

De rol van de centrale hersenklok in de pathofysiologie van insulineresistentie

Gepubliceerd: 31-01-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Primair doel: de dagelijkse activiteit van de SCN bepalen bij 3 groepen proefpersonen met verschillende stadia van insulineresistentie. Secundair doel: de dagelijkse activiteit van de perifere klokken bepalen in buccale cellen, bij 3 groepen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON53722

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De Hersenklok en Insulineresistentie

Aandoening

- Overige aandoening
- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

Insulineresistentie, prediabetes

Aandoening

De perfusie/activiteit van de centrale hersenklok (SCN)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amsterdam UMC

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Vereniging Park Herstellingsoorden

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Diabetes mellitus type 2, fMRI, Insulineresistentie, Nucleus suprachiasmaticus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het dagelijkse ritme van de SCN activiteit, met als uitkomstmaten:

- gemiddelde SCN activiteit
- het tijdpunt van het maximale en minimale gemeten SCN activiteit
- het verschil tussen de maximale en minimale activiteit (diurnale amplitude)

Deze metingen worden als volgt uitgevoerd met fMRI:

- Baseline SCN perfusie met Arterial Spin Labelling (niet-invasieve methode)
- Bepalen van de SCN functionele connectiviteit middels een seed-based analyse
- Bepaling van de SCN reactie op licht met de BOLD methode

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn:

- Slaap-waak ritmemeting middels actigrafie,
- Slaap-waak ritmebepaling middels dagboeken ingevuld door de proefpersoon,
- De activiteit van perifere klokritmes in wangslijmvliescellen
- Nuchter plasma glucose en nuchter plasma insuline bij 6-maanden en 12-maanden

follow-up (dit wordt alleen gedaan bij proefpersonen uit groep 1 en 2)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De wereldwijde incidentie van diabetes mellitus (DM) is 422 miljoen, en neemt nog toe. Hyperglycemie bij patienten met DM veroorzaakt hoge morbiditeit en mortaliteit, door de macrovasculaire en microvasculaire complicaties. Insulineresistentie is een belangrijk pathofysiologisch proces dat bijdraagt aan het ontstaan van hyperglycemie bij de meeste patienten met DM. De initiële behandeling voor DM bestaat uit leefstijlinterventies, echter zijn deze interventies vaak ineffectief in de praktijk, mogelijk omdat er geen rekening wordt gehouden met het circadiane ritme en het moment waarop maaltijden worden genuttigd. Verstoring van het circadiane ritme leidt tot insulineresistentie. De resultaten van dierstudies en humane post-mortem studies van de hersenen suggereren dat de centrale hersenklok in de anterieure hypothalamus (de suprachiasmatische nucleus, SCN) een rol speelt in de ontwikkeling van insulineresistentie. Het is nog onbekend of de SCN ritmes verstoord zijn bij personen met insulineresistentie. In dit onderzoeksproject zullen we daarom de SCN activiteit meten van deze populatie door middel van fMRI.

Het circadiane systeem reguleert dagelijkse ritmes van maaltijd intake en energieverbruik. De SCN genereert een endogeen ritme van ongeveer 24 uur (een circadiaan ritme) en gebruikt lichtsignalen van de retina om dit ritme te synchroniseren met de omgeving. Het belangrijkste moleculaire proces dat ten grondslag ligt aan dit ritme in de centrale en perifere klokken is een transcriptie-translatie feedback loop.

Circadiane ontregeling wordt gedefinieerd als een verstoorde synchronisatie tussen de dagelijkse ritmes van licht/donker, vasten/eten, slapen/waken en de centrale- en perifere klokritmes van het circadiane systeem. Door de dagelijkse beschikbaarheid van eten en onnatuurlijk licht in onze 24-uurs maatschappij, is de synchronie tussen de zonnetijd en de dagelijkse maaltijd intake en lichamelijke activiteit vaak verstoord. Onderzoek heeft aangetoond dat circadiane verstoring tot insulineresistentie leidt, echter richten de meeste auteurs zich op de verstoorde perifere klok ritmes. Ter onderbouwing, er is bewijs gevonden dat er sprake is van verstoorde perifere klokritmes bij patiënten met insulineresistentie.

De hypothese van dit onderzoek is dat ook de centrale hersenklok een rol speelt bij de ontwikkeling van insulineresistentie. In knaagdieronderzoek werd reeds aangetoond dat bij elektrische stimulatie van de SCN er hyperglycemie ontstaat en dat een laesie van de SCN insulineresistentie veroorzaakt. Onze onderzoeksgroep toonde in 2019 aan dat AVP en VIP neuronen, die van belang zijn bij de timekeeping, verminderd zijn bij postmortale patienten met diabetes mellitus type 2. In lijn met deze bevindingen, is aangetoond dat patienten met DM2 en DM1 verstoorde slaap-waak patronen hebben. Echter, er is tot op heden geen onderzoek uitgevoerd naar de in vivo circadiane activiteit van de SCN in patienten met insulineresistentie. Dit onderzoeksproject zal middels fMRI de

dagelijkse activiteit van de SCN in beeld brengen bij mensen met progressieve stadia van insulineresistentie.

Doel van het onderzoek

Primair doel: de dagelijkse activiteit van de SCN bepalen bij 3 groepen proefpersonen met verschillende stadia van insulineresistentie.

Secundair doel: de dagelijkse activiteit van de perifere klokgenen bepalen in bucale cellen, bij 3 groepen proefpersonen met verschillende stadia van insulineresistentie.

Onderzoeksopzet

Dit is een observationele cohortstudie met een tijdsduur van 2 weken. Bij proefpersonen in groep 1 (obese personen met een normale insulinegevoeligheid) en groep 2 (obese mensen met insulineresistentie) zal er nog na 6 maanden en 12 maanden follow-up een nuchter plasma glucose en een nuchter plasma insuline worden bepaald, om mogelijke correlaties vast te stellen tussen SCN dysfunctie en de ontwikkeling van insulineresistentie of diabetes mellitus type 2.

De studie zal worden uitgevoerd in het Amsterdam UMC, locatie AMC. Beeldvorming middels fMRI zal plaatsvinden in het Spinoza Instituut in Amsterdam.

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen dienen gedurende 2 weken een eetdagboek bij te houden met foto's van het eten, een slaap-waak dagboek bij te houden en een actigrafiemeter te dragen. Middels deze dagboeken en de actigrafie data wordt het gemiddelde tijdstip van ontwaken berekend (=Zeitgebortijd 0:00). Na Na deze twee weken wordt de proefpersoon opgenomen gedurende 24 uur. In deze 24 uur zullen er om de 6 uur 4 fMRI scans gemaakt worden: om Zeitgebortijd (ZT) 2:00, 8:00, 14:00 en 20:00. Binnen deze 24 uur zullen er 4 fMRI scans gemaakt worden: om ZT 2:00, 8:00, 14:00 en 20:00 uur. Elke scan duurt ongeveer 60 minuten. Buiten de 60-minuten fMRI scans mogen proefpersonen zich aan hun normale slaap-waak ritme houden. Tevens zal er wangslijmvlies worden verzameld (op niet-invasieve wijze) om perifere klokgen activiteit te bepalen. Bij patiënten met diabetes type 2 wordt tevens voorafgaand aan elke scan het capillaire glucose gemeten middels een vingerprik.

Gezien de eenmalige onderbreking van het slaap-waak ritme voor de fMRI om 03:00, dient de proefpersoon ter veiligheid niet deel te nemen aan het verkeer na de 24-uurs opname.

Er is een kleine kans dat de MRI beelden een afwijking in de hersenen aantonen. In dat geval zullen de beelden worden beoordeeld door een radioloog van het Amsterdam UMC, om de afwijking te controleren. Als deze bevestigt dat het een bevinding is waarvoor medisch behandelen noodzakelijk is, dan wordt deze

informatie aan de proefpersoon gegeven en doorgestuurd naar de huisarts van de proefpersoon. Deze informatie wordt ook vermeld in het informed consent, dus de proefpersoon moet hier toestemming voor geven.

Er is een kans dat patiënten tijdens de follow-up glucosemetingen voldoen aan de diagnose diabetes mellitus. Deze informatie zal worden gedeeld met de proefpersoon en de huisarts van de proefpersoon. De proefpersoon zal naar de huisarts worden verwezen voor eventuele (medicamenteuze) behandeling.

Patiënten met diabetes type 2 zullen worden geïnstrueerd om metformine 3 dagen vóór de fMRI scans tijdelijk te staken. De metformine therapie wordt hervat na de 24-uurs opname met fMRI scans. In totaal wordt de metformine gedurende 4 dagen gestaakt. Dit kan leiden tot een tijdelijke verhoging van de plasma glucosespiegels. Op de lange termijn is dit niet schadelijk. Patiënten met diabetes type 2 worden gevraagd om eenmalig een nuchter glucose vingerprik uit te voeren in de ochtend voorafgaand aan de MRI scans, om de mate van stijging van het glucosegehalte na het staken van de metformine te bepalen en om correlatieanalyses uit te voeren met de gestegen glucosegehalten en de activiteit van het SCN,

Proefpersonen mogen geen mondkapje dragen terwijl zij gescand worden. Het dragen van een mondkapje kan het BOLD signaal van de fMRI beïnvloeden. De MRI operators zullen wel een mondkapje dragen.

Contactpersonen

Publiek

Amsterdam UMC

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Amsterdam UMC

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Groep 1: obese personen met normale insulinegevoeligheid

- leeftijd 25-65 jaar
- BMI > 30
- nuchter plasma insuline ≤ 62 pmol/L
- nuchter plasma glucose < 5.6 mmol/L
- HOMA-IR ≤ 4.5

Groep 2: obese personen met insulineresistentie

- leeftijd 25-65 jaar
- BMI > 30
- nuchter plasma insuline > 62 pmol/L
- nuchter plasma glucose ≥ 5.6 mmol/L
- voldoen niet aan de ADA criteria voor type 2 DM

Groep 3: obese patiënten met type 2 DM

- leeftijd 25-65 jaar
- BMI > 30
- voldoet aan diagnose type 2 DM (ADA criteria)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Een extreem chronotype ('midpoint of sleep' op vrije dagen vóór 2:00 of na 6:00).
- Een actieve psychiatrische aandoening (incl. circadiane ritme slaapstoornis) zoals gedefinieerd in de DSM 5 criteria
- Aandoening van het centrale zenuwstelsel (dementie, herseninfarct/bloeding, epilepsie, ziekte van Parkinson, hersentumor)
- Ernstige visuele beperking (WHO classificatie)

- Personen die in ploegendienst (avonddienst/nachtdienst) werken
- Overschrijden van > 2 tijdzones in de 3 maanden voor de start van de studie
- Patiënten met diabetes type 2 die worden behandeld met insuline of GLP-1 agonisten
- MRI veiligheid en contra-indicaties
 - o Metalen implantaten of apparaten
 - o Claustrofobie
 - o Zwangerschap
 - o Buikomtrek of schouderomtrek >155 cm
 - o Gewicht > 200 kg
 - o Niet in staat tot zelfstandig traplopen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	04-01-2023
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
--------------	------------------

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	31-01-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2022
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL79698.018.21