

Disfunctie van de microcirculatie speelt een belangrijke rol bij uremische vasculopathie

Gepubliceerd: 08-06-2007 Laatste bijgewerkt: 30-11-2024

De hypothesen van dit onderzoek luiden:- uremische vasculopathie speelt zich niet alleen af in de grote vaten, maar ook in de microcirculatie (MC);- er is een verband tussen de ernst van de stoornissen in de MC, [gemeten met de capillarmicroscoop (...]

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Nefropathieën
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON30604

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ADMIREN = A'Dam Microcirculatoire Insufficiëntie in REnale Disease

Aandoening

- Nefropathieën
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

nierfalen, nierinsufficiëntie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Baxter, firma dialyse-materialen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: endotheel disfunctie, microcirculatie, nierinsufficiëntie, uremische vasculopathie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De microcirculatie zal proportioneel verstoord zijn naar mate van de ernst van de nierinsufficiëntie bij patiënten met een nierinsufficiëntie.

Pathofysiologische inzichten in dit fenomeen zullen in de toekomst meer inzicht verschaffen in toekomstige behandelingsmogelijkheden.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire markers van endotheel schade (vWF, ICAM etc), inflammatie (CRP, cytokines) en insuline resistentie (HOMA-IR) zullen worden gecorreleerd aan de primaire onderzoeksvariabelen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In het vroege stadium van chronische nierinsufficiëntie (stadium I) wordt het risico op hart- en vaatziekten voornamelijk bepaald door de traditionele risicofactoren zoals hypertensie, hypercholesterolemie en zwaarlijvigheid. Veranderingen in levensstijl en medicamenteuze therapie verlagen het risico op hart- en vaatziekten. Naar mate de nierfunctie verslechtert (stadium II en III), ontstaat milde uremische vasculopathie. Naast calcificaties in de grote en de middelgrote arteriën zijn uitgebreide arteriolaire calcificaties beschreven in de huid. Wanneer stadium IV overgaat in eindstadium nierfalen (stadium V) ontstaat uitgebreide uremische vasculopathie, die bijna resistent is voor de huidige behandelingen. Klassieke atherosclerose ontwikkelt zich geleidelijk tot het syndroom van uremische vasculopathie, wat een aparte entiteit is waarbij atherosclerostische en osteogene veranderingen in de tunica intima en media van zowel de (middel)grote en kleine arteriën, als in de microcirculatie een rol spelen. Deze veranderingen resulteren in malnutritie, insuline resistentie en katabolisme van verschillende weefsels. In de laatste jaren wordt het steeds duidelijker dat bij chronische hemodialyse patiënten een

lage bloeddruk, laag body mass index en laag serum cholesterol gehalte correleren met een ongunstige uitkomst. Het fenomeen van de omgekeerde epidemiologie is opmerkelijk; hierbij is het risico op hart- en vaatziekten kleiner bij stadium V nierinsufficiënte patiënten met hypertensie, zwaarlijvigheid en een hoog cholesterol.

Omdat uremische vasculopathie anders is dan de klassieke atherosclerose, is de conventionele anti-atherosclerotische therapie minder effectief. Daarom is het van groot belang de onderliggende factoren te determineren en te karakteriseren om de ontwikkeling van uremische vasculopathie in patiënten met eindstadium nierinsufficiëntie te voorkomen danwel uit te stellen.

Doel van het onderzoek

De hypothesen van dit onderzoek luiden:

- uremische vasculopathie speelt zich niet alleen af in de grote vaten, maar ook in de microcirculatie (MC);
- er is een verband tussen de ernst van de stoornissen in de MC, [gemeten met de capillarmicroscoop (capillaire dichtheid en recruitment), laser Doppler fluxmetrie (endotheelafhankelijke en onafhankelijke vaatverwijding) en de microscan (cap. dichtheid en dynamiek)] en de mate van stijfheid in de grote vaten (gemeten als pulse wave velocity);
- gezien de veronderstelde rol van mediocalcificaties in de kleine vaten, worden naast afwijkingen in de endotheelafhankelijke vaatverwijding, ook afwijkingen in de endotheelonafhankelijke vaatverwijding verwacht (laser Doppler fluxmetrie).
- de ernst van de stoornissen in de microcirculatie is gecorreleerd aan de ernst van de nierinsufficiëntie, en de stoornissen in de microcirculatie zijn deels afhankelijk van de nierfunctie;
- een gestoorde MC van het slijmvlies onder de tong - het meest proximale gedeelte van de tractus digestivus - is een afspiegeling van een gestoorde MC in vitale organen;
- met de microscan is het goed mogelijk om de microcirculatie tijdens hemodialyse in beeld te brengen (dit is was nog niet eerder mogelijk!).

Onderzoeksopzet

Cross-sectioneel zal uremische vasculopathie worden onderzocht bij 120 patiënten met verschillende stadia van nierinsufficiëntie (stadium I-V). Stadium V nierinsufficiëntie zal bestaan uit 20 hemodialyse patiënten en 20 chronisch ambulante peritoneaal dialyse patiënten. Zowel macro- als microcirculatoire veranderingen zullen worden onderzocht samen met verschillende endotheel activatie parameters van het bloed. Tevens zullen circulerende endotheliale cellen als circulerende endotheliale progenitor cellen worden onderzocht. Met betrekking tot mineraal stofwisseling en lipiden spectrum zullen verschillende parameters worden vervolgd, waaronder respectievelijk het calcium, fosfaat, $1,25(\text{OH})_2$ vit D, PTH en Totaal Chol/

HDL/LDL/triglyceriden. Alle voorgeschreven medicamenten zullen worden geregistreerd.

De homeostasis model assessment insuline resistentie index (HOMA-IR) zal worden gebruikt als alternatieve methode om insuline resistentie bij patiënten te meten.

In het prospectief observationele deel van de studie worden bij de patiënten in stadium III met MDRD klaring < 35 ml/min en stadium IV op tijdstip 0 en jaarlijks gedurende een follow-up periode van twee jaar, de veranderingen in de vaten zowel functioneel als biochemisch onderzocht zoals hierboven is beschreven. Indien patiënten binnen 2 jaar starten met nierfunctievervangende behandeling, zal er bij aanvang van de dialyse een extra vaatmeting en bloedafname worden uitgevoerd.

Inschatting van belasting en risico

In de cross sectionele studie zal deelname aan de gehele studie voor een individuele patiënt 4 uur kosten. Voor het prospectief observationeel deel van de studie [dit betreft patiënten met stadium III met MDRD klaring < 35 ml/min en stadium IV nierinsufficiëntie] zal deelname aan de gehele studie voor een individuele patiënt 3 x 4 uur kosten. Indien de patiënt binnen 2 jaar met dialyse zal starten, kost dit eenmalig 4 uur extra tijd.

De microcirculatie onder de tong wordt onderzocht met behulp van de Sidestream Darkfield Imaging in combinatie met nitroglycerine. Nitroglycerine sublinguaal kan kortdurend hoofdpijn en bloeddruk daling veroorzaken. Bij de Laser Doppler Flowmetry kunnen sommige patiënten een prikkelend gevoel ervaren tijdens de iontophorese. Dit is niet pijnlijk en ongevaarlijk.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
1081HV Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
1081HV 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)

Patiënten > 18 jaar met nierinsufficiëntie stadium I-V.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten < 18 jaar, levensverwachting < 3 maanden ten gevolge van oorzaak niet-gerelateerd aan de nierziekte. Patiënten met diabetes mellitus en patiënten met een autoimmuun ziekte.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status:	Zal niet starten
(Verwachte) startdatum:	01-04-2007
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2007
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	NL14865.029.07