonen zullen gerandomiseerd worden om eerst gedurende 6 weken L-arginine/placebo te ontvangen, gevolgd door een wash-out periode van 4 weken, gevolgd door nogmaals 6 weken behandeling met L-arginine/placebo. Aangezien de studie dubbelblind is, weten zowel de onderzoekers als de proefpersoon niet wanneer de proefpersoon welk van beide behandelingen krijgt.

Aan het eind van beide interventies zullen 2 studiedagen plaatsvinden. Op de eerste dag komt de proefpersoon om 10.00 uur na een licht ontbijtje naar de universiteit en wordt een bruin vet scan (PET-CT scan) gemaakt na blootstelling aan milde koude. Deze dag duurt ongeveer 5 uur. Facultatief kunnen proefpersonen na de PET-CT scan ook een PET-MRI scan ondergaan. Deze duurt 45 min. In dat geval zal dat 1 ongeveer 6 uur duren. Op de ochtend van dag 2 komt de proefpersoon weer nuchter naar de universiteit en worden een spier- en vetbiopt afgenomen. Het spierbiopt wordt genomen uit de grote spier in het bovenbeen; het vetbiopt wordt genomen uit het onderhuids vet van de buik. Na het spier- en vetbiopt wordt een glucose tolerantie test uitgevoerd. Deze tweede dag duurt ongeveer 4* uur.

Onderzoeksproduct en/of interventie

L-arginine (9 gram/dag) en placebo. De studie heeft een cross-over design en is bovendien

dubbelblind. Dat betekent dat de proefpersoon eerst gedurende 6 weken de ene interventie ontvangt, gevolgd door 4 weken 'wash-out' en daarna 6 weken de andere interventie. De proefpersoon weet niet wanneer hij L-arginine of placebo ontvangt.

Inschatting van belasting en risico

- Er is een risico dat de proefpersoon een hematoom ontwikkeling na het spierbiopt als het biopt niet goed is uitgevoerd
- Er is een risico dat de proefpersoon een hematoom krijgt bij het plaatsen van het infuus
- We verwachten niet dat de suppletie van L-arginine schadelijk is voor de proefpersonen. L-arginine wordt in een fysiologische dosis gegeven en deze dosis is al meerdere malen in andere studies gegeven zonder rapportage van bijwerkingen. Tenslotte wordt een veel hogere dosis (30 gram/dag) gebruikt bij een GH stimulatie test in de kliniek.
- L-arginine geeft naar alle waarschijnlijkheid geen bijwerkingen, maar mogelijke bijwerkingen zijn: verhoogd risico op bloedingen (vooral in mensen die antistolling gebruiken), hypoglycemie (vooral in patiënten met type 2 diabetes of die andere glucoseverlagers gebruiken), hyperkaliëmie (vooral in patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen), hypotensie (vooral in patiënten die antihypertensiva gebruiken), diarree, opgeblazen gevoel, hematurie, verhoogde inflammatoire respons (in patiënten met astma), onrust van de benen, lagerugpijn, misselijkheid, nachtzweeten, flushing (bij stoppen met L-arginine), uitslag, verlaging in hematocriet, onpretig gevoel in darmen of maag, systemische acidose.
- Mogelijk worden er onverwachte bevindingen gevonden bij de PET-CT scan
- De effectieve dosis van de PET-CT scan en DXA-scan is 5.8 mSv. Dit wordt beschouwd als een laag risico. Door deelname aan deze studie kunnen de proefpersonen niet deelnemen aan een andere studie waarin straling wordt gebruikt.
- De PET-MRI scan is niet met extra risico of straling geassocieerd.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229 ER
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229 ER
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)

- Caucasische en Hindoestaanse ethniciteit
- Leeftijd: 35-50 jaar
- Geslacht: man
- BMI: 25-30 kg/m²
- Plasma glucose levels 2 uur na OGTT tussen 7.8 en 11 mM (namelijk verlaagde glucosetolerantie) of gevast plasma glucose > 5.5 mM
- Goede algemene gezondheid

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- type 2 diabetes (bepaald op basis van een orale glucose tolerantie test)
- BMI > 30 kg/m²
- plasma glucose levels 2 uur na OGTT < 7.8 mM of gevast plasma glucose < 5.5 mM
- gebruik van beta-blockers (deze remmen bruin vet activiteit) < 1 maand voor de start van de studie of tijdens de studie
- deelname aan een intensief programma voor gewichtsverlies of intensief

trainingsprogramma tijdens het laatste jaar voor start van de studie

- misbruik van drugs en/of alcohol
- hyperthyreoidie of hypothyreoidie
- deelname aan een eerder onderzoek waarin een PET-CT scan is gedaan
- psychologisch onstabiele personen (zoals beoordeeld door de behandelend arts)
- personen die mentaal geretardeerd zijn (zoals beoordeeld door de behandelend arts)
- personen met ernstige gedragsproblemen (zoals beoordeeld door de behandelend arts)
- contra-indicaties voor MRI (facultatief): aanwezigheid van metalen voorwerpen die het magnetisch veld van de MRI kunnen verstoren, zoals pacemaker, insulinepomp, neurostimulator, vaatclips, gehoorapparaat en kunstkleppen. Verder excluderen we personen met metalen resten in het oog (na trauma), grote tatoeages en orthopedische protheses in het veld van de camera

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-10-2015
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Argimax
Generieke naam:	L-arginine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-09-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-10-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-12-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-03-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-05-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC 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
EudraCT	EUCTR2014-001733-86-NL
CCMO	NL49173.068.14

Resultaten

Einddatum onderzoek:	25-10-2015
Totaal aantal deelnemers:	22

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely