

Prospectieve, single-center, case-control "proof of principle" studie welke de associatie van glucagon-gemedieerde activatie van de calcineurine-pathway met linkerventrikelhypertrofie onderzoekt in insuline-resistente diabetische patiënten.

Gepubliceerd: 10-12-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het doel van deze studie is om te onderzoeken of glucagon-gemedieerde activatie van de calcineurine-pathway geassocieerd is met LVH in ernstig insuline resistente patienten.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Myocardaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON36906

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LVH-DM

Aandoening

- Myocardaandoeningen
- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

linkerventrikelhypertrofie, verdikte hartspier

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum
Overige ondersteuning: NWO

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - calcineurine, - diabetes mellitus, - glucagon, - linkerventrikelhypertrofie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt van deze studie zal een significant verschil ($P < 0.05$) zijn in glucagon levels en calcineurine activatie tussen de verschillende groepen (LVH vs. geen LVH)

Secundaire uitkomstmaten

Secundair eindpunt van deze studie zal een significant verschil ($P < 0.05$) zijn in NT-proBNP en galectine-3 levels tussen de verschillende groepen (LVH vs. geen LVH)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Diabetes Mellitus is een complexe, multifactorieel syndroom gekarakteriseerd door een defect in de insuline secretie en insuline resistentie. Vastende en postprandiale hyperglykemieën zijn het resultaat van een gedysreguleerde hepatische glucose productie en verminderde glucose opname, welke vaak worden toegekend aan een verminderde activiteit van insuline.

Wang et al. lieten recent zien dat glucagon CRT2 defosforylatie promoot tijdens vasten door een toename van cytoplasmatisch calcium te triggeren. Dit gebeurt via de fosforylatie van de InsP3Rs welke leidt tot calcineurine activatie en uiteindelijk een toename van de gluconeogenese. Zij vonden dat, in diabetes, InsP3Rs en calcineurine activiteit verhoogd is, leidend tot

opregulatie van de gluconeogenese. Uitschakeling van ofwel calcineurine als InsP3Rs in db/db muizen verlaagde de hepatische gluconeogenese (1). Dit wekt de indruk dat middelen die de activiteit van InsP3Rs en calcineurine kunnen remmen, ervoor kunnen zorgen dat CRTC2 defosforylatie en hepatische gluconeogenese in diabetische patiënten wordt geremd.

Daarnaast is bekend dat, naast zijn betrokkenheid in diabetes, een verhoogde calcineurine activiteit ook geassocieerd wordt met en inductie van linkerventrikel hypertrofie (2). In deze studie willen we daarom ook onderzoeken of glucagon-gemedieerde activatie van calcineurine geassocieerd is met linkerventrikelhypertrofie in ernstig-insuline resistentie diabetische patiënten.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om te onderzoeken of glucagon-gemedieerde activatie van de calcineurine-pathway geassocieerd is met LVH in ernstig insuline resistente patiënten.

Onderzoeksopzet

Prospectieve single-center case-control study waarin een proof of principle getest wordt.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten zullen een echo van het hart, een MRI van het hart en bloedonderzoek ondergaan. Aan de echo is geen risico verbonden. De belasting is daarnaast ook laag. Gedurende de MRI scan zal gadolinium contrast worden ingespoten. Het risico op bijwerkingen hiervan is zeer zeldzaam (0.066% van alle onderzoeken waarbij gadolinium gebruikt wordt). Dit zijn o.a. het optreden van hoofdpijn, misselijkheid, jeuk en huiduitslag. In ernstige gevallen kunnen een allergische reactie en/of shock optreden tegen dit contrastmiddel. Op de plaats waar de injectie met het contrastmiddel heeft plaatsgevonden kan een tijdelijke gevoelige plek ontstaan, met soms wat zwelling of ontstaan van een blauwe plek. Zeer sporadisch ontstaat hier een ontsteking.

Er zal éénmalig ongeveer 40 mL bloed worden afgenomen waarna een blauwe plek kan ontstaan.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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. Patient is ouder dan 18 jaar
2. Insuline-resistentie waarvoor patient meer dan 1.5 IU/kg/dag nodig heeft
3. Geschreven informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een bekende cardiale voorgeschiedenis.
2. Patienten die glucagon-verlagende medicamenten ontvangen als DPP4-inhibitoren

- (Saxagliptine, Sitagliptine en Vildagliptine) en incretine-mimetica (Exenatide en Liraglutide)
3. Patienten die behandeld worden met immunosuppressieve medicamenten als cyclosporine A, tacrolimus of pimecrolimus.
 4. Patienten met huidig ongecontroleerde hypertensie of ongecontroleerde hypertensie in de afgelopen twee jaar (meting van een systolische bloeddruk van > 165 mmHg of diastolische bloeddruk > 105 mmHg op elk moment in de afgelopen twee jaar)
 5. Aanwezigheid van elke cardiale abnormaliteit gezien tijdens echocardiogram (klinisch significant kleplijden, ernstige congenitale afwijkingen, asymmetrische hypertrofie met een wand groter dan 15 mm terwijl de andere gebieden < 10 mm dik zijn, gedilateerde cardiomyopathieën)
 6. Patienten met een contraindicatie voor MRI of gadolinium contrast (claustrofobie, geïmplanteerde elektronische devices, kreatinine > 200 µmol/L bepaald ten minste binnen 3 maanden voor inclusie, bewezen gadolinium contrast allergie)
 7. Aanwezigheid van een glucagonoom.

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:	07-05-2013
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2012

Soort: Eerste indiening
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
CCMO	NL41800.018.12