

Respons van de cellen in de eilandjes van Langerhans op meerdere stimuli in lang bestaande diabetes mellitus type 1.

Gepubliceerd: 30-09-2016 Laatst bijgewerkt: 17-04-2024

Primaire doelen:- Het bepalen van de residuele *-celfunctie door middel van het meten van de response op verschillende stimuli in patiënten met langdurige type 1 diabetes. Secundaire doelen:- Het bepalen van de residuele *-celfunctie door middel van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46034

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Respons van eilandcellen in lang bestaande diabetes mellitus type

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

Diabetes mellitus type 1, suikerziekte type 1

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: afdeling researchbudget uit verschillend onderzoeksfondsen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: β -cellen, Diabetes mellitus type 1

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De delta maximum C-peptideconcentratie na het geven van een stimulus met het betrouwbaarheidsinterval

Secundaire uitkomstmaten

De delta maximum concentratie van de de andere biomarkers na het geven van een stimulus met het betrouwbaarheidsinterval

De ratio van de C-peptideconcentratie na een bepaalde stimulus op de clampdag en de C-peptideconcentratie op de maaltijdtestdag.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Diabetes mellitus type 1 (T1D) is een auto-immuunaandoening waarbij de β -cellen in de pancreas worden vernietigd en daarbij geen endogeen insuline meer wordt geproduceerd. Daarnaast is in de periode rond de diagnose duidelijk sprake van β -celafunctie met onder andere gestoorde proinsuline omzetting.

Er is steeds meer bewijs dat een klein deel van de β -cellen aanwezig blijft in een groot deel van de patiënten met langdurige type 1 diabetes mellitus. In patiënten die al 4-67 jaar de diagnose T1D hadden, werd in 88% postmortem nog β -cellen gevonden en in een andere groep patiënten met een mediane ziekteduur van 30 jaar werd er met een ultrasensitieve assay nog in 73% endogene insulineproductie (in de vorm van c-peptide) gedetecteerd. Andere studies hebben aangetoond dat deze residuele insulineproductie geassocieerd is met een lager risico op diabetische complicaties en hypoglykemiën.

Er is weinig bekend over de capaciteit van deze overgebleven β -cellen om insuline af te geven op verscheidende stimulantia en de efficiëntie waarmee ze dit doen in de vorm van proinsuline conversie. Bovendien zou cumulatieve β -celstimulatie een marker voor β -celmassa kunnen zijn, hetgeen nu alleen nog postmortem kan worden bepaald. Kortom zou het ontrafelen van de β -celfunctie door middel van het meten van de response op verschillende stimulantia kunnen

leiden tot beter pathofysiologisch begrip van de ziekte en daarbij tot nieuwe inzichten voor mogelijke therapie.

Naast de α -cel dysfunctie wordt ook hyperglucagonemie na maaltijden en een te kort aan glucagon bij hypoglykemiën bij patiënten met T1D gezien. Gezien weinig bekend is over de α -cel response op verschillende stimuli en de precieze rol van deze cellen in de pathofysiologie van type 1 diabetes, zal ook de glucagon concentratie worden bepaald.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

- Het bepalen van de residuele α -cel functie door middel van het meten van de response op verschillende stimuli in patiënten met langdurige type 1 diabetes.

Secundaire doelen:

- Het bepalen van de residuele α -cel functie door middel van het meten van de respons op verschillende stimuli in patiënten met langdurige type 1 diabetes.
- Het bepalen hoe de response op de verschillende stimuli zich verhouden tot de response gevonden bij de meer gebruikte mixed meal tolerance test (MMTT)

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, single-center, niet-therapeutische interventiestudie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De deelnemers bezoeken onze onderzoeksafdeling tweemaal. Bij het eerste bezoek krijgen de patiënten een gestandaardiseerd maaltijd waarna de α -cel en β -cel response wordt gemeten. Vervolgens wordt een argininebolus toegediend. De tweede keer zullen zij geclamped worden op 5 mmol/L glucose, waarna een argininebolus ontvangen. Daarna volgt een clamp op 14 mmol/L glucose, waarna voor een tweede maal arginine wordt gegeven. Tussentijdse wordt een GLP-1 infuus gestart, waarna voor de derde maal een arginine bolus wordt toegediend. Gedurende deze gehele interventie wordt meermalen bloed afgenomen voor de bepaling van de α -cel en β -cel response.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

De deelnemers worden verzocht twee keer op studiebezoek te komen na een nacht vast en tijdens deze bezoeken moeten zij per bezoek 2-5 uur blijven liggen. Twee venflons zullen worden geplaatst waarbij in totaal 150ml bloed wordt afgenomen. Arginine werd in eerder studies goed verdragen met wat flushing als wat paresthesie van de mond als meestgenoemde bijwerking; sommige patiënten rapporteerde lichte misselijkheid. De meeste gerapporteerde bijwerking van GLP-1 is gastro-intestinale discomfort, echter dit is zeldzaam bij de door ons

gebruikte dosis intraveneus. Sommige deelnemer aan een vorige studie hadden milde hypoglykemische symptomen na het stoppen van de GLP-1 infusie, echter werd dit voorkomen door het 15 minuten doorinfunderen van glucose.

Risico's:

Een anafylactische shock na arginine infusie is slechts eenmaal beschreven. GLP-1 wordt goed verdragen gezien dit een fysiologisch peptide betreft.

Voordelen:

Meer inzicht in de pathofysiologie van type 1 diabetes, mogelijke nieuwe inzichten betreft toekomstige behandelingsstrategieën en een mogelijke marker voor in vivo β -celmassa.

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

4 - Respons van de cellen in de eilandjes van Langerhans op meerdere stimuli in lang ... 15-06-2025

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Diagnose diabetes volgens de ADA criteria
Ten minste 5 jaar geleden de eerste insulineinjectie gehad
Klinisch beloop consistent met diabetes mellitus type 1

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Ooit een allergische reactie gehad tegen arginine of GLP-1 (agonisten)
Gebruik van *-cel stimulantia (bijv. sulphonylureas), GLP-1 agonisten, dipeptidyl peptidase IV remmers en insuline sensitizers (bijvoorbeeld metformine, thiazolidinediones) in de drie maanden voor inclusie
Gebruik van medicatie waarvan bekend is dat ze insulineresistentie kunnen induceren in de drie maanden voor inclusie
Cardiovasculaire (cerebrale, coronaire of perifere artiele ziekten), nierziekten (eGFR <60 ml/min/1.73m in the last year), leverziekten of ziekten van het centrale zenuwstelsel

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 08-08-2017

Aantal proefpersonen: 16

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	NL55988.058.16