

Interventie studie naar het effect van vitamine K2 (Menaquinone 7) op de vasculaire stijfheid bij personen met een lage vitamine K status

Gepubliceerd: 23-06-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

De belangrijkste doelstelling van deze nieuwe studie is het verbeteren van de vaatwand elasticiteit door vitamine K2 (Menaquinone-7: MK-7) supplementatie bij personen met een lage vitamine K status. De doelstelling van de follow-up studie is het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47354

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Vitamin K2 en vasculaire stijfheid

Aandoening

- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

vaatstijfheid, vitamine K tekort

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: NattoPharma,R&D group VitaK

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Menaquinone-7, vasculaire stijfheid, vitamine K status, vitamine K2

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariable is het effect van MK-7 supplementatie op de vaatwand karakteristieken: met name de veranderingen van de klinische eindpunten (bloedstromingssnelheid, elasticiteit en de intima-media dikte van de carotis) na 1 jaar MK-7 behandeling t.o.v. de placebo behandeling.

Voor de follow-up studie is de primaire onderzoeksvariabele de correlatie tussen drie verschillende non-invasieve meettechnieken mbt vaat elasticiteit bij gezonde personen.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire onderzoeksvariabele is de verandering van de biochemische parameter dp-ucMGP in de circulatie na 1 jaar MK-7 ten opzichte van placebo.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hart- en vaatziekten vormt nog steeds de voornaamste doodsoorzaak in Nederland. Uit diverse studies is gebleken dat een hoge inname van vitamine K in staat is het risico op het ontstaan van hart- en vaatziekten terug te dringen. Zowel een vitamine K-rijke voeding als voedingssupplementen dragen bij aan een optimale vitamine K-status in het lichaam. De aanbevolen dagelijkse inname van vitamine K betreft op dit moment 90-120 µg per dag. Hierbij is echter geen rekening gehouden met de vitamine K behoefte van onder andere de vaatwand. Deze behoefte weerspiegelt zich in de aanwezigheid van een vitamine K-afhankelijk eiwit (Matrix Gla-eiwit, MGP), dat door de vaatwand gemaakt wordt en dat een remmend effect heeft op verkalking van vaatwand. De inactieve vorm van dit eiwit is in

het bloed te meten. Bij een goede vitamine K-status is er weinig van deze inactieve vorm in het bloed aanwezig en bij een slechte vitamine K status zit er veel van dit eiwit in het bloed. Recent onderzoeken hebben aangetoond dat er een verband is tussen de hoeveelheid van dit inactieve eiwit (vitamine K-status) en de elasticiteit van de vaatwand. In een groot aantal studies met verschillende patienten groepen is aangetoond dat het inactieve MGP een sterke risico marker is voor ongunstige cardiovasculaire eindpunten, zoals bij aorta stenose, hartfalen, chronisch nierlijden en hemodialyse, niertransplantatie, diabetes, coronair en perifeer vaat lijden. In een recente studie onder 2500 mannen en vrouwen met een follow-up periode van 15 jaar, is aangetoond dat een lage vitamine K status (obv hoog circulerend inactief MGP) een sterke risico marker is voor cardiovasculaire mortaliteit. Het risico is met name hoog in het hoogste kwartiel inactief MGP (hoger dan 400 pM).

Versnelde plethysmografie (Accelerated Plethysmography (APG)) is een non-invasieve manier om vasculaire-stijfheid en -leeftijd te meten. Door arteriosclerose neemt de vaatwand verstijving toe met de leeftijd, resulterend in veranderingen in de perifere pulsgolf. Deze veranderingen kunnen door de APG techniek gemeten worden. Verschillende studies laten zien dat de parameters van de APG golf signalen gebruikt kunnen worden om de karakteristieken vast te stellen van de vascular age. APG ratio's correleren met vaat distensibiliteit, met atherosclerotische veranderingen in de halsslagader, bloeddruk en geslacht. Andere studies lieten zien dat APG en PWV met elkaar correleren. In deze follow-up studie willen we de APG techniek vergelijken met de bestaande technieken (ultrasound van de halsslagader en PWV) mbt vaat verstijving.

Doel van het onderzoek

De belangrijkste doelstelling van deze nieuwe studie is het verbeteren van de vaatwand elasticiteit door vitamine K2 (Menaquinone-7: MK-7) supplementatie bij personen met een lage vitamine K status.

De doelstelling van de follow-up studie is het bepalen van de correlatie tussen drie verschillende non-invasieve meettechnieken mbt vaat elasticiteit bij gezonde personen.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbel-blind gerandomiseerde placebo-gecontroleerde interventie studie met 240 gezonde mannen en vrouwen tussen de 40 en 70 jaar, die op basis van een voorselectie (inactief MGP > 400 pM) zijn geïncludeerd.

Na inclusie worden de proefpersonen gerandomiseerd in 2 studie groepen:

Groep 1: placebo groep (1 tablet met 0 microgram MK-7)

Groep 2: MK-7 groep (1 tablet met 180 microgram MK-7)

Gedurende 1 jaar dienen de proefpersonen dagelijks 1 placebo tablet / 1 MK-7

tablet in te nemen.

Bij de selectie procedure wordt bloed afgenomen ter bepaling van de hoeveelheid inactief MGP (de eerste visite). Als de proefpersonen geïncubeerd zijn komen ze naar het onderzoekscentrum voor de 2e visite. Dit is de start van de studie. Tijdens deze visite worden de vaatwand karakteristieken van de halsslagader (carotis), de bloedstromingssnelheid, en de lichaamssamenstelling (vet- en spiermassa) gemeten. Tevens vindt er een nuchtere bloedafname plaats. De proefpersonen krijgen voor een periode van 6 maanden placebo/MK-7 tabletten mee naar huis. De tabletten dienen bij voorkeur bij het ontbijt of bij het avondeten ingenomen te worden. Na 6 maanden worden tabletten voor de volgende 6 maanden thuis / op het werk bezorgd. Het restant tabletten dient ingeleverd te worden. Na een studieduur van 1 jaar krijgen de proefpersonen weer dezelfde metingen en nuchtere bloedafname. Het restant tabletten dient ook nu weer ingeleverd te worden. De proefpersonen worden verzocht alle veranderingen, zoals medicatie en ziekte door te geven. Tijdens de hele studie wordt een case report form (CRF) per persoon bijgehouden. De proefpersonen worden verzocht hun levensstijl, voedingsgewoonten en lichamelijke inspanning zoveel mogelijk gelijk te houden.

Voor de follow-up studie worden 100 mannen en vrouwen uit de voornoemde studie gevraagd om deel te nemen. Als ze bereid zijn wordt een afspraak ingepland. Vervolgens komen ze naar het onderzoekscentrum. Na het tekenen van de toestemmingsverklaring worden de karakteristieken van de halsslagader (carotis), de bloedstromingssnelheid gemeten en de vingerklip oxymeter gebruikt voor de hartslag, zuurstofsaturatie en de stijfheidsscore gemeten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De totale groep van 240 mannen en vrouwen wordt verdeeld over 2 groepen: - groep 1: n=120 mannen en vrouwen, die gedurende 1 jaar dagelijks 1 placebo tablet met 0 microgram MK-7 moeten innemen. - groep 2: n=120 mannen en vrouwen, die gedurende 1 jaar dagelijks 1 MK-7 tablet met 180 microgram MK-7 moeten innemen.

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor de proefpersonen bestaat uit:

- dagelijks 1 tablet placebo / MK-7 gedurende 1 jaar;
- 3 bezoeken aan het BioPartner Center in Maastricht;
- 3 maal een bloedafname (1 keer 5 ml, 2 keer 35 ml bloed);
- 2 maal een ultrasoundmeting van de halsslagader, meting van de bloedstromingssnelheid mbv electrodes, meting van de lichaamssamenstelling mbv DXA (rontgen apparaat).

De bezoeken aan het onderzoekscentrum duren ongeveer 30 min (eerste visite) tot ongeveer 3 kwartier (2e en 3e bezoek), exclusief reistijd. Tijdens het eerste bezoek wordt het hele onderzoekstraject nogmaals doorlopen en eventuele

onduidelijkheden besproken. Na ondertekening van het informed consent wordt er bloed afgenomen en worden de lengte en het gewicht gemeten. Tijdens de 2e en 3e meting worden de metingen uitgevoerd, de vragenlijst nogmaals doorlopen op eventuele veranderingen (ziekte, medicijngebruik, opmerkingen) en er wordt bloed afgenomen. Tijdens de studieduur van een jaar wordt aan de proefpersonen gevraagd hun levensstijl, eetgewoonten zo min mogelijk aan te passen en alle veranderingen aan ons door te geven. Tijdens de 2e visite krijgen de proefpersonen een voedingsvragenlijst mee naar huis, die ze thuis moeten invullen op 3 verschillende dagen. Deelname aan het onderzoek heeft geen invloed op de dagelijkse activiteiten van de proefpersonen.

Voor de follow-up studie komen de proefpersonen eenmalig naar het onderzoekscentrum. Na het tekenen van het IC worden de metingen uitgevoerd. De belasting is in totaal ongeveer 30 -45 minuten .

De risico's die verbonden zijn aan dit onderzoek zijn zeer gering. De bloedafname gebeurt door ervaren personeel. Er bestaat een kleine kans op een blauwe plek na de bloedafname. De DXA (Discovery A, Hologic), die wordt gebruikt voor de meting van de lichaamssamenstelling, maakt gebruik van Röntgenstraling. De hoeveelheid straling die vrijkomt tijdens de scan is <0.1 mSv. Dit is te vergelijken met een vlucht naar de VS. Voor zover bekend zijn er geen risico's verbonden aan het gebruik van metingen obv ultrasound. Er zijn geen bijwerkingen te verwachten aan de inname van de MK-7 tabletten. Mochten zich wel bijwerkingen voordoen, dient men dit direct aan de uitvoerende onderzoekers te melden. Deelnemers, met extensieve verkalkingen van de carotis, zullen het advies krijgen dit met hun huisarts te bespreken. Als er geen medicatie volgt kunnen ze blijven deelnemen aan de studie.

Alle deelnemers krijgen een eindverslag, waar de resultaten van het onderzoek in vermeld staan, maar het onderzoek levert niet direct voordeel op voor de proefpersonen. Voor de toekomst kan dit onderzoek wel nuttige gegevens opleveren.

Voor de follow-up studie komen de proefpersonen eenmalig naar het onderzoekscentrum. Na het tekenen van het IC worden de metingen uitgevoerd. De belasting is in totaal ongeveer 30 -45 minuten. Voor zover bekend zijn er geen risico's verbonden aan het gebruik van metingen obv ultrasound, meten van de PWV en het gebruik van het vingerklip apparaatje.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Oxfordlaan 55
Maastricht 6229 EV
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Oxfordlaan 55
Maastricht 6229 EV
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)

Mannen en vrouwen tussen de 40 en 70 jaar
Personen met een BMI tussen de 20 en 35 kkg/m²
Personen van het blanke ras
Personen met circulerende dp-ucMGP waarden hoger dan 400 pmol/L
Personen die schriftelijk toestemming hebben gegeven om deel te nemen aan de studie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Personen met hyperlipedemie
Personen met cardiovasculaire ziekte
Vrouwen die behandeld worden met oestrogenen
Personen die behandeld worden met orale anticoagulantia

Personen met (een geschiedenis van) metabole of maag-darm ziekten
Personen die vitamine K bevattende (multi)vitamine preparaten gebruiken

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	28-10-2015
Aantal proefpersonen:	240
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2018

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
ClinicalTrials.gov	NCT02404519
CCMO	NL50741.068.14

Resultaten

Einddatum onderzoek:	22-09-2017
Totaal aantal deelnemers:	243