

Diabetes Bootcamp; Sport interventie bij patiënten met diabetes type 2 en de associatie met het intestinale microbiom.

Gepubliceerd: 13-11-2015 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primaire doel:Onderzoeken of sport (Diabetes Bootcamp) een verandering in het intestinale microbiom veroorzaakt, met als gevolg een toename van glucose tolerantie (zowel perifeer als hepatische insuline gevoeligheid) in patiënten met DM type 2....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45040

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Diabetes Bootcamp

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

Diabetes Mellitus, Suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Vidi beurs Max van Nieuwdorp

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Diabetes mellitus type 2, Insuline resistentie, Intestinaal microbiom, Levensstijl interventie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat: verandering in samenstelling van het intestinale microbiom.

Secundaire uitkomstmaten

Insuline gevoeligheid gemeten met hyperinsulinemic-euglycemic clamp

Insuline-afhankelijke capillaire rekrutering gemeten met CEUS

(contrast-enhanced ultrasound)

Naaldbiopsen van spier en vetweefsel --> gen- en eiwitexpressie, PVAT

morfologie, vetinhoud

Inflammatie markers: CRP, LPS in serum, cytokines (IL1, IL 6, IL 8, TNF-alfa)

Metabolisme: Indirecte calorimetrie (REE), 24-uurs urine,

Metabole and humorale biomarkers: plasma glucose, HbA1c, FFA; catecholamines

Lichaamssamenstelling: gewicht, lengte, BMI, heup en taille omtrek,

vetpercentage (Bio Impedance Analyse)

Vragenlijsten: RPE-scale, PACE-score

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Levensstijl interventies zijn belangrijk in de behandeling van type 2 diabetes.

Zowel het volgen van een dieet als frequent gaan sporten kan een gunstig effect hebben op de insuline gevoeligheid. Echter, het werkingsmechanisme hierachter is niet geheel opgehelderd.

Een mogelijke oorzaak van verbeterde glucose tolerantie door dieet of sport is een verandering in het intestinale microbiom. Studies hebben aangetoond dat type 2 diabetes onder andere wordt veroorzaakt door chronische inflammatie. Een van de veroorzakers van deze chronische inflammatie is een toename van circulerende lipopolysaccharide (LPS), afkomstig van het buitenste membraan van gram negatieve bacteriën. Tevens is het bekend dat type 2 diabetes een andere samenstelling van het microbiom hebben en dat dit gepaard gaat met verhoogde circulerende LPS. In een studie waarbij muizen een dieet toegediend kregen met een hoog vetgehalte, veranderde het intestinale microbiom dusdanig dat er een toegenomen darm permeabiliteit optrad, met als gevolg een stijging van plasma LPS. Deze stijging van circulerend LPS veroorzaakte een laaggradige inflammatie. Recent is ook aangetoond dat direct ingrijpen op het microbiom van type 2 diabetes - met een fecale transplantatie van slanke donoren - een verbetering van de insuline gevoeligheid oplevert. Het is echter nog niet aangetoond of sporten en het volgen van een dieet de insuline gevoeligheid kan verbeteren door veranderingen in het microbiom te bewerkstelligen.

Een tweede mechanisme dat mogelijk bijdraagt aan verbetering in glucose tolerantie is een verbetering in insuline geïnduceerde rekrutering van capillairen. Dit is een belangrijk mechanisme dat bijdraagt aan de postprandiale perfusie van perifere weefsels en op deze manier glucose opname verbeterd. In patiënten met type 2 diabetes is insuline-gemedieerde vaatverwijding verslechterd. Uit onderzoek bij dieren blijkt dat er een causaal mechanisme is tussen verminderde perfusie in de skeletspier en verminderde glucose opname, maar bewijs uit humaan onderzoek is niet volledig. Het is bovendien nog niet duidelijk of verminderde insuline geïnduceerde weefselperfusie in type 2 diabetes reversibel is en of dit middels levensstijl interventie kan worden verbeterd. Interessant genoeg is chronische inflammatie een mogelijk oorzaak voor verminderde insuline geïnduceerde perfusie. Dit geeft aan dat veranderingen in het microbiom die leiden tot meer of minder inflammatie mogelijk een direct effect hebben op de rekrutering van capillairen en op deze manier ook op de insuline gevoeligheid.

Samengevat, dieet en sport hebben een gunstig effect op glucose tolerantie bij type 2 diabetes. De oorzaken hiervan zijn nog niet geheel opgehelderd. Veranderingen in het intestinale microbiom, die leiden tot vermindering van inflammatie en verbetering van insuline geïnduceerde rekrutering van capillairen zijn mogelijk oorzaken. Door de veranderingen in het intestinale microbiom te analyseren gedurende sporten, zullen wij meer inzicht verkrijgen in het werkingsmechanisme van deze levensstijlinterventies bij patiënten met DM type 2.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Onderzoeken of sport (Diabetes Bootcamp) een verandering in het intestinale microbioom veroorzaakt, met als gevolg een toename van glucose tolerantie (zowel perifeer als hepatische insuline gevoeligheid) in patiënten met DM type 2.

Secundaire doelen:

1. Onderzoeken of veranderingen in het intestinale microbioom door Diabetes Bootcamp zijn geassocieerd met veranderingen in systemische inflammatie (CRP/cytokines/LPS), energieverbruik (indirecte calorie meting) en lichaamssamenstelling (Bio Impedance Analysis).
2. Onderzoeken of Diabetes Bootcamp een toename van insuline-gemedieerde vaatverwijding veroorzaakt, met als gevolg een toename van perifere en hepatogene insuline gevoeligheid.
3. Onderzoeken of infusie van iloprost- een stabiele prostacycline analoog- in patiënten met DM type 2 voorafgaand aan Diabetes Bootcamp, een toename kan glucose tolerantie veroorzaakt.
4. Onderzoeken of Diabetes Bootcamp een toename van insuline-gemedieerde vaatverwijding bij patiënten met DM type 2 geeft en of deze toename is gerelateerd aan systemische inflammatie.

Onderzoeksopzet

Wij zullen patiënten met type 2 diabetes includeren in een prospectief open-label studie. Zij gaan gedurende 3 maanden onder strikte begeleiding sporten.

Er zullen er studiebezoeken zijn:

- 1 introductiegesprek (week 0),
- 3 testdagen (week 1 en week 12)
- 2 algemene controle afspraken (week 7 en week 26).

Tijdens de 3 testdagen zal de insuline gevoeligheid gemeten worden middels euglycemische clamp. Verder wordt insuline-geïnduceerde perfusie bepaald met contrast echografie. We meten het rustmetabolisme met indirecte calorimetrie.

- Bij twee van de drie testdagen wordt een spier-en vet biopsie genomen van het bovenbeen. Dit zullen we gebruiken voor het bepalen van eiwit en gen expressie van belangrijke insuline signaal transductie eiwitten.

- Bij twee van de drie testdagen zal een indirecte calorie meting en lichaamssamenstelling middels Bio Impedance Analyse (BIA) uitgevoerd worden.

- Bij de andere testdag vindt tijdens de clamp infusie van iloprost plaats. De testdag ziet er verder hetzelfde uit.

De volgorde waarin dit plaatsvindt, zal worden bepaald op basis van randomisatie.

Tijdens alle studiebezoeken, behalve het eerste bezoek, zullen inflammatie paramaters in serum bepaalt worden en zal er faecesonderzoek verricht worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gedurende een periode van 12 weken zullen alle patiënten participeren in sportprogramma (Diabetes Bootcamp); een 2-wekelijks sportprogramma van 1 uur. Dit gaat onder begeleiding van een fysiotherapeut.

Inschatting van belasting en risico

Alle patiënten zullen gedurende een periode van 12 weken gaan sporten. Wij schatten de risico's van deze interventie zeer laag in. Er is altijd een kans op een (orthopedische) blessure tijdens het sporten, maar gezien de nauw betrokken begeleiding van de fysiotherapeut, wordt dit risico geminimaliseerd. Een hypoglycaemie tijdens het sporten zal worden voorkomen door voorafgaand aan het sporten de glucose te controleren.

De proefpersonen zullen drie maal gedurende 6 uur een hyperinsulinemische-euglycemische clamp ondergaan. De deelnemer moet hiervoor nuchter zijn. Er worden 2 infusen geplaatst, waarmee infusie van insuline, glucose en eventueel iloprost zal plaatsvinden. De bloedafnames zullen ook via een infuus gaan (glucose bepaling elke 5 minuten tijdens de clamp, enkele bloedafnames per clamp met materiaal voor overige bepalingen). Tijdens de clamp zal voor en na insuline infusie een echo van het bovenbeen plaatsvinden. Hiervoor wordt door een van de infusen een contrastmiddel geïnfundeed. De echo zelf is non-invasief. Alle deelnemers zullen gedurende de eerste en laatste clamp een spier- en vetbiopt ondergaan, hetgeen onder lokale anesthesie zal plaatsvinden. Hiervan kunnen de deelnemers minimaal ongemak verwachten (spierpijn, pijn ter plaatse van biopt).

Risico's geassocieerd met clampen zijn hypo-en hyperglycemie. Dit zullen we voorkomen door het meten van de plasma glucose waarden elke 5 minuten tijdens insuline infusie. De pompstanden zullen worden aangepast aan de hand van deze waarden. De iloprost infusie kan enkele milde bijwerkingen geven (meest beschreven: hoofdpijn), maar bij de lage dosering verwachten we minimale bijwerkingen. Tevens kan er ter plaatse van de insteek-openingen van de infusen een flebitis optreden.

Er is een groot gezondheidsvoordeel aan het meedoen van deze studie, zijnde gewichtverlies, een toename in uithoudingsvermogen en afname van glucose intolerantie. Dit is een laag risico onderzoek en zal waarschijnlijk meer inzicht geven in de pathofysiologie van diabetes mellitus type 2.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1091 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1091 HV
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)

1. Patiënten met diabetes mellitus type 2
2. Man of vrouw (post-menopauzaal)
3. Leeftijd: ouder dan 45 jaar en jonger dan 70 jaar
4. BMI >30 kg/m²
5. Metformine monotherapie (geen insuline of andere glucose verlagende medicatie)
6. Stabiel medicatie gebruik
7. Tensie is stabiel gereguleerd (met of zonder medicatie).
8. Stabiel lichaamsgewicht gedurende 6 maanden voor start van de studie (<2 kg

verandering).

9. Patiënten moeten in staat zijn informed consent te tekenen.

10. HbA1c < 80 mmol/mol of < 8,6%

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Cardiovasculaire voorgeschiedenis
2. Ernstig longemfyseem (GOLD-klasse III-IV)
3. Antibiotica-gebruik of protonpomp remmer (PPI) in de afgelopen 3 maanden.
4. Gebruik van andere medicatie voor diabetes naast metformine (bijv. SU-derivaten, insuline)
5. Gebruik van bloedverdunners, zoals plaatjesremmers of coumarine derivaten
6. Participatie in een levensstijlprogramma in de afgelopen 6 maanden
7. Contra-indicaties voor het gebruik van iloprost (Ilomedine)
8. Contra-indicaties voor het gebruik van insuline (NovoRapid)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-05-2016
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	NL54284.029.15