

Verstoring van glucose metabolisme en beta-cel functie door prednisolone, en het beschermende effect van exenatide: een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd cross-over onderzoek bij jonge gezonde mannen

Gepubliceerd: 05-11-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Onderzocht wordt of exenatide, vergeleken met placebo, veranderingen in glucose metabolisme en beta-cel functie geïnduceerd door prednisolonegebruik, kan voorkomen in jonge, gezonde mannen.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON33811

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PREDEX studie

Aandoening

- Glucosemetabolistestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

Diabetogene effecten van glucocorticoiden; metabole bijwerkingen van prednisolon

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: EASD research grant

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: beta-cel dysfunctie, GLP-1 receptor analogen, Glucocorticoiden

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Wat is de invloed van exenatide infusie op door prednisolon geïnduceerde veranderingen in glucose tolerantie, gemeten als verandering in oppervlakte onder de glucose-curve, gedurende de maaltijd tolerantie test.

Secundaire uitkomstmaten

Wat is het effect van exenatide infusie op veranderingen in betacelfunctie, geïnduceerd door prednisolon, gemeten aan de hand van verschillende maten voor betacelfunctie:

- eerste fase insuline secretie tijdens een hyperglycemische clamp
- tweede fase insuline secretie tijdens een hyperglycemische clamp
- insuline secretie na arginine stimulatie tijdens een hyperglycemische clamp
- modeling analyse van glucose en C-peptide concentraties gemeten tijdens maaltijd testen

Exploratieve onderzoeksvariabelen:

wat zijn de effecten van exenatide infusie op:

- insuline resistentie geïnduceerd door prednisolon
- prednisolon geïnduceerde veranderingen in postprandiale lipidenconcentraties

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Glucocorticoiden, zoals prednisolon, zijn de meest frequent voorgeschreven anti-inflammatoire geneesmiddelen. Hoewel ze een uitstekende doelmatigheid hebben op een zeer breed spectrum van aandoeningen, wordt het gebruik van prednisolon beperkt door het bijwerkingenprofiel. Belangrijke bijwerkingen van prednisolon betreffen veranderingen in de glucose stofwisseling, leidend tot o.a. insuline resistentie, glucose intolerantie en soms diabetes na chronisch gebruik. Meer recentelijk onderzoek heeft uitgewezen dat, naast insuline resistentie, prednisolon-geïnduceerde beta-cel dysfunctie een grote rol speelt bij het ontstaan van nadelige veranderingen op de glucose stofwisseling. GLP-1 receptor agonisten zoals exenatide, zijn nieuwe antidiabetica, die aangrijpen op het incretine systeem en daardoor de insuline secretie van de beta-cel stimuleren. In meerdere klinische studies zijn gunstige effecten van exenatide op de beta-cel aangetoond. We verwachten, gezien de beta-cel protectieve werking exenatide en de rol van beta-cel dysfunctie bij het ontstaan van de bijwerkingen van glucocorticoiden, dat gelijktijdige behandeling met exenatide de effecten van glucocorticoiden op de glucose stofwisseling zou kunnen voorkomen. Gezien het enorme wereldwijde gebruik van prednisolon voor tal van indicaties, achten wij deze vraagstelling relevant.

Doel van het onderzoek

Onderzocht wordt of exenatide, vergeleken met placebo, veranderingen in glucose metabolisme en beta-cel functie geïnduceerd door prednisolonegebruik, kan voorkomen in jonge, gezonde mannen.

Onderzoeksopzet

De PREDEX studie is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd cross-over onderzoek bij jonge gezonde mannen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers in de studie zullen (in willekeurige volgorde) worden behandeld met de volgende combinatie: placebo (prednisolon) + saline infusie prednisolone 80mg (eenmalig) + saline infusie prednisolone 80mg (eenmalig) + exenatide infusie Tussen elk 'blok' zit minimaal een maand tijd. Interventie is verder beschreven op protocol pagina 10 en 11.

Inschatting van belasting en risico

Wij beseffen dat er een aanzienlijke belasting voor de deelnemers is. In totaal zullen zij 7 keer naar het onderzoekscentrum komen, waarbij de totale duur van

de visites neerkomt op 45 uur. In totaal wordt bijna 635 mL bloed afgenomen. De maximale bloedafname in één visite bedraagt 112 ml. Diverse voorzorgsmaatregelen worden getroffen om de belasting van de deelnemers zo veel mogelijk te beperken. Zo zullen de deelnemers tijdens de maaltijdtesten en clamps een semi-liggende houding aannemen, waarbij er mogelijkheden worden geboden om te lezen en/of TV/video te bekijken. Na afloop van de clamptesten wordt een maaltijd aangeboden.

Prednisolon wordt al tientallen jaren voorgeschreven door artsen. Dit middel heeft een ongunstig bijwerkingenprofiel, echter bijna alle bijwerkingen treden op bij chronisch gebruik. In deze interventie waarbij een enkele dosering prednisolon wordt toegediend, verwachten wij geen andere bijwerkingen te vinden dan het optreden van een tijdelijke reductie van insuline gevoeligheid en betacel functie. In een eerdere studie in gezonde jonge mannen, welke is beschreven in het protocol onder 'preliminary data' waarbij een enkele dosering van 75 mg prednisolon werd gebruikt, werden geen andere bijwerkingen gevonden en waren de effecten van prednisolon op beta-cel functie binnen 1 dag weer hersteld.

Exenatide is een middel met een zeer mild bijwerkingenprofiel. Bij exenatide infusie zijn als bijwerkingen misselijkheid en braken beschreven bij hoge doseringen, echter in deze studie blijven de infusiesnelheden ver onder deze grens.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
Nederland

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
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)

- ondertekend informed consent
- caucasische man
- leeftijd tussen 18 en 35 jaar
- BMI ≤ 25.0 kg/m²
- Goede gezondheid (uit anamnese, lichamelijk onderzoek, screenend lab en ECG)
- Nuchter glucose $< 5,6$ mmol/L en < 7.8 mmol/L 2 uur na OGTT
- normaal dag/nacht ritme

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- doorgemaakte of huidige ziekte
- medicatie gebruik (met uitzondering van niet-opioide pijnstilling)
- 1ste graads familielid met type 2 diabetes
- contra-indicatie voor gebruik van prednisolon (zoals eerder doorgemaakte allergie)
- recent GC gebruik (laatste 3 maanden)
- recente deelname in andere (medicatie) studie
- bloeddonor (recentelijk)
- roken
- drugs of alcoholmisbruik
- recente grote veranderingen in lichaamsgewicht en/of fysieke activiteit
- cognitieve beperkingen en/of taalbarriere

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-01-2009
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Byetta
Generieke naam:	Exenatide, Exendin-4
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Prenisolon
Generieke naam:	Prednisolon
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2009
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2008-005510-52-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00744224
CCMO	NL24862.029.08