

Glucose transport en mitochondriële functie in type 1 diabetes mellitus

Gepubliceerd: 31-03-2021 Laatste bijgewerkt: 18-11-2024

Primair doel: We streven ernaar om markers te bepalen voor NOX2-gemedieerde insuline-onafhankelijke glucose opname, mitochondriële functie, de secretie van myokines zowel tijdens rust als na een periode van acute inspanning bij personen met T1DM en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52326

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GRACE

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit

Overige ondersteuning: European Foundation for the Study of Diabetes/Boehringer Ingelheim European Research Programme on "Multi-System Challenges in Diabetes"

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: diabetes, inspanning, metabolisme, spier

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Belangrijkste onderzoeksparameters: De verschillen in markers van insuline-onafhankelijke glucoseopname, parameters van mitochondriële functie en inspanningstolerantie tussen T1DM en controle proefpersonen, zowel voor als na de interventie voor inspanningstraining.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksparameters: de verschillen in inspanningstolerantie en aerobe functieparameters tussen T1DM en controle proefpersonen voor en na de trainings interventie, en hun relaties met markers van mitochondriële functie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond: Type 1 diabetes mellitus (T1DM) wordt veroorzaakt door de vernietiging van de insuline-producerende β -cellen van de alvleesklier, wat resulteert in een levenslange afhankelijkheid van insuline (via meerdere dagelijkse injecties of een insulinepomp). Tijdens inspanning neemt de glucoseafvoer toe via insuline-onafhankelijke middelen bij gezonde mensen en mensen met T1DM. Sommige overblijfselen van deze cellulaire kenmerken (zoals verhoogde NOX2-signalering) zijn ook beschreven in diermodellen van T1DM, maar nooit voor mensen met T1DM. Deze insuline-onafhankelijke glucose-signalering gaat waarschijnlijk ten koste van een verminderde mitochondriële functie van de skeletspieren. De waarneming dat mitochondriële disfunctie en inspanningsintolerantie ook voorkomen bij jonge, fysiek actieve en anderszins gezonde personen met T1DM bevestigt deze suggestie. Aangezien de oorzaak van deze mitochondriële disfunctie bij personen met T1DM onbekend is, beperkt dit preventieve maatregelen en effectieve behandeling. We zullen niet alleen het intracellulaire metabolisme in T1DM bestuderen, we verwachten ook dat de secretie van myokines (stoffen geproduceerd door de skeletspier tijdens

inspanning) veranderen in T1DM, wat de communicatie tussen organen en het glucose- en vetmetabolisme in het hele lichaam beïnvloedt. In dit project testen we de volgende hypothesen:

- 1) Personen met T1DM hebben grotere NOX2-afhankelijke cytosolische veranderingen in het metabolisme van de vastus lateralis spier in vergelijking met personen zonder T1DM, en dat deze verschillen worden verergerd tijdens inspanning.
- 2) Insuline-onafhankelijke glucosesignalering dragen bij aan mitochondriële disfunctie, veranderde secretie van myokines en verminderde inspanningstolerantie bij personen met T1DM.
- 3) Aërobe training zal de glucose huishouding van de skeletspieren, de mitochondriële functie en de secretie van myokines in T1DM verbeteren.

Doel van het onderzoek

Primair doel: We streven ernaar om markers te bepalen voor NOX2-gemedieerde insuline-onafhankelijke glucose opname, mitochondriële functie, de secretie van myokines zowel tijdens rust als na een periode van acute inspanning bij personen met T1DM en gezonde controles. Deze variabelen bepalen we zowel voor als na een trainingsinterventie. Het secundaire doel van deze studie is om inzicht te krijgen in de determinanten van inspanningsintolerantie bij mensen met T1DM door de relaties te bepalen tussen diverse parameters verkregen uit spierbiopten en inspanningstolerantie, zowel voor als na een trainingsinterventie.

Onderzoeksopzet

Onderzoeksopzet: Er zal een interventieonderzoek met inspanningstraining worden uitgevoerd bij personen met T1DM en gezonde controles om het insuline-onafhankelijke glucosemetabolisme, de mitochondriële functie en de inspanningstolerantie te bepalen door invasieve en niet-invasieve metingen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

4 weken matige intensieve fietstraining op een fietsergometer in het laboratorium. De sessies bestaan uit 3 x 30 minuten trainen in week 1, 3 x 40 minuten trainen in week 2, 3 x 50 minuten trainen in week 3 en 3 x 60 minuten in week 4.

Inschatting van belasting en risico

Aard en omvang van de last, risico's en voordelen die samenhangen met deelname: Deelnemers aan deze studie worden gevraagd om fysieke inspanningstesten uit te voeren, 4 spierbiopten, bloedmonsters (4 x 10-15 ml) en een trainingsinterventie van 4 weken te voltooien. Er is een zekere mate van belasting en risico verbonden aan het verzamelen van spierbiopten en bloedmonsters, maar dit zal worden afgedekt doordat deze procedures worden

uitgevoerd door hoogopgeleide artsen. Bovendien weegt de wetenschappelijke winst van het verkrijgen van intracellulaire informatie zwaarder dan deze relatief snelle procedures met minimaal ongemak achteraf. De risico's van de fysieke inspanningsmetingen zijn verwaarloosbaar. Het belangrijkste risico voor personen met T1DM is het optreden van hypoglykemie tijdens inspanning, die kan worden omzeild door strikte voorschriften voor glucoseconcentraties vóór de training in acht te nemen: de training begint alleen als de bloedglucoseconcentratie tussen 7-12 mmol.L-1 ligt.

Namens de deelnemers wordt een aanzienlijke tijdsinvestering gedaan, aangezien deelnemers 16 keer het laboratorium moeten bezoeken voor ongeveer één tot twee uur per sessie. Hoewel dit niet kan worden gegarandeerd, is het waarschijnlijk dat deelnemers in beide groepen baat zullen hebben bij de training met betrekking tot hun fysieke fitheid en algehele gezondheid. Bovendien krijgen de deelnemers een vergoeding voor de bipten. Het resultaat van het onderzoeksproject zal naar verwachting inzicht verschaffen in de kritische fysiologische determinanten van inspanningsintolerantie, insuline-onafhankelijke glucosehantering en mitochondriale disfunctie in T1DM. Dit zal het mogelijk maken om gerichte interventies (bijv.oefeningstrainingsprogramma's, nieuwe medicijnen) gericht op het verlichten van deze schadelijke gevolgen van T1DM in toekomstig onderzoek te bestuderen.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit

De Boelelaan 1108
Amsterdam 1081HZ
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit

De Boelelaan 1108
Amsterdam 1081HZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek, moeten deelnemers met T1DM aan alle volgende criteria voldoen:

- Personen met T1DM met een gediagnosticeerde ziekteduur van 1 - 45 jaar
- Man of vrouw
- Tussen 18 en 65 jaar oud

Om in aanmerking te komen voor deelname aan deze studie, moeten gezonde controledelnemers aan alle volgende criteria voldoen:

- Geen chronische gezondheidsproblemen en in de leeftijd van 18-65 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Geschiedenis van astma, beroerte, chronische obstructieve longziekte, congestief hartfalen, hartoperaties of aangeboren hartafwijkingen

- Huidige behandeling met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de stofwisseling verstoren, bijv. systemische corticosteroiden, statines, SGLT2-remmers, GLP1-receptoragonisten
- Rokers momenteel zijn of in de afgelopen 12 maanden regelmatig hebben gerookt
- Insulinepompthherapie
- Symptomatische autonome of distale neuropathie
- BMI > 30 als gevolg van adipositas, aangezien bekend is dat dit problemen veroorzaakt bij het verkrijgen van spierbiopten.
- Zwangerschap
- Recent acuut myocardinfarct (<6 maanden)
- Ongecontroleerde aritmie / ernstige geleidingsstoornis (atriumfibrilleren of tweede / derdegraads AV-blok) die hemodynamisch compromis veroorzaken
- Implanterbare pacemaker of ander cardiaal apparaat met volledige

ventriculaire stimulatie

- Ongecontroleerd hartfalen met hemodynamisch compromis
- Ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk > 150 mmHg en diastolische bloeddruk > 100 mmHg bij herhaalde metingen)
- Actieve infectie, anemie, ernstige nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml / min / 1,73 m²) die waarschijnlijk een significante invloed hebben op de trainingsprestaties
- Chronische ziekte (inclusief orthopedische, endocrinologische, hematologische, maligne, gastro-intestinale, neurologische, spier- of inflammatoire aandoeningen) die waarschijnlijk een aanzienlijke invloed hebben op de trainingsprestaties
- > 6 alcohol eenheden per dag of > 14 alcohol eenheden per week
- Gebruik van anticoagulantia of antiplaatjetherapie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	30-04-2021
Aantal proefpersonen:	41
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2021
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2022
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

ID: 23610

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL76008.029.20
OMON	NL-OMON23610