

effect van dapagliflozine op cholesterol metabolisme in DM2: het ontrafelen van het mechanisme door middel van stabiele isotopen cholesterol en glucose fluxen

Gepubliceerd: 07-04-2016 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

het onderzoeken van het effect van 5 weken dapagliflozine 1dd 10mg behandeling op glucose en lipidenfluxen bij patiënten met type 2 diabetes op stabiele statine behandeling

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43515

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DICE studie

Aandoening

- Glucosemetabolestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

cholesterol, diabetes mellitus

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: unrestricted grant Astra Zeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cholesterol flux, dyslipidemie, glucose flux, type 2 diabetes

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

effect of 5 weeks dapagliflozin 10mg on top of rosuvastatin treatment on LDL de novo lipogenesis compared to rosuvastatin 10mg therapy only or no medication

Secundaire uitkomstmaten

Effect of 5 weeks dapagliflozin 10mg on:

- Change in VLDL secretion and clearance (as determined by 2H3 Leucine enrichment) and relation to plasma CETP, PLTP and HDL subfractions
- (dietary) Triglyceride fluxes (as determined by 1,2,3,4-13C16 * palmitate to measure FFA remnant uptake).
- hepatic and peripheral insulin sensitivity (2 step Hyperinsulinemic normoglycemic clamp with 2H2enriched glucose:) and energy expenditure including carbohydrate oxidation and fatty acid oxidation rates in breathing air
- liver fat content (MRI liver)
- change in fecal microbiome composition
- cholesterol and bile salt excretion

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Type 2 diabetes gaat gepaard met een verhoogd hart vaatziekte risico; dit wordt deels veroorzaakt door hyperglycemie en dyslipidemie. Sinds een aantal jaar is

een nieuw glucose verlagend middel geregistreerd en in Nederland op de markt in de klasse van SGLT2 inhibitors nl Dapagliflozin. Dit middel is in relatief grote studies effect gebleken in het verlagen van het HbA1c, echter hebben alle middelen in de SGLT2 inhibitor klasse als bijwerking dat ze het plasma cholesterol (LDL, HDL en triglyceriden) met 5-8% laten stijging. De vraag is hoe dit komt (verhoogde hepatische cholesterol synthese, verhoogde opname van dietair cholesterol in de darm of verminderde uitscheiding van cholesterol) en of dit mogelijk de gunstige cardiovasculaire effecten van verbeterde glucose huishouding op de lange termijn teniet zou kunnen doen.

Doel van het onderzoek

het onderzoeken van het effect van 5 weken dapagliflozine 1dd 10mg behandeling op glucose en lipidenfluxen bij patiënten met type 2 diabetes op stabiele statine behandeling

Onderzoeksopzet

open label single arm interventie studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

dapagliflozin 10mg eenmaaldaags gedurende 5 weken en rosuvastatine 10mg 1dd gedurende 9 weken

Inschatting van belasting en risico

Patiënten bezoeken in totaal 5xAMC (totaal 46 uur) gedurende 13 weken; in totaal wordt 470 ml bloed afgenomen. De infusie van stabiele isotopen, lever MRI en clamp procedure zijn standaard en veelvuldig uitgevoerd onderzoek in ons ziekenhuis (METC 2013_071) en gaan niet gepaard met verhoogd risico. Rosuvastatine en dapagliflozine zijn reeds in Nederland op recept verkrijgbaar en worden op grote schaal gebruikt bij patiënten met type 2 diabetes en het gebruik gaat niet gepaard met grote risico's . Alles in ogenschouw nemend is er sprake van gering-matig risico onderzoek en wegen de belasting van risico's van het onderzoek onsinziens niet op tegen de voordelen van meer pathofysiologisch inzicht in het ontstaan van dyslipidemie onder SGLT2 inhibitie bij patiënten met type 2 diabetes.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9 kamer F4-159.2
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9 kamer F4-159.2
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)

- Mannelijke of postmenopauzale vrouwelijke patiënten met type 2 diabetes mellitus (HbA1C *6.5% - <8.5%)
- Tenminste 12 weken gebruik van stabiele dosis metformine, nuchtere glucoses <13.2 mmol/l
- LDL cholesterol >2.5 mmol/l
- Bereid zijn huidige statige te staken en daarna te wisselen voor rosuvastatin 10mg 1dd voor 9 weken
- 18-75 jaar oud
- Informed consent kunnen geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Voorgeschiedenis van hartvaatziekten
- Actieve roker
- exogenous insuline gebruik
- Kreatinine klaring < 60ml/min
- Alcohol gebruik >4 eenheden per dag
- ASAT or ALAT verhoging van meer dan 2.5x bovengrens
- Contraindicatie voor MRI (i.e. pacemaker, metaal corpus alienum, claustrofobie)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 06-09-2016

Aantal proefpersonen: 12

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-04-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-08-2016

Soort: Amendement

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	NL56045.018.15