

Het effect van remming van het renine-angiotensine systeem op de insulinegevoeligheid en IGF-I bioactiviteit

Gepubliceerd: 07-10-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Onderzoek naar de effecten van kortdurende behandeling met de angiotensine-receptor antagonist losartan op de insulinegevoeligheid (gemeten met de homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA)), totaal IGF-I en de IGF-I bioactiviteit (...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35702

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RAAS remming, insulinegevoeligheid en IGF-I bioactiviteit

Aandoening

- Glucosemetabolestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

diabetes mellitus, suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ikazia Ziekenhuis

Overige ondersteuning: research fonds van het ziekenhuis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: IGF-I bioactiviteit, IGF-I KIRA, Insulinegevoeligheid, RAAS remming

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Effect van kortdurende behandeling met losartan op insulinegevoeligheid bij patiënten met een gestoorde nuchtere glucose en/of een gestoorde glucosetolerantie, gemeten met behulp van het verschil in homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA) na 8 weken

Secundaire uitkomstmaten

1. Effect van kortdurende behandeling met losartan op het IGF-I systeem, inclusief IGF-I bioactiviteit, bij patiënten met een gestoorde nuchtere glucose en/of een gestoorde glucosetolerantie

2. Potentiele correlatie tussen veranderingen in insulinegevoeligheid en veranderingen in het IGF-I systeem door losartan bij patiënten met een gestoorde nuchtere glucose en/of een gestoorde glucosetolerantie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De prevalentie van diabetes mellitus type 2 stijgt snel. Hierdoor worden maatregelen om het ontstaan ervan te voorkomen dan wel af te remmen steeds

belangrijker. Eerder onderzoek suggereert een afname in de incidentie van nieuw ontstane diabetes door remmers van het renine-angiotensine systeem (RAS), door een gunstig effect op het glucosemetabolisme. Het onderliggende mechanisme hiervan is nog onduidelijk.

Het GH/ IGF-I systeem speelt een belangrijke rol in de glucose homeostase. Bij patiënten met insuline resistentie en type 2 diabetes bestaat een dysbalans in het GH/IGF-I systeem met GH hypersecretie en een verlaagd IGF-I. Verbetering van deze dysbalans door RAS remmers zou bij kunnen dragen aan de verbetering in insuline gevoeligheid en daardoor de lagere incidentie type 2 diabetes door het gebruik van RAS remmers.

Voorgaand onderzoek liet zien dat angiotensine II de productie van IGF -I in de lever remt, en dat deze remming wordt opgeheven door toediening van de angiotensine-receptor antagonist losartan. In een eerdere kleine studie bij patiënten met een gestoorde nuchtere glucose is aangetoond dat kortdurende behandeling met losartan de insulineresistentie vermindert. Deze daling in insulineresistentie was gecorreleerd met een stijging in serum concentratie vrij IGF-I.

Recent is een zeer sensitieve en specifieke assay ontwikkeld en gevalideerd voor het meten van IGF-I bioactiviteit in menselijk serum, de IGF-I kinase receptor activation assay (IGF-I KIRA). De IGF-I KIRA lijkt nieuwe inzichten te geven in het IGF-I systeem, die mogelijk deels verschillen van de data die afkomstig zijn uit de klassieke immunoassays, met name bij de pathofysiologie van insuline resistentie.

Doel van het onderzoek

Onderzoek naar de effecten van kortdurende behandeling met de angiotensine-receptor antagonist losartan op de insulinegevoeligheid (gemeten met de homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA)), totaal IGF-I en de IGF-I bioactiviteit (gemeten met de IGF-I KIRA), bij patiënten met een gestoorde nuchtere glucose en/of een gestoorde glucosetolerantie

Onderzoekopzet

Het betreft een gerandomiseerde, gecontroleerde open-label pilotstudie met 40 patiënten (20 patiënten in behandelgroep, 20 patiënten controlegroep) met een gestoorde nuchtere glucose en/of een gestoorde glucosetolerantie die worden behandeld met losartan, 1 keer per dag 100 mg per os, gedurende 8 weken. Voorafgaand en aan het eind van deze 8 weken worden insulinegevoeligheid gemeten (HOMA), evenals totaal IGF-I en de IGF-I bioactiviteit (gemeten met de IGF-I KIRA) in serum.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Baseline week 0: Venflon wordt gegeven, waaruit 3 nuchtere bloedsampels worden afgenomen met 5 minuten interval voor de bepaling van: - t=0: totaal IGF-I, IGF-I bioactiviteit, insuline, glucose - t=5: insuline, glucose - t=10: insuline, glucose De glucose en insuline uitslagen van deze 3 basale bloedsamples worden gemiddeld ten behoeve van de HOMA score (=nuchtere serum insuline (microU/ml) x nuchtere plasma glucose (mmol/l) / 22.57). Hierna begint de patient de behandeling met losartan, 1 keer per dag 100 mg per os, gedurende 8 weken. Tevens wordt de nierfunctie en elektrolyten gecontroleerd. Er zal ook een bloeddrukmeting, en meting van lengte en gewicht plaatsvinden. Na 8 weken losartan worden opnieuw 3 nuchtere bloedsamples afgenomen (uit venflon) met 5 minuten interval voor de bepaling van: - t=0: totaal IGF-I, IGF-I bioactiviteit, insuline, glucose - t=5: insuline, glucose - t=10: insuline, glucose HOMA scores worden opnieuw berekend. Opnieuw vindt controle van de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk plaats.

Inschatting van belasting en risico

Belasting voor de deelnemer:

- Patienten komen 2 keer naar de polikliniek. Elk bezoek duurt ongeveer 30 minuten
- Patienten krijgen bij elk van de 2 bezoeken een venapunctie (venflon wordt ingebracht voor bloedafname), per bezoek wordt 15 cc bloed afgenomen
- Patienten moeten gedurende 8 weken tabletten slikken, 1 per dag

Risico's:

Losartan kan bijwerkingen veroorzaken; deze staan uitgebreid beschreven in het patienteninformatieformulier

Contactpersonen

Publiek

Ikazia Ziekenhuis

Montessoriweg 1
3083 AN Rotterdam
NL

Wetenschappelijk

Ikazia Ziekenhuis

Montessoriweg 1
3083 AN Rotterdam

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)

- leeftijd tussen 18 - 70 jaar.
- gestoorde nuchtere glucose: nuchtere plasma glucosespiegel tussen 5,6- 6,9 mmol/L (100-125mg/dL) en/of gestoorde glucosetolerantie: plasma glucosespiegel tussen 7,8-11,0 mmol/L (140-199 mg/dL) 2 uur na 75 gram orale glucosetolerantietest

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- gebruik van RAAS remmers binnen 6 weken voor inclusie
- gebruik van orale glucoseverlagende medicijnen of insuline
- gebruik van statine
- gebruik van beta-blokkers
- gebruik van steroïden, hormoonvervangende behandeling of andere studie medicatie
- contraindicatie voor/of intolerantie voor RAAS remmers
- onbehandelde hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie
- negroïde ras
- zwangeren en geven van borstvoeding
- ernstige nierinsufficiëntie ($GFR < 30\text{ml/min}$) en/of bilaterale nierarterie stenose.
- hyperkaliemie (serum kalium $> 5,0\text{ mmol/L}$)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-08-2012
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cozaar
Generieke naam:	Losartan
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2011-003479-12-NL
CCMO	NL37656.101.11