

Bepaling van het effect van perivascuair vetweefsel op door insuline gestimuleerde glucoseopname in het skeletspierweefsel bij prediabetes gemeten met PET-CT

Gepubliceerd: 18-03-2025 Laatste bijgewerkt: 04-04-2025

Het primaire doel van deze studie is om de oorzakelijke relatie te bepalen tussen de ophoping en ontsteking van perivascuair vetweefsel (PVAT) en door insuline gestimuleerde glucoseopname in het skeletspierweefsel, gemeten met dynamische PET-CTA,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON57348

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PVAT and skeletal spier insuline sensitiviteit

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

suikerziekte, Type 2 diabetes mellitus

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: glucose homeostase, insuline gevoeligheid, Perivasculair vetweefsel, PET-scan, prediabetes, skeletspieren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is insuline-gestimuleerde opname van ^{18}F -FDG in de quadricepsspier (uitgedrukt als Ki), gemeten met behulp van ^{18}F -FDG PET en de hoeveelheid en ontsteking van PVAT, gemeten met CT-angiografie.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaat is:

- De doorbloeding van het skeletspierweefsel gemeten met contrast-versterkte echografie (CEUS);
- De glucoseopname snelheid (Ki) van de lever, het hart en het hele lichaam gemeten met PET-CT;
- De mitochondriale functie van het skeletspierweefsel gemeten met behulp van Oroboros in spierbiopten;
- De intracellulaire insulinesignaleringsroutes in het skeletspierweefsel gemeten door middel van Western blot in spierbiopten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Insulineresistentie, gedefinieerd als door insuline gestimuleerde glucoseopname in het lichaam, is de belangrijkste factor bij het opruimen van glucose na een maaltijd en een belangrijke kenmerk in de ontwikkeling van type 2 diabetes mellitus (T2DM). Ongeveer 70-80 procent van de glucoseopname vindt plaats in het skeletspierweefsel, wat daardoor een belangrijke determinant is voor het risico op T2DM. De microcirculatie van de spieren draagt bij aan de glucoseopname in het skeletspierweefsel via tot nu toe onduidelijke mechanismen. Een recent geïdentificeerd onderdeel van dit microvasculaire systeem is het zogenaamde perivasculaire vetweefsel (PVAT). Bij muizen en geïsoleerde menselijke spierarteriolen is aangetoond dat dit weefsel de spierdoorbloeding en glucoseopname reguleert.

Recente methodologische ontwikkelingen stellen ons in staat om glucoseopname in elk weefsel te visualiseren en kwantificeren met behulp van dynamische Positron Emissie Tomografie (PET) met 18Fluorinated glucose tracer (FDG) tijdens insuline stimulatie. Daarnaast kunnen de hoeveelheid en ontsteking van PVAT bij mensen worden bepaald met CT-angiografie. In deze studie zullen we daarom evalueren of de eigenschappen van PVAT verschillen tussen prediabetische en gezonde individuen en hoe deze eigenschappen samenhangen met de effecten van insuline op de glucoseopname en doorbloeding van het skeletspierweefsel.

Voor dit doel zullen de eigenschappen van PVAT worden vergeleken tussen vijftien personen met prediabetes en vijftien gezonde controles, gematcht op leeftijd en geslacht, en gerelateerd aan de glucoseopname en doorbloeding van het skeletspierweefsel. Alle proefpersonen zullen vervolgens het geoptimaliseerde dynamische PET-protocol ondergaan om de door insuline gestimuleerde glucoseopname in het skeletspierweefsel te meten, samen met metingen van de glucoseopname in het hele lichaam. Een eenstaps hyperinsulinemische, euglycemische clamp zal worden uitgevoerd om de insulinegevoeligheid van het hele lichaam te meten. Gedetailleerde karakterisering van PVAT bij prediabetes kan een nieuw doelwit bieden voor het voorkomen van T2DM en een basis vormen voor het modelleren van prediabetes in vitro.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is om de oorzakelijke relatie te bepalen tussen de ophoping en ontsteking van perivasculair vetweefsel (PVAT) en door insuline gestimuleerde glucoseopname in het skeletspierweefsel, gemeten met dynamische PET-CTA, bij gezonde en prediabetische mannen en (postmenopauzale) vrouwen.

Onderzoeksopzet

Een observationeel crossectioneel onderzoeksstudie van 1 dag.

Inschatting van belasting en risico

Deze studie zal niet leiden tot voordelen voor de proefpersonen en de voornaamste belasting zal de tijdsinvestering. In totaal zullen de proefpersonen de Universiteit van Maastricht 2 keer bezoeken (inclusief de screening) voor metingen. Om het aantal proefpersonen die moeten deelnemen aan de studie te verminderen maken we gebruik van een observationeel cross-sectionele studie, waarbij 16 gezonde mensen (controls) en 16 mensen met prediabetes worden geïnccludeerd.

De uitgevoerde metingen zijn zonder risico's, maar blauwe plekken kunnen ontstaan door het bloedprikken of de spierbiopten. Deze risico's worden verkleind door de state-of-the-art technieken en sterilisatie van het materiaal. Het contrast gebruikt tijdens de ultrasonografie heeft een klein risico. Risico's gerelateerd aan de clamp en PET-CT zijn laag vanwege de duidelijke exclusie criteria en ervaring onderzoekers die de testen uitvoeren. Voor de PET-scan zal een 18F-FDG bolus worden geïnjecteerd in de proefpersonen. Dit is een radioactieve glucose tracer die regelmatig wordt gebruikt in de huidige geneeskunde. De totale blootstelling aan straling is ~5,94 mSv per proefpersoon (PET-CT= ~ 5,64 mSv + CTA= ~ 0,29 mSv= 5,94 mSv, de normale achtergrond straling in Nederland over een jaar is ongeveer 2.9 mSv). Verder wordt er een contrast vloeistof gebruikt gedurende de CT-scan welke ook een laag risico heeft.

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)

1. Kaukasisch (personen worden uitgesloten als ze een $\geq 50\%$ raciale Afrikaanse/ Aziatische achtergrond hebben);
2. Mannelijk of (postmenopauza; gedefinieerd als 1 jaar na de laatste cyclus) vrouwelijk;
3. Leeftijd tussen 40-75 jaar;
4. BMI: 25-35 kg/m²;
5. Pre-diabetes volgens één van de volgende criteria:
 - a. Verstoorde glucosetolerantie: plasmaglucosewaarden $\geq 7,8$ mmol/l en $\leq 11,1$ mmol/l, 120 minuten na consumptie van een glucose drank tijdens OGTT in screening;
 - b. Verstoorde nuchtere glucose: nuchtere plasmaglucose $\geq 6,1$ mmol/l en $\leq 6,9$ mmol/l;
 - c. Insulineresistentie: glucoseverwijderingssnelheid ≤ 360 ml/kg/min, zoals bepaald met behulp van OGIS120;
 - d. HbA1c van 5,7-6,4%;
6. Stabiele eetgewoonten (geen gewichtsverlies of -toename > 3 kg in de afgelopen 3 maanden);
7. Sedentair levensstijl (niet meer dan 2 uur intensieve lichaamsbeweging per week).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een deelnemer dat aan een van de volgende criteria voldoet, wordt uitgesloten van deelname aan deze studie:

1. Niet voldoen aan alle inclusiecriteria;

2. Type 2 diabetes (nuchtere bloedglucose > 7 mmol/L of niet-nuchtere bloedglucose > 11 mmol/L);
3. Elke aandoening, ziekte of abnormale laboratoriumtestresultaten die, naar het oordeel van de onderzoeker, de studie-uitkomsten zouden kunnen verstoren, de deelname aan de studie zouden kunnen beïnvloeden of het subject onterecht risico zouden kunnen opleveren;
4. Alcoholconsumptie van > 2 porties per dag;
5. Momenteel roken, of recent gestopt zijn met roken of lange tijd geleden gestopt zijn;
6. Lage Hb (mannen: <8,6 mmol/L; vrouwen: <7,4 mmol/L);
7. Subjects die antistollingsmedicatie gebruiken (bloedplaatjesremmers kunnen gebruikt worden, maar andere medicatie moet worden uitgesloten);
8. Subjects die in de afgelopen 3 maanden hebben deelgenomen aan een ander biomedisch onderzoek dat de studieresultaten zou kunnen verstoren;
9. Subjects die betrokken waren bij eerder onderzoek waarbij PET/CT-scanning werd uitgevoerd;
10. Deelnemers die niet geïnformeerd willen worden over onverwachte medische bevindingen;
11. Deelnemers die niet willen dat hun behandelend arts geïnformeerd wordt;
12. Onvermogen om deel te nemen aan en/of de vereiste metingen uit te voeren;
13. Deelname aan georganiseerde of gestructureerde lichamelijke oefening (>2 uur per week);
14. Allergisch of overgevoelig voor jodiumhoudend contrastmiddel.

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 nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	02-03-2025
Aantal proefpersonen:	30

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-03-2025

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	NL87584.068.24