

Het lot van een incompleet aminozuur metabolisme in type 2 diabetes

Gepubliceerd: 04-12-2013 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

1. Te onderzoeken of mensen met type 2 diabetes en mensen met een verhoogd risico op het krijgen van type 2 diabetes een defecte oxidatie van vertakte-keten aminozuren (leucine) hebben in de spier. 2. Te onderzoeken of een veranderde leucine oxidatie...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON43574

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

aminozuren in type 2 diabetes

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Eiwit- en aminozuurmetabolismestoornissen NEG

Synoniemen aandoening

diabetes mellitus type 2, suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: ZonMw, EFSD

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: insuline resistentie, mitochondriële functie, type 2 diabetes, vertakte keten aminozuren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- i) te onderzoeken of mensen met T2DM en mensen met een verhoogd risico op het krijgen van T2DM een verlaagde oxidatie hebben van leucine in de spier (umol/kg/min)
- ii) te onderzoeken of een veranderde leucine oxidatie gerelateerd is aan insuline gevoeligheid (mg/kg/min)

Secundaire uitkomstmaten

- i) te onderzoeken of een veranderde leucine oxidatie gerelateerd is aan mitochondriële functie (zuurstofconsumptie pmol/mg/s)
- ii) te onderzoeken of een veranderde leucine oxidatie gerelateerd is aan de hoeveelheid vet in de lever (%)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Recent heeft hoogstaand onderzoek heeft een cluster van circulerende vertakte-keten aminozuren, aromatische aminozuren en aminozuur-afkomstige acylcarnitines geïdentificeerd in insuline resistente mensen, als risico factor in het ontwikkelen van type 2 diabetes. Deze verhoging van aminozuren kan afkomstig zijn door een verhoogd aanbod of door een verminderde aminozuur oxidatie. Deze bevindingen scheppen een nieuw beeld in de etiologie van type 2 diabetes, welke tot nog toe zijn focus had op een verstoord fat en glucose metabolisme, als belangrijk onderliggend probleem in de ontwikkeling van insuline resistentie en mitochondriële dysfunctie. In dit onderzoek toets ik mijn nieuwe hypothese waarin ik stel dat een verstoorde vertakte-keten aminozuur oxidatie in mensen met type 2 diabetes resulteert in deze verhoogde

aminozuur clusters in bloed en spier. Mijn hypothese stelt verder ook dat een verstoord aminozuur metabolisme onderliggend is aan de verlaagde mitochondriële functie in mensen met type 2 diabetes, via een resulterend verminderde aanvoer van citroenzuur cyclus intermediären in de mitochondriën. De experimenten beschreven in dit onderzoek betreft o.a. metabolische profilering van clusters aminozuur-afkomstige intermediären in plasma en spier van mensen met type 2 diabetes en in mensen met een verhoogd risico op het krijgen van type 2 diabetes. Dit is nog niet eerder uitgevoerd. Gelabelde glucose en aminozuren, de hyperinsulinemische-euglycemische clamp en de magnetische resonantie spectroscopie zijn state-of-the-art methoden toegepast in dit onderzoek. Tot slot, dit project onderzoekt de rol van een verstoord aminozuur metabolisme in patiënten met type 2 diabetes, om nieuwe therapie targets te vinden in mensen met type 2 diabetes.

Doel van het onderzoek

1. Te onderzoeken of mensen met type 2 diabetes en mensen met een verhoogd risico op het krijgen van type 2 diabetes een defecte oxidatie van vertakte-keten aminozuren (leucine) hebben in de spier.
2. Te onderzoeken of een veranderde leucine oxidatie in de spier geassocieerd is met een verstoorde mitochondriële functie, een verminderde insuline gevoeligheid en met een verhoogde hoeveelheid vet in de lever.

Onderzoeksopzet

Een observationele studie met 3 groepen: (1) een gezonde controle groep, (2) een groep met mensen met type 2 diabetes en (3) een groep met proefpersonen met een verhoogd risico hebben op het krijgen van type 2 diabetes. De mate van leucine oxidatie wordt gemeten in alle groepen en gerelateerd aan andere metabole parameters.

Inschatting van belasting en risico

De risico's van de uitgevoerde metingen voor de deelnemers zijn relatief laag. Zelden vinden er complicaties plaats bij het nemen van biopten en plaatsen van de infusen. Het kan echter voorkomen dat tijdens het nemen van het spierbiopt een kleine huidzenuw beschadigd raakt, waardoor een dof gevoel ontstaat op de plaats van incisie. Deze beschadiging is tijdelijk en hersteld compleet in maximaal 6-12 maanden. Het stoppen van de medicatie in de mensen met type 2 diabetes wordt nauwlettend in de gaten gehouden, zodat het ontwikkelen van hyperglycemie beperkt blijft. Bovendien worden de experimenten zoals gepland in dit onderzoek routinematig gedaan aan de Universiteit Maastricht en daarbij uitgevoerd door een zeer ervaren onderzoeker bekend met deze meetmethoden. In deze studie wordt de rol van een verstoord aminozuur metabolisme onderzocht in mensen met type 2 diabetes, uiteindelijk met het doel om nieuwe strategieën te ontwikkelen in de bestrijding van type 2 diabetes. Daarom is het nemen van de

risico's en de belasting door de deelnemers gerechtvaardigd.

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)

Algemeen

- * mannen en post-menopauzale vrouwen
- * leeftijd 45-70 jaar
- * BMI < 35 en >27 kg/m²

- * stabiele eetgewoontes (niet meer dan 5 kg gewichtsverlies in de afgelopen 6 maanden)
 - * stabiele fysieke activiteit in de afgelopen 6 maanden
 - * participanten zonder diabetes type 2 moeten normaal glucose tolerant zijn (OGTT met fastende glucose waarden <6.1 mmol/l (<110 mg/dl) en 2 uurs glucose van <7.8 mmol/l (<140 mg/dl)
 - * FDR moeten minimaal 1 familielid hebben met type 2 diabetes (vader, moeder, zus, broer)
- Patienten met type 2 diabetes
- * niet-insuline afhankelijke patienten, gediagnosticeerd voor minimaal 2 jaren met gebruik van sulphonylurea- en/of metformine met een constante dosis voor minimaal 2 maanden
 - * HbA1C $< 8.5\%$
 - * patienten zonder actieve diabetes-gerelateerde secundaire aandoeningen zoals hart en vaatziekte, diabetische voet, neuropathologische aandoeningen zoals retinopathie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- deelnemers zullen geexcludeerd worden bij actieve hart-en-vaatziekte, diabetische voet, polyneuropathie, retinopathie
- deelnemers zullen geexcludeerd worden bij ongecontroleerde hypertensie
- deelnemers zullen geexcludeerd worden wanneer zij een vegetarisch dieet volgen, of een allergie hebben tegen soya
- deelnemers zullen geexcludeerd worden bij contra-indicaties voor MRI

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-02-2014

Aantal proefpersonen: 30
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-12-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-04-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-05-2014
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)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-06-2016
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
CCMO	NL41586.068.12
Ander register	TC=4181