

De effecten van milde intermitterende verlaging van zuurstof op de insulinegevoeligheid en stofwisseling

Gepubliceerd: 23-12-2015 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het huidige onderzoeksprotocol onderzoekt de mogelijk therapeutische toepassing van milde intermitterende hypoxie blootstelling in personen met hoog risico op het ontwikkelen van type 2 diabetes en zal de volgende vraagstellingen beantwoorden:1)...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42717

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Milde intermitterende hypoxie blootstelling

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

ouderdomssuikerziekte, type 2 diabetes mellitus

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: European Foundation for the Study of Diabetes

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Milde intermitterende hypoxie, Obesitas, Skelet spier, Vetweefsel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- perifere insulinegevoeligheid

Secundaire uitkomstmaten

- zuurstofspanning in het vetweefsel en de skeletspier
- hepatische insuline gevoeligheid
- lichaamsgewicht
- Body Mass Index (BMI)
- lichaamssamenstelling (DEXA)
- vetweefsel doorbloeding
- plasma glucose, insuline, vrije vetzuren, triacylglycerol, glycerol concentraties
- bloeddruk
- zuurstofverzadiging in het bloed
- honger en verzadiging
- energieverbruik en substraat oxidatie
- systemische ontsteking (o.a. IL-6, leptin, adiponectin, TNF α)
- gen expressie in vetweefsel en skeletspier
- vetcel grootte
- de zuurstofcapaciteit in het vetweefsel en de skeletspier
- Glucose opname in vetcellen en spiercellen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige obesitas epidemie vraagt voor nieuwe innovatieve strategieën om obesitas en de bijbehorende co-morbiditeiten te voorkomen en beter te behandelen. Een aantal studies hebben laten zien dat de hoeveelheid zuurstof waar weefsels aan worden blootgesteld een behoorlijke impact kunnen hebben om de cardio-metabole gezondheid. Daarnaast is ook aangetoond dat leven op hoogte (hypobarische hypoxie) gepaard lijkt te gaan met verbeterde glucose homeostase en een verlaagde prevalentie van type 2 diabetes. Ook blootstelling aan normobare hypoxie (op zeeniveau) heeft voordelige effecten laten zien op de glucose homeostase en insulinegevoeligheid in knaagdieren en mensen. Dit kan (in ieder geval gedeeltelijk) worden verklaard door de effecten van veranderde vetweefsel en skeletspier zuurstofspanning. The huidige studie richt zich op het onderzoeken van de effecten van milde intermitterende hypoxie blootstelling op insulinegevoeligheid en substraat stofwisseling in mensen, en de mogelijk onderliggende mechanisme (vetweefsel en skeletspier zuurstofspanning, zuurstof capaciteit en ontsteking) zullen worden bepaald. Deze studie kan de weg naar innovatieve nieuwe therapeutische wegen openen en daarmee direct klinisch relevant zijn voor obese insuline resistente individuen.

Doel van het onderzoek

Het huidige onderzoeksprotocol onderzoekt de mogelijk therapeutische toepassing van milde intermitterende hypoxie blootstelling in personen met hoog risico op het ontwikkelen van type 2 diabetes en zal de volgende vraagstellingen beantwoorden:

- 1) Onderzoeken van de effecten van milde intermitterende hypoxie blootstelling voor 7 achtereenvolgende dagen op insulinegevoeligheid, substraat metabolisme, vetweefsel en skeletspier mitochondriële capaciteit and zuurstofspanning in obese insuline resistente mannen.
- 2) Het ontrafelen van de mechanisme die ten grondslag liggen aan de effecten van milde intermitterende hypoxie op insulinegevoeligheid, mitochondriële functie en glucose opname, gebruik makend van gedifferentieerde vet en spier stamcellen (verkregen uit menselijk vetweefsel of spierweefsel van donoren).
- 3) Onderzoeken van de effecten van milde intermitterende hypoxie op vetweefsel en systemische ontsteking.

Onderzoeksopzet

Deze gerandomiseerde, placebo gecontroleerde, cross-over studie zal de effecten van milde intermitterende hypoxie blootstelling op insulinegevoeligheid en substraat metabolisme en de mogelijk onderliggende mechanismen die hieraan ten grondslag liggen onderzoeken. De proefpersonen zullen worden blootgesteld aan:

1) milde intermitterende hypoxie (15% O₂; gelijk aan ongeveer 2400m hoogte)
2) normoxia (21% O₂)
voor 7 achtereenvolgende dagen (3 cyclussen van 2 uur per dag in een ruimte op zeeniveau, met 1 uur normoxie condities tussen de cyclussen door) gescheiden door een wash-out periode van 4 weken.
Dit gebeurt in een gerandomiseerde manier (computer-gegenereerde randomisatie; blok grootte van n=4).

Na het vooronderzoek worden proefpersonen gevraagd de universiteit voor twee periode van 7 achtereenvolgende dagen te bezoeken waar tussen en wash-out periode van 4 weken zit.

- Tijdens de 7 dagen (tijdsinvestering van 8 uur/dag) zullen de proefpersonen worden blootgesteld aan 1) milde intermitterende hypoxie (15% O₂; gelijk aan ongeveer 2400m hoogte) en 2) normoxia (21% O₂) (3 cyclussen van 2 uur per dag in een ruimte op zeeniveau, met 1 uur normoxie condities tussen de cyclussen door). Op de dagen 1, 3, 6 en 7 van de blootstelling zullen er bloedmonsters worden verzameld om de circulerende metabolieten in te bepalen en systemische inflammatie. Ook zullen er vragenlijsten worden afgenomen op dag 1, 3 en 7 om hongergevoel en verzadiging te bepalen (VAS score)
- Op dag 6 (tijdsinvestering van 8 uur) zullen we de zuurstofspanning in het vetweefsel en de skeletspier bepalen (gebruikmakend van een optochemisch meetsysteem met twee kanalen), de vetweefsel doorbloeding (xenon wash-out techniek).
- Op dag 7 (tijdsinvestering van 5 uur) word er een maaltijdtest uitgevoerd met een hoog vet gehalte om te bepalen wat de nuchtere en postprandiale metabolieten concentraties zijn. Ook zal het substraat metabolisme (indirecte calorimetrie) en de systemische inflammatie worden bepaald.
- Op dag 8 (tijdsinvestering van 8 uur) zal de perifere en hepatische insulinegevoeligheid worden bepaald (2-staps clamp) en zullen er bipten van de skeletspier en het vetweefsel worden genomen voor de meting en tijden insuline-gestimuleerde condities (steady-state van de clamp).

Dus na het vooronderzoek en de basale metabolisme meting en de lichaamssamenstelling (DEXA) zullen proefpersonen ongeveer 122 uren aan de totale studie moeten investeren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen zullen worden blootgesteld aan: 1) milde intermitterende hypoxie (15% O₂; gelijk aan ongeveer 2800m hoogte) 2) normoxia (21% O₂) voor 7 achtereenvolgende dagen (3 cyclussen van 2 uur per dag in een ruimte op zeeniveau, met 1 uur normoxie condities tussen de cyclussen door) gescheiden door een wash-out periode van 4 weken.

Inschatting van belasting en risico

- Tijdens een aantal bezoeken zullen er bloedmonsters worden afgenomen via een

catheter. Soms kan er lokaal een blauwe plek of hematoom ontstaan. Sommige proefpersonen rapporteren ook pijn tijdens het inbrengen van deze catheter.

- Tijd de bezoeken op dag 5 (twee keer door cross-over design) zal er een microdialyse probe worden geplaatst in het onderhuidse buikvet onder sterile condities 6-8 cm rechts naast de navel. Een uur voor het inbrengen van de probe zal de huid worden verdooft met een lidocaine en prolocaine houdende creme (EMLA, Astra Pharmaceutica, Zoetermeer, The Netherlands). De microdialyse catheter zal ook in de skeletspier van de kuit (gastrocnemius spier) worden ingebracht onder lokale verdoving. Het inbrengen van de probes in zo goed als pijnloos.

- Door de locale verdoving zijn de biopten van het vet- en spierweefsel zo goed als pijnloos. Proefpersonen kunnen zich lichtelijk discomfortabel voelen tijdens het spierbiopt (door de druk tijdens het inbrengen van de naald). Soms komt het voor dat er ongevoeligheid of juist overgevoeligheid optreedt van de huid rondom de plek waar het biopt is afgenomen, dit kan tot een aantal weken/maanden duren. Daarnaast kan de bioptafname een lokaal hematoom of blauwe plek veroorzaken. Om het risico op een hematoom te verkleinen zal de plek waar het spierbiopt is afgenomen worden ingetapet met een elastiek compressie bandage, en de plek waar het vetbiopt is afgenomen zal voor minimaal 5 minuten worden afgeduwd. De plek waar een kleine snede is gemaakt kan een klein litteken achterlaten, door gebruik te maken van sterile steristrips en waterdichte pleisters zal ook dit worden geminimaliseerd.

- De total radioactieve blootstelling (effectieve dosis) tijdens dit onderzoek (inclusief ^{133}Xe en de DEXA scan) is 0.09 mSv (4% van de totale achtergrond straling in Nederland per jaar).

- Blootstelling aan 15% zuurstof ($\sim 2800\text{m}$) zal worden toegepast. Vanaf $\sim 2500\text{m}$ kunnen er symptomen van acute hoogteziekte (o.a. hoofdpijn, misselijkheid) optreden. De meeste mensen ervaren deze symptomen nog niet op de door ons toegepaste hoogste. Wij zullen dit monitoren door een Lake Louise Acute Mountain Sickness (AMS) score vragenlijst af te nemen. Om te zorgen dat de milde intermitterende hypoxie blootstelling geen nadelige effecten veroorzaakt zullen wij de zuurstofverzadiging (SpO_2 , %) continu monitoren tijdens het de blootstelling (gebruikmakend van vinger pulse oximetrie), en ook de bloedruk zal iedere dag worden bepaald.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50

Maastricht 6229 ER

NL

Wetenschappelijk

Universiteit 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)

Mannen met overgewicht/obesitas (body mass index ≥ 28 kg/m²) - insuline resistent (HOMA ≥ 2.2) - Leeftijd: 30-65 - Niet rokend - Tenminste 3 maanden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Hart- en vaatziekten (gebaseerd op vragenlijst, electrocardiogram (ECG), bloeddruk (proefpersonen met gemiddeld tot ernstige hypertensie (stage 2 of 3 volgens WHO criteria) zullen worden geexclueerd van de studie (SBD > 160 mmHg, DBD > 100 mmHg)), diabetes mellitus, kanker, astma of bronchitis, obstructieve slaap apnea (OSAS), lever-/nierziekten (gebaseerd op de ALAT en creatinine waarden, respectievelijk), ziekte met levensverwachting < 5 jaar (navraag bij proefpersoon), alcohol-/druggebruik (alcoholconsumptie > 15 units/week), plannen om af te vallen of om dieet te volgen (proefpersonen worden gevraagd of zij plannen hebben om gewicht te verliezen (bijvoorbeeld door hun fysieke activiteit te verhogen of hun dieet te veranderen); een positief antwoord zal exclusie als gevolg hebben), deelname aan sport meer dan 3 uur per week, gebruik van hoge dosis anti-oxidanten (vitamines A, C, E, beta-caroteen; een standaard multivitamine capsule is toegestaan indien

dit minder dan 800ug/dag Vit A, 60mg/dag Vit C, 10mg/dag Vit E en 400ug/dag beta-caroteen bedraagt), gebruik van medicatie die effect heeft op glucose metabolisme of inflammatie, niet in staat om de proefpersoneninformatie te begrijpen, roken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelnemers

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-04-2016
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2015
Soort:	Eerste indiening
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

ID: 29164

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL54685.068.15
OMON	NL-OMON29164