

Rol van adrenaline in de inflammatoire reactie in mensen met diabetes type 1 en gezonde deelnemers

Gepubliceerd: 07-09-2023 Laatste bijgewerkt: 30-11-2024

Primaire doel: - Onderzoeken wat het effect is van adrenaline infusie op inflammatoire parameters in mensen met type 1 diabetes en gezonde vrijwilligers
Secundaire doelen: - Om de stijging in inflammatoire eiwitten te onderzoeken als reactie op...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53203

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Adrenaline geïnduceerde inflammatie

Aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
- Diabetescomplicaties
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

Adrenaline geïnduceerde inflammatie, ontsteking in het gehele lichaam veroorzaakt door het stresshormoon adrenaline

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Adrenaline, Diabetes type 1, Hypoglycemie, Inflammatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De hoeveelheid monocyten na 60 minuten van adrenaline infusie in vergelijking met de waarde vooraf aan start van de adrenaline infuus.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten:

- Leukocyten hoeveelheid op de tijdpunten 30 minuten, 60 minuten, dag +1, +3 en een week na start van de infusie van adrenaline
- Leukocyten fenotype met behulp van flow cytometrie (e.g. Granulocyten, NK-cellen, NKT-cellen)
- Ex vivo productie van pro en anti inflammatoire cytokines en chemokines na ex vivo stimulatie van geïsoleerde monocyten, inclusief TNF-alfa, IL-6, IL-10 en IL-beta
- Distributie van pro en anti-inflammatoire monocyten subcategorieën met gebruik van FACS (Fluorescentie geactiveerde cell sortering)
- Pro-inflammatoire eiwitten met behulp van het Olink proteomics AB inflammatie panel met 92 circulerende inflammatoire eiwitten (e.g. EN_rage, FIT3L)
- Inflammatoire plasma eiwitten met behulp van ELISA, (e.g. hoog-sensitief CRP)
- Artherogene parameters met behulp van de ELISA methode, inbegrepen maar niet beperkt tot VCAM-1, ICAM-1, E-Selectin, P-Selectin, PAI-1, Plasma endothelin
- Plasma waarden van hormonen (Cortisol, insuline, glucagon, groei-hormoon,

adrenaline, noradrenaline)

- Glucose variabiliteit gemeten door de geblindeerde continue glucose monitor, inbegrepen maar niet beperkt tot, tijd binnen bereik, hoeveelheid hypoglykemische gevallen, hoeveelheid hyperglykemische gevallen

Andere parameters:

- HbA1c
- Kreatinine
- Bloeddruk en hartslag
- BMI
- Leeftijd
- Geslacht
- Duur van diabetes (jaren)
- Hypoglykemie unawareness middels de Clarke Questionnaire

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mensen met diabetes type 1 hebben een dagelijkse noodzaak voor insuline , ze lopen daarmee dagelijks het risico op hypoglykemie als gevolg van insuline therapie. Ernstige hypoglykemie is geassocieerd met een tweevoudige vergrote kans voor cardiovasculaire complicaties. Hoewel de associatie uitgebreid bevestigd is, geldt dit niet voor de oorzaken van deze associatie. Voorafgaande studies hebben uitgewezen dat hypoglykemie een persisterende en langdurige pro-inflammatoire reactie uitlokt, wat vervolgens kan leiden tot een pro-atherogene staat. Meerdere studies tonen aan dat de tijdens hypoglykemie vrijkomende pro-inflammatoire en adrenaline reactie sterk met elkaar zijn geassocieerd. Of adrenaline de oorzakelijke factor is in de hypoglykemie geïnduceerde inflammatoire reactie en of deze reactie anders is in mensen met diabetes is onbekend. Onze hypothese is dat adrenaline de oorzakelijke factor

is achter de door hypoglykemie veroorzaakte inflammatoire reactie.

Met dit project willen wij de rol van adrenaline verduidelijken, door mensen met type 1 diabetes te includeren en een week na adrenaline infusie op te volgen. Dit stelt ons in staat om te onderzoeken of de door hypoglykemie veroorzaakte inflammatoire reactie te repliceren is door adrenaline infusie. Ter verduidelijking van de inflammatoire reactie door adrenaline an zich zullen wij een uitgebreid panel van inflammatoire eiwitten bepalen, inclusief uitgebreide fenotypering van de vrijkomende leukocyten.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

- Onderzoeken wat het effect is van adrenaline infusie op inflammatoire parameters in mensen met type 1 diabetes en gezonde vrijwilligers

Secundaire doelen:

- Om de stijging in inflammatoire eiwitten te onderzoeken als reactie op toegediende adrenaline
- Om de ex vivo productie van cytokines door geïsoleerde monoccyten na blootstelling aan adrenaline te bestuderen
- Onderzoeken hoe lang de inflammatoire reactie op adrenaline duurt en hoe deze zich vormgeeft op de langere termijn
- Onderzoeken wat de leukocyten (granulocyten, lymphocyten en monoccyten) reactie is tijdens blootstelling aan adrenaline waarden zoals tijdens een hypoglykemie
- Onderzoeken welke fenotype veranderingen de leukocyten ondergaan wanneer blootgesteld aan adrenaline
- Onderzoeken welke artherogene plasma biomarkers (e.g. VCAM-1, E-Selectin) vrijkomen in plasma als reactie op adrenaline
- Onderzoeken wat voor een effect glucose variatie heeft op de inflammatoire reactie gedurende adrenaline infusie

Onderzoeksopzet

Interventie studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers zullen een continue adrenaline infusie krijgen van 0.04 µg/kg/min voor een totale duur van 60 minuten. De infusie zal starten na een 30 minuten rustperiode na het plaatsen van de veneuze canules en het afnemen van bloed voor de uitgangswaarden.

Inschatting van belasting en risico

De deelnemers zullen geen direct baat bevinden van het meedoen aan de studie.

De voornaamste studielast stamt vanuit de infusie van adrenaline, deze kan symptomen veroorzaken (palpitaties, zweten, verhoogde bloeddruk, gevoel van onrust). Voorgaande studies met hogere adrenaline doseringen dan hier hebben laten zien dat deze symptomen vaak mild zijn, al ze überhaupt al aanwezig zijn en snel afnemen na het staken van de adrenaline. Het gebruik van veneuze katheters kan leiden tot hematomen of flebitis. Dit zijn aandoeningen welke spontaan overgaan zonder aanvullende behandeling zonder permanent letsel. Ten slotte zijn de frequente ziekenhuisbezoeken (5x voor de gezonden en 6x voor de mensen met diabetes in verband met het aanmeten van een glucose monitor) een studielast in verband met de tijd welke deelnemers hier aan kwijt zijn.

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
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Mogelijkheid om informed consent te geven Body-Mass Index: 19-30 kg/m² Leeftijd boven de 16 jaar, onder de 75 jaar Bloeddruk: <140/90 Niet-rokend Elektrocardiogram zonder ernstige aritmie (Premature ventriculaire complexen en premature atriale complexen)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Elke vorm van een cardiovasculaire ziekte in de afgelopen 5 jaar (e.g. myocardinfarct, beroerte, hartfalen, symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden). Zwangerschap of borstvoeding of onwil om anticonceptie te gebruiken. Epilepsie. Momenteel onder behandeling met alfa of beta blockers (e.g. doxazosine, propranolol) Voorgeschiedenis met paniekstoornissen Voorgeschiedenis met hartgeleidingsstoornissen Gebruik van immuunsysteem modifierende medicatie of antibiotica Gebruik van tricyclische antidepressiva of MAO-remmers Gebruik van statines (e.g. stop met statine gebruik > 2 weken vooraf aan bloedafname) Actieve infectie doorgemaakt met systemische symptomen in de afgelopen 2 weken Vaccinatie ondergaan in de afgelopen 2 weken Proliferatieve retinopathie Nefropathie met een geschatte glomerulaire filtratie snelheid (gemeten door MDRD) van <60ml/min/1.73m² Overduidelijke aangetaste reactie op hypoglykemie, vastgesteld door de Clarke vragenlijstscore van 4 of hoger

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 23-11-2023
Aantal proefpersonen: 30
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-09-2023
Soort: Eerste indiening
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
CCMO	NL84355.091.23