

Effecten van resveratrol op insuline gevoeligheid, bruin vet en het metabolisme in mensen die eerstegraads familieleden hebben met type 2 diabetes

Gepubliceerd: 19-03-2014 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het doel van het onderzoek is om na te gaan of resveratrol zorgt voor een betere suikergevoeligheid en vetverbranding door toename van het aantal mitochondriën en toename in de werking van de mitochondriën in mannen met een verhoogd risico op het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45176

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Resveratrol en pre-diabetes

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

overgewicht en suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Nederlands Diabetes Fonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Brown adipose tissue, Metabolisme, Mitochondriële Functie, Resveratrol, Type 2 Diabetes

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste studieparameters zijn het verschil in suikergevoeligheid, substraat oxidatie en energieverbruik metabolic chamber en vet oxidatieve capaciteit van de mitochondriën, na 30 dagen resveratrol toediening in vergelijking met placebo behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn veranderingen in onderstaande parameters na 30 dagen resveratrol of placebo toediening:

- * Maximaal oxidative capaciteit tijdens P-MRS meting in rust, beweging en tijdens herstel (knee extension exercise)
- * Intrahepatische en intracardiale vet gehalte gemeten met H-MRS
- * Diastolische en systolische hart functie gemeten met echografie
- * Skeletspier vet ophoping gemeten door middel van immunohistochemistry
- * Meten van markers van mitochondrieel metabolisme in spier (citrate synthase, oxphos, mitochondrial DNA, PGC1, AMPK)
- * Plasma markers (glucose, insulin, FFA, triglycerides, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, glycerol, HBA1C, inflammation markers)
- * Sirtuin niveaus gemeten in spierbiopten door middel van Western Blotting

- * Primary myotubes verkregen uit spierbiopten zullen worden gecultured en geïncubeerd met resveratrol om in vitro effecten van resveratrol op mitochondrieel metabolisme te bepalen
- * Bruin vet activiteit (voor N=9)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het is algemeen bekend dat de combinatie van overmatige energie inname (vooral in de vorm van vetten) en lage vet oxidatieve capaciteit leidt tot stapeling van vetten in de spieren en de lever. Dit draagt bij aan het ontstaan van insuline resistentie en de ontwikkeling van suikerziekte. De beste behandeling om dit te bestrijden of voorkomen is fysieke activiteit (sporten) en diëten. Het is echter bijzonder moeilijk om mensen hiertoe te motiveren.

Recent is er een doorbraak in dit onderzoeksgebied gekomen met een voedingsonderzoek waarin resveratrol, een natuurlijke polyphenol, de gunstige effecten van calorierestrictie (streng diëten) nabootste en zo de negatieve effecten van vetstapeling/overgewicht bij obese mensen wist te bestrijden (zie ook paper in Cell Metabolism, 2011, door S. Timmers).

In eerder onderzoek met muizen werden vergelijkbare resultaten gevonden, waarin muizen door behandeling met resveratrol beschermd werden tegen de negatieve effecten van overgewicht. Het doel van het onderzoek is nu om na te gaan of deze positieve effecten van resveratrol hetzelfde werken in mensen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van suikerziekte: mensen met eerstegraads familieleden met suikerziekte. Deze groep mensen wordt gekarakteriseerd door verminderende mitochondriële functie en verminderde insuline gevoeligheid. Informatie uit deze studie kan gebruikt worden om mensen met een verhoogd risico op suikerziekte preventief te behandelen, om zo de kans op het daadwerkelijk ontwikkelen van de ziekte zo klein mogelijk te maken. Daartoe bestuderen we in dit onderzoek de effecten van resveratrol op het aantal en de werking van mitochondriën in de spieren van eerstegraads familieleden van suikerziektepatiënten en kijken we of de mitochondriën beter in staat zijn om vetten te verbranden. Daarnaast onderzoeken we ook of de suikergevoeligheid (in de vorm van insuline resistentie) verbeterd en wat er met de vetstapeling in de organen gebeurt.

Naast de recent ontdekte positieve effecten van resveratrol op metabole complicaties van obesitas, zou resveratrol ook een target kunnen zijn om obesitas op zich te bestrijden. Sinds de ontdekking van functioneel actief bruin vet in volwassen mensen, is de belangstelling voor dit weefsel enorm toegenomen. Recente muis studies wijzen uit dat het verbeterende metabolisme,

veroorzaakt door orale toediening van resveratrol, geassocieerd is met een toename in bruin vet thermogenese en hoge UCP1 en SIRT1 expressie.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om na te gaan of resveratrol zorgt voor een betere suikergevoeligheid en vetverbranding door toename van het aantal mitochondriën en toename in de werking van de mitochondriën in mannen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes (eerstegraads familieleden van type 2 diabetici). Verder willen we nagaan of dit gepaard gaat met minder vetstapeling in de spieren en de lever en af bruin vet activiteit toeneemt in de aanwezigheid van resveratrol.

Onderzoeksopzet

80 mannen met overgewicht (BMI 27-35 kg/m²) met eerstegraads familieleden/familielid met suikerziekte, in de leeftijd van 40-70 jaar, die niet regelmatig aan sport doen, met glucose clearance rate <350ml/kg/min zullen gerekruteerd worden waarvan 24 zullen worden geïncludeerd in een gerandomiseerd cross-over design. Elke persoon zal deelnemen aan twee interventies, in willekeurige volgorde, en gescheiden door een wash-out periode van minimaal 4 weken. Elke interventieperiode bestaat uit 30 dagen behandeling met het voedingssupplement resveratrol or placebo.

Voor de eerste interventieperiode zal een screening plaatsvinden waarbij de medische voorgeschiedenis van de persoon bekeken zal worden met behulp van een vragenlijst. Tevens zal een nuchter bloedsample worden afgenomen, het lichaamsgewicht zal worden gecontroleerd en een OGTT zal worden uitgevoerd om de glucose clearance (als marker voor insuline gevoeligheid) te bepalen.

Op dag 0 komen de proefpersonen nuchter naar de universiteit. Er wordt dan een bloedsample afgenomen en het lichaamsgewicht wordt gecontroleerd. Vervolgens wordt de bloeddruk en de hartslag gecontroleerd en wordt er een hartfimpje gemaakt door een ervaren arts. Tenslotte wordt het lichaamsvetpercentage en verdeling van het vet over het lichaam zal met een DEXA scan in kaart gebracht worden. Na deze test mogen de proefpersonen naar huis en krijgen ze genoeg capsules mee voor de eerste week. Wanneer ze een week later terug komen op dag 7 wordt opnieuw nuchter een bloedsample genomen en wordt het lichaamsgewicht gecontroleerd. Tevens krijgen ze weer voldoende capsules mee voor inname in die week. Op dag 14 en 21 wordt ook weer een nuchter bloedsample afgenomen en het lichaamsgewicht gecontroleerd. Op dag 27, wordt er een maximale fietstest uitgevoerd onder toezicht van een arts, die tijdens de test een ECG maakt. Op dag 29 wordt de hartfunctie bepaald door middel van echografie, en worden de in vivo mitochondriële functie in de spieren en de vetstapeling in de lever gemeten met behulp van MR spectroscopie. Op dag 29, in de avond, zullen de personen gedurende 12 uur in de respiratiekamer verblijven waar energie

verbruik en vetoxidatie uitvoerig bestudeerd kan worden. Op dag 30, in de ochtend, verlaten de personen de respiratiekamer en wordt er weer een bloedmonster afgenomen. Hiernaast wordt er ook nog een ECG gemaakt door een arts en wordt hartritme en bloeddruk gecontroleerd. Vervolgens wordt de hoeveelheid vet in het hart bepaald door MR spectroscopie en wordt er een spierbiopsie afgenomen. Hierna wordt een suikergevoeligheidstest gestart waarin de insuline resistentie van de spier en lever worden bepaald. Aan het einde van deze test volgt een tweede spierbiopsie.

9 proefpersonen zal ook deelnemen aan het bruin vet onderdeel van deze studie. Zij slikken nog 3 dagen langer resveratrol (of placebo) en komen op dag 33 voor een FDG PET-CT scan na blootstelling aan milde kou.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen krijgen resveratrol of een placebo in willekeurige volgorde. Resveratrol (Resvida™) is een voedingssupplement en wordt ook gereguleerd als een voedingscomponent. Resvida™ en placebo worden geleverd door DSM Nutritional Products, Ltd. De maximaal goedgekeurde dosis in mensen is 150 mg/ dag. Voor hogere dosissen is de veiligheid nog niet onderzocht. We hebben daarom gekozen om personen een supplement te geven van 150 mg/ dag, verdeeld over twee dosissen van 75 mg, waarvan een wordt ingenomen bij de lunch en de andere bij het diner.

Inschatting van belasting en risico

Voor de start van de studie zullen de proefpersonen gescreend worden om te bepalen of ze geschikt zijn voor deelname aan de studie. Deze screening omvat het overlopen van een medische vragenlijst, het afnemen van een nuchter bloedsample, het controleren van het lichaamsgewicht en de van de glucose clearance rate (duur: 3 uur). Daarna worden ze gerandomiseerd en ondergaan ze twee interventie perioden van 30 dagen gescheiden door een wash-out periode van ten minste 4 weken. De personen komen 6 maal naar de Universiteit gedurende de 4 weken (dag 0, 7, 14, 21, 27, 29). Tijdens deze bezoeken aan de Universiteit wordt er wekelijks een bloedsample afgenomen en wordt lichaamsgewicht gecontroleerd (dag 0, 7, 14, 21), zal er een maximale fietstest worden afgenomen (dag 27) en zal hartfunctie gemeten worden met echografie en in vivo mitochondriële functie in de spier gemeten worden met MRS en levervet gemeten worden met MRS (dag 29). Tevens zullen de personen 12 uur in de respiratiekamer verblijven (1 avond en 1 nacht) (dag 29-30) waarna de hoeveelheid vet in het hart bepaald wordt met MRS en een spierbiopsie wordt afgenomen en de suikergevoeligheidstest gestart wordt. Na de suikergevoeligheidstest wordt een tweede spierbiopsie afgenomen.

Voor de proefpersonen die deelnemen aan de bruin vet metingen: Op dag 33 vindt een FDG PET-CT scan plaats na blootstelling aan milde kou. Deze proefpersonen komen dus in totaal 7 maal naar de Universiteit in 4 weken. (dag

0, 7, 14, 21, 27, 29 en 33).

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229ER
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

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)

- * Mannelijk geslacht
- * Leeftijd: 40-70 jaar
- * BMI 27-35 kg/m²
- * Heeft eerstegraads familiaal gediagnosticeerd met type 2 diabetes

- * Inactief:
 - o niet meer dan 2 uur sport per week
 - o geen actieve baan die zware lichamelijke activiteit vereist
- * Stabiël dieet: geen gewichts toe- of afname >5kg in de afgelopen drie maanden
- * Insuline resistent: glucose clearance <350 ml/kg/min, bepaald doormiddel van OGIS120
- * Bereid om geen resveratrol houdende producten te gebruiken gedurende de studie
- * Proefpersonen worden alleen geïnccludeerd als de afhankelijke medische arts goedkeuring geeft na het analyseren van de data verkregen bij screening

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Gebruik bloedverdunners
- * Ongecontroleerde verhoogde bloeddruk
- * Hemoglobine <7.8 mmol/l
- * In het geval van een abnormaal rust ECG: dit wordt besproken met de verantwoordelijk arts
- * HBA1C > 6.5%
- * Gediagnostiseerd met type 2 diabetes
- * Medicatie gebruik die van invloed is op glucose homeostase/metabolisme
- * Huidige alcohol consumptie van > 20 gram/dag
- * Deelnemers die niet op de hoogte willen worden gesteld van onverwachte medische bevindingen tijdens de screening/studie, of die niet willen dat hun behandelend arts op de hoogte wordt gesteld, kunnen niet deelnemen aan de studie
- * Deelnemers die val plan zijn bloed te doneren tijdens de interventie of deelnemers die bloed hebben gedoneerd minder dan drie maanden voor aanvang van de interventie.
- * Deelname in andere biomedische studie binnen 1 maand voor de screening
- * Contra-indicaties voor MRI:
 - o Elektrostimulators of vaatclips (zoals op de aorta aneurysmata)
 - o Geïmplanteerde neurostimulators
 - o Geïmplanteerde pacemaker of defibrillator
 - o Cochlear implantaat
 - o Insuline pomp
 - o Metalen objecten/corpora in het oog of brein
- Voor de 18F-FDG PET-CT scan:
 - o Deelname aan eerder studies of medische onderzoeken met PET-CT scan

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	26-05-2014
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2016
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	NL47018.068.13

Resultaten

Einddatum onderzoek: 19-03-2017

Totaal aantal deelnemers: 30

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries