

Gevolgen van (herhaalde) hypoglykemie op cardiovasculair en ontstekingsreactie bij patiënten met diabetes type 1, type 2 en gezonde vrijwilligers.

Gepubliceerd: 27-05-2019 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primair:Onderzoeken wat de gevolgen zijn van (herhaalde) hypoglykemie op de ontstekingsreactieSecundaire Onderzoeken wat de atherogene gevolgen ervan zijn van (herhaalde) hypoglykemieOnderzoeken welke moleculaire mechanismen zijn betrokken bij (...)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Endocriene aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49321

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HCIR

Aandoening

- Endocriene aandoeningen, congenitaal
- Diabetescomplicaties
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: HYPO-Resolve Consortium

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Diabetes type 1, hypoglykemie, inflammatoire reactie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de ex vivo productie van pro- en anti-inflammatoire cytokines en chemokines na ex vivo stimulatie van geïsoleerde monocytten.

Secundaire uitkomstmaten

Verder gaan we de volgende parameters meten in de circuleren monocytten geïsoleerd van het bloed:

- monocytten macrofaagvorming
- Distributie van pro- en anti-inflammatoire monocytten samenstelling, gebruik maken van de FACS (Fluorescence-activated Cell Sorting).
- Gen expressie van monocytten, gebruik makend van mRNA-sequencing assays
- Chromatine toegankelijkheid van circulerende monocytten, gebruik makend van ATAC-seq. (Assay for Transposase-Accessible Chromatin sequencing)
- Epigenetica van de circulerende monocytten, gebruik makend van DNA-methylalisatie
- Karakteristieken van intracellulaire metaboïsme van geïsoleerde aangeboren immuun cellen door Ex vivo Sea Horse™ respirometer
- Metabolomics
- Oxidatieve stress meten in urine

- MicroRNA in plasma meten
- Veranderingen van de hartfunctie meting tijdens hypoglykemie met behulp van echocardiografie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hypoglykemie is de meest voorkomende complicatie in patiënten met diabetes type 1 die met insuline worden behandeld. Hypoglykemie is geassocieerd met een verhoogd risico op verminderde waarneembaarheid van hypoglykemie, cardiovasculaire events en overlijden. Meerdere studies hebben laten zien dat verhoogde pro-atherogene biomarkers en ontstekingscytokines ontstaan na een geïnduceerde acute hypoglykemie, wat de link kan leggen tussen hypoglykemie en het risico op cardiovasculaire events. Echter, een meer gedetailleerde karakteristiek van de veranderingen in samenstelling van de ontstekingsstatus van leukocyten, onderliggende wegen, up regulerende en down regulerende effecten, duur van veranderingen en het epigenetische profiel is nodig om meer inzicht te krijgen. Verder zou de associatie ook kunnen liggen bij oxidatieve stress of bij veranderingen van de hartfunctie gedurende een hypoglykemie. Ook willen we gaan onderzoeken of microRNA zou kunnen fungeren als een nieuwe biomarker voor de cardiovasculaire schade door hypoglykemie. Tenslotte, is er nog geen data van de duur van zulke pro-atherogene effecten van acute hypoglykemie. Daarom willen we gaan onderzoeken van de consequenties zijn van hypoglykemie op de epigenetische profielen en de ontstekingsreactie bij mensen met diabetes type 1, type 2 en gezonde vrijwilligers.

Doel van het onderzoek

Primair:

Onderzoeken wat de gevolgen zijn van (herhaalde) hypoglykemie op de ontstekingsreactie

Secundaire

Onderzoeken wat de atherogene gevolgen ervan zijn van (herhaalde) hypoglykemie

Onderzoeken welke moleculaire mechanismen zijn betrokken bij (herhaalde) hypoglykemie

Wat de gevolgen zijn van (herhaalde) hypoglykemie op de epigenetische profielen

Wat de gevolgen zijn van (herhaalde) hypoglykemie op de oxidatieve stress

Onderzoeken van de gevolgen zijn tijdens hypoglykemie op de hartfunctie.

Wat de gevolgen zijn van (herhaalde) hypoglykemie op de cognitieve functie

Onderzoeken wat de mogelijkheid is om miRNA te gebruiken als biomarker voor

toekomstige cardiovasculaire schade door hypoglykemie.

Onderzoeksopzet

Interventie study

Onderzoeksproduct en/of interventie

De deelnemers zullen een gemodificeerde hyperinsulinemische-normoglykemische-hypoglykemische glucose clamp ondergaan (nadir 2.8 mmol/L).

Inschatting van belasting en risico

De deelnemers zullen niet direct voordeel ervaren van deelname aan dit onderzoek.

Om de inflammatoire effecten te meten van hypoglykemie zullen de deelnemers een hypoglykemische glucose clamp ondergaan. Als gevolg hiervan kunnen deelnemers hypoglykemische symptomen ervaren zoals: zweten, trillen, hartkloppingen, honger en concentratieproblemen. Hoewel deze conditie in het algemeen wel getolereerd wordt door de deelnemers. Gevolg van de clampcondities, het risico op het ontwikkelen van severe hypoglycaemia wat leidt tot verminderd bewustzijn of erger is verwaarloosbaar, omdat de plasma glucose levels worden regelmatig gemonitord en glucose 20% wordt ingebracht zodra de glucosewaarden te laag dreigen te worden. De onderzoekers hebben voldoende ervaring met het gebruik van hyperinsulinemische-normoglykemische-hypoglykemische glucose clamp.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525 GA

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)

Overall inclusive criteria

- * Mogelijkheid om te voorzien van informed consent
- * Is mogelijk om te spreken en te lezen Deens (voor Hillerød-site) and Nederlands (voor Nijmegen-site)
- * Insuline behandeling volgens het basale bolus regime (injecties van insuline pomp) (Behalve groep 5)
- * Body-Mass Index: 19-40 kg/m²
- * leeftijd *18 jaar, * 75 jaar
- * Bloeddruk: <140/90 mmHg
- * Duur van diabetes > 1 jaar (Behalve groep 5)
- * HbA1c < 100 mmol/mol, Groep specifiek
- * Groep 1: HbA1c >64 mmol/mol
- * Groep 2: verminderde waarneembaarheid voor hypoglykemie geëvalueerd door een score van *3 op de gemodificeerde Clarke vragenlijst, *4 op de Gold vragenlijst en een positieve score op the Pedersen-Bjergaard vragenlijst.
- * Groep 3: Normale waarneembaarheid voor hypoglykemie geëvalueerd door een score van <3 op de gemodificeerde Clarke vragenlijst, <4 op de Gold vragenlijst en een negatieve score op the Pedersen-Bjergaard vragenlijst.
- * Groep 4: Insuline behandeling voor tenminste 1 jaar en leeftijd van *18 jaar, * 80 jaar
- * Groep 5: HbA1c <42 mmol/mol en leeftijd van *18 jaar, * 80 jaar

Recurrent hypoglycaemia study

Gezonde vrijwilligers

- Mogelijkheid om te voorzien van informed consent

- Body-Mass Index: 19-40 kg/m²
- Leeftijd *16 jaar, * 75 jaar
- Bloeddruk: <140/90 mmHg

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Ernstige medische of psychologische aandoeningen die kunnen interfereren met de perceptie van hypoglykemie anders dan "verminderde gewaarwording hypoglykemie, zoals breinschade, epilepsie, een groot cardiovasculair event of angststoornissen
- gebruik van immuunmodificerende geneesmiddelen of antibiotica
- Behandeling met glucose modifierende (behalve insuline, SGLT-2 remmers en methformine) middelen (zoals prednison)
- Gebruik van anti-depressieve middelen
- Zwangerschap of borstvoeding of geen maatregelen willen nemen voor anticonceptie
- Gebruik van statines (bijvoorbeeld 2 weken voor bloedafnames statines stoppen. Dit kan veilig worden gedaan in de context van primaire preventie)
- Een cardiovasculair event in de afgelopen 5 jaar (zoals hartaanval, herseninfarct, hartfalen, symptomatische perifere arteriële aandoening)
- Auto-inflammatoire of auto-immuunziekte
- Een infectie in de afgelopen 3 maanden
- Een vaccinatie in de afgelopen 3 maanden
- Laser coagulatie voor proliferatieve retinopathie in de afgelopen 6 maanden
- Proliferatieve retinopathie
- Diabetische nefropathie zoals gereflecteerd in een albumine-kreatinine ratio * 30 mg/gor een geschatte glomerulaire filtratie rate (door MDRD) *60ml/min/1.73m²
- Een verleden van pancreatitis (acuut of chronisch) of pancreaskanker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 02-08-2019
Aantal proefpersonen: 56
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-05-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-07-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-09-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-02-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-04-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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
ClinicalTrials.gov	NCT03976271
CCMO	NL67229.091.18