

Effecten van schildklierhormoon behandeling op mitochondriële functie, ectopische vetstapeling, insuline gevoeligheid en bruin vetweefsel bij type 2 diabetes.

Gepubliceerd: 31-03-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Het doel van deze studie is om te evalueren of thyroid hormoon suppletie in type 2 diabetes die lijden aan hypothyroidie, leidt tot een verbeterde mitochondriële functie in de skeletspier, verlaagde ectopische vetstapeling in spier en lever, het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Schildklierziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39459

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Thyroid functie en insuline gevoeligheid

Aandoening

- Schildklierziekten
- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

hypothyroidie, suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: ZonMW-VICI grant P. Schrauwen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bruin vetweefsel, insuline resistentie, mitochondriële functie, thyroïd hormoon

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Voor de diabetes-groep: Thyroïd hormoon geïnduceerde veranderingen in insuline gevoeligheid en skeletspier mitochondriële functie.

Voor de niet-diabetes-groep: Thyroïd hormoon geïnduceerde veranderingen in bruin vet activiteit.

Secundaire uitkomstmaten

Voor de diabetes-groep: Thyroïd hormoon geïnduceerde veranderingen in lever vetstapeling en bruin vetweefsel activiteit.

Voor de niet-diabetes-groep: Thyroïd hormoon geïnduceerde veranderingen in energie gebruik (dit wordt gemeten dmv indirecte calorimetrie tijdens de koelprotocollen op de testdagen voor en na behandeling van de hypothyreoïdie.

Aan de hand van de in- en uitgeademde lucht kan het energiegebruik worden berekend middels een formule)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De schildklierhormonen, thyroxine (T4) en triiodothyronine (T3), zijn bekend voor hun positieve effecten op gewichtsverlies, welke voordelig zouden kunnen zijn voor de behandeling van obesitas en type 2 diabetes. Het

schilddklierhormoon verhoogd het energieverbruik, wat resulteert in een verhoogde warmte productie, waarbij het bruine vetweefsel een belangrijke rol speelt. Men denkt dan ook dat thyroid hormonen het energie verbruik verhogen door een proces van mitochondriële ontkoppeling; hierbij ontstaat een inefficiënte verbranding waardoor er meer substraat nodig is voor een gelijke energie productie. Een onderzoek toonde reeds aan dat het T3 hormoon de flux door de TCa cyclus (aanvoer cyclus voor de verbranding) met 70% verhoogde en de effectieve energie productie gelijk bleef in gezonde jonge mannen. Deze disproportionele verschillen tussen de verhoogde TCA-cyclus en de energie-productie (ATP-synthese) wekt de suggestie van mitochondriële ontkoppeling. Hoewel het onbekend is wat voor een effect ontkoppeling heeft op de vet-oxidatie, is het wel bekend dat dit positieve effecten heeft op de insuline gevoeligheid. Tevens is het bekend dat een verhoogde vetstapeling in de spieren en lever gepaard gaat met het ontwikkelen van insuline resistentie. Tevens zijn er aanwijzingen dat mitochondriële dysfunctie een rol zou kunnen spelen in de link tussen vetstapeling en insuline resistentie. Daarom willen wij, mensen met type 2 diabetes of obesitas en hypothyreoidie, behandelen met het thyroid hormoon, om te onderzoeken wat het effect op de mitochondriële functie en vetstapeling is en hoe dit samenhangt met het ontstaan van insuline resistentie.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om te evalueren of thyroid hormoon suppletie in type 2 diabetes die lijden aan hypothyroidie, leidt tot een verbeterde mitochondriële functie in de skeletspier, verlaagde ectopische vetstapeling in spier en lever, het bruin vetweefsel doet toenemen en de insuline gevoeligheid verbeterd.

Tevens word een groep hypothyreote patienten (niet-diabetes) geïnccludeerd voor evaluatie van het effect van schilddklierhormoon op bruin vet activiteit.

Onderzoeksopzet

Prospectieve interventie studie in hypothyroidie (en type 2 diabetes), die hormoonsuppletie therapie ondergaan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen met hypothyreoïdie en met/zonder type 2 diabetes zullen gedurende 3 maanden suppletie krijgen met het thyroid hormoon (Euthyrox®, Merck, Germany). Patienten worden metabool gekarakteriseerd voor en na hormoon therapie. een dosis van 25 µg per dag Euthyrox® zal de eerste week voorgeschreven worden, waarna op geleide van TSH, T4 en T3 deze dosis elke week met 25 µg per dag verhoogd zal worden.

Inschatting van belasting en risico

Belasting van de proefpersoon met diabetes en risico's van het onderzoek:

De proefpersoon zal zich 5 maal moeten melden op de Universiteit. De eerste dag komt hij voor een screening, waarbij een Dexa-scan, fietstest, ECG en een medische vragenlijst ingevuld zullen worden. Dit duurt naar verwachting samen 2 1/2 uur. Daarna komen de proefpersonen terug voor de basale metingen voor de interventie, waarbij op de ochtend van dag 1 een PET-CT gemaakt zal worden voor de beoordeling van het bruine vet en vervolgens een MRI-scan voor de beoordeling van de in vivo mitochondriële functie gedaan zal worden. Dit duurt ongeveer van 9-14 uur. Proefpersonen dienen nuchter te zijn en krijgen vervolgens een standaard maaltijd mee naar huis. De volgende ochtend volgen 2 scans van een uur en wordt het biopsie afgenomen wordt (dit zal tussen 7 en 9 uur zijn). Daarna zal de clamp plaatsvinden die ongeveer een dag duurt (van 9-17 uur). Deze onderzoeken worden na de interventie van 3 maanden nogmaals herhaald.

Risico's van het onderzoek:

- De maximale inspanningstest, kan risico's opleveren voor sommige mensen, bijvoorbeeld voor mensen met nog niet bekende hart/vaatziekten (om dit uit te sluiten wordt er alvorens een ECG gemaakt).
- Daarnaast kan tijdens bloedafnames en/of het plaatsen van infusen een blauwe plek ontstaan. Tevens is er een kans op bloedarmoede door het veelvuldig afnemen van bloed. Dit zal echter continu in de gaten worden gehouden.
- Het afnemen van het spierbiopsie en vetbiopsie kan soms wat pijnlijk zijn en na afloop aanleiding geven tot een plaatselijke blauwe plek. e. De incision is ongeveer 0.5cm lang en de diepte van het biopsie is minimaal (viscera van de vastus lateralis spier voor het spierbiopsie en het vetbiopsie beperkt zich tot de subcutane vetmassa). Het biopsie wordt genomen door een getrainde arts.
- MRS (de MRI scan) is een moderne en veilige onderzoekstechniek: er zijn geen schadelijke effecten bekend. het enige nadeel is dat een scan vrij lang duurt, de proefpersoon dient 1,5-2,5 uur stil te liggen.
- De Hyperinsulinemic-euglycemic clamp is een procedure die routinematig wordt uitgevoerd in ons lab, zonder complicaties. Zelden vertonen proefpersonen symptomen van hypoglycemie (zelfs hierbij blijven de bloedwaarden boven 4 mmol). Na een clamp wordt altijd een maaltijd aangeboden om de bloedwaarden weer op peil te krijgen. Een week voor de clamp, dienen proefpersonen zich van hun suiker-medicatie te onttrekken, dit kan leiden tot stijging van de suikers in het bloed. Daarom includeren we enkel type 2 diabetes op SU-derivaat of metformine therapie met een HbA1c < 8%, Bij een nuchter glucose > 13 mmol/L wordt de proefpersoon geëxcludeerd en wordt er contact opgenomen met de behandelend arts.

De TF Gemini PET-CT scanner is uitgerust met vliegtuig-electronica die toestaat lage hoeveelheden radio-activiteit te meten (2 mCi). De totale dosis straling van de lage dosis CT en de geïnjecteerde tracer is 2.8 mSv en wordt geclassificeerd als laag risico (47), vergelijkbaar met 2 x de jaarlijkse kosmische dosis.

- Er bestaat een kans dat toevallsbevindingen gedaan worden. Proefpersonen

worden geïnformeerd worden over zo'n bevinding. Tevens zullen wij de proefpersoon mogelijk adviseren contact met een arts op te nemen.

Risico's van de behandeling:

In deze studie worden geen experimentele producten gebruikt. Euthyrox® is een geregistreerd middel en op voorschrift van een arts verkrijgbaar. Te hoge dosering van Euthyrox® behandeling kan lijden tot: tachycardie, arrhythmia, angina pectoris, hoofdpijn en spierkramp, hoewel, gedurende de studie deze effecten routine matig gecontroleerd zullen worden (wekelijks) door een arts. Daarnaast zullen de proefpersonen zich van hun suiker-medicatie te onttrekken (een week voor de clamp), dit kan leiden tot stijging van de suikers in het bloed. Daarom includeren we enkel type 2 diabetes op SU-derivaat of metformine therapie met een HbA1c < 8%, Bij een nuchter glucose > 13 mmol/L wordt de proefpersoon geexcludeerd en wordt er contactopgenomen met de behandelend arts.

Voordelen:

Resultaten van dit onderzoek zullen van groot belang zijn voor de behandeling van thyroid problemen in type 2 diabetes. Daarnaast zouden de gewichtsreducerende effecten een gezondheidsvoordeel kunnen zijn voor de type 2 diabetes.

Belasting van de proefpersoon zonder diabetes en risico's van het onderzoek:

De proefpersoon zal zich 3 maal moeten melden op de Universiteit. De eerste dag komt hij voor een screening (nuchter), waarbij een medische vragenlijst ingevuld zal worden. Tijdens het tweede bezoek, wordt een Dexa-scan gemaakt (niet-nuchter). Dit duurt naar verwachting ongeveer 1/2 uur. Tijdens het 3e bezoek komen de proefpersonen terug voor de basale metingen voor de interventie, waarbij op de ochtend een PET-CT gemaakt zal worden voor de beoordeling van het bruine vet. Dit duurt ongeveer van 5 uur. Proefpersonen dienen op deze laatste dag nuchter te zijn. Deze onderzoeken worden na de interventie van 3 maanden nogmaals herhaald.

Risico's van het onderzoek:

- Er kan tijdens bloedafnames en/of het plaatsen van infusen een blauwe plek ontstaan. Tevens is er een kans op bloedarmoede door het veelvuldig afnemen van bloed. Dit zal echter continu in de gaten worden gehouden.

De TF Gemini PET-CT scanner is uitgerust met vliegtuig-electronica die toestaat lage hoeveelheden radio-activiteit te meten (2 mCi). De totale dosis straling van de lage dosis CT en de geïnjecteerde tracer is 2.8 mSv en wordt geclassificeerd als laag risico (47), vergelijkbaar met 2 x de jaarlijkse kosmische dosis.

- Er bestaat een kans dat toevalsbevindingen gedaan worden. Proefpersonen worden geïnformeerd worden over zo'n bevinding. Tevens zullen wij de proefpersoon mogelijk adviseren contact met een arts op te nemen.

Risico's van de behandeling:

In deze studie worden geen experimentele producten gebruikt. Euthyrox® is een geregistreerd middel en op voorschrift van een arts verkrijgbaar. Te hoge dosering van Euthyrox® behandeling kan lijden tot: tachycardie, arrhythmia, angina pectoris, hoofdpijn en spierkramp, hoewel, gedurende de studie deze effecten routine matig gecontroleerd zullen worden (wekelijks) door een arts.

Voordelen:

Resultaten van dit onderzoek zullen van groot belang zijn voor de behandeling van thyroid problemen (in type 2 diabetes).

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

universiteitssingel 50 50
Maastricht 6229ER
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

universiteitssingel 50 50
Maastricht 6229ER
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)

- mannen of postmenopauzale vrouwen
- leeftijd tussen 40-65 jaar
- BMI < 40 en >27
- Stabiel dieet (geen gewichtsverandering van > 3 kg in laatste 6 maanden)
- Stabiele fysieke activiteit gedurende ten minste 6 maanden;- nieuw gediagnosticeerde hypothyreoïde , niet insuline afhankelijke type 2 diabetes met TSH waarden > 4.0 mU/l en verlaagde T4 < 8.0 pmol/l
- Type 2 diabetes mogen alleen SU-derivaten of metformine gebruiken en dienen ten minste 6 maanden een constante dosering te gebruiken.
- Hypothyreoïde door Hashimoto (TPO > 100 IE/ml; Tg > 344 IE/ml) zonder antilichamen tegen GAD, IA-2 en insuline (dit om type 2 polyglandular immuun syndroom (PGAII) uit te sluiten).
- Type 2 diabetes moeten een HbA1c < 8% hebben
- Type 2 diabetes mogen geen diabetes gerelateerde comorbiditeiten hebben zoals, cardiovasculaire ziekten, diabetische voet, polyneuropathie of retinopathie.;Inclusie criteria voor niet-diabetes met de novo hypothyreoïdie
- mannen of postmenopauzale vrouwen
- leeftijd tussen 18-65 jaar
- BMI < 40 en >27
- Stabiel dieet (geen gewichtsverandering van > 3 kg in laatste 6 maanden)
- Stabiele fysieke activiteit gedurende ten minste 6 maanden
- nieuw gediagnosticeerde hypothyreoïde, met TSH waarden > 4.0 mU/l (en verlaagde T4 < 8.0 pmol/l)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- onstabiel gewicht
- participatie in een dieet of trainingsprogramma gedurende 1 jaar voor de studie
- medische voorgeschiedenis met actieve cardiovasculaire ziekten of arrhythmien
- lever ziekten of lever dysfunctie (ALAT > 2.5x normaal waarde)
- verminderde nierfunctie (Kreat >100 umol/L)
- Systolische bloeddruk > 160 mmHg of diastolisch > 100mmHg
- Hb < 7.4 mmol/l bij vrouwen en <8.1 mmol/l bij mannen
- Alcohol of drugs misbruik
- contra-indicaties voor de MRI (zie appendix III)
- voorgeschiedenis met thyroid kanker
- patiënten op beta-blokkers
- ernstige diabetes die insuline therapie behoeft
- voorgeschiedenis met psychische ziekten
- diabetes gerelateerde co-morbiditeiten (zie inclusie criteria)

- gebruik van medicatie die de glucose homeostase beïnvloeden (zoals corticoïden, TZDs etc)
- patiënten met positieve antilichamen tegen GAD, IA-s en insuline

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	29-07-2011
Aantal proefpersonen:	33
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Euthyrox
Generieke naam:	Levothyroxine Natrium
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit

Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-06-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-09-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-09-2013

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2011-000942-39-NL

NL34476.068.11