

Vrouwelijke subfertiliteit: het eerste teken van metabole en cardiovasculaire afwijkingen?

Gepubliceerd: 16-10-2013 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

Het algemene doel van dit onderzoek is specifieke metabole en cardiovasculaire parameters te onderzoeken in de vrouwen van subfertiele paren. Dit studieprotocol is onderverdeeld in 3 studies waarin verschillende cardio-metabole/cardiovasculaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON43743

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Vrouwelijke subfertiliteit: een metabool en vasculair profiel.

Aandoening

- Overige aandoening
- Seksuele functie- en fertiliteitsstoornissen

Synoniemen aandoening

onvruchtbaarheid, subfertiliteit

Aandoening

metabool syndroom, veneuze reservacapaciteit, endotheelfunctie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: metabool, subfertiliteit, vasculair, vrouwelijk

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Studie 1

Prevalentie van het metabool syndroom in subfertiele vrouwen vergeleken met fertiele vrouwen.

Studie 2

Het cardiovasculaire profiel, in vrouwen met een onverklaarde subfertiliteit of een *verwachte* verminderde ovariële reserve, bestaande uit:

1. de pulsatiliteitsindex van de arteria uterina als maat voor uteriene perfusie
2. het plasma volume als maat voor de veneuze reserve capaciteit
3. de intima media dikte als maat voor chronische stress
4. de endotheelfunctie van het vasculaire systeem

Studie 3

Het cardiovasculaire profiel, in vrouwen met een slechte ovariële respons, bestaande uit:

1. de pulsatiliteitsindex van de arteria uterina als maat voor uteriene perfusie
2. het plasma volume als maat voor de veneuze reserve capaciteit

3. de intima media dikte als maat voor chronische stress

4. de endotheelfunctie van het vasculaire systeem

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In het algemeen bezoekt 10 * 15% van de paren ooit in hun leven een medisch specialist vanwege een on vervulde kind erwens. Deze paren worden subfertil genoemd, wanneer er langer dan één jaar onbeschermde coïtus is geweest, die niet tot een zwangerschap heeft geleid. Het ontstaan van subfertiliteit kan verschillende oorzaken hebben. Bij een oriënterend fertiliteitsonderzoek wordt onderzoek gedaan naar oorzaken bij het paar, echter blijft in 16-24% van de paren de subfertiliteit helaas onverklaarbaar. Volgens onze hypothese zouden onderliggende metabole en cardiovasculaire afwijkingen bij de vrouw leiden tot een afname van de cardiovasculaire reserve, dat geassocieerd is met circulatoire redistributie mogelijk ten koste van de uteriene perfusie en daarmee van vrouwelijke fertiliteit. Deze theorie zou met name toepasbaar zijn op de subgroepen met een onverklaarde subfertiliteit en een verminderde ovariële reserve. Voor alle mogelijk onderzochte afwijkingen zijn effectieve behandelingen beschikbaar zoals primaire levensstijl aanpassingen. Door deze behandelingen kan de zwangerschapskans verbeterd worden, het risico op zwangerschapscomplicaties verlaagd worden en op de lange termijn zijn de gezondheidsrisico's betreffende hart- en vaatziekten gereduceerd.

Doel van het onderzoek

Het algemene doel van dit onderzoek is specifieke metabole en cardiovasculaire parameters te onderzoeken in de vrouwen van subfertiële paren. Dit studieprotocol is onderverdeeld in 3 studies waarin verschillende cardio-metabole/cardiovasculaire parameters worden geëvalueerd in diverse subgroepen van vrouwelijke subfertiliteit. De resultaten worden vergeleken met resultaten van gezonde, fertiele vrouwen.

- Studie 1 *Het metabool syndroom en vrouwelijke subfertiliteit*: onderzoek naar de prevalentie van het metabool syndroom in alle vrouwen die een vruchtbaarheidsonderzoek krijgen vanwege een fertiliteitsprobleem bij het paar. Hierbij willen we ook de prevalentie per subgroep van subfertiliteit analyseren, ingedeeld naar de oorzaak van de subfertiliteit.

- Studie 2 *Het cardiovasculaire profiel bij vrouwelijke subfertiliteit*: onderzoek waarin bestudeerd wordt of vrouwen met een onverklaarde subfertiliteit of *verwachte* verminderde ovariële reserve een afwijkend cardiovasculair profiel hebben ten opzichte van gezonde, fertiele vrouwen. Voor het cardiovasculair profiel worden de volgende metingen verricht: de pulsatiliteitsindex van de arteria uterina als maat voor uteriene perfusie, het plasma volume als maat voor de veneuze reserve capaciteit, de intima media dikte als maat voor chronische stress en de endotheelfunctie met behulp van meting van de bloeddorstroming door de arteria brachialis.

- Studie 3 *Het cardiovasculaire profiel in vrouwen met een slechte ovariële respons*: onderzoek waarin bestudeerd wordt of vrouwen uit een IVF-populatie met een ** bewezen* verminderde ovariële reserve een afwijkend cardiovasculair profiel hebben ten opzichte van gezonde vrouwen.

Door middel van deze onderzoeken proberen we mogelijke cardio-metabole/cardiovasculaire oorzaken voor vrouwelijke subfertiliteit te identificeren. Deze mogelijk nieuwe inzichten kunnen leiden tot nieuwe behandelmogelijkheden voor vrouwelijke subfertiliteit, waardoor de reproductieve en obstetrische uitkomsten verbeterd worden, en een risico inschatting geven voor cardiovasculaire aandoeningen op latere leeftijd.

Onderzoeksopzet

Observationele studies

Inschatting van belasting en risico

Studie 1: De studie van het metabool syndroom kan grotendeels samenvallen met het reguliere fertiliteitsonderzoek. De meeste metingen kunnen verricht worden op de dagen, dat de patiënten moeten komen voor een reguliere afspraak. Extra bloedafname kan plaatsvinden op cyclusdag 3, wanneer patiënten een reguliere bloedafname voor hormonale evaluatie moeten laten bepalen. Deze bloedafname moet nuchter gebeuren. Verder moeten patiënten op cyclusdag 10, wanneer ze voor een reguliere echo komen, ochtendurine inleveren om te testen op micro-albuminurie. De * uurs bloeddrukmeting kan gecombineerd worden met de afspraak voor de bloedafname, omdat de bloeddruk-meting in het de folliculaire fase verricht moet worden (vóór cyclusdag 7). Andere metingen die nodig zijn voor het metabool syndroom (zoals BMI, heup- en tailleomtrek, vragenlijst) zijn onderdeel van het reguliere fertiliteitsonderzoek. De extra metingen voor het metabool syndroom kunnen makkelijk geïmplementeerd worden in het reguliere vruchtbaarheidsonderzoek en geven geen extra risico voor de patiënt.

Studie 2: De metingen van de pulsatiliteitsindex van de arteria uterina, het plasma volume, de intima media dikte en de endotheelfunctie moeten uitgevoerd worden vóórdat een eventuele hormonale behandeling opgestart wordt. Voor de meting van de arteria uterina pulsatiliteitsindex moet de patiënt een extra

ziekenhuisbezoek afleggen tussen cyclusedag 3 en 7. Deze meting wordt verricht met behulp van een transvaginale echo, die geen extra risico voor de patiënt geeft. Deze meting kan gecombineerd worden met de metingen van de intima media dikte en de endotheelfunctie en duren in totaal 2 uur. De intima media dikte en endotheel functie worden gemeten door een ervaren onderzoeker (E. Mulder of V. Lopes van Balen). De meting van de intima media dikte duurt maximaal 10 minuten en is niet invasief. Voor de meting van de endotheelfunctie wordt een bloeddrukmeter om de onderarm gelegd en 5 minuten lang opgeblazen tot 200 mm Hg. Dit kan wat oncomfortabel aanvoelen in de arm van de patiënte. Na de eerste endotheelfunctie meting krijgt de patiënte sublinguaal nitraat toegediende, wat vaatverwijdend werkt. Hierna wordt de endotheelfunctie meting herhaald om onderscheid te kunnen maken tussen endotheel afhankelijke en onafhankelijke vaatdilatatie. Door het vaatverwijdende effect kan een patiënte enkele onschadelijke bijwerkingen krijgen zoals hoofdpijn, kort gevoel van slappe, bloeddrukdaling. Over het algemeen wordt dit onderzoek wel goed verdragen. De meting van het plasma volume vindt plaats op de afdeling van Nucleaire geneeskunde. Voor deze meting wordt 5 microcurie radio-actief albumine (I-125 albumine) toegediend. De straling van deze dosis is klein ($<0,1$ microsievert), zelfs minder dan de straling ontvangen door een vliegreis. Straling is een natuurlijk fenomeen, dat overal om ons heen aanwezig is, in ons eten, de grond en in de lucht. De lage dosering die gebruikt wordt voor de plasma volume-meting geeft geen verhoogd risico op ziektes of bijwerkingen voor de patiënte en is een routine onderzoek uitgevoerd op de afdeling Nucleaire geneeskunde. Het injecteren van het radio-actief albumine kan lokaal een koud gevoel geven, omdat de albumine in de koelkast bewaard wordt. Na de intraveneuze toediening in de ene arm, worden 3 bloedafnames uit de andere arm (via een venflon) afgenomen met 10 minuten tussen iedere afname. Incidenteel kan het inbrengen van de venflon een hematoom veroorzaken.

Voor de patiënten uit studie 3, die een IVF/ICSI behandeling tussen 2010 - 2013 hebben gehad, en de controlegroep, betekent deelname dat zij terug moeten komen voor 1 of 2 ziekenhuisbezoeken. Dezelfde onderzoeken als bij studie 2 worden dan uitgevoerd.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Professor Debeyelaan 25
Maastricht 6202 AZ
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Professor Debeyelaan 25
Maastricht 6202 AZ
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)

Studie 1 *Het metabool syndroom en vrouwelijke subfertiliteit*:

Studiegroep:

- Primaire subfertiliteit, gedefinieerd als geen eerdere zwangerschap, of secundaire subfertiliteit, gedefinieerd als een fertiliteitsprobleem na een eerdere zwangerschap
- Leeftijd 18 - 41 jaar

Controlegroep:

- Ongecompliceerde zwangerschap in de voorgeschiedenis
- Minimaal 6 maanden post partum
- Leeftijd 18 - 41 jaar ;Studie 2 *Het cardiovasculaire profiel bij vrouwelijke subfertiliteit*:

Studiegroepen:

- Primaire subfertiliteit, gedefinieerd als geen eerdere zwangerschap, of secundaire subfertiliteit, gedefinieerd als een fertiliteitsprobleem na een eerdere zwangerschap - Leeftijd 18 - 41 jaar
 - Leeftijd 18 * 41 jaar
 - Deelname aan studie 1
 - "Onverklaarde" subfertiliteit (geen afwijkingen in vruchtbaarheidsonderzoek); studiegroep 1 OF verwachte verminderde ovariële reserve (Follikel Stimulerend Hormoon (FSH > 8 u/l); studiegroep 2
- Controlegroep:
- Ongecompliceerde zwangerschap in de voorgeschiedenis

- Minimaal 6 maanden post partum
- Leeftijd 18 - 41 jaar ;Studie 3 *Het cardiovasculaire profiel in vrouwen met een slechte ovariële respons*:

Studiegroep:

- Primaire of secundaire subfertiliteit
- Leeftijd 18 -40 jaar
- IVF/ICSI behandeling tussen 2010 -2013
- Bewezen verminderde ovariële reserve (* 3 eicellen bij een IVF-punctie)
- Maximale stimulatie met behulp van dagelijkse dosering van 250 E FSH

Controlegroep:

- Primaire of secundaire subfertiliteit
- Leeftijd 18 -40 jaar
- IVF/ICSI behandeling tussen 2010 -2013
- ernstige mannelijke factor (VCM * 3 miljoen spermatozoa)
- * 4 eicellen zijn verkregen bij een IVF-punctie
- normale stimulatie met behulp van dagelijkse dosering van 150 E FSH

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Studie 1 *Het metabool syndroom en vrouwelijke subfertiliteit*:

Voor de studie mbt het metabool syndroom zijn er geen exclusiecriteria voor de studiegroep. Exclusiecriteria in de controlegroep met gezonde vrouwen zijn:

- Huidige zwangerschap
- Hormonale medicatie
- Borstvoeding geven ;Studie 2 *Het cardiovasculaire profiel bij vrouwelijke subfertiliteit*:

Voor de studies met de plasma volume-meting, de arteria uterina PI, de intima media dikte en de endotheelfunctie zijn de exclusiecriteria in alle vrouwen:

- Hypertensie, omschreven als een systolische bloeddruk boven 140 mm Hg of een diastolische bloeddruk boven 90 mm Hg, of het gebruik van antihypertensieve medicatie
- Diabetes mellitus, omschreven als een nuchtere glucose boven de 6,1 mmol/L of het gebruik van glucose verlagende medicatie.

Aanvullende exclusiecriteria voor de controlegroep zijn:

- Huidige zwangerschap
- Hormonale medicatie
- Borstvoeding geven ;Studie 3 *Het cardiovasculaire profiel in vrouwen met een slechte ovariële respons*:

Voor zowel de studie groep als de controle groep zijn de exclusiecriteria:

- Ovariëctomie
- Cystectomie

Beide exclusiecriteria kunnen namelijk aanleiding geven tot een verminderde ovariële respons.

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:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	16-04-2014
Aantal proefpersonen:	516
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2014
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)

Goedgekeurd WMO

Datum:	20-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2016
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
CCMO	NL42486.068.12