

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

Gepubliceerd: 23-05-2013 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

In dit onderzoek willen we de rol van de ESL in natrium- en volumehomeostase bestuderen. Heeft de ESL natriumbufferende capaciteiten? Is er een relatie tussen de ESL en de individuele zoutgevoeligheid na een hoge zoutinname? In een vervolgstudie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40170

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SALT-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 de Nederlandse Nierstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

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

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

We zullen primair de effecten van een zoutbelasting op de hemodynamiek en de ECV met een veronderstelde normale ESL in gezonde vrijwilligers onderzoeken.

Het primaire eindpunt zal de ECV zijn, uitgedrukt in lichaamsgewicht en bloeddruk. Verder zal de gouden standaard om ECV te meten, worden uitgevoerd.

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 dit onderzoek willen we de rol van de ESL in natrium- en volumehomeostase bestuderen. Heeft de ESL natriumbufferende capaciteiten?

Is er een relatie tussen de ESL en de individuele zoutgevoeligheid na een hoge zoutinname?

In een vervolgstudie zullen we de rol van een beschadigde ESL bestuderen en vergelijken met die van een intacte ESL. We zullen dit doen in type 1 diabetes mellitus patiënten (verworven beschadigde ESL) en patiënten met hereditaire multiple exostosen (genetisch defect in de polymerisatie van heparansulfaten)

Onderzoekopzet

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 gezonde vrijwilligers bestuderen.

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) for 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. Tevens krijgen de de proefpersonen op dag 8 van het hoog-zout-dieet LPS geïnfundeerd als modulator van de ESL.

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor deelnemers aan de studie betreft 4 bezoeken aan het AMC voor gezonde proefpersonen. Dit zal ongeveer 21 uur in beslag nemen. Alle proefpersonen wordt gevraagd een dieetvoorschrift met laag-zoutgehalte en hoog-zoutgehalte te volgen. Voor de studie worden extra bloedafnames en extra diagnostische testen afgenomen. Invasieve metingen met verschillende tracers voor ECV en GFR (ioxehol), plasmavolume en TER (125I-albumine) zullen plaats vinden. De stralingsbelasting is echter minimaal (maximaal 0,1 mSV). De proefpersonen zullen daarnaast nog een lage dosis LPS toegediend krijgen. Dit kan leiden tot tijdelijke milde griepachtige verschijnselen zoals hoofdpijn, myalgie, misselijkheid en koorts.

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 onze gezonde vrijwilligers 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)

Gezonde vrijwilligers

- Mannelijk, tussen 18-40 jaar oud
- Gezond, zoals beoordeeld door een verantwoordelijke en ervaren arts, gebaseerd op een medische evaluatie inclusief medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek en bloed- en urineonderzoek uitgevoerd in de screeningbezoek.
- Onbehandelde spreekkamer bloeddruk $\leq 140/90$ mmHg
- 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, muv succesvol behandelde basaalcelcarcinoom van de huid
- Een voorgeschiedenis van nierziektes
- 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 wekelijkes 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
- Bloeddonatie is vermoeijkt door verminderde toegang tot aders 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
- Eerdere deelname aan een studie waarin proefpersoon intraveneus endotoxine (LPS) toegediend kreeg
- Relevante ECG-afwijkingen beoordeeld door de onderzoeker of een gemiddelde QTcB of QTcF > 450 millisecon.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 06-09-2013

Aantal proefpersonen: 18

Type:

Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-05-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-03-2014

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: 24712

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL42890.018.13
OMON	NL-OMON24712