

Vergelijkingsonderzoek van twee methoden om de microcirculatie te visualiseren: contrast versterkte echografie en capillair videomicroscopie

Gepubliceerd: 11-08-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

We zullen onderzoeken hoe de resultaten van capillair microscopie correleren met de resultaten verkregen middels CEUS bij het bestuderen van insuline-gemedieerde vaatreactiviteit.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON33075

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CCC

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

Microvasculaire disfunctie, verstoorde vaatverwijding

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Capillair videomicroscoop, CEUS, Insuline, Microcirculatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Percentage verandering in het microvasculaire bloedvolume, zoals gemeten door CEUS.
2. Percentage verandering in het aantal capillairen, zoals gemeten door de capillair videomicroscoop.

Secundaire uitkomstmaten

1. microvasculaire stroomsnelheid in de skeletspier (% verandering)
2. microvasculaire doorstroming in de skeletspier (% verandering)
3. Tijd tot het moment van hoogste doorstroming
4. Distributie van microvasculaire doorbloeding in de skeletspier
5. Glucose opname tijdens hyperinsulinemische euglycemische clamp
6. Totale doorbloeding onderarm (% verandering)
7. bloeddruk

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De wereldwijde epidemie van obesitas, 'globesitas', zal tot een enorme toename in de prevalentie van metabole ziektes leiden. Obesitas-gerelateerde aandoeningen zoals diabetes, hypertensie en dyslipidemie zijn inmiddels een belangrijkere doodsoorzaak dan roken. Obesitas is een hele belangrijke oorzaak van insuline-resistentie, wat een belangrijke rol lijkt te spelen bij de toenemende prevalentie van het metabole syndroom, een cluster van

risico-factoren dat tot een toegenomen risico voor type 2 diabetes mellitus en hart- en vaatziekten (HVZ) leidt. De mechanismen die ten grondslag liggen aan deze clustering van risico-factoren is niet geheel begrepen.

Obesitas-gerelateerde microvasculaire disfunctie verklaart een deel van deze clustering en maakt obese personen gevoeliger voor HVZ. Microvasculaire disfunctie is niet alleen belangrijk in het ontwikkelen van obesitas-gerelateerde eindorgaanschade in het hart en in de nier, door het beïnvloeden van zowel perifere weerstand en perfusie, maar ook in het ontwikkelen van cardiovasculaire risicofactoren zoals hypertensie en insuline resistentie.

Naast zijn effecten op de glucose-opname in de cel, heeft insuline ook een vasodilaterende en een vasoconstricterende werking, waarvan de vasodilaterende werking verminderd is in mensen met obesitas. De afgenomen vaatverwijdende respons op insuline in obesitas is een van de belangrijkste kenmerken van microvasculaire disfunctie, en is deels verantwoordelijk voor insuline resistentie, vanwege een afgenomen toevoer van insulin en glucose naar de doelcellen. De verschillende effecten op microvasculaire tonus zijn gemedieerd door twee onafhankelijke signaalcascades.

Gedurende de laatste jaren heeft de afdeling interne geneeskunde verschillende onderzoeken uitgevoerd om de insuline-gemedieerde vaatreactiviteit van de microcirculatie te bestuderen, waarbij gebruik is gemaakt van twee technieken; LaserDoppler flowmetry en de capillair microscoop.

De capillair microscoop maakt gebruik van een CCD camera en verlichting van bovenaf, capillairen die met erythrocyten zijn gevuld worden gevisualiseerd en opgenomen met een videorecorder. Twee verschillende gezichtsvelden net onder de nagelriem van de middelvinger in de niet-dominante arm worden onderzocht.

LaserDoppler flowmetrie maakt gebruik van een laserstraal, een fractie van het licht wordt teruggekaatst door bewegende erythrocyten en ondergaat een frequentieverandering volgens het Doppler principe, waarbij het ontvangen signaal proportioneel is aan de lokale weefselperfusie.

De voordelen van deze onderzoeken zijn het niet-invasieve karakter, de herhaalbaarheid en reproduceerbaarheid. Het grote nadeel is echter dat ze de microcirculatie in de huid meten, terwijl de voornaamste interesse ligt bij de microcirculatie in de skeletspier, aangezien dit de belangrijkste plek is voor insuline-gemedieerde glucose opname en perifere weerstand.

Recent is er een nieuwe niet-invasieve techniek om de doorbloeding van skeletspieren met ultrageluid te meten ontwikkeld. De contrast versterkte echografie (contrast enhanced ultrasound method of CEUS) gebruikt echogene microbellen als contrast. Vanwege hun grootte gedragen deze met hexafluoride gevulde lipiden bolletjes zich net zoals erythrocyten in het bloed, en zijn ze in staat om door de kleinste capillairen te gaan. Omdat microbellen comprimeerbaar zijn door ultrageluid, en hun diameter kleiner is dan de golflengte van het ultrageluid, gaan de microbellen oscilleren als zij geraakt

worden door ultrageluid. Deze oscillatie genereert een akoestisch signaal dat het signaal van conventionele echografie overstijgt. Bij het gebruik van hoge akoestische intensiteit kunnen microbellen kapotgemaakt worden, en als dit gebeurt, wordt er een sterker signaal gecreeerd.

CEUS wordt veel toegepast in de klinische praktijk om hartfunctie te bestuderen, maar de laatste jaren wordt het ook toegepast in onderzoeken die de doorbloeding van skeletspier bestuderen.

Een studie waarbij de verschillende technieken worden vergeleken is een belangrijke stap om de resultaten die voorheen en in de toekomst zijn/worden verkregen middels capillair microscoop te kunnen vergelijken met resultaten verkregen met CEUS.

Doel van het onderzoek

We zullen onderzoeken hoe de resultaten van capillair microscopie correleren met de resultaten verkregen middels CEUS bij het bestuderen van insuline-gemedieerde vaatreactiviteit.

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerde intra-persoonlijke vergelijking van 2 technieken.

Inschatting van belasting en risico

De belasting en risico's bestaan uit:

1. Tijdsinvestering: 2x 10 uur nuchter, 1x 24-uurs bloeddrukmeting, 1 uur screening, 6 uur studie-dag.
2. venapunctie: lichte pijn en een lokaal hematoom (de deelnemers gebruiken geen antistolling)
3. Infuus: lichte pijn en een lokaal hematoom, in 1:100 hyperinsulinemische euglycemische clamps treedt er een oppervlakkige vene-trombose op.
4. Hyperinsulinemische euglycemische clamp: kans op (self-limiting) flushing, urticaria en misselijkheid, zeer zeldzaam: (<1:10.000) anafylactische reactie. Tevens bestaat er het gevaar op een hypoglycemie, hiervoor wordt regelmatig de bloedglucose gecontroleerd. De glucose-infusie kan tot ongemak op de plek van het infuus leiden.
5. CEUS: Het gebruik van Sonovue microbubbles (Bracco diagnostics) kan leiden tot: 1-10% hoofdpijn, flushing, misselijkheid, duizeligheid, lichte hypotensie, pijn bij het infuus. Ernstige bijwerkingen doen zich ongeveer bij 0.009% van de patiënten voor (2/23188), in een groep met veel comorbiditeit. Deze reacties bestonden uit: dyspnoe, bronchospasme, hypotensie en bradycardie in een patient, wat na 30 minuten spontaan overging, de andere patient kreeg een verminderd bewustzijn, pijn in de rug, ernstige hypotensie en huiduitslag, ook 30 minuten durend. Er deden zich geen fatale incidenten voor.

Voor een volledige lijst die alle technieken beschrijft, inclusief de technieken zonder risico, zie pagina 23 van het onderzoeksprotocol.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
Nederland

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
Nederland

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. Blank*
2. leeftijd tussen 18-55 jaar
3. BMI tussen de 20 en 35

* omdat capillairen niet zichtbaar zijn in een gepigmenteerde nagelriem

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. cardiovasculaire aandoeningen (CVA, coronariaalijden, perifeer vaatlijden, hartfalen)
2. pulmonale aandoeningen
3. diabetes mellitus (FPG > 7.8 mmol/l)
4. lever falen (ASAT, ALAT en/of alkalische fosfatase >3 keer de bovenste limiet van normaal)
5. nierfalen
6. roken
7. alcohol gebruik > 4 U/dag
8. medicatiegebruik (antihypertensiva, lipiden verlagende middelen, corticosteroiden, NSAIDs, ciclosporine A, rifampicine)
9. zwangerschap of de intentie om zwanger te worden op het moment van de testdag.
10. onvoldoende beheersing van de Nederlandse taal.
11. bekende allergische reactie op echo-contrastmiddelen (zoals Sonovue)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 26-08-2009

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-08-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	NL27575.029.09