

Gebruik van sitagliptine ter voorkoming van door glucocorticoiden geïnduceerde veranderingen in glucosemetabolisme en beta-celfunctie bij mannen met het metabool syndroom-X: een gerandomiseerde, placebo gecontroleerde, dubbel blinde interventie studie met een 2x2 factorial design.

Gepubliceerd: 14-11-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Onderzocht wordt, of sitagliptine, vergeleken met placebo, veranderingen in glucose metabolisme en beta-cel functie geïnduceerd door prednisolonegebruik, kan voorkomen in mannen met het metabool syndroom.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35611

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SPHINX studie

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

- Therapeutische en niet-therapeutische effecten (excl. toxiciteit)

Synoniemen aandoening

bijwerkingen van prednisolon; glucocorticoid-geïnduceerde beta-cel dysfunctie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: EFSD grant, Merck Sharp & Dohme (MSD)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Beta-cel dysfunctie, DPP-4 remmer, Glucocorticoiden, Metabool syndroom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

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

Secundaire uitkomstmaten

Secundair:

Wat is het effect van een tweewekelijkse behandeling van 100 mg sitagliptine op veranderingen in betacelfunctie, geïnduceerd door prednisolon, gemeten aan de hand van verschillende maten voor betacelfunctie:

- eerste fase insuline secretie tijdens een hyperglycemic clamp
- tweede fase insuline secretie tijdens een hyperglycemic clamp
- insuline secretie na arginine stimulatie tijdens een hyperglycemic clamp
- modeling analyse van maaltijd testen

Exploratief:

A. Wat is de invloed van een tweewekelijkse behandeling met 100 mg sitagliptine dagelijks wanneer gelijktijdig gegeven met 30 mg prednisolon dagelijks in mannen met het metabool syndroom op:

1. Insuline gevoeligheid
2. Incretinesecretie na maaltijdtest
3. Microvasculaire functie
4. Moleculaire mechanismen in vet- en spierbiopten
5. Bloeddruk
6. Lichaamssamenstelling, vetverdeling en intra-hepatisch vet
7. Circulerende plasma-biomarkers

B. Wat is de invloed van een vierweekse behandeling met sitagliptine 100 mg dagelijks op:

1. Intra-hepatisch vet
2. De snelheid van herstel van beta-cel functie na een tweewekse behandeling met prednisolon

C. Wat zijn de effecten op de parameters beschreven onder A, na een tweewekelijkse behandeling met prednisolon 30 mg dagelijks in mannen met het metabool syndroom.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Glucocorticoiden (GC), 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 zijn veranderingen in glucose stofwisseling, leidend tot o.a. insuline resistentie, glucose intolerantie en diabetes na lang gebruik. Meer recentelijk onderzoek heeft uitgewezen dat GC-geïnduceerde beta-cel dysfunctie een grote rol speelt bij het ontstaan van nadelige veranderingen op de glucose stofwisseling.

DPP-4 remmers zijn orale antidiabetica, die aangrijpen op het incretine systeem en daardoor de insuline secretie door de beta-cel stimuleren. We verwachten, gezien de werking van DPP-4 remmers en de rol van beta-cel dysfunctie bij het ontstaan van de bijwerkingen van GC, dat gelijktijdige behandeling met sitagliptine (een DPP-4 remmer) de effecten van GC op de glucose stofwisseling zou kunnen voorkomen. Gezien het enorme wereldwijde gebruik van GC voor tal van indicaties, achten wij deze vraagstelling relevant.

Doel van het onderzoek

Onderzocht wordt, of sitagliptine, vergeleken met placebo, veranderingen in glucose metabolisme en beta-cel functie geïnduceerd door prednisolongebruik, kan voorkomen in mannen met het metabool syndroom.

Onderzoeksopzet

De SPHINX studie is een gerandomiseerde, placebo gecontroleerde, dubbel blinde, 2x2 factorial design, interventie studie.

Het betreft een monocenter studie (VUmc) en er zullen in totaal 60 deelnemers worden geïnccludeerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers zullen worden gerandomiseerd naar een van de volgende vier groepen: groep I zal worden behandeld met 30 mg prednisolon per dag en 100 mg sitagliptine per dag, groep II met 30 mg prednisolon en sitagliptine-placebo, groep III met prednisolon-placebo en 100 mg sitagliptine, groep IV met prednisolon-placebo en sitagliptine-placebo. De behandeling duurt 14 dagen voor prednisolon/placebo en voor sitagliptine/placebo 28 dagen waarvan de eerste twee weken overlappen met prednisolon/placebo.

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 34,5 uur. In totaal wordt bijna 500 mL bloed afgenomen. De maximale bloedafname in één visite bedraagt 120 ml. Diverse voorzorgsmaatregelen worden getroffen om de belasting van de deelnemers zo veel

mogelijk te beperken. Zo zullen de deelnemers tijdens de langdurige onderzoeken een semi-liggende houding aannemen, waarbij er mogelijkheden worden geboden om te lezen en/of TV/video te bekijken. Na afloop van lange testdagen wordt een maaltijd aangeboden. Bij het magnetic resonance imaging (MRI) onderzoek worden mensen met claustrofobie en/of metalen implantaten geëxcludeerd. Bij het MRI onderzoek is er geen sprake van stralenbelasting. De bioptieplaatsen zullen d.m.v. lidocaine worden verdoofd. Verder worden diverse maatregelen genomen om het ontstaan van hematomen te beperken. Uit eerdere onderzoeken hebben we ervaren dat het ongemak dat gepaard gaat met de biopten als zeer beperkt wordt ervaren door deelnemers. Prednisolon wordt al tientallen jaren voorgeschreven door artsen. Dit middel heeft een ongunstig bijwerkingenprofiel, echter bijna alle bijwerkingen treden op bij chronisch gebruik of bij hoge doseringen. In deze korte interventie met een medium (30 mg) dosering prednisolon 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 met exact dezelfde interventie bleek dat de glucosewaarden gedurende de studie onveranderd bleven en de verhoogde waarden van (pro-) insuline en C-peptide na 1 week na het staken van de medicatie weer naar baseline waren teruggekeerd (zie grafieken in het studieprotocol op pagina 17). Verder hadden er zich geen serious adverse events voorgedaan tijdens de studie. Sitagliptine is een middel met een zeer mild bijwerkingenprofiel. Uit gepubliceerde studies blijkt dat patiënten weinig en slechts milde bijwerkingen ervaren.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelaan 1117
1081 HV Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelaan 1117
1081 HV Amsterdam
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)

1. ondertekend informed consent
2. kaukasische man
3. normaal dag- en nachtritme
4. metabool syndroom: (volgens IDF criteria). Middelomtrek > 93 cm en minstens 3 van de volgende criteria:
 - triglyceriden > 1.7 mmol/L
 - HDL cholesterol < 1.03 mmol/L
 - bloeddruk > 130/85 mmHg
 - gestoorde glucose tolerantie (gedefinieerd als: nuchter glucose boven 5.6 mmol/L, maar geen diabetes mellitus [zie exclusie criteria]).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. allergie voor prednisolon
2. een andere contra-indicatie voor prednisolon gebruik.
3. gebruik van glucocorticoiden afgelopen 3 maanden
4. Recente deelname aan wetenschappelijk onderzoek
5. Bloeddonatie in de afgelopen 3 maanden
6. (geschiedenis van) alcohol of drugs misbruik.
7. Niet bereid of in staat zijn tot het tekenen van informed consent of niet in staat zijn de studie informatie volledig te begrijpen.
8. ernstige (long, lever, nier) aandoeningen
9. voorgeschiedenis van hart- of vaatziekten (zoals hartinfarct of CVA)
10. psychiatrische aandoening
11. depressie

12. elke aandoening die interfereert met HPA as
13. maligniteit
14. suikerziekte (gedefinieerd als FPG * 7.0 mmol/l en/of 2hPG * 11.1 mmol/l)
15. andere ziekte of gebruik van medicatie die interfereert met studie eindpunten of hypothese. Dit zal per potentiële deelnemer worden beoordeeld door de studiearts en internist.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	20-02-2009
Aantal proefpersonen:	84
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Januvia
Generieke naam:	Sitagliptine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Prednisolon
Generieke naam:	Prednisolon
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2011
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	EUCTR2008-004985-25-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00721552
CCMO	NL25430.029.08