

De rol van de immunologie bij diabetes mellitus en zwangerschap

Gepubliceerd: 19-02-2010 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Primaire doel: Het bepalen van de lokale en perifere immuunrespons in zwangerschappen gecompliceerd door DM1 of DM2 in vergelijking met gezonde controles. De immuunrespons zal worden bepaald door het tellen van het aantal Th1/Th2-cellen, Tregs, NK...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON36546

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Immunologie bij diabetes mellitus en zwangerschap

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Auto-immuunziekten
- Obstetrische en gynaecologische therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Diabetes Mellitus, suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Diabetes mellitus, Immunologie, Zwangerschap

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Descriptieve parameters: De volgende parameters zullen worden geëvalueerd:

- Leeftijd
- Gewicht
- BMI voor de zwangerschap
- Nullipara/multipara
- Familie-anamnese diabetes mellitus
- Leeftijd bij aanvang diabetes
- Duur van de diabetes
- Roken (zo ja; pack years, gestopt; wanneer and nee)
- Serum kreatinine
- Medicatie
- Co-morbiditeit
- RR voor de zwangerschap
- Eind-orgaan schade (zoals retinopathie, nephropathie, neuropathie and cardiovasculaire events)
- Zwangerschapsparameters (zoals zwangerschasverloop, geboortegewicht, lengte en gewicht van de placenta)

Perifere immuunrespons:

- aantal Th1/Th2-cellen

- aantal Tregs
- aantal NK-cellen
- aantal monocysten
- aantal granulocyten
- hoeveelheid geproduceerde verschillende cytokines

Lokale immuun respons:

- Aantal monocysten
- Aantal granulocyten
- Aantal cytotoxische T-cellen
- Aantal T-helper cellen
- Aantal NK-cellen

Al deze resultaten zullen worden vergeleken met de verkregen resultaten uit de verschillende controle groepen en een verschil van 10% zal als fysiologisch significant worden beschouwd.

Secundaire uitkomstmaten

- Obstetrische complicaties:

a. Pre-eclampsie (gedefinieerd als diastolische bloeddruk >90 mm Hg in de tweede helft van de zwangerschap voor tenminste tweemaal met een minimale tussenpoos van 4u in voorheen normotensieve vrouwen in combinatie met proteinurie (>300 mg/24u) Bij patiënten met pre-existente hypertensie, pre-eclampsie werd gediagnosticeerd in het geval van proteinurie de novo in de tweede helft van de zwangerschap.

- b. Vroeggeboorte (gedefinieerd als geboorte <37 weken)
- c. Sectio caesara
- d. Haemorrhagia postpartum (gedefinieerd als bloedverlies van >500 ml)
- e. Maternale mortaliteit
- Perinatale complicaties
 - a. Macrosomie (gedefinieerd als een geboortegewicht >90ste percentiel)
 - b. Dysmaturiteit (gedefinieerd als een geboortegewicht <10e percentiel)
 - c. Congenitale malformaties (hieronder vallen afwijkingen die de dood veroorzaken, afwijkingen die tot ernstige beperkingen leiden of welke ingrijpende chirurgische interventie nodig zijn)
 - d. Perinatale mortaliteit (gedefinieerd als foetale dood vanaf de 24ste week, >=500gr, of beide, tezamen met alle postnatale doden tot de 7e dag na de geboorte.
- Neonatale complicaties
 - a. Neonatale hypoglycemie (gedefinieerd als serumglucose <2,6 mmol/L)
 - b. IRDS, infantile respiratory distress syndrome (gedefinieerd volgens de richtlijnen van Giedion et al en volgens klinische symptomen van IRDS.
 - c. Neonatale icterus (gedefinieerd als hyperbilirubinemie die behandeld dient te worden met lichttherapie)
- Parameters over het beloop van de zwangerschap, zoals geboortegewicht, lengte en gewicht van de placenta
- Andere studie-variabelen, zoals lichaamsgewicht, BMI, familie-anamnese diabetes mellitus, roken (zo ja; pack years, indien gestopt; wanneer gestopt en

niet), serum kreatinine.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vrouwen met Diabetes Mellitus (DM) die zwanger worden hebben een verhoogde kans op zwangerschapscomplicaties, zowel op maternaal als foetaal niveau. Deze complicaties worden over het algemeen toegeschreven aan de verhoogde glucosewaarden. Echter, ondanks een strikte metabole instelling zien we nog steeds een verhoogd aantal complicaties. Dit wekt de suggestie dat andere factoren een rol spelen. Dit project beoogt een mogelijke factor te identificeren, nl de immunologie.

De immunologie wordt gekenmerkt door de aangeboren en verworven immuniteit. De aangeboren immuniteit is vooral verantwoordelijk voor de eerstelijns verdediging, terwijl de verworven immuniteit de tweedelijns verdediging vormt en zich kenmerkt door antigeen-specifieke reacties en het opbouwen van memorie. Deze verworven immuniteit wordt weer onderverdeeld in de cellulaire en humorale immuniteit, gekenmerkt door activering van T- en B-lymfocyten respectievelijk. Bij de T-lymfocyten worden helper T-lymfocyten (Th), cytotoxische T-lymfocyten (Tc) en regulatoire T-cellen (T-regs) onderscheiden. De Th-cellen produceren cytokines, terwijl Tc-cellen direct bedreigingen kunnen doden. De Th-cellen kunnen onderverdeeld worden in Th1 en Th2. Deze verdeling is gebaseerd op het type geproduceerde cytokine. Th1-cellen produceren o.a. de cytokines interferon- γ (IFN- γ), tumour necrosis factor- α (TNF- α) en interleukine-2 (IL-2). Th2-cellen produceren andere cytokines, zoals IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 en IL-13. Tussen de Th1- en Th2-cellen bestaat een zekere balans. T-regs zijn lymfocyten die de *FoxP3* tot uiting brengen en zijn CD4+ CD25+. Zij zijn in staat om een actieve T-cel reactie te inactiveren door het IL-2 activatie-proces te stoppen.

Tijdens de zwangerschap spelen immuunreacties een belangrijke rol. Immers een semiallogene foet moet 9 maanden geaccepteerd worden door het maternale immuunsysteem. De aanpassingen in immunologie van de zwangerschap worden gekarakteriseerd door een verschuiving van de Th1/Th2-balans in de richting van de Th2-respons, een verhoging van T-regs, activering van de ontstekingscellen monocyten en granulocyten. Het belang van deze aanpassingen wordt duidelijk doordat verschuivingen in de Th1/Th2-balans richting Th1 geassocieerd zijn met pre-eclampsie, vroeggeboorte en/of abortus.

Aanpassingen in de maternale immunologie zijn ook van belang voor de innesteling van de blastocyst en voor de vorming van de placenta. Voor deze implantatie en vorming van de placenta, zijn met name NK cellen, monocyten en T-regs van belang. Deze cellen zijn dus ook prominent aanwezig in de placenta.

Zij vervullen hun functie vooral door cytokine productie. Te weinig of te veel van deze cellen in de placenta kan resulteren in zwangerschapscomplicaties als pre-eclampsie of foetale groeivertraging.

De immunologie speelt zowel bij DM1 als DM2 een belangrijke rol. In het geval van DM1 infiltreren macrofagen en T-cellen de eilandjes van Langerhans, waarbij de macrofagen zich presenteren als antigen presenting cells (APCs). Deze cellen activeren T-cellen die op hun beurt de β -cellen vernietigen middels een auto-immuunrespons. Hierdoor is het pathofysiologisch proces van DM1 voornamelijk een door de verworven immuniteit geïnitieerd proces, waarbij een Th1 immuunrespons een belangrijke rol speelt. Opvallend is ook dat het aantal T-regs en de functie van deze cellen bij DM1 verlaagd is. Bij DM2 is er door verschillende factoren sprake van een chronische inflammatie van de β -cellen door o.a. glucotoxische, lipotoxische en cytotoxische stress. Dit activeert macrofagen, wat kan resulteren in destructie van deze insulineproducerende cellen. Bovendien treedt bij DM2 een gegeneraliseerde milde ontstekingsreactie op. DM2 is daardoor vooral een door de aangeboren immuniteit gekenmerkt proces. Het precieze pathofysiologisch mechanisme is onduidelijk.

Uit bovenstaande blijkt dat de immuunrespons van DM1 en DM2 patiënten anders is dan bij gezonde vrouwen. Op belangrijke punten is de immuunrespons van DM1 patiënten zelfs tegengesteld aan wat er in de normale zwangerschap gebeurt, namelijk DM1 is een Th1-repons met een verlaagd aantal T-regs. Voor de zwangerschap is het juist belangrijk een Th2-respons te hebben met een verhoogd aantal T-regs. DM2 patiënten hebben voor de zwangerschap al een geactiveerd aangeboren immuunrespons. Aangezien tijdens de zwangerschap de aangeboren immuunrespons nog verder wordt geactiveerd, zou dit kunnen leiden tot complicaties.

De huidige studie is opgezet als een pilot studie waarin de immuunrespons zal worden onderzocht bij zwangere vrouwen met DM1 en DM2 in vergelijking met niet zwangere controles met DM1 of DM2 en niet zwangere gezonde controles. Deze immuunrespons zal zowel op perifeer als lokaal niveau worden bestudeerd in deze studie met een observationeel design. Wij hanteren de hypothese dat de perifere en lokale immuunrespons zich anders gedraagt dan in gezonde controles. We verwachten dat de normaal gesproken shift richting de Th2-respons in mindere mate aanwezig is, het aantal Tregs verlaagd en het aantal monocyten en granulocyten zal in toenemende mate geactiveerd zijn in vergelijking met de normale zwangerschap. Verder stellen wij (van secundair belang) dat de veranderingen in de immuunrepons bij de zwangerschap gecompliceerd met DM1 of DM2 geassocieerd kan worden met het verhoogd aantal complicaties tijdens deze zwangerschappen.

Doel van het onderzoek

Primaire doel: Het bepalen van de lokale en perifere immuunrespons in zwangerschappen gecompliceerd door DM1 of DM2 in vergelijking met gezonde

controles. De immuunrespons zal worden bepaald door het tellen van het aantal Th1/Th2-cellen, Tregs, NK-cellen, monocyt en granulocyten. De geproduceerde cytokines door verschillende cellen zullen eveneens worden bepaald.

Secundair doel: Het bepalen van de associatie tussen maternale en foetale outcome van zwangerschappen gecompliceerd door DM1 of DM2 in vergelijking met gezonde controles en de immuunrespons.

Onderzoeksopzet

De immuunrespons zal zowel op perifeer als lokaal niveau worden bepaald.

Perifere immuunrespons:

De perifere immuunrespons zal worden bepaald door middel van het afnemen van twee extra buizen bloed (10 ml gehepariniseerd en 10 ml EDTA) in het derde trimester van de zwangerschap tijdens een routine controle van de bloedsuikers/HbA1c. Het aantal Th1/Th2, Tregs, NK-cellen, monocyt en granulocyten wordt geteld in het gehepariniseerde sample door gebruik van flow cytometrie. Het overgebleven bloed en het EDTA-bloed zal direct na afname worden gecentrifugeerd, waarbij het plaatjesvrije plasma wordt geïsoleerd. Deze plasma samples zullen worden opgeslagen bij een temperatuur van -80 graden celcius voor eventueel verdere analyse.

Lokale immuunrespons:

Weefsel bipten van ongeveer 0,3 bij 0,3 cm in doorsnede zullen worden verkregen uit de placenta ter hoogte van decidua (bij alle geïncludeerde vrouwen) en het myometrium ter hoogte van het placenta bed in de uterus na loslating van de placenta in het geval dat de bevalling plaatsvindt via sectio caesara. Deze bipten zullen direct na resectie worden gefixeerd middels formaline en vervolgens opgeslagen totdat verdere analyse zal plaatsvinden. Parameters van deze lokale immuunrespons zullen worden bepaald op het niveau van eiwitten middels immunohistochemie.

Inschatting van belasting en risico

De proefpersonen zullen eenmalig, gedurende een routinematige bloedafname ter bepaling van de bloedsuikers/HbA1c, twee extra buizen à 10 ml worden afstaan voor de bepaling van de perifere immuunrespons. Ook zullen wij alle placenta's verzamelen na de partus en enkele bipten hieruit nemen ter hoogte van de decidua. Als laatste zullen bij vrouwen die bevallen via sectio caesara bipten worden genomen uit het myometrium ter hoogte van het placentabed. Dit zullen bipten van ongeveer 0,5 bij 3,0 cm zijn in doorsnede en worden pas verkregen nadat de placenta is los gelaten bij sectio caesara.

Gezien het feit dat de bloedafnames zullen plaatsvinden tijdens een routinecontrole, worden de proefpersonen uit groepen 1-5 niet extra geprikt.

Alleen de personen uit groep 6 zullen eenmaal geprikt moeten worden, aangezien zij niet onder controle staan van een van onze specialisten en daardoor de bloedafname niet gecombineerd kan worden met een routine bepaling. De biopten die genomen worden uit de placenta vormen geen verhoogde risico voor de proefpersoon, aangezien de placenta het lichaam reeds heeft verlaten en hier dan ook geen deel meer vanuit maakt. Daarnaast is uit eerder onderzoek door Dr. R.B. Donker (METc-registratienr 2003/026) en mw. Dr. M.M. Faas (ABR 25930) gebleken dat het nemen van biopten uit het myometrium na loslating van de placenta bij een sectio caesara geen extra risico voor de patiënt met zich meebrengt.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Jan Hissink Jansenstraat 25b
9713HT Groningen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Jan Hissink Jansenstraat 25b
9713HT 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)

Groep 1: Zwangere vrouwen met DM1 >18 en <40 jr

Groep 2: Zwangere vrouwen met DM2 >18 en <40 jr

Groep 3: Gezonde zwangere vrouwen >18 en <40 jr

Groep 4: Niet-zwangere vrouwen met DM1 >18 en <40jr

Groep 5: Niet-zwangere vrouwen met DM2 >18 en <40jr

Groep 6: Gezonde niet-zwangere vrouwen >18 en <40 jr

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Groep 1,2:

- HbA1c >7,5% na 30 weken zwangerschap

- Nierfalen (serum kreatinine >120 µmol/L)

- Actief behandelde autoimmuunaandoeningen, uitgezonderd substitutie therapie voor patiënten met primaire hypothyreoidie met een TBII <1;Groep 3:

- Gestational diabetes mellitus

- Intrauteriene groei restrictie (gedefinieerd als foetaal gewicht <10e percentiel afgezet tegen de leeftijd).

- >2 maal spontane abortus (gedefinieerd als spontaan verlies van de zwangerschap gedurende de eerste 23 weken van de zwangerschap)

- Alle andere maternale en foetale complicaties

- Bekende actieve ziekte;Groep 4,5:

- HbA1c >7,5%

- Nierfalen (serum kreatinine >120 µmol/L)

- Actief behandelde autoimmuunaandoeningen, uitgezonderd substitutie therapie voor patiënten met primaire hypothyreoidie met een TBII <1;Groep 6:

- Bekende actieve ziekte, uitgezonderd substitutie therapie voor patiënten met primaire hypothyreoidie met een TBII <1

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met 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:	07-04-2010
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2012
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

ID: 23378
Bron: Nationaal Trial Register
Titel:

In overige registers

Register

CCMO

OMON

ID

NL30779.042.09

NL-OMON23378