

Het effect van pyridoxamine suppletie op de microvasculaire functie in type 2 diabetes: een dubbel-blinde gerandomiseerde placebo-gecontroleerde cross-over studie

Gepubliceerd: 07-03-2024 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Primaire doelstelling: bestuderen of pyridoxaminesuppletie bij type 2-diabetes de microvasculaire functie in het oog, de nieren en de huid verbetert en markers van endotheeldisfunctie en glycatie vermindert. Secundair doel: onderzoeken of...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Diabetescomplicaties
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56635

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PYRAMID trial

Aandoening

- Diabetescomplicaties
- Vaatlletsels

Synoniemen aandoening

Diabetes mellitus type 2, suikerziekte, vaatschade

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Diabetes Fonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Advanced glycation end products, Microvasculaire functie, Pyridoxamine, Type 2 diabetes

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de diameter van de centrale retinale arteriole, gemeten met retinale funduscopie.

Secundaire uitkomstmaten

Sensitiviteitsanalyses van de primaire onderzoeksparameter zijn:

- 1) Microvasculaire functie gemeten in de ogen met retinale funduscopie, adaptive optics funduscopie, optical coherence tomography angiografie (OCT-A) en dynamische vaatanalyse
- 2) Microvasculaire functie gemeten in de huid met laser Doppler flowmetrie.
- 3) Microvasculaire functie gemeten als plasma markers van endotheel disfunctie en glycatie.
- 4) Microvasculaire functie gemeten in de nieren middels urine albumine en geschatte glomerulaire filtratie snelheid.

Andere onderzoeksparameters

Andere onderzoeksparameters zijn:

- leeftijd,
- geslacht,

- alcoholgebruik,
- lipidenprofiel,
- immunologisch profiel,
- nuchtere glucose op de basislijn,
- HbA1c,
- Glucosemetabolisme en beta cell functie,
- AGE-metingen in huid en bloedplasma,
- concentratie van MGO,
- glyoxal en 3-deoxyglucose in bloedplasma,
- adipokine- en ontstekingsmarkerniveaus in bloedplasma,
- markers van dicarbonylstress en oxidatieve stress in urine,
- vetgehalte in de lever,
- bloeddruk,
- hartslag/ECG,
- antropometrische metingen,
- medische geschiedenis,
- medicijngebruik en
- mogelijke (ernstige) bijwerkingen.
- Om de therapietrouw te controleren zullen de vitamines pyridoxamine, pyridoxal, pyridoxine en hun gefosforyleerde derivaten in plasma gemeten worden met UPLC-MS/MS.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mensen met diabetes hebben een verhoogd risico op een slechte werking van de kleine bloedvaten, bijvoorbeeld in het oog en de nieren, wat kan leiden tot blindheid en nierfalen. Dit zijn ernstige complicaties, maar tot op heden zijn er geen mogelijkheden om specifiek de functie van de kleine bloedvaten te verbeteren.

Maar waarom hebben diabetici zo'n verhoogd risico op disfunctie van de kleine bloedvaten? We hebben aangetoond dat een hoge glucoseconcentratie in het bloed een belangrijke rol speelt bij het disfunctioneren van met name de kleine bloedvaten. Een mogelijke verklaring voor dit disfunctioneren is een verhoogde productie van methylglyoxaal, dat ontstaat bij de afbraak van glucose.

Methylglyoxaal is een klein maar zeer reactief molecuul dat verschillende organen en weefsels kan beschadigen. In verschillende onderzoeken ontdekten we dat methylglyoxal verhoogd is bij type 1 en type 2 diabetes en dat methylglyoxal geassocieerd is met disfunctie van de kleinere bloedvaten. In ons eerdere onderzoek met kleine proefdieren hebben we aangetoond dat methylglyoxal direct schade aan de kleine bloedvaten veroorzaakt. Vanwege deze mogelijk schadelijke effecten van methylglyoxal hebben we geprobeerd methylglyoxal te verminderen. Bij kleine proefdieren hebben we ontdekt dat de vitamine B6 isovorm pyridoxamine de vorming en ophoping van methylglyoxal remt en de vaatfunctie verbetert. In een klinisch onderzoek bij mensen met overgewicht ontdekten we dat suppletie van pyridoxamine veilig is en dat het methylglyoxaalgehalte kan worden verlaagd, en we vonden aanwijzingen voor een verbetering van de vasculaire functie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: bestuderen of pyridoxaminesuppletie bij type 2-diabetes de microvasculaire functie in het oog, de nieren en de huid verbetert en markers van endotheeldisfunctie en glycatie vermindert.

Secundair doel: onderzoeken of pyridoxaminesuppletie bij type 2-diabetes het glucosemetabolisme en beta cel functie, de concentraties van methylglyoxaal, glyoxaal end 3-deoxyglucose in bloedplasma, de concentraties van AGE (advanced glycation endproducts) in bloedplasma en huid, adipokines en ontstekingsmarkers in plasma, dicarbonyl stress en oxidatieve stress in urine, levervet, bloeddruk incl. hartslag/ECG, en lichaamsmaten verbetert.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde studie. De studie bestaat uit twee interventieperiodes van ieder 8 weken met een uitwasperiode van 4 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Pyridoxamine, een vitamine B6 variant (Supersmart, Luxemburg). Placebo, capsule identiek aan pyridoxamine maar zonder de werkzame stof (d.w.z. pyridoxamine) (Supersmart, Luxemburg). De dagelijkse dosering (300 mg) pyridoxamine of placebo wordt gegeven als drie capsules van elk 100 mg per dag, en deze worden kort voor of tijdens de maaltijd ingenomen.

Inschatting van belasting en risico

Voordeel: het potentiële voordeel van deelname aan dit onderzoek is direct gerelateerd aan de (mogelijke) gunstige effecten van pyridoxamine. Pyridoxamine kan de vorming van geavanceerde glycatie-eindproducten (AGE's) effectief remmen. Met betrekking tot de negatieve effecten van AGE-accumulatie in het lichaam, zoals vaatschade, kan dit tegenwerkende effect van pyridoxamine op zichzelf als gunstig worden beschouwd. Gezien de aanzienlijke last van diabetesgerelateerde vaatschade en het gebrek aan effectieve behandelingsopties, is het van belang om nieuwe potentiële medicijnen te onderzoeken om deze ziekten aan te pakken.

De interventie, pyridoxamine, is al eerder gebruikt in klinische onderzoeken. Met een dosis van 300 mg pyridoxamine per dag verschilde het aantal bijwerkingen niet van een placebo-interventie.

Hoewel het aantal tests dat op bezoekdagen (4) wordt uitgevoerd aanzienlijk is, wordt de belasting in verband met deelname aan dit onderzoek aanvaardbaar geacht vanwege het niet-invasieve karakter van de tests. Alleen het verkrijgen van een infuus is invasief en heeft een klein risico op hematoom, infectie of collaps. Deze handeling wordt uitgevoerd door ervaren personeel. Het gebruik van mydriatische oogdruppels brengt een klein risico (<0,1%) op ongewenste voorvallen met zich mee. Dit risico wordt geminimaliseerd door informatie in te winnen over de medische voorgeschiedenis en door de intraoculaire druk te meten. Dit protocol wordt uitgebreid toegepast in de Maastricht Studie.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229ER
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229ER
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 jaar,
- Diagnose type 2 diabetes,
- Generaliseerde microvasculaire disfunctie, d.w.z.
 - o eGFR 30-60 ml/min/1,73m², en/of
 - o microalbuminurie albumine/kreatinine ratio 3-30 mg/mmol, en/of
 - o Retinopathie (niet proliferatief), en/of
 - o Neuropathie (enige).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële proefpersoon die voldoet aan een van de volgende criteria wordt uitgesloten van deelname aan dit onderzoek:

- Ongecontroleerde diabetes (d.w.z. hypoglykemie >2 keer/week en/of instabiel HbA_{1c} $>9\%$),
- Intraoculaire druk ≥ 30 mmHg,
- voorgeschiedenis van glaucoom,

- Diagnose van proliferatieve diabetische retinopathie,
- Diagnose van diabetisch macula-oedeem,
- Albumine-creatinineratio >30 mg/mmol,
- eGFR <30 ml/min/1,73m²,
- Diagnose van epilepsie,
- Actieve hart- en vaatziekten (bijv. beroerte, coronaire hartziekte, congestief hartfalen, hartshunts, voorgeschiedenis van hartchirurgie, pulmonale hypertensie, hartritmestoornissen, familiegeschiedenis van ventriculaire ritmestoornissen of plotselinge hartdood),
- Alcoholgebruik >4 U/dag,
- Drugsmisbruik,
- gebruik van systemische glucocorticosteroiden,
- Hogere bloeddruk (> 179 mmHg SBP en/of > 109 mmHg DBP),
- Diagnose van ontstekingsziekte,
- Gebruik van een onderzoeksproduct in de afgelopen maand,
- Instabiel lichaamsgewicht (geen drastische veranderingen in levensstijl voor of tijdens de interventie toegestaan, dit betekent geen gewichtstoename of -verlies >3 kg in de afgelopen twee maanden),
- Zwangerschap of borstvoeding,
- verandering in het gebruik van orale anticonceptiemiddelen of een spiraaltje (12 weken voor of tijdens de interventie),
- het niet willen opgeven als bloeddonor (of bloed hebben gedoneerd) vanaf 8 weken voor het begin van het onderzoek tot het einde van het onderzoek,
- Onvoldoende kennis van de Nederlandse taal,
- Onvermogen om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 17-05-2024
Aantal proefpersonen: 40
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-03-2024
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-01-2025
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	NL85203.068.23