

De effecten van milde verlaging van zuurstof tijdens lichamelijke inspanning op de glucosehuishouding en stofwisseling in mannen met overgewicht en obesitas

Gepubliceerd: 13-02-2019 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

In de huidige gerandomiseerde, placebogecontroleerde, enkelblinde, cross-over studie, zullen we de effecten van inspanning onder mild hypoxische condities (FiO₂, 15%) gedurende 4 opeenvolgende dagen onderzoeken (2 x 30-min fietssessies met een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49775

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HYTRIM studie

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

ouderdomssuikerziekte, type 2 diabetes mellitus

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Diabetes Fonds Nederland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 24-uurs glucose, Lichamelijke inspanning, Milde hypoxie, Obesitas

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Gemiddelde 24-uurs glucose concentratie (op dag 4)

Secundaire uitkomstmaten

- Glycemische variabiliteit over 24 uur
- Tijd in hyper/hypoglycaemie
- Energieverbruik
- Substraat oxidatie
- Nuchter en postprandiale plasma metabolieten
- Systemische inflammatoire markers
- Bloeddruk
- HOMA-IR
- Gen/Eiwit expressie (metabole/inflammatoire parameters) in skeletspierweefsel

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige obesitas epidemie vraagt om nieuwe therapeutische toepassingen om obesitas en comorbiditeiten te voorkomen en behandelen. Belangrijke comorbiditeiten zijn o.a. de ontwikkeling van insuline-resistentie en cardiovasculaire aandoeningen. Recent onderzoek laat zien dat het zuurstofgehalte in weefsel een belangrijke rol lijkt te spelen in

cardiometabole gezondheid. Mensen die op hoge hoogte leven (hypobare hypoxie) zijn minder vatbaar om type 2 diabetes mellitus te ontwikkelen vergeleken bij mensen die op zeeniveau leven (normobare normoxie). Verder is er bewijs dat blootstelling aan normobare hypoxie de glucosehuishouding en insulinegevoeligheid zou kunnen verbeteren in zowel proefdieren alsook mensen. Lichamelijke inspanning is een belangrijke determinant voor insulinegevoeligheid en glucosehuishouding. Het is wel bekend dat het uitoefenen van lichamelijke inspanning de glucoseopname verbeterd op de korte termijn, en glycemische controle op de lange termijn. Recent onderzoek wijst uit dat een het uitoefenen van lichamelijke inspanning onder hypoxische condities (inhalatie van lucht met minder zuurstof) kan leiden tot een grotere verbetering in plasma glucosespiegels en insulinegevoeligheid vergeleken met het uitvoeren van lichamelijke inspanning onder normoxie (21% zuurstof). Echter, de effecten van herhaalde inspanning onder mild hypoxische condities op plasma glucosespiegels gedurende de dag (24-uurs glucoseprofielen gemeten dmv continue glucose monitoring) zijn onbekend.

Doel van het onderzoek

In de huidige gerandomiseerde, placebogecontroleerde, enkelblinde, cross-over studie, zullen we de effecten van inspanning onder mild hypoxische condities (FiO_2 , 15%) gedurende 4 opeenvolgende dagen onderzoeken (2 x 30-min fietssessies met een intensiteit van 50% WMAX) op postprandiaal substraatmetabolisme en 24-uurs glucosespiegel bij mensen met overgewicht / obesitas met een verstoorde glucosetolerantie.

We veronderstellen dat 4 achtereenvolgende dagen blootstelling aan milde hypoxie tijdens het uitvoeren van lichamelijke inspanning de glucosehomeostase verbetert bij mensen met overgewicht en obesitas gekenmerkt door een verstoorde glucosehomeostase. Het doel van de voorliggende studie is om het effect van lichamelijke inspanning onder normobare milde hypoxie (FiO_2 15%) in vergelijking met normoxische (FiO_2 21%) omstandigheden gedurende 4 achtereenvolgende dagen (2 x 30 min per dag) op gemiddelde 24-uurs glucosespiegels in mensen met overgewicht en obesitas met een gestoorde glucosetolerantie te onderzoeken.

Onderzoeksopzet

In de huidige gerandomiseerde, enkelblinde, placebo-gecontroleerde cross-over studie, zullen proefpersonen worden blootgesteld aan normobarische 1) milde hypoxie (FiO_2 15%) en 2) normoxie (FiO_2 21%) tijdens inspanning (2 x 30min / dag met behulp van een fietsergometer) van dezelfde relatieve trainingsintensiteit (gelijk aan 50% WMAX onder normoxische omstandigheden) gedurende 4 opeenvolgende dagen. Onderwerpen worden willekeurig toegewezen aan elke voorwaarde (door de computer gegenereerd randomisatieplan, blok grootte, $n = 4$), gescheiden door een wash-outperiode (3-6 weken). Om dit te bereiken, zullen proefpersonen lichamelijke inspanning verrichten in een zuurstofkamer

waarin de zuurstofconcentratie van de omgevingslucht, en als zodanig FiO₂, nauwgezet kan worden ingesteld en gecontroleerd. Proefpersonen zullen twee keer per dag gedurende 30 minuten op 50% WMAX fietsen, bepaald door een maximale inspanningstest. Omdat we verwachten dat proefpersonen 5 tot 10 minuten nodig hebben om klaar te zijn om de 30 minuten durende inspanningssessie te starten, en rekening te houden met een 'cooling down' periode van 5 minuten voordat we de hypoxische kamer weer verlaten, zullen proefpersonen 45 minuten in de kamer zijn gedurende elke inspanningssessie.

Na het geschiktheidsonderzoek worden de proefpersonen gevraagd om de universiteit te bezoeken gedurende twee perioden van vijf opeenvolgende dagen, elk met een 'wash-out' periode van 3-6 weken (voor details over de procedures, zie 'Methoden *' Studievervoers '). Tijdens de eerste 4 dagen (tijdinvestering: 4,5 uur / dag) ondergaan de proefpersonen het trainingsschema, zoals hierboven beschreven.

- Op dag 1, op de eerste ochtend van elk regime, zal een glucosesensor (Enlite Glucose Sensor MiniMed; Medtronic) worden geplaatst. De sensor zal subcutaan worden ingebracht, op 5 cm van de navel, aan de rechterkant van de buik en zal worden verbonden met een continue glucosemonitor (iPro2 Professional CGM MiniMed; Medtronic, Northridge, CA, VS). De sensor blijft tijdens het onderzoek zitten (dag 1-5). Bovendien wordt op hetzelfde moment een fysieke activiteitsmonitor (ActivPAL3-micromonitor) aangebracht met behulp van een waterafstotende pleister (Tegaderm +Pad) om fysieke activiteit van deelnemers te controleren. Aan het einde van dag 5 worden de glucosesensor en de monitor voor fysieke activiteit worden verwijderd.

- Op de dagen 1-5 (tijdinvestering: 4,5 uur) zullen nuchtere bloedmonsters worden verzameld om de plasmametabolieten en inflammatie markers te bepalen, en zullen de bloeddruk en het lichaamsgewicht worden gecontroleerd.

- Op dag 5 (tijdinvestering: 8 uur) zal een maaltijdtest worden uitgevoerd om de nuchtere en postprandiale metabolietconcentraties en substraatoxidatie te bepalen (met behulp van indirecte calorimetrie). Bovendien zal de HOMA-IR index worden bepaald om de insulineresistentie te schatten, met behulp van nuchtere plasmaglucose en insulinewaarden gemeten op de dag na voltooiing van het 4-daagse regime. Verder zal er gedurende de ochtend een (nuchter) spierbiopt worden afgenomen van het skeletspierweefsel (m. vastus lateralis).

Na de initiële screening, de meting van het rustmetabolisme (BMR meting) en de maximale inspanningstest (om de maximale werklast, WMAX te bepalen), moeten proefpersonen ongeveer 52 uur investeren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen zullen worden blootgesteld aan: - 4 opeenvolgende dagen van blootstelling aan milde hypoxie tijdens het uitoefenen van lichamelijke inspanning (fietsen met intensiteit van 50% WMAX) gedurende 2 x 30 minuten per dag. - 4 opeenvolgende dagen van normoxische blootstelling tijdens het uitoefenen van lichamelijke inspanning (50% WMAX) gedurende 2 x 30 minuten per dag. Tijdens beide regimes zal dag 5 bestaan >> uit een maaltijdtest, die onder normoxische omstandigheden zal worden uitgevoerd.

Inschatting van belasting en risico

Een mogelijke belasting voor de proefpersonen zou de tijdsinvestering kunnen omvatten. Proefpersonen moeten ongeveer 57 uur investeren om de studie te voltooien (inclusief geschiktheidsonderzoek, meting van het rustmetabolisme (BMR) en de maximale inspanningstest).

De volgende risico's kunnen worden geassocieerd met deelname aan het onderzoek:

- Voor nauwkeurige metingen met de 24-uurs glucosemonitorsmethode zijn vier kalibraties per dag essentieel. Kalibraties worden uitgevoerd met behulp van een vingerprik door gebruik te maken van een capillair bloedglucosemeter.

Deelnemers kunnen lokale gevoeligheid in de vingers ervaren.

- Tijdens verschillende bezoeken zullen bloedmonsters worden verzameld via een canule. Soms kan een lokaal hematoom of blauwe plek optreden. Sommige deelnemers rapporteren pijn tijdens het inbrengen van een canule.

- Door de lokale verdoving zijn de biopsies van het skeletspierweefsel 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 een aantal weken/maanden duren. Daarnaast kan de biopsieafname een lokaal hematoom of blauwe plek veroorzaken. Om het risico op een hematoom te verkleinen, zal de plek waar het spierbiopt is afgenomen worden ingetaped met een elastiek compressie bandage. De plek waar een kleine incisie is gemaakt kan een klein litteken (5 mm) achterlaten, door gebruik te maken van steriele steristrips en waterdichte pleisters zal ook dit worden geminimaliseerd.

- Blootstelling aan 15% O₂ (~ 2800 m) in plaats van een lagere pO₂ wordt toegepast om bijwerkingen te voorkomen of tenminste te minimaliseren. Acute hoogteziekten (bijvoorbeeld hoofdpijn en misselijkheid) kunnen voorkomen boven ~ 2500 m, hoewel de meeste mensen op deze hoogte geen symptomen ervaren. Om ervoor te zorgen dat blootstelling aan milde hypoxie geen nadelige effecten veroorzaakt, wordt de zuurstofsaturatie (SpO₂,%) continu gecontroleerd tijdens de trainingssessies door middel van vingerpulsoximetrie, en wordt de bloeddruk elke dag gecontroleerd (automatische opblaasmanchet; Omron Healthcare, Hamburg, Duitsland).

- Het uitvoeren van lichamelijke inspanning met een intensiteit van 50% W_{max} onder normoxische omstandigheden verlaagt de systemische zuurstofsaturatie in vergelijking met de rustomstandigheden. Onder hypoxische omstandigheden (FiO₂ 15%) zal de zuurstofsaturatie verder afnemen. Het uitvoeren van lichamelijke inspanning bij 50% W_{max} onder de milde hypoxische omstandigheden zal naar verwachting zuurstofsaturatie tot ongeveer 90% O₂ verminderen. Om ervoor te zorgen dat blootstelling aan milde hypoxie tijdens lichamelijke inspanning geen nadelige effecten veroorzaakt (hoofdpijn, misselijkheid), zullen we de zuurstofsaturatie continu controleren door middel van vingerpulsoximetrie tijdens trainingsprestaties. Hoewel dit niet wordt verwacht, zullen we de proefpersonen vragen om te stoppen met het verrichten van inspanning om te voorkomen dat de zuurstofsaturatie beneden de 80% zakt om de veiligheid te

garanderen. Dit is gebaseerd op richtlijnen die zijn ontwikkeld door American Thoracic Society / American College of Chest Physicians voor cardiopulmonale inspanningstesten.

- Er zijn geen risico's bekend met betrekking tot de orale glucosetolerantie test (OGTT), mixed-meal challenge en indirecte calorimetrie. Deze methoden worden routinematig toegepast in klinische onderzoeken en SOP's zijn ontwikkeld binnen onze onderzoeksfaciliteit (MRUM).

- Dieetproducten om proefpersonen te voorzien van gestandaardiseerd ontbijt, lunch en diner zijn vrij verkrijgbaar voor klanten. Daarom zullen deze voedingsproducten geen risico's voor de deelnemers opleveren.

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)

Mannelijke proefpersonen met een leeftijd tussen de 30-70 jaar, welke overgewicht of obesitas hebben ($\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$), gekenmerkt door een verstoorde glucosehuishouding gebaseerd op OGTT (2-uurs glucose: $>7.8 - 11.1 \text{ mmol/L}$) en/of verstoord nuchter glucose ($5.6 - 6.9 \text{ mmol/L}$). Verder dienen proefpersonen een stabiel lichaamsgewicht te hebben tenminste 3 maanden voor deelname aan het onderzoek ($< 3 \text{ kg}$ verandering in lichaamsgewicht).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen zullen worden geëxcludeerd van deelname als een of meer van de volgende kenmerken aanwezig zijn: cardiovasculaire aandoeningen (vastgesteld door vragenlijst, bloeddrukmeting (proefpersonen met ernstig verhoogde bloeddruk (grade 2 of 3 gebaseerd op WHO criteria) een abnormaal elektrocardiogram, type 2 diabetes mellitus, kanker, astma, bronchitis, chronische obstructieve longziekte (COPD), longfibrose, obstructieve slaap apneu (OSAS), gebruik van zuurstof in de thuissituatie, rust $\text{SpO}_2 < 93\%$, abnormaal pre-bronchodilator forced expiratory volume (FEV1) en forced vital capacity (FVC) (gebaseerd op spirometrie), aandoening aan lever of nieren, ziekten waarbij de levensverwachting korter dan 5 jaar is, lactose intolerantie, overmatig alcohol (>15 eenheden per week) of drugs gebruik, roken, intentie om af te vallen, volgen van hypocalorisch dieet, deelname aan georganiseerde sportactiviteiten >3 uur per week, shift werk, gebruik van hoge dosering van anti-oxidant vitamines (A $>800 \text{ g/day}$, C $>60 \text{ mg/day}$, E $>10 \text{ mg/day}$, *-caroteen $>400 \text{ g/day}$) of gebruik van medicatie welke het glucose metabolisme en inflammatie beïnvloeden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Placebo

Doel: Preventie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 22-07-2019
Aantal proefpersonen: 13
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-02-2019
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	NL68218.068.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 18-12-2020

Totaal aantal deelnemers: 11