

Wat is de rol van ectopisch vet en gestoorde mitochondriële functie van de spier bij de verhoogde incidentie van type 2 diabetes en cardiovasculaire ziekte bij Hindostanen als vergeleken met Caucasiers

Gepubliceerd: 02-12-2009 Laatst bijgewerkt: 06-05-2024

Bestuderen of Hindostanen en Caucasiërs verschillen in insulinegevoeligheid van de verschillende organen, of er sprake is van preferentieel vetopslag in de diverse compartimenten en of Hindostanen inderdaad een mitochondriële dysfunctie hebben. We...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38272

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

pathofysiologie van type 2 diabetes en CVZ in Hindoestanen vs Caucasiers

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

insuline resistentie, suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: fonds opgebouwd uit giften van Roba Metals BV . AD ADDENDUM SEPTEMBER 2012 (STUDIE 3): tevens pilot grant Diabetes Fonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ectopisch vet, Hindoestanen, mitochondriële functie, type 2 diabetes

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Er wordt gekeken naar verschillen tussen de 2 ethniciteiten, voor en na de interventie, in:

- Lichaamsvetverdeling en ectopische vetstapeling (subcutaan/visceraal vet en vet in de spier) middels MRI
- mTOR nutrient sensing pathway in skeletspier: mTOR, S6K1, PRAS40, raptor
- mitochondriële functie in spier en vetweefsel (mRNA levels van PGC-1alpha, mitochondriële enzymen, incl. complexen van de ademhalingsketen/oxydatieve fosforylering/oxidative phosphorylation, uncoupling protein 3 [UCP3], mitochondriële copy aantal, en activiteit van mitochondriële enzymen (citraat synthase en cytochrome C oxidase)
- Insulinegevoeligheid van lever en spiercellen met een hyperinsulinemische euglykemische clamp met stabiele isotopen
- Insuline signaaltransductie in skeletspier en vet: expressie en activatie van IRS1-associated PI3K, PKB, AS160, GLUT4
- Intramyocellulaire vetstapeling (Oil-red-O staining)
- Pancreas functie (insulinesecretie) met orale glucose toleratietest
- dieet-en inspanningsgewoontes

AD ADDENDUM SEPTEMBER 2012 (STUDIE 3):

Er wordt gekeken naar verschillen tussen de 2 ethniciteiten in:

- volume en activiteit van bruin vet middels koudegeïnduceerde 18F-FDG PET-CT scan
- perifere bruin vet activiteit, via het bepalen van mRNA expressie van bruin vet specifieke genen in de spierbiopten en vetbiopten uit studie 1.
- glucose en triglyceriden klaring door het bepalen van glucose en triglyceride concentraties in nuchtere en koudegeïnduceerde conditie.

Secundaire uitkomstmaten

- Vergelijken van intramyocellulaire lipiden gemeten middels 7T MRI/MRS met spierbiopt
- onderzoeken of de dieetinterventie een effect heeft op de samenstelling van de vetten in de spier gemeten met 7T MRI/MRS
- correlatie tussen de gevonden maten voor insulinegevoeligheid in de clamp/spierbiopt/MRI en de voedings-en beweeganamnese (het dagboekje dat ze bijhouden)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

DM2 is geassocieerd met micro-en macrovasculaire langetermijncomplicaties. Bij mensen van Zuidoost-Azische afkomst, zoals de Hindostaans-surinaamse populatie in Den Haag, treedt zowel DM2 als de geassocieerde complicaties op veel jongere leeftijd en bij lagere BMI op en in ernstiger vorm dan bij Caucasiërs. Mogelijk heeft dit te maken met een gestoorde mitochondriële functie waardoor het huidige Westerse hoogvet/hoogcalorische dieet niet goed wordt verbrand en vet niet wordt opgeslagen in de subcutane vetcellen doch preferentieel visceraal en als dat compartiment vol zit in organen zoals lever, spier en hart met

dysfunctie van deze organen en insulineresistentie. Het energiemodulerende systeem mTOR (mamalian target of rapamycin) lijkt een rol te spelen bij zowel insulinegevoeligheid als mitochondriële functie.

AD ADDENDUM SEPTEMBER 2012 (STUDIE 3):

DM2 is geassocieerd met micro- en macrovasculaire langetermijn complicaties. Bij mensen van Zuid-Aziatische afkomst, zoals de Hindostaans-Surinaamse populatie in Den Haag, treedt zowel DM2 als de geassocieerde complicaties op veel jongere leeftijd en bij lagere BMI op en in ernstiger vorm dan bij Kaukasiërs.

In studie 1, de oorspronkelijke hoofdstudie, is gekeken of dit mogelijk te maken heeft met een gestoorde mitochondriële functie waardoor het huidige Westerse hoogvet/hoogcalorische dieet niet goed wordt verbrand en vet niet wordt opgeslagen in de onderhuidse vetcellen, maar visceraal in organen zoals lever, pancreas spier en hart met dysfunctie van deze organen en insulineresistentie tot gevolg.

In dit addendum, studie 3, wordt gekeken of er mogelijk een rol is voor bruin vet. Recent is ontdekt dat bruin vetweefsel een belangrijke functie heeft in energieverbruik via het omzetten van glucose en triglyceriden tot warmte. In neonaten komt bruin vet in grote hoeveelheid voor en is belangrijk voor het op peil houden van de lichaamstemperatuur. Met het toenemen van de leeftijd neemt de hoeveelheid bruin vet af. Tot voorkort werd gedacht dat het bruine vet geheel verdwenen is bij het bereiken van de volwassen leeftijd. Recent is op PET-CT scans echter ontdekt dat bruin vet ook aanwezig en actief is in volwassen mensen. Een interessante bevinding is dat bruin vet afwezig is in mensen met ernstig overgewicht, terwijl slanke mensen juist meer dan gemiddeld actief bruin vet hebben. Aangezien bruin vet voornamelijk triglyceriden en glucose gebruikt als energiebron voor de productie van warmte, leidt een lage activiteit van bruin vet niet alleen tot overgewicht, maar ook tot het opstapelen van triglyceriden en glucose in het bloed. Dit leidt uiteindelijk tot hypertriglyceridemie en insulineresistentie wat, samen met obesitas, precies het fenotype is dat Hindostanen al op jonge leeftijd laten zien.

De hypothese voor dit addendum is daarom dat in de Hindostaanse populatie (representatief voor de Zuid Aziatisch populatie, dat één vijfde van de wereldbevolking vormt) een gestoorde functie van bruin vet ten grondslag zou kunnen liggen aan zowel het ongunstige metabole fenotype als het verhoogde risico op type 2 diabetes.

Doel van het onderzoek

Bestuderen of Hindostanen en Caucasiërs verschillen in insulinegevoeligheid van de verschillende organen, of er sprake is van preferentieel vetopslag in de diverse compartimenten en of Hindostanen inderdaad een mitochondriële dysfunctie hebben. We kijken in 2 levensfasen: 18-25 jaar en 40-50 jaar om te kijken of er dan al verschillen zijn tussen Hindostanen en Caucasiërs en hoe

hun metabole reactie is op een voedingsinterventie

AD ADDENDUM SEPTEMBER 2012 (STUDIE 3):

Bestuderen of Hindostanen en Kaukasiërs verschillen in volume en/of activiteit van bruin vet door middel van een koudegeïnduceerde 18F-FDG PET-CT scan, in de proefpersonen die eerder opgeroepen zijn voor studie 1.

Onderzoeksopzet

prospectief, niet-gerandomiseerde, gecontroleerde observationele interventie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Jonge mannen: 1 week hoogcalorisch hoog vet dieet: 140% van de normale energiebehoefte, 50E% vet, 40E% koolhydraten en 10% eiwit. de extra hoeveelheid is in de vorm van een snack, voor de rest kan patiënt zijn normale eetgewoonten volgen. Middelbare leeftijd: 1 week Modifast (450 kcal/week)

Inschatting van belasting en risico

1 week voedingsinterventie, 2 onderzoeksdagen en 2x MRI, met op 2 dagen spier-en vetbiopten. Wij hebben ruime ervaring met deze onderzoeken en nog nooit problemen gehad en de patiënten vinden het altijd erg leuk om mee te doen. ten aanzien van winst: evt vroege detectie ziekte met vroege interventie. Voor de gehele Hindostaanse populatie geldt dat onze bevindingen kunnen leiden tot aanpassingen in de opsporing, preventie en therapie van DM2.

AD ADDENDUM SEPTEMBER 2012 (STUDIE 3):

De totaal effectieve stralingsdosis van een 18F-FDG PET-CT scan bedraagt 4.66 mSv, wat te vergelijken is met een CT-thorax. Volgens de risico categorisatie van ICRP62 valt een effectieve stralingsdosis van 4.66 mSv in categorie IIb, wat een risico op schade na stralingsblootstelling inhoudt van 1 op 10.000. Voor categorie IIb geldt dat het onderzoek getoetst moet worden aan het criterium *het onderzoek levert een *matig* voordeel op voor de samenleving, het voordeel van dit onderzoek betreft maatschappelijk relevant onderzoek, gericht op diagnose, behandeling of preventie*.

Ten aanzien van winst:

Als uit deze studie blijkt dat bruin vet inderdaad minder aanwezig en/of actief is in Hindostanen, kunnen mogelijk nieuwe therapieën ontwikkeld worden die de activiteit van bruin vet verhogen, zodat meer triglyceriden en glucose worden verbrand. Hiermee zou het ontwikkelen van suikerziekte op termijn mogelijk voorkomen kunnen worden. Niet alleen voor mensen van Hindostaanse afkomst is dit relevant, ook voor mensen van bijvoorbeeld Kaukasische afkomst kan dit belangrijke aangrijpingspunten geven voor het voorkomen en behandelen van

suikerziekte.

Wij zijn daarom van mening dat ons onderzoeksvoorstel voldoet aan het hierboven genoemde criterium, en dat de te verwachten uitkomsten van deze studie de stralingsbelasting absoluut rechtvaardigen. Het Diabetes Fonds heeft het belang van deze studie ook onderkend met een subsidie.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
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)

Studie 1

Jonge mannen (2x12):

- gezonde mannelijke vrijwilligers, 12 Hindostanen en 12 Caucasiers in Nederland geboren
- Leeftijd > 18 en <= 25 jaar
- BMI > 20 kg/m² en < 25 kg/m²
- 1 ouder of grootouder met DM2 en tenminste 1 ander familielid; mannen van middelbare leeftijd (2x12):

- Mannelijke vrijwilligers, 12 Hindostanen en 12 Caucasiers, geboren in Nederland
- Leeftijd 40-50 jaar
- Middelomtrek > 94 cm voor Caucasiers en > 90 cm voor Hindostanen
- BMI > 27 en < 35 kg/m²

- 1 ouder of grootouder met DM2 en tenminste 1 ander familielid; Studie 2 ; Jonge mannen (2x12):

- gezonde mannelijke vrijwilligers, 12 Hindostanen en 12 Caucasiers in Nederland geboren
- Leeftijd > 18 en <= 25 jaar
- BMI > 20 kg/m² en < 25 kg/m²
- 1 ouder of grootouder met DM2 en tenminste 1 ander familielid; Studie 3:

Deelname aan studie 1 (hoofdstudie)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Diabetes mellitus volgens ADA criteria
- Elke belangrijke chronische ziekte
- Nierziekte, leveraandoening of endocrinologische ziekte
- Cardiovasculaire ziekte, inclusief klachten van angina pectoris of claudicatio intermittens
- Roken
- Gebruik van medicatie die het glucose-of lipidenmetabolisme kan beïnvloeden
- Recent gewichtsverlies of pogingen daartoe (> 3 kg gewichtsverandering in de afgelopen 3 maanden)
- Slechte veneuze toegankelijkheid (voor infuus)
- Ernstige claustrophobie (oxycon, MRI)
- Contra-indicaties voor de MRI (pacemakers, interne defibrillator, clips etc)
- Recente bloed donatie (binnen 3 maanden)
- Recente deelname aan andere onderzoeksprojecten (< 3 maanden), deelname aan 2 of meer projecten binnen 1 jaar

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	04-03-2010
Aantal proefpersonen:	72
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

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	NL26733.058.09