

Het beloop van fosfaat en regulatoren van fosfaat tijdens een diabetische ketoacidose in type 1 diabetes: een prospectieve studie

Gepubliceerd: 24-11-2021 Laatste bijgewerkt: 19-08-2024

Hoofddoel: Inzicht verwerven in het verloop van plasmafosfaat en zijn (de-)regulatoren tijdens DKA. Secundaire doelstelling(en): de mogelijke associatie en rol van hypofosfatemie bij oxidatieve stress / mitochondriale disfunctie / weefselbeschadiging...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50204

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DKA-Pi

Aandoening

- Diabetescomplicaties

Synoniemen aandoening

bloedverzuring, diabetische ketoacidose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: diabetische ketoacidose, hypofosfatemie, type 1 diabetes

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat is de associatie tussen FGF23 en fosfaat tijdens behandeling voor DKA gecorrigeerd voor follow-up tijd. Tijdsverlopanalyses zullen worden uitgevoerd om inzicht te krijgen in de volgorde van gebeurtenissen en mogelijke causale verbanden. Verder zullen de gevolgen van hypofosfatemie in de cellulaire energietoestand worden behandeld.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomsten zijn onder meer markers van oxidatieve stress, mitochondriale disfunctie en cellulaire veroudering.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Diabetische ketoacidose (DKA) is een levensbedreigende complicatie van type 1 diabetes mellitus (T1DM). Ondanks geavanceerde behandelingen is de huidige mortaliteit van DKA ongeveer 10-14%. DKA wordt gekenmerkt door hyperglykemie (gedefinieerd als glucose >15 mmol/L) en metabole acidose (gedefinieerd als pH <7.30). De steunpilaar van de DKA-behandeling bestaat uit insulinetherapie (vaak intraveneus) en intraveneuze toediening van vloeistoftherapie.

Tijdens de behandeling voor DKA wordt de incidentie van hypofosfatemie geschat op 74-90%. Hoewel de etiologie en klinische relevantie onduidelijk zijn, wordt theoretisch verondersteld dat hypofosfatemie bij DKA het effect is van transcellulaire verschuivingen en osmotische diurese. Gevolgen van ernstige hypofosfatemie zijn onder meer skeletspierzwakte, cardiomyopathie, respiratoire insufficiëntie en toevallen. Eerdere studies hebben aangetoond dat de mate van acidose bij presentatie de belangrijkste bepalende factor is voor het ontwikkelen van hypofosfatemie tijdens DKA. (1,2) Deze uitgevoerde onderzoeken waren echter beperkt door de retrospectieve opzet en het gebrek aan informatie

over regulatoren van het fosfaatmetabolisme die in de klinische praktijk niet routinematig worden gemeten. Bij stabiele poliklinische patiënten zijn fibroblastgroeifactor 23 (FGF23), parathyroïd hormoon (PTH), calcitriol en calcium belangrijke regulatoren van serumfosfaat. We verwachten dat de balans tussen deze regulatoren verstoord zal zijn tijdens hypofosfatemie in DKA (FGF23 verhoogd, PTH verhoogd en calcitriol verlaagd). Bovendien, aangezien deregulatoren in het fosfaatmetabolisme vervolgens oxidatieve stress en mitochondriale disfunctie kunnen bevorderen, wat kan leiden tot celbeschadiging en versnelde cellulaire veroudering (3,4); oxidatieve stress, veroudering, cellulaire veroudering en mitochondriale disfunctie zullen ook worden beoordeeld.

In deze studie willen we de rol van fosfaat(regulatoren) in de tijd tijdens DKA onderzoeken. Tijdsverloopenanalyse zal meer inzicht geven in de volgorde van gebeurtenissen en mogelijke causale verbanden, en zal ook klinische relevantie bieden bij het bepalen van de optimale timing voor het meten van fosfaat en zijn regulatoren tijdens DKA. Samen zorgt dit voor een beter begrip van de fosfaatregulering en de gevolgen daarvan.

1. van der Vaart A, Waanders F, van Beek AP, Vriesendorp TM, Wolffenbutel BHR, van Dijk PR. Incidence and determinants of hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis: an observational study. *BMJ open diabetes Res care*. 2021 Feb;9(1).
2. Shen T, Braude S. Changes in Serum phosphate during treatment of diabetic ketoacidosis: Predictive significance of severity of acidosis on presentation. *Intern Med J*. 2012;42(12):1347-50.
3. Peng A, Wu T, Zeng C, Rakheja D, Zhu J, Ye T, et al. Adverse effects of simulated hyper- and hypo-phosphatemia on endothelial cell function and viability. *PLoS One*. 2011;6(8).
4. Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. Vol. 50, *Free Radical Biology and Medicine*. 2011;50(5): 567-575.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel: Inzicht verwerven in het verloop van plasmafosfaat en zijn (de-)regulatoren tijdens DKA.

Secundaire doelstelling(en): de mogelijke associatie en rol van hypofosfatemie bij oxidatieve stress / mitochondriale disfunctie / weefselbeschadiging tijdens DKA aanpakken.

Onderzoeksopzet

Deze door een onderzoeker geïnitieerde studie is opgezet als een prospectieve cohortstudie. Monsternamen bij opname op de Spoedeisende Hulp gebeurt al met Acutelines (METC no. NCT04615065). Na opname op de SEH worden stalen genomen op

de verpleegafdeling en worden patiënten een maand na ontslag uit het ziekenhuis opgevolgd. Inclusie en studieprocedures zullen plaatsvinden op de afdeling Acute Geneeskunde van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), Nederland. Onderzoeksmetingen worden uitgevoerd in het ziekenhuis (baseline meting en na 4, 12, 16, 20, 24 en 48 uur opname) en 30 dagen na ontslag. Over het algemeen verwachten we een totale studieduur van één maand voor elke deelnemer.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers hebben tijdens hun verblijf in het ziekenhuis al bloed gedoneerd voor het Acutelines-onderzoek. Urine- en bloedmonsters worden tijdens het onderzoek gelijktijdig met veneuze bloedmonsters genomen tijdens routinezorg (90 ml bloed en 48 ml urine in totaal). Patiënten worden een maand na ontslag benaderd voor herhaalde metingen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
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)

- Leeftijd 18-75 jaar
- Type 1 diabetes, diagnose voorafgaand aan inclusie (deze diagnose is gebaseerd op basis van (i) hyperglycemie (nuchter glucose level >7.0 mmol/L of een random glucose level >11.1 mmol/L), (ii) c-peptide levels van minder dan 0.2 nmol/L en (iii) aanwezigheid van auto-immuniteit (anti-GAD, anti-islet auto-antilichamen en/of zink receptoren)
- DKA gedefinieerd als:
 - Bloed glucose levels >15 mmol/L
 - Aanwezigheid van urine ketonen
 - pH levels <7.30 kPa
- Beheersing van Nederlandse taal en schrift.
- Mogelijkheid om mondelinge en schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven.
- Inclusie in Acutelines, waar bloed werd afgenomen bij opname op de SEH

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Zwangerschap (aangetoond of gepland)
- Bekende onderliggende aandoening waarbij het fosfaatmetabolisme is veranderd, waaronder hyperparathyreoïdie, vitamine D-tekort, Fanconi-syndroom, chronische diarree en gebruik van medicatie met hypofosfatemie als bijwerking, zoals pamidroninezuur of ijzer(III)carboxymaltose
- Onvermogen of onwil om aan de protocolvereisten te voldoen
- Elke ernstige of ongecontroleerde medische of psychologische aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, het vermogen om aan de protocolvereisten te voldoen in gevaar zou brengen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 04-04-2022

Aantal proefpersonen: 13

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-11-2021

Soort: Eerste indiening

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

CCMO

ID

NL79086.042.21