

Aldosteron-geïnduceerde microvasculaire dysfunctie als oorzaak van zoutgevoeligheid in personen met obesitas?

Gepubliceerd: 21-05-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Te onderzoeken of verhoogde aldosteronwaarden in personen met obesitas microvasculaire dysfunctie veroorzaken via een reductie van NO-beschikbaarheid, en of deze microvasculaire dysfunctie een rol speelt in de pathogenese van zoutgevoeligheid van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40283

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aldosteron, microvasculaire functie en zoutgevoeligheid

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

insulineresistentie/verminderde gevoeligheid voor insuline, zoutgevoeligheid van bloeddruk

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Aldosteron, Microcirculatie, Obesitas, Zoutgevoeligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten zijn capillaire rekrutering in de huid tijdens reactieve hyperemie, zowel nuchter als gedurende hyperinsulinemie, insuline-gemedieerde microvasculaire rekrutering in de skeletspier, aldosteron waarden en zoutgevoeligheid. Deze worden vergeleken tussen obese en slanke proefpersonen, onder omstandigheden van lage en hoge zoutinname.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn verschillen in andere metingen van microvasculaire functie (baseline capillaire dichtheid, vasomotie, hitte-geïnduceerde microvasculaire dilatatie, glycocalyx dikte) voor en tijdens hyperinsulinemie, insuline gevoeligheid, bloeddruk, andere RAAS componenten, biomarkers van endotheelactivatie en inflammatie, en renale excretie van albumine en producten van NO metabolisme. Deze worden eveneens vergeleken tussen obese en slanke proefpersonen onder omstandigheden van lage en hoge zoutinname.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De incidentie van obesitas en obesitas-gerelateerde aandoeningen neemt momenteel epidemische proporties aan. Dit vormt een toenemende belasting voor de gezondheidszorg. De term metabool syndroom wordt vaak gebruikt om te verwijzen naar de associatie van obesitas met andere risicofactoren voor type 2

diabetes en hart- en vaatziekten. De laatste jaren is gebleken dat zoutgevoeligheid van de bloeddruk een additionele risicofactor voor hart- en vaatziekten is die gerelateerd is aan obesitas en het metabool syndroom. De onderliggende verbanden tussen deze risicofactoren zijn complex en onvoldoende opgehelderd. Meer inzicht is echter noodzakelijk om mensen met een verhoogd risico voor hart- en vaatziekten tijdig te herkennen en te behandelen.

Microvasculaire dysfunctie lijkt een oorzaak te zijn van zowel insulineresistentie als hypertensie in personen met obesitas. Ook is microvasculaire dysfunctie geassocieerd met zoutgevoeligheid van bloeddruk. Een gestoorde NO-gemedieerde vasodilatatie is een belangrijk kenmerk van microvasculaire dysfunctie en zou kunnen bijdragen aan het ontstaan van zoutgevoeligheid. Daarnaast lijkt een verminderde insuline-gemedieerde microvasculaire NO-productie betrokken bij de afname in insuline-geïnduceerde glucose opname in de skeletspier, die karakteristiek is voor insuline resistentie. Verhoogde aldosteronwaarden kunnen een oorzaak zijn van microvasculaire dysfunctie in mensen met overgewicht, en daarmee van zoutgevoeligheid en insulineresistentie. Aldosteron veroorzaakt namelijk niet alleen zoutretentie, maar ook endotheeldysfunctie en daarmee een verminderde NO-beschikbaarheid. Te hoge aldosteronconcentraties zijn tevens geassocieerd met zowel hypertensie als insuline-resistentie. Dit is aangetoond in patiënten met primair aldosteronisme, die gekarakteriseerd worden door een overproductie van aldosteron, maar ook in de algemene populatie. Of en hoe microvasculaire dysfunctie daadwerkelijk leidt tot zoutgevoeligheid van bloeddruk is nooit onderzocht in humane studies, en meer specifiek, in personen met overgewicht. De rol van aldosteron in de pathogenese van microvasculaire dysfunctie is ook niet bekend.

Doel van het onderzoek

Te onderzoeken of verhoogde aldosteronwaarden in personen met obesitas microvasculaire dysfunctie veroorzaken via een reductie van NO-beschikbaarheid, en of deze microvasculaire dysfunctie een rol speelt in de pathogenese van zoutgevoeligheid van bloeddruk.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde cross-over studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na inclusie starten proefpersonen met ofwel een laag zout dieet van 50 mmol NaCl per 24 uur of een hoog zout dieet van 250 mmol NaCl per 24 uur gedurende 1 week. Hierna vinden metingen van microvasculaire functie plaats, gevolgd door een wash-out periode van 2 weken van ad-libitum zoutinname. Vervolgens gebruiken proefpersonen die gestart zijn met een laag zout dieet een hoog zout dieet en vice versa, eveneens gedurende een week,

waarna de metingen van microvasculaire functie worden herhaald. De volgorde van de variatie in zoutinname wordt bepaald door middel van blok randomisatie.

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen zullen het onderzoekscentrum in totaal 3 keer bezoeken; 1 keer voor screening en 2 keer voor metingen van microvasculaire functie voor en tijdens hyperinsulinemie. Tijdens de screening wordt er 9 mL bloed afgenomen voor bepaling van elektrolyten, nierfunctie, lipidspectrum en glucose. Na inclusie worden proefpersonen gerandomiseerd tot het volgen van een laag (50 mmol NaCl/24u) of hoog (250 mmol NaCl/24u) zout dieet gedurende 7 dagen. Ten gevolge hiervan kan er een lichte bloeddrukdaling of -stijging optreden; proefpersonen zullen dit zeer waarschijnlijk niet bemerken en het vormt ook geen risico voor hun gezondheid. Mogelijke bijwerkingen van het hoog zout dieet zijn gastro-intestinale klachten; de kans op het optreden hiervan is echter klein vanwege het gebruik van slow-release capsules. Voorafgaand aan de initiële metingen zal eventuele antihypertensieve therapie tijdelijk worden gestaakt, het is niet te verwachten dat dit tot gezondheidsproblemen leidt. Na het volgen van een laag of hoog zout dieet gedurende een week wordt er 24-uurs urine gespaard om de compliantie aan het dieet vast te stellen; tevens worden er 24-uurs bloeddrukmetingen verricht.

Hierna vindt de eerste studiedag plaats, waarop metingen van microvasculaire functie (contrastecho van de skeletspier, capillair microscopie, vasomotie analyse, meting van hitte-geïnduceerde microvasculaire dilatatie, bepaling van de glycocalyx dikte) worden verricht in nuchtere staat, voor en tijdens een hyperinsulinemische clamp voor bepaling van insuline gevoeligheid. Deelnemers worden verzocht nuchter te zijn op deze studiedagen vanaf 20 uur de avond van tevoren, 1 dag voor de metingen geen alcohol te gebruiken, en geen zware inspanning te verrichten gedurende 2 dagen voorafgaand aan de studiedagen. De meeste microvasculaire metingen zijn non-invasief; uit eerdere onderzoeken is gebleken dat het contrastmiddel dat wordt toegediend tijdens de contrastecho van de skeletspier veilig kan worden toegepast. De meest voorkomende complicatie van de hyperinsulinemische clamp is hypoglykemie.

Er wordt in totaal ongeveer 140 mL bloed afgenomen voor bepaling van elektrolyten, nierfunctie, lipidspectrum, insuline, markers van endotheelactivatie en inflammatie, componenten van het RAAS en glucosewaarden tijdens de clamp; van deze hoeveelheid zullen proefpersonen geen hinder ondervinden. De eerste studiedag wordt gevolgd door een 2-weken durende wash-out periode van ad-libitum zoutinname. Daarna zullen de proefpersonen die gestart zijn met het laag zout dieet, nu een week lang een hoog zout dieet gebruiken, en vice versa. Hierna worden de 24-uurs urine verzameling, 24-uurs bloeddrukmetingen en alle procedures van de eerste studiedag herhaald.

Proefpersonen ondervinden geen specifiek gezondheidsvoordeel van de studie. De periodes van lage en hoge zoutinname vergen een strikte compliantie, maar omdat het dieet voor elke deelnemer wordt aangepast aan het individuele voedingspatroon, en gezien de kortdurende interventie en de tussenliggende wash-out periode wordt de belasting ietwat gereduceerd. De geïnvesteerde tijd

is echter aanzienlijk en er wordt een groot aantal metingen uitgevoerd (bepaling van microvasculaire functie, laboratoriumonderzoeken, 24-uurs bloeddrukmetingen). Dit is te rechtvaardigen doordat deze studie hopelijk een bijdrage levert aan de kennis over het ontstaan van zoutgevoeligheid in personen met obesitas, waardoor er gerichte therapeutische strategieën ontwikkeld kunnen worden. Hiermee kan het risico op hart- en vaatziekten in deze personen mogelijk gereduceerd worden, die nog steeds een belangrijke doodsoorzaak zijn en ook een belasting vormen voor de gezondheidszorg. De deelnemers krijgen tevens inzicht in hun individuele risicoprofiel voor type 2 diabetes en hart- en vaatziekten. Ze ontvangen een vergoeding van $\approx$ 250,- na afronding van het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229 ER
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229 ER
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)

Obese proefpersonen:

- Leeftijd 18-65 jaar
 - Kaukasisch (in verband met etnische verschillen in microvasculaire functie en prevalentie van hart- en vaatziekten en geassocieerde risicofactoren)
 - Middelomtrek > 102 cm (mannen)/>88 cm (vrouwen);
- Slanke proefpersonen:
- Leeftijd 18-65 jaar
 - Kaukasisch (in verband met etnische verschillen in microvasculaire functie en prevalentie van hart- en vaatziekten en geassocieerde risicofactoren)
 - Middelomtrek < 94 cm (mannen)/ < 80 cm (vrouwen)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Hart- en vaatziekten (beroerte, coronair lijden, perifeer arterieel vaatlijden, hartfalen, cardiale shunts, hartchirurgie, pulmonale hypertensie, aritmieën, familie-anamnese van aritmieën of plotse hartdood)
- Diabetes mellitus/gestoord glucose metabolisme (nuchtere glucose waarden > 6.1 mmol/L), aangezien niet alleen diabetes mellitus maar ook intermediaire hyperglycemie is geassocieerd met microvasculaire complicaties; dit bemoeilijkt het onderscheid tussen oorzaak en gevolg van microvasculaire dysfunctie
- Stadium III hypertensie (bloeddruk > 180/110 mm Hg) om deze personen niet aan onnodige risico's bloot te stellen
- Onvoldoende gecontroleerde of ernstige longaandoeningen
- Onvoldoende gecontroleerde of ernstige schildklierziekten
- Inflammatoire aandoeningen
- Roken (verstoorde microvasculaire functie)
- Alcohol consumptie > 2 eenheden/dag (vrouwen)/ > 3 eenheden/dag (mannen)
- Gebruik van anti-diabetica (zijn van invloed op microvasculaire functie)
- Gebruik van corticosteroiden (kunnen hypertensie veroorzaken en interfereren met elektrolyt homeostase en glucose metabolisme), en regelmatig gebruik van NSAID's (kunnen microvasculaire functie en elektrolytexcretie verstoren)
- eGFR < 60 mL/min
- Gestoorde leverfunctie
- Zwangerschap of lactatie

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-09-2014
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2014
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
ClinicalTrials.gov	NCT02068781
CCMO	NL47438.068.14