

Insulineafhankelijke microvasculaire dilatatie bij patiënten met essentiële hypertensie: mogelijke rol voor angiotensine II AT1-receptor blokkers-Amendement 26-03-2008.

Gepubliceerd: 08-01-2008 Laatste bijgewerkt: 10-05-2024

Het doel van deze studie is het beantwoorden van de volgende vragen: 1. Zorgt het toedienen van een AT1-receptor-antagonist voor het verbeteren van de insuline-gemedieerde effecten op de microcirculatie in hypertensieve patiënten? 2. Zorgt het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON31747

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AT1-receptor blokkade in insulineafhankelijke dilatatie-Amendement 26-03-08

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

hoge bloeddruk, hypertensie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Amendement:, Angiotensine II receptor blokkade, Angiotensine II receptor blokker, Hoofd studie:, Hypertensie, Insulineresistentie, microcirculatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Hoofdstudie:

- De functionele capillaire rekrutering in de dorsale huid van de middelvinger (reactieve hyperemie na arteriële occlusie en piek perfusie tijdens veneuze doorbloeding).

Amendement:

- De primaire uitkomstmaat is de mate Angiotensine II AT1-receptor blokkade (bepaald uit de dose-respons curve op angiotensine II voor en na de toediening van irbesartan 600mg).

Secundaire uitkomstmaten

Hoofdstudie:

- Dichtheid van capillairen in de dorsale huid van de middelvinger
- Endotheelafhankelijke en -onafhankelijke vasodilatatie van de microcirculatie in de huid van de vinger.
- Dichtheid van arteriolen, capillairen en venulen in de bulbaire conjunctiva.
- Diameters van arteriolen en venules in de bulbaire conjunctiva.

Amendement:

- tijdsverloop van de angiotensine II AT1-recptor blokkade na 600mg irbesartan
- plasma angiotensine II spiegels, actieve plasma renine concentraties (APRC)
- bloeddrukdaling na inname 600mg irbesartan en 20mg Felodipine ER.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Titel: Insulineafhankelijke microvasculaire dilatatie bij patiënten met essentiële hypertensie: mogelijke rol voor angiotensine II AT1-receptor blokkers.

Er bestaat een verband tussen insulineresistentie en hypertensie, beide risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Beide worden gekenmerkt door microvasculaire disfunctie, maar het is niet duidelijk of zij elkaar via de microcirculatie beïnvloeden. Insuline heeft naast een rol in glucose opname, verschillende effecten op de microcirculatie. Het zorgt voor verwijding van de weerstandsvaten en de precapillaire arteriolen waardoor de glucose aanvoer naar de spieren en het oppervlak voor glucose-uitwisseling vergroot wordt. Een afname in deze vasculaire effecten heeft een afname in insulineafhankelijke glucose opname tot gevolg.

De lokale activiteit van de vasoconstrictor angiotensine II is verhoogd bij patiënten met hypertensie. Dit hormoon zorgt o.a. voor vernauwing van de bloedvaatjes. In eerder onderzoek is aangetoond dat angiotensine II wellicht een rol speelt in het ontstaan van insulineresistentie bij hypertensie, maar hoe dit precies werkt is niet duidelijk. Wij denken dat angiotensine II ervoor zorgt dat de effecten van insuline op de microcirculatie in mindere mate zullen optreden. Hierdoor wordt de glucoseopname verminderd, met hyperinsulinemie en insulineresistentie tot gevolg.

Hypothese:

Wij verwachten dat door het toedienen van een AT1-receptor-antagonist in patiënten met hypertensie de acute effecten van insuline op de microcirculatie zullen verbeteren en de insuline-gemedieerde glucose opname zal toenemen. Omdat de toediening van angiotensine II in normotensieve personen tot een toename in spierdoorbloeding en glucose opname leidt, verwachten wij een vermindering van de insuline-gemedieerde vasodilatatie en glucose opname bij het toedienen van de AT1-receptor-antagonist in gezonde controle personen.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is het beantwoorden van de volgende vragen:

1. Zorgt het toedienen van een AT1-receptor-antagonist voor het verbeteren van de insuline-gemedieerde effecten op de microcirculatie in hypertensieve patiënten?
2. Zorgt het toedienen van een AT1-receptor-antagonist voor het verslechteren van de insuline-gemedieerde effecten op de microcirculatie in normotensieve controle personen?

Amendement:

Het doel van het amendement is testen of de angiotensine II AT1-receptor met een éénmalige dosis van 600mg irbesartan geblokkeerd wordt, hoe het tijdsverloop van deze blokkade is en of er een bloeddrukdaling optreedt gelijk aan de bloeddrukdaling door de inname van 20mg Felodipine ER.

Onderzoeksopzet

Hoofdstudie:

De deelnemers brengen 3 bezoeken aan het AZM. De volgende interventies worden toegepast:

- Hyperinsulinemische euglykemische clamp (HEC) + placebo
- HEC + irbesartan (600 mg)
- HEC + felodipine ER (20 mg)

Op de studiedagen worden 2 katheters ingebracht in de antecubitale aderen van de onderarmen. Op één studiedag (dit wordt gerandomiseerd) zal op $t=-90$ min. een set microcirculatiemetingen worden uitgevoerd. Op de 3 studiedagen zal op $t=0$ min. worden gestart met de HEC. Na 90 minuten HEC wordt een set microcirculatiemetingen gedaan. Hierna vindt de orale inname van één dosis placebo, irbesartan of felodipine plaats, waarna na 210 minuten ($t=300$ min.) wederom metingen aan de microcirculatie zullen worden gedaan. Tijdens de studiedagen wordt de hartslag en bloeddruk gecontroleerd en zullen verschillende bloedsamples worden afgenomen. De volgorde van de interventies is gerandomiseerd, er zit 1 week tijd tussen de bezoeken.

Amendement:

De proefpersonen brengen 2 maal nuchter een bezoek aan het AZM.

Tijdens 1 bezoek (studiedag met irbesartan) wordt de mate en het tijdsverloop van van angiotensine II AT1-receptor blokkade getest. Er worden 2 PTFE, polytetrafluor-oethyleen katheters (Venflon; B-D, Helsingborg, Zweden) in de antecubitale ader van beide onderarmen ingebracht, waarna 3 bloedsamples van 5 ml worden afgenomen voor bepaling van basale patiëntkarakteristieken, de plasma angiotensine II concentratie en de actieve plasma renine concentratie (APRC).

30 minuten later wordt de bloeddruk en hartslag gemeten waarna de dose-respons-curve op Angiotensine II wordt bepaald. Angiotensine II wordt hierbij in een oplopende dosis via de katheter in de non-dominante arm toegediend. Vervolgens wordt een éénmalige dosis van 600mg irbesartan ingenomen. Waarna de dose-respons curve op Angiotensine II wederom tweemaal

bepaald wordt (t=120min. en t=180min.). Op deze meetdag wordt de bloeddruk en hartslag 30, 60, 90, 120, 150 en 180 min. na inname van irbesartan gemeten. Er zullen 60, 120 en 180 minuten na inname 2 bloedsamples van 5 ml worden afgenomen uit de katheter in de dominante arm. Dit levert een totale bloedafname van 45 ml per meting op. De meting zal in totaal ongeveer 4,5 uur tijd in beslag nemen.

Op de meetdag met inname van felodipine zal 30 minuten na binnenkomst de bloeddruk en hartslag worden gemeten. Vervolgens wordt een éénmalige dosis van 20mg felodipine ER ingenomen en zal op dezelfde tijdstippen als op de studiedag met inname van irbesartan wederom de bloeddruk en hartslag worden gemeten (30, 60, 90, 120, 150, en 180 min. na inname). Er worden geen dose-respons curves bepaald. De meting zal in totaal ongeveer 4 uur tijd in beslag nemen.

De bloeddrukdaling met Irbesartan en Felodipine wordt op de beide studiedagen gemeten en vergeleken tussen de studiedagen.

Er zal minimaal 24 uur tijd tussen de metingen gepland worden. De inname van irbesartan en felodipine wordt gerandomiseerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Hoofstudie: De hypertensieve deelnemers wordt gevraagd om 3 weken voor de eerste studiedag te stoppen met de inname van antihypertensieve medicatie. De deelnemers volgen vanaf 7 dagen voor de eerste studiedag een licht beperkt zoutdieet en verzamelen gedurende 24 uur urine op de dag voor de eerste studiedag. De microcirculatiemetingen bestaan uit bepaling van: 1) de dichtheid en functionele rekrutering van capillairen in de nagelplooi, m.b.v. een capillairmicroscop, 2) endotheel (on)afhankelijke vasodilatatie van de microcirculatie in de huid van de vinger, d.m.v. laserdoppler fluxmetrie en iontoforese van acetylcholine of sodium nitroprusside, en 3) de dichtheid en diameter van arteriolen, capillairen en venulen in de bulbair conjunctiva, m.b.v. een intravitaal microscop. Placebo, irbesartan (600mg) en felodipine (20mg) worden in een enkele dosis oraal toegediend. Insuline wordt intraveneus geïnfundeerd in een hoeveelheid van 50mU/kg/hr. Euglykemie wordt gehandhaafd door een variabele infusie (i.v.) van 20% D-glucose. Er worden verschillende bloedsamples afgenomen en de bloeddruk en hartslag wordt bepaald met behulp van Accutorr. Amendement: Voor het bepalen van de dose-respons curve op Angiotensine II wordt Angiotensine II intraveneus geïnfundeerd (Angiotensine II is eerder intraveneus geïnfundeerd in MEC 06-2-074). Tijdens het onderzoek wordt op 4 tijdstippen veneus bloed afgenomen (in totaal 45 ml) en wordt de bloeddruk en hartslag bepaald met behulp van Accutorr. Irbesartan (600 mg) en felodipine ER (20mg) worden oraal ingenomen. De deelnemers volgen vanaf 7 dagen voor de eerste studiedag een licht beperkt zoutdieet en verzamelen gedurende 24 uur urine op de dag voor de eerste studiedag. De deelnemers zijn nuchter tijdens de studiedagen.

Inschatting van belasting en risico

Hoofdstudie:

Er is geen risico verbonden aan het stoppen van de bloeddruk verlagende medicatie. Naast het aanbrengen van de katheters zijn alle gebruikte methoden niet-invasief. De belasting voor de proefpersoon is hierdoor klein. Bij de infusie van insuline en glucose bestaat een klein risico (<1%) op het ontstaan van hypoglykemie. Dit kan door de proefpersoon als vervelend worden ervaren, maar is niet gevaarlijk. De toediening van irbesartan en felodipine vindt oraal plaats. De doseringen zijn niet toxisch de verwachte bloeddrukdaling met deze doseringen zal geen problemen m.b.t. hypotensie opleveren. Door het gebruik van een éénmalige dosis is de kans op bijwerkingen zeer klein. De dosering van acetylcholine en sodium nitroprusside is zeer laag en kent in zeer zeldzame gevallen (bijv. door een allergische reactie) bijwerkingen, mocht er een optreden dan zal het onderzoek onmiddellijk worden gestaakt. De afname van 84 ml bloed levert geen belasting en/of risico op.

Amendement:

Het inbrengen van de katheters (voor infusie van angiotensien II en bloedafname) kan kort als pijnlijk worden ervaren en na verwijdering kan een blauweplek ontstaan, er zijn geen daadwerkelijke risico's aan verbonden. Er zijn geen verwachte risico's verbonden aan de toediening van angiotensine II, de bloeddruk wordt continu gecontroleerd. De toediening van irbesartan en felodipine vindt oraal plaats. De doseringen zijn niet toxisch de verwachte bloeddrukdaling met deze doseringen zal geen problemen m.b.t. hypotensie opleveren. Door het gebruik van een éénmalige dosis is de kans op bijwerkingen zeer klein. In totaal wordt er tijdens 1 studiedag 45 ml bloed afgenomen, dit levert geen risico voor de proefpersonen. De proefpersonen blijven nuchter tijdens de studiedag, uit eerder onderzoek is gebleken dat dit zware belasting voor een persoon oplevert.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Ziekenhuis Maastricht

Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Nederland

Wetenschappelijk

Academisch Ziekenhuis Maastricht

Postbus 5800

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)

Hoofdstudie:

Inclusiecriteria hypertensieven: 18-60 jaar, caucasisch, onbehandelde bloeddruk >140/90mmHg.

Inclusiecriteria normotensieven: 18-60 jaar, caucasisch, bloeddruk <140/90mmHg.; Amendement
18-60 jaar, caucasisch, bloeddruk <140/90mmHg.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Obesitas (BMI >27kg/m², hart- en vaatziekten (beroerte, coronaire arteriële aandoeningen, perifere vasculaire aandoeningen, hartfalen), aangedane glucose tolerantie of diabetes mellitus volgens de criteria van de ADA, roken, alcohol gebruik >4 glazen/dag, gebruik van medicijnen (antihypertensiva, cholesterolverlagers, corticosteroïden of NSAID's) en zwangerschap.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-03-2008
Aantal proefpersonen:	38
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Actrapid Penfill 100IE/ml
Generieke naam:	Humane insuline
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Aprovel
Generieke naam:	Irbesartan
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Miochol E
Generieke naam:	Acetylcholine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Plendil
Generieke naam:	Felodipine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Sodium Nitroprusside

Generieke naam:	Sodium Nitroprusside
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2008
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

EudraCT

ID

EUCTR2007-007654-57-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCTTC-1202

NL21113.068.07