

Post-prandiale insuline afgifte en de invloed op spier perfusie

Gepubliceerd: 15-10-2010 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

We veronderstellen dat tijdens een orale glucosetolerantietest, de sublinguale gemeten arteriële doorbloeding vergelijkbaar zal zijn binnen dezelfde persoon, maar verschillend tussen jongeren, ouderen en type 2 diabetes patiënten. Doelstelling is...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34290

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Post-prandiale spier perfusie

Aandoening

- Overige aandoening
- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Vaataandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

niet insuline afhankelijke diabetes mellitus., Ouderdoms suikerziekte

Aandoening

Spiermetabolisme

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: glycocalyx, insuline, perfusie, spier

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veranderingen in permeabiliteit van de glycocalyx gemeten middels orthogonaal polarisatie spectrometrie in capillairen van de mondholte.

Capillarisatie (uitgedrukt in het aantal capillairen per vezelspecifieke spiercel) in het spierweefsel verkregen uit het spierbiopt.

Secundaire uitkomstmaten

Postprandiale plasma glucose concentratie

Postprandiale plasma insuline concentratie

Hyperglykemie (glucose concentratie > 10 mmol/L)

Insuline resistentie (uitgedrukt in OGIS)

Totale en vezelspecifieke spiermassa

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Veroudering gaat gepaard met een progressief verlies van spiermassa en kracht. Dit leidt tot het verlies van functionele capaciteit en een verhoogd het risico op het ontwikkelen van chronische metabole ziekten. Een van deze metabole ziekten die interacteert met de spiermassa is Diabetes Mellitus type 2. Diabetes Mellitus type 2 wordt gekenmerkt door een hoge bloedglucosespiegel als gevolg van insulineresistentie en een relatief insulinetekort. Het is duidelijk geworden dat insuline daarnaast ook een vasoactief hormoon is. Haar

vasodilatatieve werking blijkt fysiologisch en dosis afhankelijk. Uit recente gegevens blijkt dat de metabole en vasculaire acties van insuline nauw met elkaar verbonden zijn. Dit betekent ook dat een stijging van microvasculaire perfusie na voedselinname meer resistent is tegen postprandiale afgifte van insuline. Dit fysiologisch proces komt op de voorgrond te staan bij toenemende leeftijd, en meer nog bij type 2 diabetici, en draagt bij aan een afname van de glykemische controle.

Om te voldoen aan de toenemende vraag naar real-time evaluatie van micro-vasculaire stroming in spierweefsel, worden nieuwe technieken geëvalueerd. De conventionele systemische hemodynamische parameters en oxygenatie zijn niet specifiek en niet gevoelig genoeg om de regionale perfusie te detecteren. Een meer volledige evaluatie van de zuurstofvoorziening van de weefsels kan worden bereikt door het toevoegen van niet-invasieve evaluatie van de perfusie in de perifere weefsels aan de globale parameters. Niet-invasieve monitoring van de perifere perfusie kan een holistische aanpak vormen, die zeer vroeg toegepast kan worden in klinisch en interventieonderzoek. Orthogonaal polarisatie spectrometrie (OPS) is een niet-invasieve techniek die gebruik maakt van het gereflecteerde licht om real-time beelden te produceren van de microcirculatie. De technologie is verwerkt in een kleine handzame video-microscoop die gebruikt kan worden in zowel onderzoek als in klinische settings. OPS kan weefselperfusie beoordelen met behulp van de functionele capillaire dichtheid (FCD), dat wil zeggen, de lengte van doorbloede haarvaten per waarnemingsgebied (gemeten als cm/cm²). FCD is een zeer gevoelige parameter voor de bepaling van de status van perfusie van het weefsel. Tot nu toe bleek een van de meest toegankelijke locaties in de mens voor de perifere perfusie de mond. OPS produceert uitstekende beelden van de sublinguale microcirculatie door het plaatsen van de laserkop onder de tong. Bewegingsartefacten, semikwantitatieve metingen van de perfusie, de aanwezigheid van verschillende afscheidingen zoals speeksel en bloed, observator-gerelateerde bias en beschadiging van het toestel zijn enkele van de beperkingen van de techniek.

In de huidige studie zullen we het effect van de postprandiale afgifte van insuline op microvasculaire recruitment in de mondholte onderzoeken.

Doel van het onderzoek

We veronderstellen dat tijdens een orale glucosetolerantietest, de sublinguale gemeten arteriële doorbloeding vergelijkbaar zal zijn binnen dezelfde persoon, maar verschillend tussen jongeren, ouderen en type 2 diabetes patiënten. Doelstelling is het kwantificeren van de verschillen in micro-vasculaire recruiting tussen gezonde jongeren, ouderen en ouderen met type 2 diabetes, in nuchtere toestand en postprandial, als gevolg van toenemende insulineresistentie. Daarom verrichten we metingen van micro-vasculaire perfusie in sublinguale positie in jongeren, ouderen en leeftijd gerelateerde Diabetes mellitus type 2-patiënten, voor en tijdens een orale glucosetolerantietest.

Primaire uitkomst voor deze studie is micro-vasculaire flow, uitgedrukt in volume van de glycocalyx.

Secundaire uitkomsten zijn: correlatie tussen de basale en postprandiale micro-vasculaire bloedstroom en orale glucose tolerantie. Tevens wordt gekeken naar de relatie tussen veroudering, DM2 en totale en vezelspecifieke spiermassa.

Onderzoeksopzet

Minimaal een week na inclusie, arriveren alle proefpersonen nuchter om 0800 uur in het laboratorium per auto of openbaar vervoer. Er wordt een katheter (Baxter BV, Utrecht, Nederland) ingebracht voor veneuze bloedafnamen. Na afname van een nuchter bloedmonster (15 ml), zal een eerste OPS meting onder de tong zal worden uitgevoerd. Indien mogelijk zullen de proefpersonen zelf de OPS-camera met beide handen bedienen. Indien noodzakelijk zullen ze hierbij worden geholpen door B. Groen (zie foto 1, pagina 9 onderzoeksprotocol).

Na 30 minuten zal een bolus van 75 g glucose (opgelost in 250 ml water) worden ingenomen ($t = 0$ min). Na de inname van de bolus wordt om de 30 minuten een veneus bloedmonster (8 ml) afgenomen tot $t = 120$ min. De type 2 diabetes patiënten die deelnemen aan deze studie zal gevraagd worden het gebruik van Diabetes medicatie te staken tijdens de laatste 2 dagen voorafgaand aan de OGTT. Plasma glucose concentraties worden gemeten om een verminderde glucosetolerantie en type 2 diabetes te classificeren volgens ADA criteria van 2006. De plasma glucose en insuline concentraties zullen worden gebruikt om de gevoeligheid voor insuline met behulp van de Oral Glucose Insulin Sensitivity (OGIS) model te bepalen.

Op tijdstip $t = 15$, $t = 30$, $t = 45$, zal $t = 60$ $t = 75$ $t = 90$ $t = 105$ en $t = 120$, wordt de micro-vasculaire doorbloeding gemeten d.m.v. OPS in sublinguale positie. Na voltooiing van de OGTT- en OPS metingen, wordt een kleine hoeveelheid spierweefsel afgenomen uit de M. vastus lateralis. Deze spiersamples zullen worden verdeeld in 5 micrometer dikke dwarsdoorsneden en gekleurd voor de immunohistochemische bepaling van de verdeling van vezeltypen en vascularisatie. Tenslotte wordt een single slice CT-scan van het rechter bovenbeen gemaakt. Na voltooiing van de test, zullen alle proefpersonen gedurende 30 minuten worden geobserveerd. Tevens wordt in deze periode een lunch geserveerd, bestaande uit brood, jam, krentenbollen en koffie of thee, voordat de proefpersonen naar huis gaan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle proefpersonen zullen een orale glucose tolerantie test (OGTT) ondergaan. Na een nacht vasten arriveren de proefpersonen om 0800 uur in het laboratorium per auto of openbaar vervoer. Er wordt een katheter (Baxter BV, Utrecht, Nederland) ingebracht voor veneuze

bloedafnamen. Na afname van een nuchter bloedmonster (15 ml), zal een bolus van 75 g glucose (opgelost in 250 ml water) worden ingenomen ($t = 0$ min). Na de inname van de bolus wordt iedere 30 minuten 8 ml veneus bloed afgenomen tot $t = 120$ min. De type 2 diabetes patiënten die deelnemen aan deze studie zal gevraagd worden het gebruik van hun diabetes medicatie te staken tijdens de laatste 2 dagen voorafgaand aan de OGTT. Plasma glucose concentraties worden gemeten om een verminderde glucosetolerantie en type 2 diabetes te classificeren volgens de ADA criteria van 2006. Bovendien worden plasma glucose, HbA1c en insuline concentraties gebruikt om de gevoeligheid voor insuline met behulp van het Orale Glucose Insuline Sensitiviteit (OGIS) beoordelen. Op tijdstip $t = 0$, $t = 15$, $t = 30$, $t = 45$, $t = 60$, $t = 75$, $t = 90$, $t = 105$ en $t = 120$, zal de micro-vasculaire doorbloeding worden gemeten m.b.v. OPS in sublinguale positie. Na voltooiing van de OGTT wordt een spierbiopsie afgenomen uit de midden-regio van de M. vastus lateralis (15 cm boven de knieschijf) middels de percutane naald biopsietechniek zoals beschreven door Bergström. De biopsies zullen zorgvuldig worden vrijgemaakt van zichtbaar vet en bloed, snel worden ingevroren in gekoeld isopentane, ingebed in Tissue-Tek (Sakura Finetek Europe BV, Zoeterwoude, Nederland) en opgeslagen bij -80°C voor histochemische analyse. Tenslotte wordt een CT-scan van het bovenbeen gemaakt. Beeldvorming zal ongeveer 5 minuten in beslag nemen en kent een stralingsbelasting van 0.03 mSv. Na het biopsie en de CT-scan is het onderzoek ten einde, krijgen de proefpersonen een lunch aangeboden. De OGTT zal tweemaal worden uitgevoerd: eenmaal met glucose monohydraat en eenmaal met water. De volgorde waarin beide testen plaats vinden wordt door willekeur bepaald. Er zal slechts één spierbiopsie worden afgenomen na afloop van de laatste OGTT.

Inschatting van belasting en risico

De proefpersonen doorlopen 1 intake en 2 orale glucose tolerantietesten (eenmaal met water, eenmaal met glucosemonohydraat). Belasting van het onderzoek bestaat voor alle deelnemers uit het toedienen van 75 g glucose monohydraat, opgelost in 250 ml water en het afnemen van in totaal 11 buisjes bloed middels een infuus in de elleboogplooi. Tevens zullen de proefpersonen met hulp van de onderzoeker OPS metingen op het weefsel onder de tong uitvoeren. Deze zijn niet invasief van aard. Aan het eind van het onderzoek zal onder lokale verdoving een spierbiopsie uit het bovenbeen afgenomen worden.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50
6229 ER Maastricht
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50
6229 ER Maastricht
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)

20 gezonde mannelijke vrijwilligers, leeftijd tussen 20 en 30
20 gezonde mannelijke vrijwilligers, leeftijd tussen 65 en 80
20 mannelijke vrijwilligers met type 2 diabetes mellitus, leeftijd tussen 65 en 80

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Cardiovasculair belaste voorgeschiedenis
Gebruik van insuline als medicatie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-11-2010
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2010
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	ID
CCMO	NL32407.068.10