

Endogene Glucose Productie in Patiënten met Glycogeenstapelingsziekte Type Ia geschat met behulp van een orale dosis stabiele isotopen: een onderzoeker-geïnitieerde studie.

Gepubliceerd: 28-09-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Het primaire doel is om de haalbaarheid van EGP-kwantificering bij volwassen GSDIa-patiënten te testen met behulp van stabiele isotopen na een enkele orale dosis D- [6,6-2H₂] glucose. Secundaire doelstellingen zijn het vergelijken van EGP met een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50039

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ENGLUPRO GSDIa: Endogene glucose productie in GSDIa

Aandoening

- Aangeboren metabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

Glycogeenstapelingsziekte Type Ia (GSDIa) & Ziekte van Von Gierke

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Een sponsorverzoek voor een deel van de salariskosten van Dr. A. Rossi is gehonoreerd door Associazione Italiana Glicogenosi (Italiaanse GSD patientenvereniging)., Een sponsorverzoek voor uitvoering van de studie is goedgekeurd door Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Het contract wordt momenteel opgesteld door juristen van UMCG en Ultragenyx. Het bedrijf stelt geen inhoudelijke voorwaarden of beperkingen aan de opzet van de studie of aan de publicatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: glucose, stabiele isotoop

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariabele is de EGP-kwantificering beoordeeld door meting van bloed D- [6,6-2H₂] glucose-verrijking.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksvariabelen zijn het glucose 'area-under-the-curve', de glucoseklaring, de biologische beschikbaarheid van glucose, het distributievolume van glucose en CGM-data.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Glycogeenstapelingsziekte type I (GSDI) wordt gekenmerkt door ernstige intolerantie voor vasten, geassocieerd met hypoketotische hypoglykemie, ophoping van glycogeen en vet in de lever en nieren, met als gevolg hepatomegalie en renomegalie. Er worden twee belangrijke subtypes herkend: GSDIa, als gevolg van glucose-6-fosfatase deficiëntie (G6PC-gen varianten) en GSDIb als gevolg van defect van glucose-6-fosfaattransporter (SLC37A4-gen varianten). Er wordt een grote fenotypische variabiliteit waargenomen bij GSDIa-patiënten wat betreft klinisch beeld, biochemische parameters en voedingsreactie.

GSDIa-patiënten behouden ondanks hun metabole afwijking een beperkte restcapaciteit voor endogene glucoseproductie (EGP). Ondanks dat verschillende mechanismen voor residuele EGP worden verondersteld, is de oorsprong van residuele EGP bij GSDIa-patiënten onvoldoende bekend. Gegevens van G6PC-deficiënte hepatocyten suggereren dat een verhoogde glycogeenafbraak en/of lysosomale glycogeenafbraak verantwoordelijk kan zijn voor residuele EGP in GSDIa.

Medisch voorgeschreven diëten vormen de hoeksteen van de behandeling voor GSDIa patiënten, maar nieuwe, innovatieve behandelingen zijn veelbelovend, zoals AAV8-gemedieerde gentherapie en mRNA-therapie. Daarom wordt longitudinale monitoring van de resultaten na therapeutische interventies bij GSDIa-patiënten meer van belang. Theoretisch zijn hiervoor beschikbaar: (1) beoordeling van microsomale glucose-6-fosfatase-activiteiten ex vivo (waardoor invasieve leverbiopsieën noodzakelijk zijn) en (2) uitvoering van (invasief, klinisch) vastentesten uitdagingen in vivo beschikbaar zijn, (3) stabiele isotoopmethoden om EGP te kwantificeren, en (4) geavanceerde continue glucosemonitoring (CGM) in de thuissituatie.

Goede studies ontbreken naar deze laatste twee, minder-invasieve methodes.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is om de haalbaarheid van EGP-kwantificering bij volwassen GSDIa-patiënten te testen met behulp van stabiele isotopen na een enkele orale dosis D- [6,6-2H₂] glucose.

Secundaire doelstellingen zijn het vergelijken van EGP met een enkele orale D- [6,6-2H₂] glucosedosis (a) bij GSDIa-patiënten versus gematchte gezonde deelnemers, (b) bij ernstige versus verzwakte GSDIa-patiënten, (c) bij de pre-prandiale toestand versus de gevoede toestand bij GSDIa-patiënten, (d) in de pre-prandiale toestand versus de gevoede toestand bij gezonde deelnemers, (e) in de gecontroleerde ziekenhuisomgeving versus de thuissituatie bij GSDIa-patiënten, (f) in de gecontroleerde ziekenhuisomgeving versus de thuissituatie bij gezonde deelnemers.

Daarnaast zullen we de CGM-gegevens van GSDIa-patiënten vergelijken met gematchte gezonde deelnemers.

Onderzoeksopzet

Een onderzoeker-geïnitieerde humane pilotstudie.

Inschatting van belasting en risico

De studie wordt beschouwd als een studie met een laag risico.

Voor de gezonde deelnemers heeft dit onderzoek geen voordelen. Door zorgvuldige anamnese af te nemen, proberen we het risico te verminderen dat patiënten met diabetes of intolerantie voor vasten worden geïncludeerd.

Het klinische onderzoeksteam van het UMCG heeft eerder stabiele isotopen met orale belasting uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers en heeft een lange traditie in gecontroleerde klinische dynamische tests bij patiënten met aangeboren stofwisselingsziekten, en in het bijzonder GSD. Om de impact op de kwaliteit van leven en belasting als gevolg van ziekenhuisopname en monsterverzamelingen te minimaliseren, zullen twee experimenten worden uitgevoerd onder gecontroleerde omstandigheden tijdens een enkele, korte ziekenhuisopname (<24 uur) en zal er één experiment thuis plaatsvinden.

De stabiele isotoop die zal worden gebruikt is veilig, wordt normaal gemetaboliseerd en heeft geen verwachte nadelige effecten; de dosis van de stabiele isotoop is relatief laag en heeft ook geen invloed op de stofwisseling.

De bloedtesten worden uitgevoerd op capillair bloed dat is verkregen met een vingerprik en vóór analyse op filterpapier verzameld als bloedspot. CGM zal gedurende het hele onderzoek worden uitgevoerd, wat de veiligheid voor GSDIa-patiënten zal verhogen.

Voor GSDIa-patiënten kunnen de resultaten van deze studie uitgroeien tot methoden om het glucosemetabolisme op een relatief weinig-invasieve manier te kwantificeren, om de resultaten na nieuwe, innovatieve behandelingen, zoals AAV8-gemedieerde gentherapie en mRNA-therapie, beter te beoordelen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek, moeten de GSDIa patiënten aan alle volgende criteria voldoen:

- De diagnose moet bevestigd zijn door middel van G6PC-mutatieanalyse
- Leeftijd ouder dan 16 jaar
- Stabiele medische toestand voor aanvang van de testprocedures

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een GSD Ia patient die aan een van de volgende criteria voldoet, wordt uitgesloten van deelname aan dit onderzoek:

- Leeftijd <16 jaar
- Recente (<1 maand) voorgeschiedenis van ziekenhuisopname als gevolg van hypoglykemie
- Bijkomende ziekte, gedefinieerd als (een combinatie van) verminderde inname via de voeding, braken, diarree en koorts ($> 38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$) in de week voorafgaand aan het bezoek
- Zwangerschap

Een gezonde vrijwilliger die aan een van de volgende criteria voldoet, wordt uitgesloten van deelname aan dit onderzoek:

- Bevestigde diagnose of anamnese die wijst op diabetes mellitus
- Eerstegraads familielid met een bevestigde diagnose die gepaard gaat met intolerantie voor vasten (als dragerschap niet is uitgesloten)

- Anamnese die wijst op intolerantie voor vasten

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-01-2021
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2021
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
ClinicalTrials.gov	NCT04311307
CCMO	NL73191.042.20