

# Het effect van acute warmte op lever insulinegevoeligheid en substraat metabolisme

Gepubliceerd: 19-09-2019 Laatst bijgewerkt: 10-04-2024

Om inzicht te krijgen in het volledige spectrum van door temperatuur geïnduceerde veranderingen in glucosehomeostase zal het huidige onderzoek gericht zijn op het beoordelen van het effect van acute blootstelling van het gehele lichaam aan warmte op...

|                             |                                                         |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                         |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                         |
| <b>Type aandoening</b>      | Glucosemetabolistestoornissen (incl. diabetes mellitus) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                   |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON47966

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Warmte en insulinegevoeligheid van de lever

### Aandoening

- Glucosemetabolistestoornissen (incl. diabetes mellitus)

### Synoniemen aandoening

Glucose metabolisme, suiker metabolisme

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universiteit Maastricht

**Overige ondersteuning:** ZonMW/PTO

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Lever insulinegevoeligheid, Substraatgebruik, Thermoregulatie, Warmte blootstelling

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstelling: Beoordeelen van het effect van acute blootstelling van het lichaam aan warmte op

- \* insulinegevoeligheid van de lever
- \* substraat oxidatie van het gehele lichaam
- \* plasmametaboliëten.

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstelling: Beoordeelen van het effect van acute blootstelling van het lichaam aan warmte op

- \* thermofysiologie,
- \* cardiovasculaire parameters
- \* thermische perceptie (thermische sensatie en comfort)

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

In een recent onderzoek is voor het eerst aangetoond dat herhaalde blootstelling aan warmte gunstig is voor het metabolisme van de lever en dat na herhaalde blootstelling aan warmte ook een verandering in het substraatgebruik van het hele lichaam plaatsvindt. Na 10 dagen blootstelling aan warmte (6 uur per dag, 10 opeenvolgende dagen), was de glucose opname (Rd) en endogene glucoseproductie (EGP) verlaagd in een nuchtere toestand, wat duidde op verbeterde glucosehomeostase. Bovendien was de vetoxidatie verhoogd na acclimatisatie. Belangrijk is dat hoewel is aangetoond dat parameters van het levermetabolisme verbeteren na herhaalde blootstelling van het hele lichaam aan

warmte, het niet bekend is wat de acute effecten van blootstelling aan warmte zijn op de insulinegevoeligheid van de lever. Om een \*\*beter begrip te krijgen van de onderliggende mechanismen en relaties tussen warmte en (glucose) metabolisme, en hoe acclimatie-effecten zich ontwikkelen bij herhaalde blootstelling, is de huidige studie gericht op het bestuderen van het effect van acute blootstelling van het hele lichaam aan warmte op de insulinegevoeligheid van de lever en het substraatgebruik van het lichaam bij gezonde vrijwilligers met overgewicht.

## **Doel van het onderzoek**

Om inzicht te krijgen in het volledige spectrum van door temperatuur geïnduceerde veranderingen in glucosehomeostase zal het huidige onderzoek gericht zijn op het beoordelen van het effect van acute blootstelling van het gehele lichaam aan warmte op de leverinsulinegevoeligheid, substraatoxidatie en plasmametabolieten bij gezonde volwassenen tussen de 45 en 65 jaar en met overgewicht - een bevolkingsgroep die risico loopt op de ontwikkeling van stofwisselingsstoornissen.

## **Onderzoeksopzet**

De studie zal worden opgezet in een gerandomiseerd cross-over design. De studie zal bestaan uit 2 testdagen waarbij de proefpersonen op een dag worden blootgesteld aan warmte en op de tweede meetdag aan een neutrale temperatuur. De twee condities zullen gerandomiseerd worden aangeboden.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Warmteblootstelling door middel van een waterdoorstroomt pak. Watertemperatuur tijdens warmteblootstelling zal initieel op 39°C ingesteld worden en aangepast worden naarmate de kerntemperatuur van de proefpersoon verandert. Bij de neutrale temperatuur zal de watertemperatuur op 32°C ingesteld worden.

## **Inschatting van belasting en risico**

We zullen regelmatig bloedmonsters nemen, wat gevaarlijk kan zijn in geval van bloedarmoede. Dit is de reden waarom mensen met een lage Hb worden uitgesloten van deelname. De totale hoeveelheid bloed die in 2 dagen wordt afgenomen is maximaal ~ 210 ml (2x ~ 100 ml tijdens de clamp en 10 ml tijdens de screening). Bloed prikken en de infusies kunnen bloedingen en blauwe plekken veroorzaken. Patiënten die antistollingsmiddelen gebruiken zijn uitgesloten van het onderzoek. Infecties of aanhoudende bloedingen zijn zeer zeldzaam. Hyperinsulinemisch-euglycemisch clampen is een procedure die we routinematig in ons laboratorium uitvoeren zonder noemenswaardige complicaties. In zeldzame gevallen vertonen patiënten symptomen van hypoglykemie (zelfs als hun bloedglucosespiegel nog steeds hoger is dan 3 mmol / L). Nadat afloop van de

clamp, worden de bloedglucosewaarden nog 30-60 minuten gemonitord terwijl de glucose-infusie stand-by is als de glucosewaarden dalen. Vast voedsel en suikerdranken worden direct na het klaarzetten van de clamp verstrekt om hypoglykemie te voorkomen.

Blootstelling aan hitte kan als ongemakkelijk worden ervaren. In het bijzonder tijdens de hitteconditie zal de kerntemperatuur nauwlettend worden gevolgd tijdens de procedures, zoals beschreven in 6.3.2 van het protocol C1. Het handhaven van de kerntemperatuur op een bepaald niveau (ook wel kerntemperatuur-clamping genoemd) is in veel eerdere onderzoeken toegepast en is gerapporteerd als een nuttig en veilig hulpmiddel voor standaardisatie van een thermische belasting in mensen. Onderzoekers zullen tijdens de hele procedure met de deelnemers communiceren om het comfort en welzijn van de deelnemers te controleren. Er wordt voor gezorgd dat een mogelijke oorzaak van vochtdisbalans door zweten tijdens de meetprocedures wordt gecompenseerd door isotone vloeistofinname tijdens en na de clamp.

Het Blanketroll® III-systeem, zoals beschreven in sectie 7 van het studieprotocol C1, wordt veel gebruikt in de dagelijkse klinische routine om de lichaamstemperatuur te regelen en / of een gewenste temperatuur te handhaven. Het systeem werkt via geleidende warmteoverdracht. Bij het onderzoek betrokken onderzoekers hebben voldoende (jaarlange) ervaring opgedaan met het Blanketroll® III Hyper-Hypothermie-systeem, wat betekent dat ze het veilig kunnen gebruiken en controleren. Door de kerntemperatuur van de deelnemer nauwlettend te volgen, zoals beschreven in 6.3.2 en paragraaf 7 van het protocol, moet het risico op hyperthermie boven het gewenste niveau van milde hyperthermie van ~ 37,5 ° C verwaarloosbaar zijn.

## Contactpersonen

### Publiek

Universiteit Maastricht

Minderbroedersberg 4-6  
Maastricht 6211LK  
NL

### Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Minderbroedersberg 4-6  
Maastricht 6211LK

## 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)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek, moet een deelnemer aan alle onderstaande criteria voldoen:

- \* Ondertekende informed consent
- \* Mannen en vrouwen
- \* Kaukasisch / blank West-Europees
- \* Leeftijd 45-65 jaar aan het begin van het onderzoek
- \* Body mass index (BMI) 27-35 kg / m<sup>2</sup>
- \* Stabiele voedingsgewoonten (geen gewichtsverlies of winst van meer dan 5 kg in de afgelopen 3 maanden)
- \* Stabiele sedentaire levensstijl (niet meer dan 2 uur sport per week)
- \* Vrouwen na hun menopauze, wat betekent stopzetting van de menstruatie gedurende ten minste 24 maanden) en alleen als ze niet onder hormonale behandeling zijn
- \* Geschikte aders voor canulatie of herhaalde venapunctuur
- \* Over het algemeen gezond, geen medicatiegebruik dat de stofwisseling verstoort, geen tekenen van actieve hart- en vaatziekten, lever- of nierstoornissen. Als vrijwilligers medicatie nodig hebben, zal dit op individuele basis met de afhankelijke arts worden beoordeeld.

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële proefpersoon die aan een van de volgende criteria voldoet, wordt

uitgesloten van deelname aan deze studie:

- \* Type 2 diabetes
- \* Mannen hemoglobine  $< 8,4$  mmol / L, vrouwen hemoglobine  $< 7,8$  mmol / L
- \* Teken van actieve ongecontroleerde hypertensie, lever van nierstoornissen
- \* Hartproblemen en hart- en vaatziekten, zoals congestief hartfalen, angina pectoris, hartinfarct en hartrithestoornissen
- \* Elke medische aandoening die behandeling en / of medicatie vereist die de onderzochte parameters zou kunnen verstoren. Alle medische aandoeningen / medicijnen zullen worden beoordeeld met de afhankelijke arts en in- / uitsluiting zal op individuele basis worden besloten
- \* Onstabiel lichaamsgewicht (gewichtstoename of -verlies  $> 3$  kg in de afgelopen drie maanden)
- \* Deelname aan een ander biomedisch onderzoek binnen 1 maand voorafgaand aan het screeningsbezoek
- \* Deelnemers die niet op de hoogte willen worden gebracht van onverwachte medische bevindingen, of niet willen dat hun behandelend arts op de hoogte wordt gebracht, kunnen niet deelnemen aan dit onderzoek
- \* Bloeddonatie drie maanden voorafgaand aan de studie en drie maanden na het beëindigen van de studie
- \* Alcoholgebruik van  $> 2$  units per dag voor mannen en  $> 1$  unit per dag voor vrouwen
- \* Roken in de afgelopen 6 maanden

Een arts beoordeelt de geschiktheid van de deelname op basis van de vragenlijst over de medische geschiedenis, het gebruik van medicatie en de bloedgrenzen vastend. Als de arts adviseert dat iemand niet kan deelnemen, worden deze uitgesloten van inschrijving.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

### Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 30-11-2020  
Aantal proefpersonen: 14  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Blanketrol® III Model 233 Hyper-Hypothermie Systeem  
Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 19-09-2019  
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

Geen registraties gevonden.

## In overige registers

| Register       | ID             |
|----------------|----------------|
| CCMO           | NL70732.068.19 |
| Ander register | NL7829         |