

De rol van PPAR-γ in familiale partiële lipodystrofie

Gepubliceerd: 01-07-2010 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Het effect van behandeling met PPAR-γ agonisten op klinische kenmerken van FPLD
Vergelijken van monocyt fenotype (M1/M2) van patiënten met FPLD: - met controles-
voor en na behandeling met PPAR-γ agonisten
Vergelijken van Adipokine profiel van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON34111

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PPAR-γ en FPLD

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

Erfelijke abnormale vetverdeling, familiale vet opslag stoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: lipodystrofie, Metabool syndroom, PPARY, PPAR-y agonist

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Voor en na 4 maanden behandeling met een PPAR-y agonist:

1. Klinische kenmerken van FPLD: Gewicht, bloeddruk, huidplooiemetingen, middelomtrek, glucose, Insuline, Hba1c, HOMA-index, leverfunctie, vetzuren, intra hepatische triglyceriden concentratie gemeten met MRS, vetmassa gemeten met DEXA scan, LPL activiteit na heparine infusie
2. Adipocytokine profiel
3. Expressieprofiel van perifere bloed monocyten
4. Histologisch aspect van subcutaan vet
5. Gen expressie profiel van subcutaan vet

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Familiaire partiële lipodystrofie (FPLD) is een zeldzame autosomaal dominante aandoening die wordt gekenmerkt door abnormale verdeling van het onderhuidse vetweefsel en ernstige metabole ontregelingen. FPLD is een heterogene aandoening met een zeer wisselend fenotype. Er zijn een aantal gerelateerde genetische defecten beschreven waaronder mutaties in PPARG (FPLD type 3). Peroxisome proliferator activated receptor- gamma (PPAR-y) is een lid van de nucleaire hormoon receptor superfamilie waarvan bekend is dat het een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van vetcellen, in inflammatie en in de lipiden en glucose stofwisseling. PPAR-y heeft de aandacht van de medische wereld sinds de ontdekking dat de thiazolidinediones, sterke agonisten van

PPAR- γ , effectief zijn in de behandeling van type 2 diabetes en het metabool syndroom. De ontdekking van patiënten met FPLD als gevolg van PPAR- γ mutaties vormde het eerste bewijs dat de PPAR- γ receptor inderdaad een rol speelt in de ontwikkeling van vetcellen en in de controle van de vet en glucose stofwisseling in de mens. Echter hoe PPAR- γ precies werkt is tot op heden onduidelijk. In deze studie willen we onderzoeken wat de effecten zijn van behandeling met PPAR- γ agonisten in patiënten met FPLD (als gevolg van mutaties in PPAR- γ) op klinische aspecten. Daarnaast willen we onderzoeken wat het effect is van PPAR- γ op inflammatie en de functie van vetcellen.

Doel van het onderzoek

Het effect van behandeling met PPAR- γ agonisten op klinische kenmerken van FPLD

Vergelijken van monocyten fenotype (M1/M2) van patiënten met FPLD:

- met controles
- voor en na behandeling met PPAR- γ agonisten

Vergelijken van Adipokine profiel van patiënten met FPLD

- met controles
- voor en na behandeling met PPAR- γ agonisten

Vergelijken van histologische aspecten van subcutaan vetweefsel van patiënten met FPLD

- met controles
- voor en na behandeling met PPAR- γ agonisten

Onderzoeksopzet

Deze studie bestaat uit een case-control en een observationeel deel. Om de effecten van 4 maanden behandeling met een PPAR- γ agonist te onderzoeken in patiënten met FPLD als gevolg van PPAR- γ mutaties zullen we een observationele studie opzet gebruiken. Omdat de PPAR- γ agonist wordt voorgeschreven door de behandelend arts op de polikliniek in het kader van patiënten zorg en niet in het kader van de studie, is dit geen interventie studie. Om de verschillen vast te stellen in inflammatoir fenotype en in het aspect van het vetweefsel tussen de patiënten en controles gebruiken we een case-control opzet.

Inschatting van belasting en risico

De patiënten bezoeken het onderzoekscentrum 3 maal. De eerste en laatste visite nemen ongeveer 4 uur in beslag. De tweede visite 1 uur. Patiënten moeten nuchter blijven vanaf 22:00 de dag voorafgaand aan alle onderzoeksdagen. In het algemeen zijn er weinig nadelige effecten te verwachten van deelname aan dit onderzoek. Het wegen, de bloeddruk meting en het meten van de huidplooien brengen geen risico's of nadelige effecten met zich mee.

Er zal tweemaal een DEXA scan worden verricht. De stralenbelasting van een DEXA scan is 0.0026 milliSievert per keer. De totale stralen belasting in deze studie is dan ook 0.0052 milliSievert. Ter vergelijking; achtergrond stralenbelasting is 2 milliSievert per jaar per persoon.

Er zal tweemaal een MRI van de lever worden verricht Bij een MRI wordt gebruik gemaakt van magnetische straling. Deze straling is niet schadelijk.

Tijdens de LPL test wordt een infuus geplaatst. Dit kan een tromboflebitis, bloeding en pijn veroorzaken. Tijdens de LPL test wordt heparine gebruikt. Theoretisch kan het gebruik van heparine resulteren in bloedingen, reversibel haaruitval, collaps en vaatkramp. Omdat de heparine in hele lage dosering wordt toegediend verwachten we daar geen nadelige effecten van. Deze test wordt in het AMC met regelmaat uitgevoerd en er is nog nooit een complicatie opgetreden. Door de korte halfwaarde tijd van heparine is het bloedverdunnende effect binnen twee uur verdwenen.

Tijdens iedere visite zal er bloed af worden genomen voor de bepaling van glucose, insuline, HbA1c, HOMA-index, lipids, ALT, AST, FFA and NEFA. Tijdens de eerste en laatste visite zal er ook spijsplasma worden opgeslagen en zal er extra bloed worden afgenomen voor de bepaling van adipokines en de isolatie van monocytten. De totale hoeveelheid bloedafname per keer bedraagt minder dan 125 ml. Het lichaam kan dit goed aanvullen. Er zal tweemaal een vetbiopt worden genomen van het onderhuidse vet in de buik en het bovenbeen. Na een vetbiopt kan er een klein litteken achterblijven. Er is een klein risico op infectie en een kleine kans op nabloeden of een hematoom.

De controle patiënten zullen het onderzoekscentrum eenmalig nuchter in de ochtend bezoeken voor een visite van 2 uur. Ze zullen een lichamelijk onderzoek ondergaan en de bloeddruk en het gewicht zal worden gemeten. Ook zal er (<125 ml) bloed worden afgenomen en er zal een vetbiopt worden gedaan van het onderhuidse vet van de buik en het bovenbeen. De belasting van deze onderzoeken werd eerder hierboven beschreven.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ
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)

Patienten

1. PPAR-y mutatie
2. Medische indicatie voor behandeling met PPAR-y agonist
3. Toestemming voor deelname

Gezonde vrijwilligers

1. Gematched aan patienten voor BMI, leeftijd en geslacht
2. Toestemming voor deelname

Type II Diabetes patienten

1. Gematched aan patienten voor BMI, leeftijd en geslacht
2. Insuline therapie
3. Toestemming voor deelname

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten

1. Huidig gebruik van PPAR-y agonist
2. Bekende bijwerking op PPAR-y agonisten

Alle

1. Gebruik van de volgende medicatie: Heparine, of andere bloedverdunners
2. Lever dysfunctie

3. Eindstadium nierziekte
4. Zwangerschap
5. Voorgeschiedenis van bloedingen of recente operatie
6. Elke andere reden waardoor de deelnemer in de ogen van de onderzoeker niet geschikt is voor deelname.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	17-05-2010
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Soort:	Eerste indiening
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
CCMO	NL32231.018.10