

De impact van circadiaan ritme op koude-geïnduceerde thermogenese in slanke en obese mensen

Gepubliceerd: 15-10-2018 Laatst bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doel: Bepalen of maximale koude-geïnduceerde 'non-shivering thermogenese (= warmteproductie zonder rillen, dus ten gevolge van BAT activiteit) verschilt tussen ochtend en avond. . Secundaire doelen:a. Onderzoeken of koude-geïnduceerde...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50725

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Koude_ritme

Aandoening

- Glucosemetabolistestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

obesitas

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Interne Geneeskunde, sectie Endocrinologie

Overige ondersteuning: Deze studie wordt gefinancierd door persoonsgebonden beurzen van de Hartstichting;EFSD en Terpstra Award (NVDO) voor Sander Kooijman

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bruin vet, Circadiaan ritme, Thermogenese

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Koude-geïnduceerde non-shivering thermogenese/EE (gemeten middels indirecte calorimetrie oftewel kapmeting)

Secundaire uitkomstmaten

Koude-geïnduceerde veranderingen in:

- supraclaviculaire huidtemperatuur (gemeten middels iButtons en thermografie)
- serum markers voor vetmetabolisme (totaal cholesterol, HDL-C, LDL-C, triglyceriden, vrije vetzuren) en dynamische veranderingen in lipoproteïnen
- serum markers voor sympathische output (noradrenaline en adrenaline)
- primaire en secundaire eindpunten tussen slanke en obese proefpersonen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Recent is ontdekt dat bruin vet (BAT) bijdraagt aan energiegebruik (EE) in mensen. Dit doet het door het verbranden van vetzuren en glucose tot warmte. Humaan BAT kan geactiveerd worden door stimulatie van het sympathisch zenuwstelsel, dit kan dmv kou of sympathicomimetica. Interessant genoeg leidt kortdurende koudeacclimatie tot een verminderde vetmassa in mensen met obesitas en een verbeterde insulinegevoeligheid (van 43%) in patiënten met type 2 diabetes. Door deze bevindingen is interesse ontstaan in BAT als nieuw aangrijpingspunt voor het verminderen van obesitas en type 2 diabetes. Uit recente preklinische studies is gebleken dat bruin vet een circadiaan ritme heeft. Of dit ook in mensen het geval is is nog onbekend. Wij postuleren dat de activiteit van bruin vet een circadiaan ritme heeft dat zich aanpast aan veranderingen in 'circadiaan gedrag', zoals blootstelling aan licht. Wij postuleren tevens dat het circadiane ritme van bruin vet activiteit de spiegels

van glucose en vetten in het bloed gedurende de dag beïnvloedt.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Bepalen of maximale koude-geïnduceerde 'non-shivering thermogenese' (= warmteproductie zonder rillen, dus ten gevolge van BAT activiteit) verschilt tussen ochtend en avond. .

Secundaire doelen:

- a. Onderzoeken of koude-geïnduceerde veranderingen in plasma glucose en vetniveaus verschillen tussen ochtend en avond.
- b. Bepalen of het ritme in koude-geïnduceerde non-shivering thermogenese, glucose en vetstofwisseling verschilt tussen slanke, obese en obese mensen met prediabetes.

Onderzoeksopzet

De studie is een single-arm gerandomiseerde interventiestudie waarbij koudeblootstelling als interventie wordt gebruikt. Voor deelname worden potentiële proefpersonen geselecteerd op type 2 diabetes evenals andere chronische ziekten. Verder wordt een onderscheid gemaakt tussen obese personen die insulinegevoelig zijn en die prediabetes hebben. Na inclusie wordt van de proefpersonen gevraagd of zij in de week vóór de studiedagen enkele vragenlijsten bij willen houden gericht op hun slaap-waak patroon, beweging en dieet en chronotype.

In de hoofdstudie worden proefpersonen tweemaal blootgesteld aan een koelprotocol, eenmaal 's ochtends en eenmaal 's avonds en deze metingen zijn identiek. Hier zit maximaal 72 uur tussen (voor details, zie protocol pagina's 13-14). In de studie worden zowel slanke mannen als vrouwen geïnccludeerd en obese mannen met en zonder prediabetes. Op een studiedag krijgen proefpersonen eerst een infuusje, een eerste bloedsample en worden iButtons op de huid geplakt. Daarna wordt een infrarood thermische foto gemaakt. Daarna gaan proefpersonen tussen 2 matten liggen waar water doorheen stroomt. De eerste 15 min is de watertemperatuur 32°C (= thermoneutraliteit). Vervolgens wordt energieverbruik in rust (REE) gemeten door middel van een kapmeting. Daarna wordt een bloedsample afgenomen. Vervolgens begint het persoonlijk koelprotocol. We blijven tijdens het koelprotocol het energieverbruik meten middels een kapmeting. Vanaf het moment van koelen wordt iedere 15 min een bloedsample afgenomen. Het persoonlijk koelprotocol stopt op het moment van rillen, dan gaat de temperatuur iets omhoog tot rillen stopt en start de stabiele koelfase. Na 60 min stabiel koelen wordt REE opnieuw gemeten door middel van kapmeting. Het verschil tussen de koude meting en meting bij thermoneutraliteit is de koude-geïnduceerde thermogenese, een belangrijke uitkomstmaat van de studie. Hierna wordt het laatste bloedsample afgenomen en

nogmaals een infrarood thermische foto gemaakt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Zoals bij de onderzoeksopzet beschreven is de interventie een persoonlijk koelprotocol. Middels dit protocol wordt BAT geactiveerd en non-shivering thermogenese aangezet. Tijdens het koelprotocol wordt de proefpersoon gedurende ongeveer 150 min blootgesteld aan milde kou (ongeveer 14°C). Aangezien het moment van rillen sterk verschilt tussen personen, maken we gebruik van een persoonlijk koelprotocol zodat bij iedereen zoveel mogelijk sprake is van maximale non-shivering thermogenese (en dus maximale BAT activiteit). De juiste temperatuur wordt subjectief bepaald door te vragen of iemand rilt. Meestal duurt het 30-45 min voordat iemand dit punt bereikt. Daarna start de 'stabiele koelfase' van 120 min. Tijdens deze periode wordt iedere 15 min gevraagd of iemand rilt. Zo ja, dan wordt de temperatuur van de koelmatten met 2-3 graden verhoogd zodat iemand stopt met rillen.

Inschatting van belasting en risico

De belasting en risico van deze studie zijn verwaarloosbaar.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
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)

- Nederlandse blanke Kaukasische mannen of vrouwen
- Leeftijd: 18-35 jaar
- Slanke groep: BMI * 18 en * 25 kg/m²
- Obese glucosetolerante groep: BMI * 30 en * 42 kg/m² and gevaste plasma glucose niveaus < 5.5 en/of 2 uur na OGTT * 7.8 mM
- Obese verminderde glucosetolerante groep: BMI * 30 en * 42 kg/m² en gevaste plasma glucose niveaus * 5.5 en/of 2 uur na OGTT tussen 7.8 en 11.1 mM

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Diabetes mellitus (bepaald op basis van gevaste glucose of OGTT volgens ADA criteria)
- Iedere andere actieve endocriene ziekte (schilddklierziekte, tekenen van syndroom van Cushing, bijnierziekte en stoornissen in vetmetabolisme zoals familiale hypercholesterolemie)
- Iedere chronische ziekte aan nieren of lever
- Gebruik van medicatie waarvan bekend is dat het glucose en/of lipidenmetabolisme of bruin vet activiteit beïnvloedt (zoals beta blokkers, antidepressiva)
- roken
- Misbruik van alcohol of andere middelen
- Zwangerschap
- Deelname in het afgelopen jaar voor start van de studie aan een intensief programma om gewicht te verliezen of excessief te sporten
- Huidige deelname in een ander onderzoek dat het huidige onderzoek zou kunnen beïnvloeden
- Klinisch relevante afwijkingen die in de screening naar voren komen (beoordeeld door de studiearts)

- Verstoord dag-nacht ritme zoals het werken van nachtdiensten of het hebben van een jet lag (deelname is toegestaan 6 weken na de laatste nachtdienst of 6 weken na terugkomst uit een andere tijdzone)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 23-04-2019

Aantal proefpersonen: 48

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-10-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-06-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-10-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-02-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	NL64299.058.17

Resultaten

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely