

De rol van het adrenerge systeem in hypoglykemie geïnduceerde inflammatoire reactie in mensen met type-1 diabetes en mensen zonder type-1 diabetes-RAID-II

Gepubliceerd: 09-10-2024 Laatste bijgewerkt: 22-12-2024

Het onderzoeken van het effect van adrenerge inhibitie op de hypoglykemie geïnduceerde inflammatoire reactie (e.g. leukocyten, leukocyte fenotype, cytokines, inflammatoire eiwitten) door het uitvoeren van een hyperinsulinemische hypoglykemische...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON57053

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RAID-II

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

ontsteking, Suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Adrenerg, Blokkade, Diabetes, Inflammatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het doel van de huidige studie is om te onderzoeken van het effect is van adrenerge inhibitie op de hypoglykemie geïnduceerde inflammatoire reactie (e.g. leukocyten fenotype, cytokines, inflammatoire eiwitten) door het uitvoeren van een hyperinsulinemische hypoglykemische glucose clamp samen met een infusie van alpha en beta receptor antagonisten.

Secundaire uitkomstmaten

- Het onderzoeken van de verandering in inflammatoire en anti-inflammatoire eiwitten (e.g. hs-crp, Olink proteomics AB inflammatie panel maar niet gelimiteerd tot FGF-21, SLAMF-1)
- Het onderzoeken van ex vivo productie van cytokines door geïsoleerde monocyten na blootstelling aan hypoglykemie en gelijktijdige adrenerge blokkade
- Het onderzoeken van de duur van de inflammatoire reactie op de hypoglykemie en gelijktijdige adrenerge blokkade
- Het onderzoeken van de leukocyten fenotype veranderingen na blootstelling aan hypoglykemie en gelijktijdige adrenerge blokkade
- Het onderzoeken van het effect van glucometrische parameters zoals het aantal hypoglykemieën of time below range op de inflammatoire reactie gedurende en na

hypoglykemie en gelijktijdige adrenerge blokkade

- Het onderzoeken van het effect van hypoglykemie en gelijktijdige adrenerge blokkade op artherogene plasma biomarkers
- Het onderzoeken van het effect van hypoglykemie en gelijktijdige adrenerge blokkade op adrenerge receptoren aanwezig op de bestudeerde leukocyten
- Het onderzoeken van het effect van hypoglykemie en gelijktijdige adrenerge blokkade op leukocyt transcriptie factors (e.g. Egr-1)
- Markers van metabole reacties (e.g. glycerol, onverzadigde vetten, metabolomics profilering)
- Leukocyt transcriptie factoren (e.g. Egr-1)
- Dichtheid en aanwezigheid van adrenerge receptoren op leukocyten
- Adrenerge symptomen gemeten middels de gevalideerde Edinburgh Hypoglycaemia Score
- Hypoglycaemia awareness using the modified Clarke score

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het is aangetoond dat hypoglykemie een aanhoudende inflammatoire reactie veroorzaakt, wat een pro-artherogene staat kan stimuleren en de associatie tussen hypoglykemie en cardiovasculaire events kan verklaren. Deze pro-inflammatoire reactie is verbonden met de adrenaline reactie op hypoglykemie. Adrenerge blokkade met alpha en beta adrenerge receptor antagonisten (ARA) kunnen de leukocyt reactie afdempen na hypoglykemie en adrenaline infusie. Tot welke mate en of een gecombineerde blokkade de hypoglykemie geïnduceerde pro-inflammatoire reactie kan remmen is onbekend.

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van het effect van adrenerge inhibitie op de hypoglykemie

geïnduceerde inflammatoire reactie (e.g. leukocyten, leukocyte fenotype, cytokines, inflammatoire eiwitten) door het uitvoeren van een hyperinsulinemische hypoglykemische glucose clamp samen met een infusie van alpha en beta adrenerge receptor antagonist. Secundaire doelen bestaat uit het effect van de adrenerge blokkade gedurende hypoglykemie op arterogene parameters en glucometrics.

Onderzoeksopzet

Een interventie studie met een cross-over design

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle deelnemers zullen een hyperinsulinemische hypoglykemische glucose clamp ondergaan (dieptepunt 2.8 mmol/L). Gedurende de clamp zullen deelnemers gerandomiseerd worden om of een infusie van fysiologisch zout te krijgen of een infusie met fentolamine en propranolol. Dit zal gebeuren middels een cross-over design. De deelnemers zullen beiden het fysiologisch zout en de adrenerge blokkade krijgen. 3 dagen vooraf aan beide onderzoeksdagen krijgen de deelnemers met type 1 diabetes een continue glucose monitor naast hun eigen glucose monitor. Dit voor een totaal van 10 dagen vooraf aan beide onderzoeksdagen.

Inschatting van belasting en risico

De deelnemers zullen geen direct baat bevinden van het meedoen aan de studie. De voornaamste studielast stamt vanuit de inductie van de hypoglykemie, samen met de infusie van de adrenerge blokkade en de frequente ziekenhuis bezoeken (in totaal 11 keer voor de mensen met diabetes en 9 bezoeken voor de mensen zonder diabetes). De hypoglykemische clamp kan bijpassende symptomen veroorzaken (e.g. zweten, gevoel van honger, palpitations), hoewel deze vaak mild zijn en niet schadelijk na het opheffen van de hypoglykemie.

Er is een mogelijkheid dat de combinatie van fentolamine en propranolol hypotensie, orthostatische hypotensie en bradycardie kan veroorzaken. De combinatie van deze twee middelen is in een tweetal studies in een identieke opzet veilig bewezen. Daarnaast zullen de deelnemers in liggende positie zijn wat de kans op orthostase minimaliseert. Daarbij wordt de hartslag en bloeddruk elke 15 minuten gemeten. Daarnaast zorgt de intraveneuze administratie ervoor dat de halfwaardetijd kort is.

Verder kan het inbrengen van veneuze katheters leiden tot hematomen of flebitis. Maar deze zijn self-limiting en leiden in onze handen niet tot permanente schade.

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

Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Algemene inclusie criteria:

- Mogelijkheid om informed consent te geven
- Body-Mass Index: 18.5-35 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)

Diabetes specifieke criteria:

- Insuline behandeling met een basaal-bolus schema (injecties of insuline pomp)
- Duur van diabetes > 1 jaar
- HbA1c < 100mmol/L

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.
- Actieve Epilepsie (met noodzaak voor behandeling)
- Allergie voor sulfiet
- Actief astma met actief gebruik van β 2-bronchodilatoren of obstructieve long ziekte
- Momenteel onder behandeling met alfa of beta blockers (e.g. doxazosine, propranolol)
- Voorgeschiedenis met klinisch relevante hartgeleidingsstoornissen
- Gebruik van immuunsysteem modifierende medicatie of antibiotica
- Gebruik van anti depressiva (Inclusief tricyclische antidepressiva, serotonine heropname remmers of MAO-remmers)
- Gebruik van antipsychotica
- Gebruik van statines (e.g. stop met statine onmogelijk > 2 weken vooraf aan bloedafname)
- Proliferatieve retinopathie
- Nefropathie met een geschatte glomerulaire filtratie snelheid (gemeten door CKD-EPI) van <60ml/min/1.73m²

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-09-2024
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2024
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	NL86961.091.24