

Gestoorde endotheel en gladde spiercel voorlopercel frequentie en functie in Type 2 diabetes: een predisponerende factor voor de ontwikkeling van cardiovasculair lijden?

Gepubliceerd: 13-02-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

1) Aantonen van verschillen in de frequentie van EPCs en SMPCs in het perifere bloed van T2DM patiënten en niet-diabetische individuen met en zonder cardiovasculaire aandoeningen (perifeer vaatlijden [PAD] of coronair vaatlijden [CAD]).2) Aantonen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Kransslagaderaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON35549

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Vasculaire voorlopercellen in Type 2 diabetes

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen
- Diabetescomplicaties
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

atherosclerosis, hart- and vaatziekten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Diabetes Fonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: atherosclerosis, cardiovasculaire ziekten, Type 2 diabetes, voorlopercellen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Vanuit het verkregen perifere bloed zullen PBMCs worden geïsoleerd middels

Ficoll dichtheids gradiënt centrifugatie. Vervolgens zullen de geïsoleerde

cellen worden gebruikt voor onderstaande analyses:

1) flowcytometrie

De fenotypische analyses die uitgevoerd zullen worden middels

flowcytometrie maken het mogelijk de aantallen

circulerende endotheel en gladde spiercell voorlopercellen (respectievelijk

EPCs en SMPCs) in het bloed van diabete- en

niet-diabete individuen te bepalen en de frequenties van deze cel subsets

te correleren aan de aan/afwezigheid van

cardiovasculaire aandoeningen.

2) flowcytometrie cell sortering

D.m.v. deze analyses kunnen EPCs en SMPCs worden geïsoleerd en gezuiverd en

vervolgens worden gebruikt voor

onderstaande bepalingen.

3) in vitro EPC en SMPC kweken

Deze analyses maken het mogelijk EPC en SMPC functie te bestuderen in in vitro kweeksystemen zoals de tube-formation assay, anti-thrombotische activiteit assays, assays om differentiatie in mature ECs en SMCs te bestuderen, assays om het contracterend vermogen van SMCs te bepalen, en assays om de productie van matrix componenten aan te tonen.

4) moleculaire analyses

Om meer inzicht te verkrijgen in de moleculaire pathways die betrokken zijn bij gestoorde EPC en SMPC functie zoals bepaald bij punt 3), zal mRNA en eiwit geïsoleerd worden uit gezuiverde EPC en SMPC subsets en/of na vitro expansie/differentiatie. Het geïsoleerde mRNA en eiwit wordt vervolgens gebruikt voor respectievelijk gen-expressie analyses (qPCR en microarray analyse [Illumina platform] en eiwit expressie analyses (Western-blotting en kinoom analyse [PepChip platform]).

5) histologische analyses

Van een deel van de patiënten met matig tot ernstig perifeer vaatlijden zal de plaque samenstelling worden geanalyseerd m.b. histologische en moleculair biologische technieken. De resultaten van deze analyses

zullen vervolgens gerelateerd worden aan de in vitro gegevens van de gekweekte cellen waarop bovengenoemde analyses (1 t/m 4) zijn uitgevoerd.

Gezamenlijk zullen de resultaten van deze studies bijdragen aan het vergroten van de kennis omtrent de rol die vasculaire voorlopercellen spelen in de ontwikkeling van cardiovasculaire aandoeningen in T2DM. Tevens zal dit onderzoek bijdragen aan het identificeren van nieuwe moleculaire aangrijpingspunten voor interventie die gericht is op het moduleren van vasculaire voorlopercel frequentie en functie teneinde ontwikkeling van cardiovasculaire aandoeningen en restenose in T2DM te verminderen.

Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Individueen met Type 2 diabetes (T2DM) lopen een verhoogd risico om ernstige cardiovasculaire aandoeningen (perifeer vaatlijden [PAD] en coronair vaatlijden [CAD]) en restenose te ontwikkelen. The pathogenetische mechanismen die aan dit verhoogde risico ten grondslag liggen zijn nog grotendeels onbekend. Op dit moment zijn er geen adequate behandelingsmethoden aanwezig om versnelde ontwikkeling van cardiovasculaire aandoeningen in T2DM te voorkomen of te behandelen. Onze hypothese is dat in T2DM een verstoorde balans binnen subsets van vasculaire voorlopercellen (endotheel voorlopercellen [EPCs] en gladde spiercel voorloper cellen [SMPCs]) (mede) verantwoordelijk is voor de versnelde ontwikkeling van cardiovasculaire aandoeningen. EPCs zijn cellen die betrokken zijn bij het handhaven van endotheel integriteit tijdens vasculaire schade, o.a. door reendothelialisatie van de beschadigde vaatwand en vasculogenese in ischemische gebieden. SMPCs lijken juist betrokken te zijn bij het proces van atherogenese en neointima vorming. Bij een verstoorde balans

tussen EPCs en SMPCs in het voordeel van de SMPCs slaat de balans door naar atherogenese en restenose als gevolg van verminderde capaciteit om endotheelschade te herstellen en een verhoogde aanwezigheid van SMPCs. Het begrijpen van de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan gestoorde vasculaire voorlopercel functie, is een vereiste om nieuwe therapieën te kunnen ontwikkelen die gericht zijn op het stimuleren van EPC-gemedieerd herstel van vaatschade en het remmen van SMPC-gemedieerde atherogenese en restenose vorming. Het onderzoek beschreven in de huidige aanvraag is een logische volgende stap om de betrokken processen beter te begrijpen. Hiertoe zullen analyses worden uitgevoerd teneinde aantallen vasculaire voorlopercellen te bepalen (middels flowcytometrie en in vitro celkweek) als mede de functie van deze cellen (middels in vitro celkweek en gen- en kinoom-expressie analyses). Om dit te kunnen bewerkstelligen zullen vasculaire voorlopercellen worden geïsoleerd uit perifere bloed van T2DM patiënten en niet-diabetische individuen met en zonder cardiovasculaire aandoeningen.

Doel van het onderzoek

1) Aantonen van verschillen in de frequentie van EPCs en SMPCs in het perifere bloed van T2DM patiënten en niet-diabetische individuen met en zonder cardiovasculaire aandoeningen (perifere vaatlijden [PAD] of coronair vaatlijden [CAD]).

2) Aantonen van moleculaire en functionele verschillen in EPCs en SMPCs tussen de bij 1) genoemde groepen patiënten.

Deze doelstellingen zullen bijdragen aan het vergroten van de kennis omtrent de rol die vasculaire voorlopercellen spelen in de ontwikkeling van cardiovasculaire aandoeningen in T2DM. Tevens zal dit onderzoek bijdragen aan het identificeren van nieuwe moleculaire aangrijpingspunten voor interventie die gericht is op het moduleren van vasculaire voorlopercel frequentie en functie teneinde ontwikkeling van cardiovasculaire aandoeningen en restenose in T2DM te verminderen.

Onderzoekopzet

Voor deze studie zullen zes verschillende groepen patiënten worden geïncubeerd zoals hieronder weergegeven:

Groep 1: T2DM, + PAD, - CAD

Groep 2: T2DM, - PAD, + CAD

Groep 3: T2DM, - PAD, - CAD

Groep 4: no T2DM, + PAD, - CAD

Groep 5: no T2DM, - PAD, + CAD

Groep 6: no T2DM, - PAD, - CAD

Tijdens het eerstvolgende geplande bezoek aan de polikliniek van de afdeling Interne Geneeskunde, Vasculaire Chirurgie of Cardiologie van het UMCG zullen 6 extra buizen perifeer bloed (in totaal 60 ml) worden afgenomen naast het bloed dat wordt afgenomen t.b.v. de standaard laboratorium bepalingen (inclusief HbA1c en lipiden profiel) die routinematig tijdens ieder bezoek aan polikliniek worden uitgevoerd. Het perifere bloed zal worden verzameld in 6x 10ml EDTA vacutainer buizen (K3E 15% 0.12 ml).

Aangezien niet alle voorgenomen analyses gelijktijdig kunnen worden uitgevoerd en vanwege beperkingen in het verkrijgen van de benodigde cellaantallen zal patiënten worden verzocht 60 ml perifeer bloed af te staan gedurende 2 opeenvolgende bezoeken aan de polikliniek. Tijdens de totale duur van de studie zal iedere patiënt 2x 60 ml= 120 ml bloed afstaan.

Een deel van de patiënten in groep 1 (n=10) and 4 (n=10) (respectievelijk diabetes patiënten met PAD en niet-diabeten met PAD) zal geïnccludeerd worden op basis van de aanwezigheid van matig tot ernstig perifeer vaatlijden (stadium IIb-IV Fontaine classificatie). Deze patiënten zullen endarterectomie ondergaan waarbij de atherosclerotische plaque zal worden verwijderd. Voordat de endarterectomie zal worden uitgevoerd zal bij deze patiënten 60 ml perifeer bloed worden afgenomen. Tevens zal de verwijderde atherosclerotische plaque worden bewaard en opgewerkt voor histologische- en gen/eiwit expressie analyses.

Inschatting van belasting en risico

Het voorgestelde onderzoek is van dien aard dat deelname geen inherent risico met zich meebrengt voor de deelnemers. De mate van belasting voor de deelnemers is relatief laag (geven van 2x 60 ml perifeer bloed) tijdens de reguliere bezoeken aan de polikliniek van het UMCG. De deelnemers hebben geen direct persoonlijk voordeel van de uitkomsten van deze studie. Van deelnemende gezonde vrijwilligers zal eveneens 2x 60 ml perifeer bloed worden afgenomen. De vrijwilligers komen speciaal voor dit doel naar het UMCG en ontvangen derhalve een bescheiden financiële compensatie.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1

PO Box 30.001 9700 RB Groningen

NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1

PO Box 30.001 9700 RB Groningen

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)

In principe komen alle Type 2 diabetes patiënten met een diabetes duur van 10-15 jaar in aanmerking voor inclusie in de studie, waarbij er een onderverdeling wordt gemaakt in diabetes patiënten met perifeer vaatlijden (PAD), coronair vaatlijden (CAD) en patiënten zonder cardiovasculaire aandoeningen. Voor de verschillende controle groepen komen niet-diabetes patiënten in aanmerking die ook worden onderverdeeld in patiënten met PAD of CAD. Tevens zullen gezonde controles worden geïnccludeerd die niet bekend zijn met diabetes, cardiovasculaire aandoeningen, ontstekings- en autoimmuunziekten, obesitas of enige andere chronische aandoening.;Definities van PAD en CAD:;Perifere arteriële aandoeningen (PAD)

Aanwezigheid van PAD wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van stenoses in de carotiden en/of aanwezigheid van atherosclerose in de beenarteriën. De mate van atherosclerose in de carotiden wordt bepaald middels ultrasonografie. Aanwezigheid van atherosclerose in de beenarteriën wordt bepaald aan de hand van de aanwezigheid van krampende pijnen in de benen in rust, bilaterale pulse-metingen in de beenarteriën (dorsalis pedis, posterior tibialis, poplitealis en femoralis), tweezijdige ultrasonografie van de poplitealis en femoralis, en angiografie. De ernst van atherosclerose in de benen wordt vervolgens ingedeeld volgens de classificatie van Leriche/Fontaine. ;Coronair vaatlijden (CAD)

Aanwezigheid van CAD wordt gedefinieerd op basis van het in het verleden hebben gehad van een myocard infarct, een rust ECG die duidt op een myocard infarct in het verleden, een positieve ECG tijdens een inspanningstest, induceerbare ischemie gemeten middels echocardiografie tijdens een inspanningstest, of aantoonbare stenoses in de coronair arteriën gemeten middels angiografie in zowel de aan- of afwezigheid van pijn op de borst).

;Deelnemers aan de studie in de verschillende groepen zullen worden gematched voor:

- geslacht
- leeftijd
- roken
- BMI
- arteriële hypertensie
- HbA1c (diabetes)
- lipiden profiel

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria voor Type 2 diabetes patiënten zijn het hebben van Type 1 diabetes en de aanwezigheid van een van de volgende medische condities:

- microvasculaire aandoeningen (diabetische retinopathie of nefropathie)
- autoimmuunziekten
- acute of chronische infecties
- recente chirurgie of vasculaire interventie
- leeftijd >80 jaar
- recent myocard infarct
- hemodialyse
- gebruik van imuunsuppressiva

Exclusie criteria voor niet-diabetes patiënten zijn het hebben van Type 1 of 2 diabetes en de aanwezigheid van een van de volgende medische condities:

- autoimmuunziekten
- acute of chronische infecties
- recente chirurgie of vasculaire interventie
- leeftijd >80 jaar
- recent myocard infarct
- hemodialyse
- gebruik van imuunsuppressiva
- andere niet-gerelateerde aandoeningen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-01-2010
Aantal proefpersonen:	180
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NL25792.042.08