

Effect van natriumoxybaat op energiemetabolisme in narcolepsie

Gepubliceerd: 07-12-2020 Laatste bijgewerkt: 21-12-2024

Hoofddoel: 1. Het beoordelen van het effect van 4 weken SXB-behandeling op basale en koude-geïnduceerde WAT-lipolyse (op basis van niveaus van circulerende vrije vetzuren) bij narcolepsie type 1-patiënten. Secundaire doelstellingen: 1. Het beoordelen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON52823

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Natriumoxybaat en energiemetabolisme in narcolepsie

Aandoening

- Overige aandoening
- Hypothalamus- en hypofyse-aandoeningen
- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

hypersomnie, narcolepsie

Aandoening

hypersomnieën

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: NarcolepsieNL

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Energiemetabolisme, Narcolepsie, Natriumoxybaat, Vetweefsel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het effect van 4 weken SXB-behandeling op basale en koude-geïnduceerde niveaus van circulerende vrije vetzuren (FFA) bij narcolepsie type 1-patiënten.

Secundaire uitkomstmaten

1. Baseline verschillen tussen narcolepsie type 1-patiënten en gematchte controles in:

- Indirecte markers voor basale en koude-geïnduceerde WAT-lipolyse (gemeten door expressie van genen en (gefosforyleerde) eiwitten die betrokken zijn bij lipolyse en lipidengehalte).
- Serummarkers voor het metabolisme van lipiden (triglyceriden (TG), totaal cholesterol (TC), lipoproteïne-cholesterol met hoge dichtheid (HDL-C), lipoproteïne-cholesterol met lage dichtheid (LDL-C), vrije vetzuren (FFA)).
- Thermoneutrale en koude-geïnduceerde veranderingen in vrije vetzuren (FFA).
- Serummarkers voor glucosemetabolisme (glucose, insuline, cortisol).
- Energieverbruik in rust: gemeten door indirecte calorimetrie.
- Huidtemperatuur (als proxy van BBT-activiteit): gemeten met infraroodthermografie.
- Vet/magere massa: gemeten door lichaamssamenstelling-analysator (InBody720).

- mRNA immuunexpressie: gemeten door microfluidische qPCR-analyses op volbloed.
- Fecale microbiota samenstelling: gemeten door 16S sequencing.

2. Het effect van 4 weken SXB-behandeling bij narcolepsie type 1-patiënten op alle bovengenoemde uitkomsten, met uitzondering van vrije vetzuren (FFA), die al de primaire uitkomstmaat is.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vanaf de jaren dertig van de vorige eeuw is gerapporteerd dat obesitas vaker voorkomt bij patiënten met de slaap-waakaandoening narcolepsie in vergelijking met gezonde controles. Recente observaties tonen gewichtsafname aan bij patiënten met narcolepsie type 1 na gebruik van natriumoxybaat (SXB), de huidige therapie voor de ziekte. In verschillende onderzoeken (1-3) is een gemiddeld verlies van 5,2 kg in drie maanden waargenomen. Dit effect lijkt meer naar voren te komen bij vrouwen dan bij mannen [3]. De beschikbare dierstudies en één studie bij mensen laten een toename van de sympathische activiteit zien na toediening van SXB (4). Dit is in lijn met verhoogde lipolyse na behandeling met SXB bij narcolepsie type 1-patiënten (1). Bovendien suggereren onze recente experimenten bij muizen een rol voor het hermodelleren van wit vetweefsel (WAT) en veranderingen in het microbiom in gewichtsafname bij gebruik van SXB. Tot op heden blijft het onduidelijk wat de onderliggende mechanisme en de betrokken metabolische weefsels zijn die het gewichtsverlies bij narcolepsie type 1-patiënten na het starten van een SXB-behandeling mediëren. Daarom willen we de korte-termijneffecten van SXB-behandeling op metabolische weefsels onderzoeken die een belangrijke bijdrage leveren aan het lipidenmetabolisme, b.v. WAT en bruin vetweefsel (BAT) evenals het microbiom bij patiënten met narcolepsie type 1. Omdat de effecten van SXB op gewichtsafname meer uitgesproken zijn bij vrouwen dan bij mannen, zullen in deze studie alleen vrouwen worden onderzocht.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel:

1. Het beoordelen van het effect van 4 weken SXB-behandeling op basale en

koude-geïnduceerde WAT-lipolyse (op basis van niveaus van circulerende vrije vetzuren) bij narcolepsie type 1-patiënten.

Secundaire doelstellingen:

1. Het beoordelen van de effecten van 4 weken SXB-behandeling op indirecte markers van basale en koude-geïnduceerde WAT-lipolyse (door de expressie van genen en (gefosforyleerde) eiwitten die betrokken zijn bij lipolyse en lipidengehalte) bij narcolepsie type 1-patiënten.
2. Om verschillen in gen- en eiwitexpressie en lipidengehalte in subcutane WAT tussen narcolepsie type 1-patiënten en gematchte controles te beoordelen.
3. Om het effect te beoordelen van een SXB-behandeling van 4 weken op de door koude geïnduceerde lipoproteïnedynamiek in het bloed en de supraclaviculaire huidtemperatuur (als een maatstaf voor de BAT-activiteit) bij narcolepsie type 1-patiënten.
4. Beoordelen van verschillen in door koude geïnduceerde lipoproteïne-dynamiek in bloed en supraclaviculaire huidtemperatuur (als een proxy van BBT-activiteit) tussen narcolepsie type 1-patiënten en gematchte controles.
5. Om de effecten van 4 weken SXB-behandeling op de samenstelling van de fecale microbiota en het energieverbruik in rust te beoordelen bij narcolepsie type 1-patiënten.
6. Beoordelen van verschillen in samenstelling van de fecale microbiota en energieverbruik in rust tussen patiënten met narcolepsie type 1 en gematchte controles.

Onderzoeksofzet

Prospectief observationeel onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

De subcutane WAT-biopsie kan pijn en regelmatig blauwe plekken veroorzaken die binnen enkele dagen verdwijnen. Het gevoel van flauwvallen kan optreden tijdens of kort na de WAT-biopsie en/of bloedafname. Als dat het geval is, wordt de proefpersoon geïnstrueerd om onmiddellijk te gaan liggen. De WAT-biopsie die na 21 dagen is gepland (enkel narcolepsiepatiënten), wordt uitgevoerd aan de andere kant van de buik in vergelijking met dag 1. Het is belangrijk om te vermelden dat de risico's van SXB geen extra risico's zijn voor deze studie, aangezien proefpersonen onafhankelijk van de SXB-behandeling zullen worden gestart deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënten:

1. Narcolepsie type 1 op basis van ICSD-3 criteria.
2. ≥ 18 en < 40 jaar oud.
3. Biologisch vrouwelijk.
4. Kaukasische afkomst.
5. Klinische indicatie voor natriumoxybaat behandeling.
6. BMI ≥ 25 kg/m²

Gezonde controles:

1. Biologisch vrouwelijk.
2. Leeftijd- en BMI-gematcht met de patiënt.

3. Kaukasische afkomst.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten en gematchte controles:

1. Eerder gebruik van natriumoxybaat.
2. Contraindicaties voor behandeling met natriumoxybaat.
3. Slaap-waakstoornissen buiten narcolepsie type 1.
4. Nier-, lever- of endocriene aandoeningen.
5. Gebruik van medicatie waarvan bekend is dat het het glucose- en/of lipidenmetabolisme of bruin vet activiteit beïnvloedt.
6. Deelname aan een intensief afvalsprogramma of intensieve lichaamsbewegingsprogramma's in het jaar voor deelname.
7. Zwangerschap tijdens het onderzoek (in verband met onbetrouwbare metingen van lichaamscompositie te meten met de InBody machine).

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-05-2024
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-12-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-05-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-10-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-11-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

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	NL74154.058.20