

De effecten van aldosteron antagonisme op microvasculaire functie in obese personen

Gepubliceerd: 02-09-2013 Laatste bijgewerkt: 25-04-2024

Primaire doelen: 1. Te onderzoeken in hoeverre plasma aldosteron concentratie is gerelateerd aan microvasculaire functie, specifiek, insuline gemedieerde capillaire rekrutering, in personen met obesitas. 2. Te bepalen of mineralocorticoid receptor...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45212

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aldosteron antagonisme en microvasculaire functie

Aandoening

- Glucosemetabolestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

hypertensie/hoge bloeddruk; insuline resistentie/verminderde gevoeligheid voor insuline

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Aldosteron antagonisme, Microcirculatie, Obesitas-gerelateerde complicaties

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten zijn capillaire rekrutering gedurende hyperinsulinemie in skeletspier en insulinegevoeligheid. Deze worden gerelateerd aan plasma aldosteronconcentraties en vergeleken voor en na behandeling met een mineralocorticoid receptor antagonist.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn verschillen in resultaten van overige (micro)vasculaire functie metingen (baseline capillaire dichtheid, capillaire rekrutering in de huid, vasomotie componenten, endotheliale glycocalyx dikte, pulse wave velocity, carotid distensibility, augmentatie index, reactieve hyperemie index), en biomarkers voor endotheelactivatie en inflammatie, voor en tijdens hyperinsulinemie. Deze worden gerelateerd aan plasma aldosteron concentratie en voor en na behandeling met een mineralocorticoid receptor antagonist.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De prevalentie van obesitas en obesitas-gerelateerde complicaties is de laatste jaren aanzienlijk toegenomen. Deze complicaties vormen risicofactoren voor het ontstaan van type 2 diabetes en hart- en vaatziekten, belangrijke oorzaken van morbiditeit en mortaliteit wereldwijd. Het is dan ook van belang meer inzicht te verkrijgen in de etiologie van obesitas-gerelateerde complicaties.

Microvasculaire dysfunctie lijkt een belangrijke rol te spelen in de pathofysiologie van insuline resistentie en hypertensie in obesitas. Plasma aldosteronwaarden zijn verhoogd gebleken in obese personen, en aldosteron lijkt meerdere schadelijke effecten te hebben op het vaatsysteem. Deze worden deels teniet gedaan door mineralocorticoid receptor antagonist. Onze hypothese is dat in obese individuen, verhoogde aldosteronwaarden microvasculaire dysfunctie tot gevolg hebben. Dit draagt bij aan het ontstaan van insuline resistentie en hypertensie. Mineralocorticoid receptor antagonisme resulteert in verbeterde insuline gevoeligheid en een lagere bloeddruk door het tegengaan van de nadelige effect van aldosteron op de microcirculatie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

1. Te onderzoeken in hoeverre plasma aldosteron concentratie is gerelateerd aan microvasculaire functie, specifiek, insuline gemedieerde capillaire rekrutering, in personen met obesitas.
2. Te bepalen of mineralocorticoid receptor antagonisme resulteert in verbetering van microvasculaire functie, specifiek insuline gemedieerde capillaire rekrutering, in personen met obesitas, en of dit gepaard gaat met herstel van metabole insuline gevoeligheid.

Secundaire doelen:

1. Vast te stellen in hoeverre plasma aldosteron concentratie is geassocieerd met mate van vaatstijfheid en endotheelfunctie in personen met obesitas.
2. Te onderzoeken of mineralocorticoid receptor antagonisme leidt tot vermindering van vaatstijfheid en verbetering van endotheelfunctie in personen met obesitas.

Onderzoekopzet

Het betreft een gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd interventie onderzoek.

Na screening vinden er 2 studiedagen plaats.

Op de eerste studiedag zullen een aantal metingen van (micro)vasculaire functie (endotheliale glycocalyx dikte, capillair microscopie, vasomotie analyse, contrast echo van de skeletspier, bepaling van pulse wave velocity en carotid distensibility, pulse wave analysis, perifere arteriele tonometrie) verricht worden, voor en tijdens een hyperinsulinemische, euglycemische clamp test. In totaal wordt er ongeveer 180 mL bloed afgenomen voor bepaling van elektrolyten, nierfunctie en leverbiochemie, lipidspectrum, glucose, insuline, markers van endotheelactivatie en inflammatie, adipokines en componenten van het RAAS.

Na de eerste studiedag worden deelnemers gerandomiseerd tot behandeling met 50 mg Eplerenone gedurende 4 weken of placebo.

Aan het einde van deze periode zullen alle bovengenoemde vaatfunctiemetingen worden herhaald voor en tijdens een hyperinsulinemische euglycemische clamp test, evenals de bloedafname.

Onderzoeksproduct en/of interventie

30 abdominaal obese individuen zullen gerandomiseerd worden tot behandeling met de mineralocorticoid receptor antagonist Eplerenone 50 mg gedurende 4 weken; de overige 30 abdominaal obese individuen worden gerandomiseerd tot behandeling met een matched placebo.

Inschatting van belasting en risico

Ten behoeve van screening wordt er 9 mL bloed afgenomen bij de proefpersonen. Als de proefpersoon geschikt is bevonden, zullen er 2 studiedagen plaatsvinden, die beide ~8 uur duren.

Deelnemers worden verzocht nuchter te zijn op deze studiedagen vanaf 22 uur de avond van tevoren en vanaf dat moment ook geen alcohol te gebruiken of te roken, en geen zware inspanning te verrichten gedurende 2 dagen voorafgaand aan de studiedagen.

Metingen van (micro)vasculaire functie vinden plaats voor en tijdens een hyperinsulinemische, euglycemische clamp test, ter bepaling van insulinegevoeligheid. De meest voorkomende complicatie van deze methode is hypoglycemie. De meeste (micro)vasculaire functie metingen zijn non-invasief; uit eerdere onderzoeken is gebleken dat het contrastmiddel dat wordt toegediend tijdens de contrastecho van de skeletspier veilig kan worden toegepast. Er wordt in totaal ongeveer 180 mL bloed afgenomen; van deze hoeveelheid zullen proefpersonen geen hinder ondervinden.

Een week voor de eerste studiedag starten de deelnemers met een matig zoutbeperkt dieet, dat gecontinueerd zal worden gedurende de studie (in totaal 5 weken). Voorafgaand aan de baseline metingen zal eventuele antihypertensieve therapie tijdelijk worden gestaakt, het is niet te verwachten dat dit tot gezondheidsproblemen leidt.

Na afloop van de eerste studiedag worden proefpersonen gerandomiseerd tot behandeling met Eplerenone danwel placebo.

De meest voorkomende bijwerkingen van Eplerenone zijn hypotensie, nierfunctiestoornissen en hyperkaliëmie. Bloeddruk, nierfunctie, serumkaliumconcentratie en leverbiochemie worden gecontroleerd na 1 week behandeling.

Na afloop van de behandeling worden alle metingen van (micro)vasculaire functie die verricht zijn op de eerste studiedag herhaald voor en tijdens een hyperinsulinemische clamp test. Ook wordt er eenzelfde hoeveelheid bloed afgenomen als op de eerste studiedag.

Een kortdurende behandeling biedt geen voordelen voor de proefpersonen op langere termijn. Verder vergen het studiedieet en de behandeling met Eplerenon danwel placebo een strikte discipline van de deelnemers, is de tijdsinvestering

aanzienlijk en wordt er een groot aantal metingen verricht (bepaling van (micro)vasculaire functie, laboratoriumdiagnostiek, 24-uurs bloeddrukmeting). Deze belasting van de deelnemers is te rechtvaardigen doordat deze studie hopelijk een bijdrage levert aan de kennis over het ontstaan van insuline resistentie en hypertensie in personen met obesitas, waardoor er gerichte therapeutische strategieën ontwikkeld kunnen worden. Ook krijgen alle deelnemers inzicht in hun individuele risicoprofiel voor wat betreft type 2 diabetes en hart- en vaatziekten.

Contactpersonen

Publiek

Maastricht University

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229 ER
NL

Wetenschappelijk

Maastricht University

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229 ER
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 40-65 jaar
- Kaukasisch (in verband met etnische verschillen in microvasculaire functie, vaatstijfheid, en prevalentie van hart- en vaatziekten en geassocieerde risicofactoren)
- Middelomtrek > 102 cm (mannen)/>88 cm (vrouwen)
- Bloeddruk tussen 130/85 mm Hg en 179/109 mm Hg

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Hart- en vaatziekten (beroerte, coronair lijden, perifeer arterieel vaatlijden, hartfalen, cardiale shunts, hartchirurgie, pulmonale hypertensie, aritmieën, familie-anamnese van aritmieën of plotse hartdood)
- Diabetes mellitus/gestoord nuchter glucose (nuchtere glucose waarden > 6.1 mmol/L, aangezien niet alleen diabetes mellitus maar ook intermediaire hyperglycemie is geassocieerd met microvasculaire complicaties; dit bemoeilijkt het onderscheid tussen oorzaak en gevolg van microvasculaire dysfunctie)
- Office bloeddruk > 180/110 mm Hg of 24-uurs bloeddruk > 170/100 mm Hg
- Onvoldoende gecontroleerde of ernstige longaandoeningen
- Onvoldoende gecontroleerde of ernstige schildklier-aandoeningen
- Inflammatoire aandoeningen
- Alcohol consumptie > 2 eenheden/dag (vrouwen)/ > 3 eenheden/dag (mannen)
- Gebruik van anti-diabetica
- Gebruik van corticosteroiden (hebben ook affiniteit voor de mineralocorticoid receptor; kunnen het antihypertensieve effect van Eplerenon verminderen), CYP3A4-inducerende of -remmende medicatie (kunnen het metabolisme van Eplerenon verstoren), lithium (gelijktijdig gebruik met Eplerenon kan de lithiumexcretie verminderen), tricyclische antidepressiva of antipsychotische medicatie (risico van orthostatische hypotensie bij gelijktijdig gebruik met Eplerenon), en regelmatig gebruik van NSAID's (risico van acute nierfunctiestoornissen en verstoorde elektrolytexcretie bij gelijktijdig gebruik met Eplerenon)
- Plasma kaliumconcentratie < 3.2 mmol/L of > 5 mmol/L
- eGFR < 60 mL/min
- Gestoorde leverfunctie
- Zwangerschap of lactatie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-01-2014
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2014
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	NCT01887119
CCMO	NL44235.068.13