

Systemische albumine lek als marker voor vasculaire inflammatie en hart- en vaatziekte in diabetes patienten; de SALVATE studie

Gepubliceerd: 30-08-2024 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

Hoofddoelstelling: -Het onderzoeken van de associatie tussen systemische vasculaire albuminelek en albuminurie bij patiënten met diabetes. Secundaire doelstellingen: - Onderzoeken of systemische vasculaire albuminelek en/of albuminurie geassocieerd...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON56987

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De SALVATE studie

Aandoening

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
- Vaataandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Hart- en vaatziekten, suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Projectgeld

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Albuminurie, Hart- en vaatziekte, Systemische albumine lek, Vasculaire inflammatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. De 99mTC gekoppelde humaan serum albumine (99mTC-HSA) klaring en urine albumine kreatinine ratio (uACR) als marker voor systemische vasculaire albuminelek en albuminurie.. Dit wordt berekend via de transcapillaire ontsnappingssnelheid van 99mTC gekoppelde humaan serum albumine (TERalb). TERalb wordt gemeten aan de hand van de fractionele verdwijningssnelheid van 99mTC-HSA uit het totale intravasculaire compartiment in 1 uur na intraveneuze injectie. Albuminurie wordt gedefinieerd als de hoeveelheid albumine die in de urine wordt aangetroffen en wordt berekend via de uACR.

Secundaire uitkomstmaten

2. Arteriële [18F]-FDG-opname als marker voor arteriële ontsteking. Arteriële ontsteking wordt gekwantificeerd als de FDG-opname maximale gestandaardiseerde opnamewaarde (SUVmax). SUVmax wordt gecorrigeerd voor het prescan-glucosegehalte. Een target-to-background ratio (TBR) wordt berekend door de SUVmax van de slagaders te delen door het SUVgemiddelde van de cavale aders. TBR's worden berekend voor vier afzonderlijke segmenten (halsslagaders, stijgende aorta en aortaboog, dalende en abdominale aorta, en iliacale en dijbeenslagaders) en gemiddeld voor de totale aortaboog (gemiddelde TBR).

3. Diktemeting van de glycocalyx als marker voor systemische vasculaire schade.

De perfused boundary region(PBR), een marker van de barrièrefunctie van de glycocalyx, zal niet-invasief worden gemeten in sublinguale microbloedvaatjes met een diameter van 5-25 µm met behulp van een Sidestream Dark Field-camera (GlycoCheck BV, Maastricht, Nederland). Verhoogde PBR duidt op verminderde dikte van de glycocalyx.

4. De hoeveelheid van het enzym heparanase, biomarkers heperan sulfaat (HS) en metalloprotease (MMP) 2 en 9 als marker voor glycocalyxschade.

De hoeveelheid heparanase zal worden gemeten via de humaan heparanase ELISA-kit. Plasma wordt hiervoor gebruikt en wordt genoteerd als pg/ml. HS wordt gemeten via de humaan heparansulfaat (HS) ELISA-kit en wordt genoteerd als pg/ml. De hoeveelheid actief MMP 2 en 9 in de urine wordt gemeten door een urine-activiteits assay en wordt genoteerd als mg/mmol creatinine. HS, MMP 2 en 9 worden gemeten in een eenmalige ochtendurine meting.

5. Brachiale arteriële bloeddruk, centrale arteriële bloeddruk en carotis-femorale pulsgolfsnelheid (PWV) zullen worden gemeten als marker voor arteriële stijfheid. De PWV wordt berekend door de afgelegde afstand te delen door de transittijd ($PWV = \text{afstand [meters]} / \text{transittijd [seconden]}$).

6. Nagelplooiacillaroscopie zal worden uitgevoerd als een methode om de microcirculatie van een patiënt te onderzoeken en pathologische veranderingen te beoordelen.

Nailfold capillaire beelden worden verzameld met de Dino-lite CapillaryScope 200 PRO (MEDL4N Pro), maximale vergroting 200x, meetsoftware Dinocapture 2.0. Het capillaroscopische beeld van de wijsvingers van beide handen zullen worden bestudeerd. Bovendien beoordeelt de arts tijdens een capillaroscopische beoordeling een aantal verschillende morfologische en functionele veranderingen in de haarvaten. Deze omvatten capillaire zichtbaarheid, morfologie, diameter, lengte, distributie, dichtheid, microbloedingen en bloedstroom.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) gaat gepaard met een sterke toename van het cardiovasculaire risico, als gevolg van versnelde vasculaire veroudering. Dit proces wordt gekenmerkt door systemische laaggradige vasculaire ontsteking, remodeling, verkalking en verhoogde vasculaire stijfheid. Hoewel de associatie tussen T2DM en systemische vasculaire ontsteking goed is vastgesteld, is het onderliggende pathofysiologische mechanisme nog niet volledig begrepen.

Albuminurie is de eerste klinische indicatie van diabetische nefropathie en gaat gepaard met een verhoogd risico op nierfalen en hart- en vaatziekten, evenals laaggradige ontsteking. De endotheliale glycocalyx, een gelachtige structuur die het endotheel in alle vasculaire bedden bedekt, is de eerste barrière tegen albumine-lekkage. Schade van de glycocalyx in de nier is geassocieerd met verhoogde albuminurie. Als een systemische factor in alle vasculaire bedden kan dit mogelijk gepaard gaan met systemische vasculaire albumine-lekkage. Bovendien is aangetoond dat verhoogde glomerulaire albumine-lekkage leidt tot verhoogde tubulaire blootstelling aan albumine, wat een pro-inflammatoire omgeving veroorzaakt, tubulo-interstitiële schade veroorzaakt en de nierfunctie aantast. Het meten van systemische vasculaire albumine-lekkage kan daarom een potentiële marker zijn van vroege ziekte en kan causaal geassocieerd worden met systemische vasculaire ontsteking bij chronische ziekten die zijn gekoppeld aan systemische vasculaire betrokkenheid.

Dit onderzoek zal nieuwe inzichten bieden in de rol van albumine-lekkage als pathofysiologische schakel tussen T2DM en systemische vasculaire ontsteking. Uiteindelijk hopen we albuminurie en systemische albumine-lekkage te introduceren als nieuwe potentiële doelwitten voor vroege diagnose, monitoring

en mogelijk meer gepersonaliseerde behandeling van hart- en vaatziekten.

Doel van het onderzoek

Hoofddoelstelling:

-Het onderzoeken van de associatie tussen systemische vasculaire albuminelek en albuminurie bij patiënten met diabetes.

Secundaire doelstellingen:

-Onderzoeken of systemische vasculaire albuminelek en/of albuminurie geassocieerd is met systemische vasculaire inflammatie.

-Onderzoeken of systemische vasculaire albuminelek en/of albuminurie geassocieerd is met schade aan de glycocalyx.

Onderzoeksopzet

Een monocentrisch, cross-sectioneel en observationele studie.

Inschatting van belasting en risico

Er wordt geprobeerd om patiënten in twee dagen het centrum te laten bezoeken voor de beoordeling van alle studie parameters. Deelname aan de studie gaat gepaard met slechts geringe risico's. De bloedmonsters worden afgenomen door middel van venapunctie. Zeer zelden treedt er hierbij een bloeding op die gehecht moet worden of ontstaat er een klein hematoom na injectie met de [18F]-FDG PET-tracer of de 99mTC-HSA.

Het gebruik van positron-emitterende isotopen in de [18F]-FDG-PET/CT-scan om de systemische vaatinflammatie te meten, gaat gepaard met een blootstelling aan ioniserende straling. Vanwege de mogelijke gevaren van blootstelling aan straling zijn richtlijnen voor de blootstelling van vrijwilligers vastgelegd in *Besluit stralingsbescherming, artikel 60, staatblad 2001, 397* conform de richtlijnen van de International Commission on Radiological Protection (ICRP).

De effectieve dosisequivalent van [18F]-FDG-PET-scan is 0.019 mSv/MBq voor een gemiddelde man. Met een activiteit van 2 MBq/kg en een standaard gewicht van 73.7 kg, geeft een FDG-PET scan een dosis van 2.8 mSv. De totale stralingsbelasting wordt dus 3.8 mSv inclusief de dempingscorrectie voor lage dosis CT (1 mSv). De dosisequivalent van 99mTC-HSA is 0.0062 mSv/MBq, dat gelijk staat aan een stralingsdosis van 2.7 mSv voor een injectie van 350 MBq. De totale stralingsbelasting wordt dus $\pm 6,5$ mSv. Volgens de ICRP62 is de totale stralingsdosis in categorie 2b. Mogelijke afwijkingen die bij deze onderzoeken worden gevonden, worden gecommuniceerd met de patiënt en zijn/haar behandelend arts. De stralingsdosis wordt berekend door de lokale klinisch fysicus dr. A. Willemsen.

Voordelen: Hoewel deelnemers geen direct voordeel hebben, kan dit onderzoek

leiden tot het in een vroeg stadium ontdekken van hart- en vaatziekten en tot een uitgebreide evaluatie van hun ziekte-toestand, wat mogelijk een eerdere behandeling en een betere prognose mogelijk maakt. Ook zullen toevallige bevindingen worden gerapporteerd, die gunstig kunnen zijn voor de patiënten om een snelle behandeling mogelijk te maken. We zijn ons echter bewust van lead time bias. Vroegtijdige signalering van hart- en vaatziekten is niet altijd een voordeel als behandelingsopties niet (meer) beschikbaar zijn.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
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)

- Mannen en vrouwen, leeftijd ≥ 18 jaar.
- Geschreven toestemmingsverklaring.
- eGFR boven 60 ml/min/1,73m².
- Gebruikt renine-angiotensine systeem (RAS) remmers.
- Voldoet aan de ADA criteria voor diabetes.
 - o Nuchtere plasma glucose ≥ 7.0 mmol/l.
 - o Willekeurige plasma glucose ≥ 11.1 mmol/l.
 - o HbA1C $\geq 6,5\%$.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten die mentaal onbekwaam zijn en de toestemmingsverklaring niet kunnen of niet willen tekenen.
- Vrouwen die op dit moment zwanger zijn, zwanger willen worden, borstvoeding geven, of vrouwen die zwanger kunnen worden en niet de juiste contraceptieve maatregelen nemen. Dit zal tijdens het intakegesprek worden besproken.
- Andere oorzaken van macroalbuminurie dan nefropathie.
- Patiënten met een systemische auto-immuunziekte of vasculitis hebben
- Patiënten die immunosuppressiva of ontstekingsremmende middelen gebruiken die de studie resultaten kunnen beïnvloeden.
- Recente (< 3 maanden) acute ziekte zoals een cardiovasculaire gebeurtenis of infectie waarvoor opname in het ziekenhuis nodig was.
- Recente (< 3 maanden) chirurgische ingreep, met uitzondering van ingrepen onder lokale verdoving.
- Actieve kwaadaardige aandoening, met uitzondering van huidkankers: basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom.
- Ontstekingen van onbekende oorsprong of sepsis.
- Patiënten die claustrofobie hebben.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-07-2024

Aantal proefpersonen: 30

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: 99mTC gekoppeld humaan serum albumine

Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-08-2024

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-11-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NL83989.042.24