

De rol van de endothelial surface layer in de regulatie van de natrium- en volumebalans

Gepubliceerd: 25-04-2014 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

In deze studie zullen we de rol van het endotheel GAG in Na⁺ en volume homeostase identificeren. Is er een verband tussen de ESL en de individuele gevoeligheid voor Na⁺-overschot?

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46844

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SALT-2 studie

Aandoening

- Overige aandoening
- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

bloeddruk, extracellulair volume, natrium- en volumehomeostasis, natriumbufferende capaciteit van ESL

Aandoening

fysiologie van natrium- en volumebalans

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMW en Nierstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bloeddruk, endothelial surface layer, extracellulair volume, natrium

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

We zullen de effecten van een zoutbelasting op de hemodynamiek, ECV en ESL bij patiënten met verworven en congenitaal verlies van de ESL onderzoeken. Primaire eindpunt is ECV, weergegeven door middel van het lichaamsgewicht, bloeddruk en iohexol metingen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn de dimensies en functionaliteit van de ESL, gemeten met intravitale microscopie van de sublinguale microvasculatuur en de transcapillary escape rate (TER-Alb). Daarnaast bestuderen we de nierfunctie gemeten door glomerulaire filtratie rate (GFR), fractionele Na⁺-excretie, albuminurie en proteinurie. Ten slotte zullen we huidbiopten nemen om de rol van de interstitiele huid GAGs in respons op een zoutbelasting in detail te kunnen bestuderen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Natrium (Na⁺) speelt een sleutelrol bij het handhaven van het volume homeostase en bloeddruk (RR). Het verschil tussen Na⁺ opname en Na⁺ uitscheiding, de Na⁺ balans, wordt gereguleerd door de nieren. De regulering van de Na⁺ balans door

de nieren wordt verondersteld de belangrijkste determinant van extracellulaire vloeistof volume (ECV) te zijn. Recente studies hebben echter aangetoond dat Na^+ ook in het interstitium van de huid wordt gereguleerd, door non-osmotische binding aan negatief geladen glycoaminoglycanen (GAGs), die daardoor als Na^+ -buffer kunnen worden beschouwd. Op basis van deze bevindingen, hypothetiseren wij dat de endothelial surface layer (ESL), gelokaliseerd aan de lumenale zijde van het endotheel en dat voornamelijk uit negatief geladen GAGs bestaat, een belangrijke speler is in volume homeostase, door de mogelijkheid om Na^+ non-osmotisch aan zich te binden en zo als eerste Na^+ -buffer te handelen. Bovendien zou een verstoorde ESL kunnen leiden tot een verhoogde ECV en RR respons na een zoutbelasting. Het volume van de ESL varieert sterk tussen individuen (0.5 tot 2.3 l) en het is bekend dat het volume van ESL verminderd is in specifieke patiëntengroepen, zoals bij diabetes type 1 en patiënten met een chronische nierziekte. De ESL is betrokken bij vasculaire fysiologische processen, zoals mechanotransductie, hemostase en vasculaire permeabiliteit. De potentiële non-osmotische Na^+ -bufferende capaciteiten van de ESL zonder evenredige waterretentie is echter nog maar beperkt bestudeerd, maar lijkt een sleutelrol te hebben in ziektes gekenmerkt door volume overload (hypertensie, hartfalen, chronische nierziekten). Mochten de endotheliale GAGs betrokken zijn bij niet-osmotische Na^+ buffering, dan zouden nieuwe behandelingsstrategieën zich kunnen richten op herstel van de ESL. Dit zou kunnen leiden tot verbeterde controle over RR en ECV controle en daarmee een betere cardiovasculaire uitkomst.' Deze studie richt zich op een nieuwe functie van de ESL, namelijk de non-osmotische opslag van Na^+ .

Doel van het onderzoek

In deze studie zullen we de rol van het endotheel GAG in Na^+ en volume homeostase identificeren. Is er een verband tussen de ESL en de individuele gevoeligheid voor Na^+ -overschot?

Onderzoeksopzet

Het betreft een experimentele interventionele cross-over studie waarin we natriumbufferende capaciteiten van de endotheliale GAGs willen bestuderen. We zullen verschillende zoutcondities bestuderen en dit effect op de ESL, ECV en RR in diabetes mellitus type I en HME patiënten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle proefpersonen wordt gevraagd een dieet met vaststaand zoutgehalte volgen (3 en 12 gr respectievelijk, wat gelijk is aan respectievelijk 50 mmol Na^+ /dag en 200 mmol Na^+ /dag) voor 1 week in willekeurige volgorde. Daarnaast krijgen alle proefpersonen op dag 8 van het laag-zout-dieet een hypertoon zoutinfuus om de effecten van een acute zoutbelasting te bestuderen.

Inschatting van belasting en risico

De last van deze studie bestaat uit een totaal van 3 bezoeken waarin ze ongeveer 17 uur doorbrengen in het ziekenhuis. Alle proefpersonen worden gevraagd zich te houden aan een lage en een hoge Na + dieet en het verzamelen van 24-uurs urine tijdens het dieet. De studie bestaat uit extra veneuze bloedafname en diverse extra diagnostische tests. Invasieve metingen met verschillende tracers voor ECV en GFR (iohexol), plasma volume (PV) en de TER (125I-albumine) zal plaatsvinden. De blootstelling aan straling is 'minor' (maximaal 0,1 mSv). Tot op heden is de rol van de ESL in relatie tot zoutinname en het ontwikkelen van cardiovasculaire ziekte niet goed begrepen. Nieuwe behandelingsstrategieën gericht op ziektes gekarakteriseerd door volumeoverschot zijn nodig. Voor patiënten bestaat geen direct voordeel bij deelname aan deze studie, maar hun deelname leidt tot betere inzichten over dit onderwerp. In de toekomst zou dit kunnen leiden tot nieuwe behandelstrategieën bij ziektes die gekenmerkt worden door een volume-expansie.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 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)

DM1 patienten (n=12)

- Mannelijk, tussen 18-40 jaar oud
 - Diabetes Mellitus type 1
 - Met of zonder microalbuminurie, gedefinieerd als albuminurie 20-200 mg/L in de ochtendurine, of 30-300 mg/24 uur in 24 uren urine of albumine/kreatinine ratio 2.5 - 25 mg/mmol in de ochtendurine
 - Stabiele nierfunctie (kreatinine klaring >60 ml/min, < 6 ml/min achteruitgang per jaar) met of zonder stabiele medicamenteuze behandeling met RAAS-inhibitoren
 - HbA1c levels tussen 6,0-10,0% (= 42-86 mmol/mol) in 6 maanden voorafgaand aan de studie
 - Meerdere keren per dag gebruik van insuline
 - In staat schriftelijk toestemmingsformulier te tekenen en te voldoen aan de eisen en restricties die aangegeven zijn in het toestemmingsformulier;
- HME patienten (n=12)
- Mannelijk, tussen 18-40 jaar oud
 - Gedocumenteerde hereditaire multiple exostosen
 - Stabiele nierfunctie (kreatinine klaring >60 ml/min, < 6 ml/min achteruitgang per jaar, geen proteinurie)
 - In staat schriftelijk toestemmingsformulier te tekenen en te voldoen aan de eisen en restricties die aangegeven zijn in het toestemmingsformulier

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Een spreekkamer bloeddruk $>140/90$ mmHg
- BMI >30 kg/m²
- Een ernstige aandoening in de afgelopen 3 maanden of een significante chronische ziekte dat de onderzoeker beoordeeld als ongeschikt, inclusief chronische inflammatoire aandoeningen
- Een voorgeschiedenis van elk type maligniteit in de afgelopen 5 jaar, m.u.v. succesvol behandelde basaalcelcarcinoom van de huid
- Een voorgeschiedenis van nierziekten
- Een cardiovasculaire voorgeschiedenis, gedefinieerd als gedocumenteerd coronair vaatlijden, inclusief myocardinfarct, (in-)stabiele angina pectoris of acuut coronair syndroom, precutane transluminale coronair anioplastiek, 'coronary artery bypass grafting',

cerebrovasculair accident inclusief ischemische of hemorrhagische bloeding subarachnoidale bloeding, en perifeer vaatlijden inclusief aneurysma van de aorta

- Een voorgeschiedenis van stollingsafwijkingen
- Een voorgeschiedenis van primaire hyperlipoproteïnemie
- Overgevoeligheid of allergie voor jodium of schaaldieren
- Een voorgeschiedenis (minder dan 3 jaar geleden) van drugs- of middelenmisbruik (inclusief benzodiazepines, opioden, amfetamine, cocaine, THC, metamfetamine)
- Een voorgeschiedenis van alcoholisme of de inname van meer dan 3 eenheden alcohol per dag. Alcoholisme is gedefinieerd als een gemiddelde wekelijks inname van > 21 eenheden voor mannelijk. Een eenheid is gelijk aan 8 gr alcohol. Een glas (~240 ml) bier, 1 glas (125 ml) wijn of 1 (25 ml) glas sterke drank
- Problemen rondom bloeddonatie of door beperkte veneuze toegang in linker- en rechterarm
- Proefpersoon heeft in afgelopen 3 maanden bloed gedoneerd
- Roken of ander tabaksmisbruik
- Elke andere reden dat de onderzoeker als schadelijk beschouwd of er toe leidt dat data moeilijk geïnterpreteerd kunnen worden
- Relevante ECG-afwijkingen beoordeeld door de onderzoeker of een gemiddelde QTcB of QTcF > 450 milliseconde.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 26-06-2014

Aantal proefpersonen: 24

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	25-04-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2014
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

ID: 28711
Bron: NTR
Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL48278.018.14
OMON	NL-OMON28711