

Het effect van pyridoxamine supplementatie op vaatfunctie en insulinegevoeligheid; een dubbelblind placebo gecontroleerde trial in mensen met abdominale obesitas.

Gepubliceerd: 13-07-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

In deze studie willen we het effect bestuderen van de vermindering van AGE's. Deze vermindering is mogelijk door supplementatie van een variant van vitamine B6 (deze variant is pyridoxamine). We zullen het effect van deze pyridoxamine...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50192

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pyridoxamine supplementatie, vaatfunctie en insulinegevoeligheid

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

Insulineresistentie, overgewicht

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: TIFN;CTMM

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Insulinegevoeligheid, Klinische trial, Pyridoxamine, Vaatfunctie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- 1) Micro- and macrovasculaire functie: contrast-enhanced ultrasound (CEUS) metingen in de skeletspier en flow mediated dilation (FMD)
- 2) Insuline gevoeligheid met een hyperinsulinemische, euglycemische clamp

Secundaire uitkomstmaten

- 1) Micro- and macrovasculaire functie: skin capillary videomicroscopy, skin laser doppler flowmetry (LDF), and arterial stiffness (pulse wave velocity and local stiffness).
- 2) Glucose metabolisme en pancreas B-cel functie met een OGTT
- 3) AGE metingen in bloed (massaspectrometrie) en de huid (skin autofluorescence (SAF))
- 4) Adipokine, endotheel functie markers, and inflammatiemarkers gemeten in plasma

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Overgewicht is een groeiend probleem en kan leiden tot een verhoogd risico op het ontstaan van suikerziekte en hart- en vaatziekten.

Verschillende mechanismen zijn onderzocht om de mogelijke link tussen

overgewicht en het ontstaan van suikerziekte en hart- en vaatziekten te verklaren. Steeds meer onderzoek toont aan dat een toegenomen vetmassa rechtstreeks kan bijdragen aan verschillende ontregelingen in het lichaam. Zo kan het leiden tot een verminderde reactie van het lichaam op insuline, wat kan leiden tot een verhoogde bloedsuikerspiegel, en uiteindelijk suikerziekte. Insuline is een hormoon dat de opname van suiker in spiercellen stimuleert, maar ook een invloed heeft op de bloedvaten. Overgewicht kan ook de structuur en functie van kleine en grote bloedvaten veranderen wat dan weer kan leiden tot hart- en vaatziekten.

Zowel onze onderzoeksgroep als anderen hebben bewezen dat zogenaamde *AGE*s* een belangrijke rol kunnen spelen bij de ontregelingen ten gevolge van overgewicht. AGE*s (ofwel *advanced glycation end products*) zijn eiwitten die door binding met suikers beschadigd zijn geworden en daardoor schadelijk zijn voor het lichaam. Deze AGE*s kunnen dan ook als een mogelijke link gezien worden tussen overgewicht en het risico op suikerziekte en hart- en vaatziekten

*** Addendum substudie: ***

Het doel van dit bijkomende experiment is het kwantificeren van pyridoxamine en diens metabolieten in plasma en urine bij 5 extra deelnemers. Deze data zijn bijzonder relevant met betrekking tot pyridoxamine supplementatie en kinetiek. Daarnaast kunnen we met deze methode de compliance bepalen in de pyridoxamine studie.

Rekrutering van de deelnemers zal gebeuren via lokale rekrutering d.m.v. posters in de MUMC gebouwen, en online via onze website/facebook-pagina. Ook kunnen we gezonde deelnemers contacteren die eerder gescreend zijn en IC hebben ondertekend, maar niet geschikt bleken voor de Pyridoxamine trial (wegens te gezond)

Meer info bij de Engelstalige samenvatting.

Protocol 1: Intake of 3 times 66.66 mg pyridoxamine separated over 3 standardized meals during the day (i.e. identical as the pyridoxamine trial; 66.66 mg/capsule). In total 20 plasma samples of 4 mL will be collected over 24 hours and a 24h urine collection will be performed.

Protocol 2: Intake of 200 mg of pyridoxamine at once in the morning (this is for the calculation of the pharmacokinetics, to show the metabolisation with a single admission dosage). In total 20 samples of 4 mL will be collected over 24 hours and a 24h urine collection will be performed.

Protocol 3: As control for dietary effects or possible Vitamin B6 content, 2 subjects will eat the same as abovementioned protocols (1 & 2) but without pyridoxamine supplementation.

Doel van het onderzoek

In deze studie willen we het effect bestuderen van de vermindering van AGE's. Deze vermindering is mogelijk door supplementatie van een variant van vitamine B6 (deze variant is pyridoxamine). We zullen het effect van deze pyridoxamine supplementatie bestuderen en onderzoeken of dit een invloed heeft op het lichaam. We willen onder meer kijken naar de effecten op de werking en

structuur van de kleine en grote bloedvaten. Ook de gevoeligheid voor het hormoon insuline zullen we nakijken, net als verschillende bloedwaarden.

Onderzoeksopzet

Het betreft gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd interventie onderzoek.

De studie heeft een parallel design en bestaat uit drie groepen van elk 40 deelnemers, wat het totaal op 120 deelnemers brengt. De groepen zijn placebo, pyridoxamine 200 mg/dag en pyridoxamine 25 mg/dag. Na de baseline metingen worden de deelnemers gerandomiseerd en starten ze een van deze drie interventies.

Na de screening vinden nog 4 afspraken plaats: voor en na de interventie (op baseline en follow-up) telkens een volledige studiedag en een OGTT.

Op de dag van het OGTT zal ook een FFQ (food frequency questionnaire - met inbegrip van AGE-gerelateerde vragen) worden afgenomen. Op de andere meetdag zullen (micro)vasculaire functie (Contrast-enhanced Ultrasound van de skeletspier in de arm, capillaire microscopie in vinger, flowmotie-analyse, endotheliale glycocalyx dikte en bepaling van de carotid distensibility, pulse wave analysis en velocity) onderzocht worden, voor en tijdens een hyperinsulinemische, euglycemische clamp test. In totaal wordt er ongeveer 180 mL bloed afgenomen voor bepaling van onder meer merkers van endotheelactivatie, inflammatie, adipokines en AGE's. AGE's worden ook gemeten in de huid (huid autofluorescentie).

Deze metingen worden 8 weken later - na de interventie - herhaald.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle deelnemers ondergaan een interventie bestaande uit 3 capsules per dag (in te nemen bij de maaltijd) gedurende 8 opeenvolgende weken. De deelnemers worden random verdeeld in 3 groepen: placebo, pyridoxamine 25 mg/dag of pyridoxamine 200 mg/dag.

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen bezoeken het onderzoekscentrum tijdens een screening, hier wordt 9 mL bloed afgenomen. Als de proefpersoon geschikt is bevonden, zullen er 2 studiedagen plaatsvinden, die beide ~7 uur duren, telkens voorafgegaan door een korter bezoek voor een OGTT, FFQ (food frequency questionnaire - met inbegrip van AGE gerelateerde vragen) en een MRI scan als bijkomende toelating is verkregen. Ook zal gevraagd worden om een 24 uren bloeddrukmeting uit te voeren en een 24 uren urine te collecteren.

Deelnemers worden verzocht nuchter te zijn op deze studiedagen en mogen vanaf de voorgaande avond ook geen alcohol gebruiken of roken, en geen zware inspanning verrichten gedurende 2 dagen voorafgaand aan de studiedagen.

Metingen van (micro)vasculaire functie vinden plaats voor en tijdens een hyperinsulinemische, euglycemische clamp test, ter bepaling van

insulinegevoeligheid. De meest voorkomende complicatie van deze methode is hypoglycemie. De meeste (micro)vasculaire functie metingen zijn non-invasief; uit eerdere onderzoeken is gebleken dat het contrastmiddel dat wordt toegediend tijdens de contrastecho van de skeletspier veilig kan worden toegepast. Er zijn geen neveneffecten beschreven gerelateerd aan inname van een pyridoxamine supplement of het gebruikte placebo.

Er wordt in totaal ongeveer 180 mL bloed afgenomen tijdens een volledige meetdag en maximum 50 mL tijdens een OGTT, van deze hoeveelheid zullen proefpersonen geen hinder ondervinden.

De geïncludeerde proefpersonen zijn relatief gezond. Zie in- en exclusiecriteria. De tijdsinvestering is aanzienlijk, en er wordt een groot aantal metingen verricht (bepaling van (micro)vasculaire functie, laboratoriumdiagnostiek, OGTT, 24-uurs bloeddrukmeting). Ondanks deze belasting voor de deelnemers is uitvoering van dit onderzoek gerechtvaardigd, omdat het een bijdrage levert aan inzicht in de onderliggende oorzaken van hart- en vaatziekten en insulineon gevoeligheid. Bovendien dienen buiten de inname van de supplementen geen levensstijl veranderingen plaats te vinden gedurende het onderzoek. Ook krijgen de deelnemers een vergoeding van 275 euro en krijgen ze na afloop inzicht in hun individuele risicoprofiel voor wat betreft diabetes mellitus type 2 en hart- en vaatziekten.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229 ER
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229 ER
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)

- Abdominaal overgewicht: buikomtrek boven 102 cm voor mannen, en boven 88 cm voor vrouwen.
- Kaukasisch (in verband met autofluorescentiemetingen van de huid en capillair microscopie)
- Leeftijd tussen 18-75 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Diabetes mellitus (i.e. anti-diabetes medicatie, nuchter glucose >7.0 mmol/L, HbA1c $>6.5\%$)
- Actief of historie van hart- en vaatziekten (bv. beroerte, coronair vaatlijden, perifeer vaatlijden, hartfalen, hartritme stoornissen)
- Hyperlipidemie (gedefinieerd als serum totaal cholesterol > 8 mmol/L of triglyceriden > 4 mmol/L)
- Roken toegelaten, exclusie boven 10 sigaretten/dag
- Alcohol gebruik (>4 U/dag)
- Medicatiegebruik waarvan bekend is dat het invloed heeft op: glucose metabolisme of vaatfunctie (e.g. glucocorticosteroiden, NSAID's)
- Exclusie van hogere graad hypertensie (> 179 mmHg SBP and/or > 109 mmHg DBP) om proefpersonen niet blood te stellen aan onnodige risico's. Medicatie is toegelaten.
- Bekend met allergische reactie op ultrasound contrast vloeistof
- Longziekte, inflammatoire ziekte, nierfalen of elektrolytstoornissen
- Drugs gebruik of gebruik van voedingssupplementen of een onderzoeksproduct binnen de voorgaande maand
- Onstabiel lichaamsgewicht (geen grote veranderingen in levensstijl voor of tijdens de interventie zijn toegelaten: geen gewichtstoename of *afname van >3 kg in de afgelopen 2 maanden)

- Zwangerschap of lactatie
- Niet willen opgeven van bloeddonthaties, of bloed hebben gedoneerd binnen 8 weken voor de studie en gedurende de studie
- Onvoldoende kennis van de Nederlandse taal

Onderzoeksofzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodei:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	31-10-2016
Aantal proefpersonen:	172
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-07-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	NL51023.068.16