

In vivo inductie van haemoxygenase-1 (HO-1) in het metabool syndroom (MetS). Invloed van haemarginaat (Normosang) infusie op haemoxygenase-1 activiteit en met het metabool syndroom gepaard gaande endotheel disfunctie, insuline resistentie en inflammatie van vetweefsel.

Gepubliceerd: 02-07-2010 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Primaire doelen: Onderzoeken van het effect van HO-1 inductie op insuline resistentie bij patiënten met het metabool syndroom. Onderzoeken van het effect van HO-1 inductie op endotheel disfunctie bij patiënten met het metabool syndroom. Secundaire...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34409

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

In vivo inductie van HO-1 bij het MetS.

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

aderverkalking ten gevolge van overgewicht, atherosclerose bij het metabool syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: diabetes fonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: endotheeldisfunctie, haemoxygenase, insuline resistentie, metabool syndroom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Acetylcholine gemedieerde vaatverwijding / flow gemeten door middel van onderarmsplethysmografie.

Glucose behoefte tijdens hyperinsulinemische euglycemische clamp, uitgedrukt als M-waarde.

Secundaire uitkomstmaten

Nitroprusside gemedieerde vaatverwijding / flow gemeten door middel van onderarmsplethysmografie.

HO-1 expressie en activiteit in mononucleaire cellen van het perifere bloed.

Adiponectine plasma spiegel.

Markers voor oxidatieve stress, waaronder de ferric reducing ability of plasma (FRAP) assay.

Markers voor inflammatie van de vaatwand, waaronder sVCAM-1, sICAM-1 en vWF.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het metabool syndroom wordt gekenmerkt door een combinatie van cardiovasculaire risicofactoren. De overgrote meerderheid van patiënten met het metabool syndroom is verminderd gevoelig voor insuline, hetgeen als een voorstadium van diabetes wordt beschouwd. Zowel het metabool syndroom als type 2 diabetes mellitus gaan gepaard met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Endotheeldisfunctie is een uiting van dit verhoogde risico en kan al in een vroeg stadium worden aangetoond. Zowel bij het ontstaan van endotheeldisfunctie als bij het ontstaan van insuline resistentie, spelen oxidatieve stress en inflammatie een belangrijke rol. Ondanks alle huidige preventieve behandelingen blijft het risico op hart- en vaatziekten verhoogd. Aangezien het aantal patiënten met het metabool syndroom en diabetes wereldwijd fors toeneemt, is het noodzakelijk om te blijven zoeken naar aanvullende (preventieve) behandelingen.

Haemoxygenase (HO-1) zet haem om in koolmonoxide (CO), ijzer (Fe) en biliverdine, dat vervolgens snel wordt omgezet in bilirubine. Bilirubine en CO hebben anti-oxidante en anti-inflammatoire effecten. Proefdierstudies laten zien dat zowel endotheeldisfunctie als insuline resistentie verminderen na inductie van haemoxygenase. Bij de mens is het effect van haemoxygenase inductie op endotheeldisfunctie en insuline resistentie totnogtoe nog niet onderzocht. Wel zijn er diverse observationele studies die een omgekeerd verband laten zien tussen de bilirubine spiegel in het bloed en het risico op hart- en vaatziekten. Recent heeft onze eigen onderzoeksgroep aangetoond dat kortdurende verhoging van het bilirubine gehalte bij diabetespatiënten tot een verbeterde endotheelfunctie leidt.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

Onderzoeken van het effect van HO-1 inductie op insuline resistentie bij patiënten met het metabool syndroom.

Onderzoeken van het effect van HO-1 inductie op endotheel disfunctie bij patiënten met het metabool syndroom.

Secundaire doelen:

Onderzoeken van het effect van haemarginaat behandeling op HO-1 expressie en activiteit bij patiënten met het metabool syndroom.

Onderzoeken van het effect van HO-1 inductie op de adiponectine spiegel.

Onderzoeken van het effect van HO-1 inductie op de inflammatoire activiteit in vetweefsel.

Onderzoeken van het effect van HO-1 inductie op markers voor oxidatieve stress.

Onderzoeken van het effect van HO-1 inductie op markers voor inflammatie van de

vaatwand.

Onderzoeksopzet

Het betreft een open label cross over opzet, waarbij 16 patiënten in een gerandomiseerde volgorde zullen worden behandeld met haemarginaat en ter controle L-arginine. Beide behandelingen bestaan uit twee intraveneuze toedieningen op dag 1 en dag 3 van de betreffende behandelperiode. Voorafgaand aan de tweede gift op dag 3 zal een endotheelfunctie meting worden verricht en op dag 5 van beide behandelperioden zal er een vetbiopt worden afgenomen en een hyperinsulinemische euglycemische clamp worden verricht ter bepaling van de insuline resistentie. Beide behandelperioden worden van elkaar gescheiden door een wash out fase van twee maanden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het betreft een crossover opzet. Alle 16 proefpersonen worden derhalve eenmaal behandeld met haemarginaat en eenmaal met L-arginine. Behandeling met haemarginaat: tweemaal (dag 1 en dag 3) intraveneuze toediening van 3 mg/kg met een maximum van 250 mg. Behandeling met arginine: tweemaal (dag 1 en dag 3) intraveneuze toediening van 3,2 mg/kg met een maximum van 267 mg.

Inschatting van belasting en risico

De proefpersonen zullen onze afdeling 7 maal bezoeken. Eenmaal voor een screening en zesmaal voor toediening van medicatie en/of het verrichten van metingen (endotheelfunctiemeting en hyperinsulinemische clamp). Bij alle 7 visits zal bloed worden afgenomen, in de meeste gevallen via een venflon. Totale tijdsbelasting bedraagt ongeveer 20 uren. De klachten die ten gevolge van deelname optreden zijn alle reversibel, de gezondheidsrisico's zijn naar onze inschatting gering.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
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)

18 t/m 70 oud op de eerste dag van de behandeling

Proefpersoon is in staat en bereid het Informed Consent formulier te tekene

Metabool syndroom gedefinieerd als ten minste drie van de volgende 5 criteria:

Toegenomen heup omvang (vrouwen ≥ 88 , mannen ≥ 102 cm).

Verhoogde triglyceriden of behandeling daarvoor (≥ 1.7 mmol/L).

Verlaagd HDL-cholesterol of behandeling daarvoor (vrouwen < 1.3 mmol/L, mannen < 1.0 mmol/L).

Verhoogde bloeddruk (systolisch ≥ 130 mm Hg en/of diastolisch ≥ 85 mm Hg)

Verhoogd nuchter glucose (≥ 6.1 mmol/L)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Roken gedurende jaar voorafgaand aan deelname.

Drugs-/alcohol-/middelenmisbruik, actueel of in het verleden.

Diabetes mellitus

Bij herhaling systolische bloeddruk ≥ 180 mm Hg bij alle proefpersonen, ≥ 160 mm Hg bij

vrouwen ≥ 65 jaar and ≥ 140 mm Hg bij mannen ≥ 65 jaar
Nuchter plasma glucose > 7.0 mmol/L of HbA1c $> 6.2\%$
Zwangerschap of borstvoeding (anticonceptie gedurende tenminste 3 maanden voorafgaand aan inclusie is vereist voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd).
Gebruik van antihypertensiva, cardiale of vasoactieve medicatie.
Gebruik van acetylsalicylzuur en/of statine
Gebruik van antioxidanten waaronder vitamine supplementen
Klinische tekenen van cardiale of pulmonale ziekte
Laboratorium uitslagen wijzend op nier- of leverpathologie, gedefinieerd als uitslagen die hoger zijn dan tweemaal de bovengrens van de normaalwaarden.
Ongeconjugeerde hyperbilirubinemie (totaal bilirubine > 10 $\mu\text{mol/L}$ met daarbij een normaal direkt bilirubine) passend bij het syndroom van Gilbert.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-09-2010
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	L-arginine
Generieke naam:	L-arginine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	Normosang
Generieke naam:	haemarginaat
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2010-020875-22-NL
CCMO	NL32656.091.10