

MAASFLEX: een dubbelblinde, gerandomiseerde, fase IV, mechanistische, placebo-gecontroleerde, cross-over studie in een enkel centrum, om het effect te onderzoeken van 2 weken dapagliflozine behandeling op de nachtelijke substraat oxidatie, glucosemetabolisme en de mitochondriële functie in de skeletspier bij personen met een verstoorde suiker huishouding.

Gepubliceerd: 19-12-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het primaire doel is om de effecten van dapagliflozine op nachtelijke substraat oxidatie te onderzoeken bij mensen met overgewicht of obesitas zonder diabetes maar met een gestoorde glucosehomeostase.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55824

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MAASFLEX

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

Verstoorde Glucose Huishouding; prediabetes

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Astra Zeneca, Astrazeneca AB

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dapagliflozin, Glucosemetabolisme, Nachtelijke substraat oxidatie, Verstoorde glucose huishouding

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Onderzoeken of Dapagliflozine de nachtelijke substraat oxidatie verbetert, gemeten aan de hand van het respiratoire quotiënt (VCO_2 / VO_2), tussen placebo en actieve behandeling na een 2 weken lange dubbele blinde behandeling. De nachtelijke substraat oxidatie zal tijdens de slaaperiode worden bepaald.

Secundaire uitkomstmaten

Deze studie heeft het volgende secundaire doelen:

Onderzoeken of Dapagliflozine het hepatische glycogeengehalte in de ochtend en avond kan veranderen in vergelijking met placebo na 2 weken dubbelblinde behandeling.

Onderzoeken of Dapagliflozine de spier mitochondriale functie verandert in

vergelijking met placebo na 2 weken dubbelblinde behandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Metabolische gezondheid wordt gekenmerkt door een goede metabole flexibiliteit: het vermogen om over te schakelen van vetoxidatie in de 'nachtelijke gevaste'-toestand naar glucose-oxidatie in de postprandiale toestand wanneer de insulineniveaus hoog zijn. Patiënt met Type 2 Diabetes Mellitus (T2D), maar ook personen met zogenaamde pre-diabetes - gezond, maar hebben een verstoorde glucosehomeostase - hebben een verminderde metabole flexibiliteit. Inclusief hogere percentages glucose-oxidatie in nuchtere toestand en verminderde door insuline geïnduceerde glucose-oxidatiesnelheden. Een continue toestand van 'overvoeding', hetzij vanwege hoge voedselinname en / of overmatige substraatopslag en -omzet - inclusief substraatopslag in perifere weefsels zoals spieren en lever - zal bijdragen aan dit gebrek aan substraatomschakeling gedurende de dag. Een van de beste strategieën om T2D te voorkomen en / of te behandelen, is oefening en caloriebeperkingen: beide interventies resulteren in een tijdelijk energietekort, zelfs wanneer de 24-uurs energiebalans mogelijk niet wordt beïnvloed door compenserende voedselinname. De gunstige gezondheidseffecten van calorierestrictie en lichaamsbeweging lijken niet afhankelijk te zijn van gewichtsverlies.

Remming van de natrium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) door een farmacologische interventie resulteert in overmatige glucose-afvoer via de urine. Het is aangetoond dat SGLT2-remmers gunstige effecten hebben op de glucosehomeostase en de metabole gezondheid in het algemeen bij T2D-patiënten. We suggereren hier dat de glucosurie als gevolg van SGLT2-remming resulteert in een energietekort dat op lichaamsbeweging lijkende verbeteringen in de metabole gezondheid kan veroorzaken. Meer specifiek wij verwachten dat vooral glucose-uitval in de urine gedurende de nacht zal resulteren in een groter energietekort gedurende deze periode, wat resulteert in een meer uitgesproken gevaste toestand. We denken dat dit kan leiden tot een meer uitgesproken afname van insuline en toename van glucagon tijdens de nacht en een uitgesproken omslag naar vetzuuroxidatie. Dit herstel van een normaal dag-nachtpatroon in substraatmetabolisme zal ook energie- en substraatmetabolisme in perifere weefsels teweegbrengen, resulterend in grotere intracellulaire glycogeenpleetie, leidend tot verbeteringen in mitochondriale functie en herstel van metabole flexibiliteit.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is om de effecten van dapagliflozine op nachtelijke substraat

oxidatie te onderzoeken bij mensen met overgewicht of obesitas zonder diabetes maar met een gestoorde glucosehomeostase.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek is een dubbel geblindeerde, gerandomiseerde, fase IV, mechanistische, placebo-gecontroleerde, cross-over studie in een enkel centrum.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deze studie heeft een cross-over design met twee perioden: Periode 1: deelnemers ontvangen ofwel 10 mg dapagliflozine ofwel de overeenkomende placebo gedurende maximaal 14 dagen op basis van de randomisatiereeks. Periode 2: Deelnemers die 10 mg dapagliflozine in de eerste behandelingsperiode kregen, zullen de overeenkomende placebo in de tweede behandelingsperiode krijgen en patiënten die de placebo in de eerste behandelingsperiode ontvingen, zullen in de tweede behandelingsperiode 10 mg dapagliflozine ontvangen, voor een maximum van 14 dagen.

Inschatting van belasting en risico

Het gebruik van Dapagliflozine kan bijwerkingen hebben, die worden beschreven in de IB.

De proefpersoon heeft 5 bezoeken op de universiteit, die in totaal ongeveer 103 uur in beslag nemen. De lasten en risico's van de uitgevoerde tests worden hieronder beschreven.

Spierbiopt (4 keer): de patiënten kunnen een doffe pijn voelen tijdens de afname van het biot, ondanks verdoving. Daarnaast houden ze een klein litteken over van waar het biot is afgenomen. Ze mogen ook geen zware inspanningen doen of hetverband weghalen 24 uur na het biot. In ernstige gevallen kan het nodig zijn om paracetamol te slikken bij pijn.

DEXA (1 keer): blootstelling aan een zeer lage stralingsdosis ($<0,01$ mSv)

MRS (MRI) (4 keer): de proefpersoon gaat 4 maal de MRI-scanner in, waarbij 4 MRS-scans worden gemaakt. Er is een kans dat MRI / MRS een onverwachte medische vondst wordt gedaan, waarvan de proefpersoon en de behandelende arts op de hoogte worden gebracht.

Venapunction (2 keer): deze procedure kan tijdelijke pijn en een blauwe plek veroorzaken. In uitzonderlijke gevallen kan zenuwbeschadiging optreden.

Overnachting in de respiratiekamer (2 keer): de patiënten blijven 36 uur per bezoek in de respiratiekamer, waar ze toegang hebben tot een toilet, bed, computer en televisie.

Er zijn geen directe voordelen voor de proefpersoon. De proefpersonen zullen een vergoeding ontvangen voor deelname aan het onderzoek. De proefpersonen ontvangen 853 euro voor het voltooien van alle onderzoektests en de uitgaven

voor reiskosten en parkeerkosten worden vergoed.

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)

1. Overhandiging van getekend and voorzien van datum informed consent voorafgaand aan studie specifieke handelingen.
2. Mannen zijn tussen de * 40 en * 75 jaar oud en vrouwen zijn post-menopauzaal (gedefinieerd als ten minste 1 jaar na de be*indiging van de menstruatie) en

tussen de * 50 en * 75 jaar oud.

3. Body mass index (BMI) * 27 en * 38 kg/m².

4. Sedentaire levensstijl (niet meer dan 2 uur intensieve training per week).

5. Stabiele voedingsgewoonten.

6. Verstoorde glucosehomeostase op basis van een of een combinatie van de volgende criteria:

-- Verminderde glucosetolerantie: plasmaglucosewaarden * 7,8 mmol/l en * 11,1 mmol/l 120 minuten na de consumptie van de glucosedrank tijdens de 2 uur, 3-punts OGTT.

-- Verstoorde nuchtere glucose: nuchtere plasmaglucose * 6,1 mmol/l en * 6,9 mmol/l.

-- Insulineresistentie: glucoseklaring van * 360 ml/kg/min, berekend volgens het model voor orale glucose-insulinesensibilisatie 120 (OGIS120) op basis van de 2-uur, 3-punts-OGTT.

-- HbA1c * 5.7% en * 6.4%.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Klinische diagnose van Type 1 of 2 Diabetes Mellitus.

2. Actieve cardiovasculaire aandoeningen

3. Gewichtstoename of -verlies > 5 kg in de laatste 3 maanden, dieet voor gewichtsverlies (hypocalorisch dieet) of gebruik van middelen voor gewichtsverlies.

4. Regelmatig roken en ander regelmatig nicotinegebruik.

5. Bloedarmoede.

6. Ongecontroleerde hypertensie.

7. Klinisch relevante out of range serum waarden van alanine aminotransferase (ALT), aspartaat aminotransferase (AST) of alkalische fosfatase (ALP) volgens oordeel van de onderzoeker.

8. Onstabiele of snel vorderende nierziekte of een geschatte Glomerular Filtration Rate (eGFR) <60 mL/min (Cockcroft-Gault formule)

9. Het gebruik van een antistollingstherapie

10. Gebruik van medicatie zoals orale glucocorticoïden, anti-oestrogenen of andere medicatie waarvan bekend is dat ze de insulinegevoeligheid aanzienlijk beïnvloeden.

11. Gebruik van lisdiuretica.

12. Inname van voedingssupplementen met uitzondering van multivitamines en mineralen.

13. Alcoholgebruik van > 14 drankjes per week voor vrouwen en > 21 drankjes per week voor mannen.

14. Bekende overgevoeligheid voor dapagliflozine of voor één van de hulpstoffen van het product.

15. Alleen voor vrouwen - momenteel zwanger (bevestigd met positieve zwangerschapstest) of borstvoeding.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-09-2019
Aantal proefpersonen:	57
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Forxiga
Generieke naam:	Dapagliflozine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-03-2019
Soort: Eerste indiening
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
EudraCT	EUCTR2018-003283-31-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03721874
CCMO	NL67170.068.18