

Bepaling van door insuline gestimuleerde glucoseopname in de lever door middel van PET-CT-metingen.

Gepubliceerd: 29-04-2021 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Hoofddoel:*1. Om de associatie te bepalen tussen door insuline gestimuleerde hepatische glucoseopname gemeten door dynamische [18F] - FDG PET en hepatisch vetgehalte bij personen met overgewicht / obesitas.*Exploratieve doelstellingen:* 1. Het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON52945

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Insuline gestimuleerde lever glucose opname

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

leververvetting, Niet-alcoholische vette lever (NAFL)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: TKI

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Glucose opname, Insuline stimulatie, Levervet

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* Insuline gestimuleerde glucoseopname gemeten door PET. *Door insuline gestimuleerde hepatische glucoseopnamesnelheid (ki) gemeten met [18F] -FDG PET. Instroomsnelheid gemeten (Ki) in ml / cm³ / min, door "gebruik te maken van de onomkeerbare Patlak-methode met twee weefselcompartimenten (Patlak et al. 1983) in elke voxel."

* Levervetgehalte *Levervet wordt gekwantificeerd door 1H-MRS waarmee de water- en vetresonanties kunnen worden gedetecteerd. De intensiteit van de vetresonantie wordt uitgedrukt in verhouding tot de waterresonantie (%).

Secundaire uitkomstmaten

* Hepatische insulinegevoeligheid gemeten met H-E-clamp. *Hepatische insulinegevoeligheid wordt gemeten als % onderdrukking van endogene glucoseproductie en perifere insulinegevoeligheid wordt gemeten als Rd in *mol / kg / min. Tijdens de clamp worden vier bloedmonsters tijdens elk van de drie stabiele fases genomen (basale, lage insuline en hoge insulinefase). Het gemiddelde van deze vier bloedmonsters wordt genomen voor verdere berekeningen met betrekking tot de kinetiek van de glucose-tracer: snelheid van optreden (Ra) en Rd. Berekeningen voor non-steady state Ra en Rd tijdens de clamp zullen worden uitgevoerd zoals beschreven door Wolfe et al. en Steele et al. (10, 11). De endogene glucoseproductie wordt berekend als Ra minus GIR.

* De insulinegevoeligheid voor het hele lichaam wordt gemeten als GIR in *mol /

kg / min

* Samenstelling van vetzuren in de lever.*Levervet wordt gekwantificeerd door $^1\text{H-MRS}$ waarmee de water- en vetresonanties kunnen worden gedetecteerd. De intensiteit van de vetresonantie wordt uitgedrukt in verhouding tot de waterresonantie (%). De samenstelling van levervetzuren wordt gemeten als relatieve hoeveelheid SFA, MUFA en PUFA ten opzichte van de totale hoeveelheid vetzuren bepaald door MRS.

* De Novo Lipogenese. *DNL wordt gemeten als relatieve bijdrage van nieuw gesynthetiseerd palmitaat in de VLDL-TG-pool, uitgedrukt als % DNL. Het nuchtere bloedmonster dat tijdens bezoek 2 is afgenomen, zal worden gebruikt voor de bepaling van nieuw gesynthetiseerd palmitaat in de VLDL-TG-pool.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een verhoogd vetgehalte in de lever ($> 5\%$) wordt gediagnosticeerd als niet-alcoholische leververvetting (NAFL), wanneer er geen sprake is van overmatig alcoholgebruik. Er is aangetoond dat NAFL sterk geassocieerd is met verstoringen in de metabole gezondheid, zoals insulineresistentie in de lever en op heel lichaamsniveau. Insulineresistentie wordt gezien als het eerste kenmerk bij de ontwikkeling van diabetes type 2. Insuline heeft twee belangrijke effecten op de lever: het onderdrukken van de endogene glucoseproductie (EGP) en het verhogen van de glucoseopname. Hoewel de eerste uitgebreid is bestudeerd en bekend is dat deze verstoord is bij NAFL, is er nog geen onderzoek gedaan naar de vraag of de door insuline gestimuleerde opname van glucose door de lever wordt beïnvloed door NAFL. Recente methodologische ontwikkelingen stellen ons in staat om de opname van glucose in een bepaald weefsel te visualiseren en te kwantificeren met behulp van dynamische positronemissietomografie (PET) met ^{18}F geïsootropeerde glucosetracer (FDG) tijdens insulinstimulatie. In de huidige studie zullen we in eerste instantie het door insuline gestimuleerde PET-protocol voor het hele lichaam optimaliseren en de dosis toepassen zoals gerapporteerd in de literatuur $4 \text{ MBq} / \text{kg} (\pm 8 \text{ mSv})$ bij de

eerste drie proefpersonen en zal worden beoordeeld of de dosis kan worden verlaagd in de resterende metingen. De nieuwe vastgestelde dosis voor de volgende twaalf deelnemers is 3 MBq/kg ($\pm$ 6.5 mSv). Nog eens twaalf personen zullen dan het geoptimaliseerde dynamische PET-protocol ondergaan om door insuline gestimuleerde leverglucose te beoordelen, samen met metingen van de glucoseopname door het hele lichaam. Het levervetgehalte en de samenstelling zal worden beoordeeld met proton magnetische resonantie spectroscopie (1H-MRS). Ook zal gevaste De Novo Lipogenese (DNL) worden gemeten met gedeutereerd water. Daarnaast zal een tweestaps-clamp worden uitgevoerd om de insulinegevoeligheid van het hele lichaam en de door insuline gestimuleerde onderdrukking van EGP te meten. De identificatie van de bijdragende factoren aan insulineresistentie tijdens de ontwikkeling van NAFL is cruciaal om effectievere strategieën te ontwikkelen voor de preventie en behandeling van metabole stoornissen.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel:*1. Om de associatie te bepalen tussen door insuline gestimuleerde hepatische glucoseopname gemeten door dynamische [18F] - FDG PET en hepatisch vetgehalte bij personen met overgewicht / obesitas.*

Exploratieve doelstellingen:*

1. Het vergelijken van door insuline gestimuleerde hepatische glucoseopnamesnelheden in de drie levervetgroepen (laag versus gemiddeld versus hoog levervetgehalte)
2. Vergelijken van door insuline gestimuleerde onderdrukking van de glucoseproductie in de lever in de drie levervetgroepen (laag versus gemiddeld versus hoog levervetgehalte)
3. Om de relatie te bepalen tussen de glucoseopname in de lever (ki) en EGP bij patiënten met en zonder NAFL.
4. Bepalen van de laagste dosis radioactieve [18F] -FDG die betrouwbare beeldvorming in de huidige setting verzekert. *
5. Om de associatie te bepalen tussen DNL, levervet samenstelling (% SFA) en insuline-gestimuleerde glucoseopname in de lever en insuline-gestimuleerde onderdrukking van hepatische glucoseproductie.*
6. Om de relatie te bepalen tussen insuline-resistentie van het hele lichaam en de lever bij patiënten met en zonder NAFL.
7. Om te bevestigen of een hoger levervetgehalte geassocieerd is met een verminderde insulinegevoeligheid, beoordeeld door een tweestaps clamp.

Onderzoeksopzet

Dit is een cross-sectionele observationele studie bij 15 oudere gezonde mannen en postmenopauzale vrouwen met overgewicht met een brede range in levervetgehalte (gelijk verdeeld aantal deelnemers in drie groepen laag: <5%, medium: 5-15% en hoog :> 15% levervetgehalte).

Inschatting van belasting en risico

De resultaten van dit onderzoek zullen inzicht verschaffen in de rol van glucoseopname door de lever en insulineresistentie in de lever bij de ontwikkeling van NAFL. Exclusiecriteria voor MRS en PET-CT worden strikt gevolgd. Bovendien is isotoop gelabelde wateropname volkomen veilig en niet-toxisch met een verrijking van het lichaamswater van ongeveer 1-2 mol% zoals verkregen in deze studie. Het glucosegehalte tijdens de clamps wordt elke 5-10 minuten gecontroleerd. Rekening houdend met dit, zijn de risico's van de metingen die in dit onderzoek zijn uitgevoerd laag. Het is dus veilig voor deelnemers om deel te nemen.

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Kaukasisch (mensen worden uitgesloten bij een raciale Afrikaanse / Aziatische achtergrond van *50%)
- Man of postmenopauzale vrouw
- Leeftijd 45-75 jaar bij aanvang van de studie
- Body mass index (BMI) 27-38 kg / m²
- Stabiele voedingsgewoonten (geen gewichtsverlies of toename > 3 kg in de afgelopen 3 maanden)
- Sedentaire levensstijl (niet meer dan 2 uur intensief sport per week)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Type 2 diabetes (nuchter bloed glucose > 7 mmol/l)
- Elke aandoening of medische geschiedenis die naar het oordeel van de onderzoeker of afhankelijke arts interfereert met het onderzoek, met de onderzoeksresultaten of het risico van de onderzoeksprocedures verhoogd
- Alcoholgebruik van > 2 porties per dag
- Roken
- Gebruik van medicijnen waarvan bekend is dat ze de veiligheid van studieprocedures verstoren
- Gebruik van medicijnen waarvan bekend is dat ze het levervet verhogen, zoals bijvoorbeeld corticosteroïden (alleen parenterale en orale chronische toediening), amiodaron (Cordarone), tamoxifen (Nolvadex) en methotrexaat (Rheumatrex, Trexall).
- Proefpersonen die thiazolidinedionen krijgen (glitazones [pioglitazon, rosiglitazon]).
- Deelname aan onderzoek of medisch onderzoek met PET / CT-scans in de afgelopen 3 maanden
- Contra-indicatie voor MRI
- Laag Hb (mannen: <8.6 mmol/L. vrouwen < 7.4 mmol/L)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-08-2021
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2022
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

CCMO

ID

NL74609.068.20