

Het effect van salsalaat op lipide geïnduceerde insuline resistentie

Gepubliceerd: 16-05-2007 Laatste bijgewerkt: 03-06-2024

Het doel van dit onderzoek is om het effect van een vetinfusie na te gaan, met en zonder de inname van salsalaatabletten (salicylsalicylzuur). Zonder de inname van salsalaat zal de infusie van vetten leiden tot insuline resistentie via een bepaald...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON30763

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

lipide geïnduceerde insuline resistentie

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

insuline resistentie, weerstand tegen insuline

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: NWO

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: insuline resistentie, salsalaat, vetinfusie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Insuline resistentie is de primaire uitkomstmaat en zal bepaald worden door middel van een hyperinsulinemic euglycemic clamp.

Secundaire uitkomstmaten

De volgende parameters zullen bepaald worden: inflammatie markers, salsalaat downstream genen, eiwitten die betrokken zijn in lipidenmetabolisme, lipidenmetabolieten in skeletspierweefsel, insuline gevoeligheid (hyperinsulinemische-euglycemische clamp), oxidatieve capaciteit (aerobe inspanningstest), lichaamssamenstelling, mitochondriële markers en perifeer lipidenaccumulatie in spier (spierbiopten), expressie van eiwitten die betrokken zijn in vetzuurmetabolisme en insulinesignalering in skeletspierweefsel (spierbiopten)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Insuline resistentie is a primaire factor die oorzakelijk gelinkt is aan de pathogenese van type 2 diabetes. Skeletspierweefsel neemt een groot deel van het totale lichaamsgewicht voor zijn rekening en is verantwoordelijk voor ~80% van de insuline-gestimuleerde glucose opname. Er is bewijs dat opstapeling van vet in niet-vetweefsel, zoals het hart, lever en de spier bijdraagt tot de ontwikkeling van insuline resistentie in ongetrainde mensen. Verder, intramyocellulaire vetten hebben een sterke correlatie met de mate van insuline resistentie en het is bekend dat intracellulaire vetmetabolieten zoals diacylglycerol, langeketen vetzuren en ceramiden, insuline resistentie kunnen veroorzaken door middel van de activatie van serine/threonine kinase PKC, die vervolgens de insuline signalering belemmert, door middel insuline receptor substraat 1(IRS1). Naast deze PKC activering, kunnen vetmetabolieten ook de inflammatoire pathway I κ B/NF κ B activeren. Evenals PKC, is deze route geassocieerd met de ontwikkeling van insuline resistentie. In de basale

conditie is NF κ B uit het cytosol gebonden aan zijn inhibitoreiwit I κ B. Na activatie van I κ B kinase (IKK), wordt I κ B gefosforileerd, raakt deze los van NF κ B, waardoor de remming van NF κ B wegvalt. Vervolgens transloceert NF κ B naar de kern waar het bindt aan target genen en alzo de expressie van chemokinen, pro-inflammatie cytokinen en inflammatie enzymen, verhoogt. Via een feedforward loop activeren deze op hun beurt opnieuw NF κ B waardoor de inflammatie respons wordt verhoogt, en de insuline resistentie verergert. Interessant is het feit dat het gebruik van hoge dosisen van non-steroidal anti inflammatory agents zoals aspirine (acetylsalicylzuur) of salsalaat (een niet geacetyleerde dimer van salicylzuur die, in tegenstelling tot aspirine, geen invloed heeft op COX activiteit, en dus ook niet op bloedingstijd) de glycemische controle kan verbeteren. Dit is te zien door verlaagde nuchtere glucosewaarden, een verlaging van de glucose in de urine en een verhoging van de insuline secretie. Het onderliggend mechanisme dat hieraan de grondslag ligt is nog niet helemaal bekend, alhoewel de literatuur wel een rol impliceert voor IKK: na inhibitie van IKK, blijft het I κ B/NF κ B inactief en verbetert de insuline resistentie. In contrast, overexpressie van IKK leidt tot de activatie van deze pathway en resulteert in een verhoging van de insuline resistentie.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om het effect van een vetinfusie na te gaan, met en zonder de inname van salsalaatabletten (salicylsalicylzuur). Zonder de inname van salsalaat zal de infusie van vetten leiden tot insuline resistentie via een bepaald mechanisme, de I κ B/NF κ B route genaamd. Echter, verwacht wordt dat na de inname van salsalaat deze route geblokkeerd wordt, waardoor insuline resistentie niet of in veel mindere mate zal optreden en de glucose beter in de spier zal worden opgenomen.

Door middel van deze benadering zal voor het eerst het effect van anti-inflammatoire middelen op acute vet geïnduceerde inflammatie en insuline resistentie in spier worden onderzocht. Het begrijpen van het proces waarop insuline resistentie ontstaat, en de invloed die salsalaat daarop heeft, kan perspectieven openen voor de preventie en behandeling van type 2 diabetes.

Onderzoeksofzet

Proefpersonen zullen worden uitgenodigd voor een screening. Tijdens de screening wordt een medische vragenlijst ingevuld en wordt een onderwaterweging en een maximale inspanningstest afgenomen. Vervolgens worden de 3 hyperinsulinemische euglycemische clamps worden uitgevoerd. Een maal zal de test met vetinfusie uitgevoerd worden na de inname van salsalaatabletten, een andere keer wordt de test met vetinfusie uitgevoerd na de inname van placebotabletten, en tijdens de derde test zal de vetinfusie vervangen worden door een glycerol, en wordt deze opnieuw voorafgegaan door placebotabletten. Deze laatste trial is de controletrial. Alle testen zullen at random worden

uitgevoerd en zullen gescheiden worden door een rustperiode van minimaal 1 week.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deze studie wordt Disalcid gebruikt. Disalcid is een merknaam voor salsalaat (een NSAID en een dimer van salicylzuur). Disalcid is onoplosbaar in zure maagsappen maar wel relatief gemakkelijk oplosbaar in de dunne darm waar het gehydrolyseerd wordt in 2 moleculen salicylzuur. In tegenstelling tot acetylsalicylzuur (beter bekend als aspirine), is het gebruik van Disalcid veel veiliger: acetylsalicylzuur remt COX activiteit, resulterend in een verlaagde synthese van prostaglandine, leukotriene en thromboxane precursors die de eerste stap in de synthese van prostanoiden catalyseren. Lage prostanoid levels verhogen sterk het risico op maagzweren, bloedingen en perforatie. Daarom wordt in deze studie salsalaat gebruikt. In dit onderzoek zal het effect van salsalaat op insuline resistentie onderzocht. Er worden 3 hyperinsulinemische euglycemische clamps uitgevoerd. Een maal zal de test met vetinfusie uitgevoerd worden na de inname van salsalaatabletten, een andere keer wordt de test met vetinfusie uitgevoerd na de inname van placebotabletten, en tijdens de derde test zal de vetinfusie vervangen worden door een glycerol, en wordt deze opnieuw voorafgegaan door placebotabletten. Deze laatste trial is de controletrial.

Inschatting van belasting en risico

Bloedafnames en het plaatsen van infusen kunnen gepaard gaan met het ontstaan van een blauwe plek. Ook het afnemen van het spierbiopt kan na afloop aanleiding geven tot een plaatselijke blauwe plek en eventueel plaatselijke spierpijn. Om dat risico zoveel mogelijk te beperken is het belangrijk om na het spierbiopt het drukverband gedurende 24 uur omhoudt. Zware inspanningen worden gedurende de eerste 24 uur afgeraden. Blauwe plekken trekken vanzelf weer weg. De spierbiopten worden genomen door een ervaren arts.

Een hyperinsulinemische euglycemische clamp is een procedure die routinematig in ons laboratorium wordt uitgevoerd zonder noemenswaardige complicaties. In zeldzame gevallen kunnen proefpersonen symptomen van hypoglycemie vertonen (zelfs met bloedglucosewaarden boven 3 mmol/liter) In deze situaties wordt de infusie van insuline stopgezet zodat de glucosespiegel normale waarden kunnen bereiken. Na het beëindigen van elke clamp worden de glucosewaarden nog minstens 30 minuten gemonitord met de glucose infusie standby, voor het geval dat de glucosewaarden dalen. Meteen na de clamp krijgen de proefpersonen een maaltijd, ter voorkoming van hypoglycemie.

Infusie van intralipid wordt routinematig gebruikt in klinische setting. Bijwerkingen van deze vetemulsies komen niet veel voor maar misselijkheid, braken, diarree, rillingen en koorts zijn gerapporteerd. Deze bijwerkingen zijn vooral bij langdurig gebruik van de vetemulsies gemeld. In dit onderzoek zal slechts een kortstondige infusie worden gebruikt waardoor we deze neveneffecten niet verwachten. In het geval dat deze effecten toch voorkomen zal de infusie

meteen worden stopgezet.

Salsalaat is een geneesmiddel dat over het algemeen goed wordt verdragen zonder grote risico's. De volgende omkeerbare effecten zijn de meest gerapporteerde neveneffecten, geordend in volgorde van voorkomen: oorsuizing, misselijkheid, gehoorsverlies, huiduitslag en duizeligheid. Andere mogelijke neveneffecten zijn erg zeldzaam maar mogelijk: maagklachten, verstoorde leverfunctie, anafylactische shock, zwelling, bronchospasmen, verminderde creatineverwijdering, diarree, maag- en darmbloedingen, leverontsteking, verlaagde bloeddruk, nierontsteking en netelroos. De normale salsalaatinname bedraagt 3000 mg/dag, verdeeld over 3 tijdstippen. Echter, studies die zijn uitgevoerd door de groep van Shoelson, hebben aangetoond dat een dosering van 4000 mg nodig is om insuline gevoeligheid te bevorderen. Daarom wordt in deze studie een dosering van 4000 mg aangehouden. Eerdere studies hebben geen bijkomende bijwerkingen aan het licht gebracht na de inname van 4000 mg salsalaat.

In combinatie met andere geneesmiddelen kan salsalaat leiden tot een verminderde, vermeerderde of gewijzigde werking van het desbetreffende geneesmiddel. Daarom moeten de inname van geneesmiddelen vermeden worden met de gelijktijdige inname van salsalaat. Verder moet salsalaat vermeden worden in het geval van waterpokken, griep, voor tandingrepen of operaties, bij bloedarmoede, stollingsproblemen, zweren, astma, nier- of leverziekten, jicht, de ziekte van Hodgkin, neuspoliepen of bij een allergie voor salsalaat. Verder is het ook belangrijk dat aspirine niet in combinatie met salsalaat wordt ingenomen en dat er geen alcoholinname is in deze periode.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

universiteitssingel 50
6200 MD Maastricht
Nederland

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

universiteitssingel 50
6200 MD Maastricht
Nederland

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
- leeftijd 18 en 30 jaar
- BMI 20-25 kg/m²
- Stabiele eet- en fysieke activiteitgewoonten

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Diabetes in de familie
- Medicatiegebruik
- Allergisch voor salsalaat
- Allergisch voor aspirine
- Alcoholgebruik in de 4 dagen voor de clamp
- Maagzweer
- Verstoorde nierwerking

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel: Cross-over

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-11-2007
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Disalcid
Generieke naam:	Salsalaat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2007
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
EudraCT	EUCTR2006-007012-22-NL
CCMO	NL13861.068.07