

De invloed van vet rond de kleinste bloedvaten op vaatverwijding en vaatvernauwing

Gepubliceerd: 06-05-2009 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Dit onderzoek zal bestuderen of een verminderde vaatreactiviteit gekenmerkt wordt door een toegenomen hoeveelheid van periarteriëlaar vet, danwel een geïnflammeerd fenotype van dit vet. Verder zal onderzocht worden of de aanwezigheid en het fenotype...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Glucosemetabolestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON37944

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De rol van mPAT op de vaatreactiviteit

Aandoening

- Glucosemetabolestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

Insuline-weerstand, Microvasculaire disfunctie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Nederlandse Hartstichting project 2009B098

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: insuline, mPAT, obesitas, vaatreactiviteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Het verschil in hoeveelheid mPAT tussen de twee groepen.
- Het verschil in de mate van inflammatie van het mPAT tussen de twee groepen.
- Het effect van de hoeveelheid mPAT op de insuline-gemedieerde vaatreactiviteit ex vivo.
- Het effect van de hoeveelheid mPAT op de insuline-gemedieerde vaatreactiviteit in vivo, gemeten met contrast enhanced ultrasonography.

Secundaire uitkomstmaten

- De associatie tussen de hoeveelheid mPAT en cytokine-concentraties in het bloed.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Obesitas is geassocieerd met een beperking van de insuline-gemedieerde glucose opname, hypertensie en endotheel dysfunctie, waardoor het bijdraagt aan een toegenomen cardiovasculair risico. Microvasculaire dysfunctie, wat gekarakteriseerd wordt door verminderde endotheel-afhankelijke vaatverwijding en verminderde effecten van insuline op microvasculaire functie, speelt een belangrijke rol in de pathogenese van het metabool syndroom.

Insuline-afhankelijke glucose opname vindt voornamelijk plaats in de spier, en is van zowel de snelheid van opname door de spiercellen afhankelijk, als van de snelheid van de aanvoer van insuline en glucose door de microcirculatie. Onder fysiologische omstandigheden heeft een toename van insuline zowel vaatverwijdende als vaatvernauwende effecten op weerstandsarteriolen in de spier, wat resulteert in netto toename van de microvasculaire doorbloeding. Echter, in obesitas zijn de vaatverwijdende effecten verminderd, zodat er een afname in de microvasculaire doorbloeding plaatsvindt, met als gevolg een

verminderde aanvoer van substraten in de spier. De effecten van insuline zijn gemedieerd via een complexe signaalcascade. Een verstoorde activatie van deze cascade in obesitas is aangetoond en draagt waarschijnlijk bij aan de verstoorde effecten van insuline op vaatreactiviteit. De oorzaken van deze verstoorde activatie zijn echter niet duidelijk. Er is echter bekend dat vetcellen onder andere TNF- α produceren. Insuline veroorzaakt vaatvernauwing in skeletspier in de aanwezigheid van TNF- α , door remming van het vaatverwijdende pad in de cascade. Echter, systemische concentraties van TNF- α zijn slechts licht verhoogd, terwijl zij in vetweefsel sterk verhoogd zijn, wat suggereert dat er lokale productie van TNF- α nodig is om de vaatreactiviteit te beïnvloeden.

In ons laboratorium is een eerder onbekend type vet ontdekt wat zich bevindt rond de arteriolen. Wij verwachten dat dit vet een belangrijke rol heeft bij het verstoren van de vaatreactiviteit.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek zal bestuderen of een verminderde vaatreactiviteit gekenmerkt wordt door een toegenomen hoeveelheid van periarteriolaire vet, danwel een geïnflammeerd fenotype van dit vet.

Verder zal onderzocht worden of de aanwezigheid en het fenotype van het periarteriolaire vet geassocieerd zijn met kenmerken van het metabool syndroom. Ook zal onderzocht worden of het periarteriolaire vet verschilt van subcutaan en visceraal vet.

Onderzoeksopzet

Dit is een case-control studie, waarbij er van wordt uitgegaan dat de mensen met obesitas de cases zijn, aangezien verwacht wordt dat zij meer mPAT zullen hebben.

Inschatting van belasting en risico

Van de proefpersonen wordt verwacht dat zij driemaal naar de Klinische Onderzoeks Eenheid komen, waarvan het eerste bezoek ongeveer anderhalf uur in beslag zal nemen, het tweede bezoek ongeveer 4 uur en het derde en laatste bezoek ongeveer een uur. Voor deze drie bezoeken zullen zij nuchter (10 uur niet gegeten of gedronken) moeten komen.

De proefpersonen ondergaan een screenende anamnese en lichamelijk onderzoek, een bloedafname, twee infusen die geplaatst worden, moeten zij tijdens de clamp rustig blijven liggen en een spierbiopsie.

De risico's van het gebruikte echo-contrastmiddel (Sonovue, Bracco) bestaan uit: (2%) milde hoofdpijn, (1%) opvliegers, (0,9%) rugpijn, bijwerkingen in de vorm van dyspnoe en milde hypotensie vinden in minder dan 1% plaats, ernstige

bijwerkingen in de vorm van brady- tachycardieën en palpitaties vinden in <0,1% plaats.

De risico's van een euglycemische hyperinsulinemische clamp bestaan uit: misselijkheid, hoofdpijn achteraf, allergische reacties; zeldzaam (self-limiting): opvliegers, urticaria, misselijkheid; zeer zeldzaam: (<1:10.000) anafylactische reactie op insuline (Actrapid, Novo Nordisk), of albumine (Cealb, Sanquin). Verder is er uiteraard het risico op een hyper- of hypoglycemie.

De risico's van iontopherese en laser Doppler meting bestaan enkel uit een tintelend gevoel in de vinger door het gebruik van een elektrische stroompje om de acetylcholine, respectievelijk sodium-nitroprusside door de huid te transporteren.

De risico's van het spierbiopt bestaan uit: nabloeding, spierpijn en eventueel infectie.

Verder krijgen de proefpersonen twee infusen geplaatst waarbij het risico bestaat dat deze opnieuw geplaatst moeten worden, en een blauwe plek ontstaat en er bestaat een klein risico (1:100) op een phlebitis.

In totaal wordt er ongeveer 90 ml bloed afgenomen, er wordt echter ook 1200 ml NaCl 0.9% en glucoseoplossing toegediend.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
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: 18-55 jaar

BMI >30 én een middel-omtrek >94 cm in mannen, >80 cm in vrouwen, of BMI <25 én een middel-omtrek <94 cm in mannen, <80 cm in vrouwen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Diabetes, volgens de ADA criteria (nuchter glucose > 6.1 mmol/l)
- Hypertensie of een andere hart- en vaatziekte (CVA, angina pectoris/AMI, perifeer vaatlijden, hartfalen) in de medische voorgeschiedenis
- Gebruik van medicatie voor diabetes mellitus en/of hypertensie, als ook het gebruik van medicatie waarvan bekend is dat zij de glucose-regulatie of vaatreactiviteit beïnvloeden
- Sporten >2 keer per week
- Zwangerschap, of de wens om zwanger te worden tijdens de studie-periode
- Roken

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Onderzoeksmodel: Anders

Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
(Verwachte) startdatum:	01-04-2010
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2012
Soort:	Amendement
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	NL25172.029.09