

## 1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	De rol van magnesium in diabetes type 2
1.2	Looptijd van het project	10-10-2015 – 10-10-2020
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Diabetes, Magnesium, Mineraal Transport, Insuline, Obesitas

## 2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

### 3 Projectbeschrijving

- |     |   |   |
|-----|---|---|
| 3.1 | Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang) | Het doel van dit project is om te achterhalen waarom mensen die lijden aan diabetes mellitus (suikerziekte) type 2 (hierna DM2) vaak een te lage concentratie magnesium in hun bloed hebben. Een magnesiumtekort versnelt het ziekteverloop van diabetes en zorgt voor een snellere afname van de nierfunctie. Het is echter tot op heden nog onduidelijk of laag magnesium een oorzaak of gevolg is van diabetes, of dat beide het geval is. In de kliniek wordt bij diabetespatiënten vaak niet gekeken naar hun bloed-magnesiumwaarden. Dit komt omdat er op moleculair niveau nog veel onduidelijk is over het mechanisme waarop dit magnesiumtekort ontstaat. In dit project streven de onderzoekers naar meer kennis over de oorzaak-gevolg-relatie tussen magnesiumtekort en diabetes type 2.  |
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?         | Wetenschappelijk belang:<br>Het is onduidelijk waarom veel diabetes mellitus type 2 (DM2) patiënten een lage concentratie magnesium in hun bloed hebben. Door het mechanisme te ontrafelen waardoor dit ontstaat, zal kennis van onschatbare waarde aan het licht komen over het ontstaan van DM2 en de regulatie van magnesiumtransporteurs.<br><br>Maatschappelijk belang:<br>Magnesiumwaarden worden niet standaard bepaald in DM2 patiënten. Dit komt omdat er meer kennis nodig is over de rol van magnesium in het kader van DM2 op cellulair niveau. Door dit mechanisme te onderzoeken in muizen zal de exacte rol van magnesium in het ziekteproces van DM2 bepaald worden. Wellicht zou het geven van magnesium een goedkope interventie kunnen zijn bij personen met een hoog risico op het ontwikkelen van diabetes, of om het verloop van diabetes te vertragen. |
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?  | In het totaal zullen er verspreid over 5 jaar maximaal 600 volwassen muizen worden gebruikt (wild type en genetisch gemodificeerd).   |

3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	<p>In deze studie zullen voornamelijk muizen gebruikt worden die diabetes mellitus type 2 ontwikkelen. Deze muizen ontwikkelen diabetes door een hoog vet dieet, of door een genetische aanpassing. Deze muizen zijn een stuk zwaarder vergeleken met de normale muizen, maar ondervinden hier relatief weinig ongerief van.</p> <p>De muizen zullen regelmatig, voor korte periodes solitair gehuisvest worden in speciale kooien waarmee urine en feces kunnen worden opgevangen. Muizen zijn sociale dieren, dus solitaire huisvesting is een stressfactor voor ze.</p> <p>Om glucose- en insulinegevoeligheid te meten zullen de muizen een aantal uren moeten vasten, waarna oraal glucose wordt toegediend of insuline in de buik wordt ingespoten. Dit zorgt voor veel stress in de muizen.</p> <p>Hiernaast zal nog getest worden wat de effecten zijn van diëten met wisselende mineraal-concentraties op het ontstaan van diabetes. Van dit dieet worden geen ernstige negatieve gevolgen voor welzijn verwacht.</p>
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Matig
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Na afloop van de experimenten worden de muizen gedood zodat specifiek onderzoek kan worden gedaan naar de nieren, pancreas, darmen en andere organen.

## 4 Drie V's

4.1	<p><b>Vervanging</b> Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.</p>	<p>Vanwege de betrokkenheid van meerdere orgaansystemen en hormonale regulatie bij diabetes is het niet mogelijk om onderzoek te doen in celmodellen. Het is niet mogelijk dit experiment in lagere diersoorten uit te voeren omdat lagere diersoorten onvoldoende overeenkomsten hebben met de mens. Muizen ontwikkelen op eenzelfde wijze diabetes type 2 als mensen, namelijk door een te hoge energieopname en te weinig beweging. Ook zijn de hormonale regulaties waar wij in geïnteresseerd zijn, vergelijkbaar tussen muis en mens. Vanwege deze grote overeenkomsten tussen muis en mens en de mogelijkheden om genetische wijzigingen in muismodellen te testen, is de muis de beste keuze.</p>
-----	--	---

4.2	<b>Vermindering</b> Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	De experimenten worden uitgevoerd met het minimaal aantal dieren dat nodig is om toeval als verklaring van de resultaten uit te sluiten. Hiervoor zal voor ieder experiment een berekening worden uitgevoerd om het minimaal aantal nodige muizen te bepalen. Meer muizen zullen niet worden gebruikt.
4.3	<b>Verfijning</b> Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.	De voorgestelde experimenten zullen uitsluitend in muizen uitgevoerd worden. De muis is het beste diermodel voor onderzoek naar diabetes en mineraalbalans. In alle situaties wordt een balans gezocht tussen de beste resultaten verkrijgen en het ongerief voor de muizen zo laag mogelijk te houden. Situaties waar ongerief optreedt worden tot een minimum beperkt. Een voorbeeld voor verfijning is de situatie waar de muizen in een metabole kooi (een speciale kooi waarmee urine en feces opgevangen worden) moeten. De muis wordt hier solitair gehuisvest, en omdat muizen sociale dieren zijn is isolatie een stressfactor voor ze. Deze metabole kooien zullen in dezelfde kamer komen te staan als de andere muizen, zodat ze niet totaal geïsoleerd zijn.
4.4	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De experimenten zullen alleen uitgevoerd worden door bekwame onderzoekers en medewerkers van het dierenlab. De muizen zullen ten allen tijde in de gaten worden gehouden om snel en adequaat kunnen reageren, mochten er negatieve gevolgen optreden. Mocht het ongerief hoger zijn dan verwacht, dan zal de muis uit het experiment gehaald worden.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	15 oktober 2015
Beoordeling achteraf	
Andere opmerkingen	De looptijd van de vergunning is van 13 oktober 2015 tot en met 10 oktober 2020.