

De rol van intestinale permeabiliteit en inflammatie in de pathogenese van insuline resistentie en niet alcoholische steatohepatitis bij morbide obesitas.

Gepubliceerd: 26-08-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

In dit onderzoek zijn de doelen: 1) Aantonen dat bacteriële translocatie als gevolg van verhoogde intestinale permeabiliteit bij morbide obesitas te opzichte van controles een oorzaak is van de ontstekingsrespons die leidt tot IR/DMII en NAFLD 2)...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON33407

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Darmwand doorgankelijkheid bij diabetes type 2 en leververvetting

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Lever- en galwegaandoeningen
- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

leververvetting, NAFLD, NASH, niet alcoholische steatohepatitis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: darmwand doorgankelijkheid, insuline resistentie, morbide obesitas, niet-alcoholische steatohepatitis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire studie parameters

- Darmpermeabiliteit, door de excretie van oraal ingenomen sacchariden in 5-uurs

urine te meten

- Endotoxine spiegels in plasma, gemeten aan de hand van de LAL en ENDOCAB assay

- Diabetes type II prevalentie, bepaald aan de hand van nuchtere

glucose/insuline en HbA1c waarden

*De mate van ernst van NAFLD / NASH middels histopathologisch beeld van de

lever

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire studieparameters

- Darmschade

- Plasma spiegels van IFABP, ILBP en LFABP

- Kleuringen, genexpressie en plasma/urine niveaus van tight-junction eiwitten

(claudines, ZO-1, occludine)

- Darmflora

- samenstelling van faecale darmflora

- Inflammatie gerelateerde parameters

-Plasma spiegels van CRP, IL-6, TNF- α , MPO, PAI-1, adiponectine, leptine, zink;

intracellulair zink in leukocyten

-Vetweefsel inflammatie: gen expressie van IL-6, IL-1 β , IL-8, IKK β , macrofaag infiltratie

-Spier inflammatie & insuline gevoeligheid: IL-6 en IRS fosforylering

-Lever inflammatie: neutrofiel infiltratie, MPO inhoud, NASH score

- Metabole parameters

-totaal cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, vrije vetzuren en triglyceriden

- Leverschade

-ALAT, ASAT, LFABP

Overige studie parameters

Andere onderzoeksparameters zijn gezondheidstoestand, Body Mass Index (BMI), waist/hip ratio, en de ziektevoorgeschiedenis.

Daarnaast zal vanzelfsprekend verandering in medicatie worden bijgehouden naast veranderingen in welbevinden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De incidentie van obesitas, niet-alcoholische vetleverziekte (NAFLD) en insuline resistentie (IR)/diabetes mellitus type II (DMII) stijgt sterk. Obesitas, NAFLD en IR/DMII zijn nauw met elkaar verbonden. Mensen met obesitas hebben een 5-40 maal hogere kans op DMII, en een ongeveer 20 keer zo hoog risico op NAFLD, afhankelijk van de mate van obesitas. Daarnaast is IR op zich een belangrijke risicofactor voor NAFLD. NAFLD kan leiden tot een ontsteking

van de lever, en wordt dan niet-alcoholische steatohepatitis (NASH) genoemd. Uiteindelijk kan dit proces culmineren in leverfibrose of zelfs cirrhose, met een grote mortaliteit. Ondanks dat deze leverziekte kan leiden tot leverfalen en uiteindelijk tot de dood, is er op dit moment nog geen uitwendig diagnosticum en behoudens gewichtsafname, is er nog geen behandeling voor deze ziekte. Bariatrische chirurgie geeft echter op termijn wel reductie van de leverinflammatie.

De laatste jaren is duidelijk geworden dat activatie van het immuunsysteem een belangrijke causale rol speelt in de ontwikkeling van IR/DMII en NASH. {zie referenties in het onderzoeksprotocol: Shoelson, 2006 #10}

Zo blijken muizenstammen die deficiënt zijn voor genen betrokken bij de productie van inflammatoire mediators, resistent voor de ontwikkeling van obesitas-geïnduceerde DMII. Illustratief hiervoor is dat tumor necrosis factor (TNF)- α knock-out muizen geen obesitas geïnduceerde IR ontwikkelen [3]. Ondanks het feit dat inflammatie een causale rol speelt bij de ontwikkeling van IR/DMII en NASH, is nog grotendeels onbekend wat de oorzaak is van de inflammatoire respons. Echter, blootstelling aan bacteriële endotoxinen lijkt één van de factoren te zijn die een rol spelen bij de ontwikkeling van zowel NASH als IR/DMII. Zo is al langer bekend dat obese muizen en ratten gemakkelijk NASH ontwikkelen als reactie op lage doses bacteriële producten (endotoxinen) {Yang, 1997 #43}.

Het feit dat probiotica deze leverinflammatie verminderen {Li, 2003 #41} wijst er bovendien op dat in dit inflammatoire proces levende bacteriën een rol spelen. De meest waarschijnlijke bron van bacteriële endotoxinen is de darm. Inderdaad is bewezen dat muizen op een hoog vet dieet verhoogde endotoxine niveaus in de poortader hebben {Yoshimatsu, 2004 #44}. Nog recenter is aangetoond dat obese muizen een verhoogde doorlaatbaarheid van de darm vertonen die leidt tot verhoogde portale endotoxine niveaus en daarmee activatie van immuuncellen in de lever {Brun, 2006 #8}. Een extra aanwijzing voor de betrokkenheid van de darm bij de ontwikkeling van obesitas in mensen is de invloed van de samenstelling van de darmflora op het lichaamsgewicht. {Ley, 2006 #22} Daarnaast is beschreven dat de samenstelling van de darmflora en de darmintegriteit anders is bij obese muizen met DMII, en dat de insuline gevoeligheid bij deze muizen verbetert na antibiotica behandeling (Cani Diabetes 2007).

Humane data zijn tot op heden nog schaars. Er is een studie gepubliceerd waarin het endotoxine niveau in plasma van type 2 diabeten 76% hoger bleek te zijn dan dat van gematchte controles {Creely, 2006 #38}. Het is niet bekend of deze specifieke patiënten ook NASH hadden, maar dit wordt wel aannemelijk geacht, aangezien een zeer groot deel van de type 2 diabeten NASH heeft. Echter, de diagnose NASH kan alleen gesteld worden met een histologisch biopt, wat in deze populatie niet verricht is. Recenter is beschreven dat bij patiënten met NASH een hogere doorlaatbaarheid van de darm na toediening van aspirine bestond vergeleken met controles, en bovendien een hogere endotoxinespiegel wordt gevonden in NASH (Farhadi A, Gundlapalli S, Shaikh M, et al Liver Int.

Susceptibility to gut leakiness: a possible mechanism for endotoxaemia in non-alcoholic steatohepatitis. 2008 Aug;28(7):1026-33).

Daarnaast is ook beschreven dat al in NAFLD (voorstadium van NASH) patiënten er hogere plasma endotoxine spiegels en inflammatoire markers meetbaar zijn ten opzichte van controles (Thuy J Nutr 2008). Het betreft hier studies met kleine aantallen patiënten. Tot slot zijn recent de eerste resultaten gepubliceerd waaruit blijkt dat, net als bij muizen, ook bij mensen met overgewicht een relatief verhoogd percentage bacteriën van de Firmicute klasse wordt gevonden, dat bovendien weer afneemt na afvallen. {Ley, 2006 #22},{Turnbaugh, 2008 #106}

Samenvattend lijkt het dat obesitas gepaard gaat met een verstoorde darmflora, een verhoogde doorlaatbaarheid van de darm en verhoogde plasma endotoxine niveaus, en dat deze endotoxinen via het induceren van inflammatie bijdragen aan het ontstaan van NASH en insuline resistentie.

Bij individuen met ernstig overgewicht leidt chirurgische interventie (maagverkleining, gastric bypass, etc.) tot een sterke verlaging van de incidentie van DMII. Vergelijkbare resultaten zijn beschreven met betrekking tot de leverziekte NAFLD/NASH (Nonalcoholic fatty liver disease en non-alcoholic steatohepatitis).

Interessant genoeg dalen parallel hieraan de plasma spiegels van de initieel verhoogde inflammatoire mediators die betrokken zijn bij de pathogenese van IR/DMII/NASH.

Het is dan ook te verwachten dat ook de doorlaatbaarheid van de darm en de endotoxine spiegels in het bloed zullen dalen na bariatrische chirurgie.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek zijn de doelen:

- 1) Aantonen dat bacteriële translocatie als gevolg van verhoogde intestinale permeabiliteit bij morbide obesen te opzichte van controles een oorzaak is van de ontstekingsrespons die leidt tot IR/DMII en NAFLD
- 2) Aantonen dat verbetering van de intestinale permeabiliteit na gewichtsverlies door bariatrische chirurgie een mechanisme is dat bijdraagt aan de verbetering van de inflammatie, insuline sensitiviteit en NAFLD bij morbide obese individuen.

We gebruiken daarvoor als belangrijke markers darmschade, darmflora, inflammatie in plasma, vetweefsel en insuline target organen (lever, spier), en metabole parameters.

De hiervan afgeleide deelvraagstellingen zijn:

1. Is de intestinale permeabiliteit verhoogd bij morbide obese patiënten met NAFLD of DMII vergeleken met morbide obesen zonder NAFLD of DMII?

2. Is intestinale permeabiliteit gecorreleerd met endotoxine spiegels bij morbide obese patiënten?

3. Houden de endotoxine spiegels in het bloed verband met inflammatie, insuline gevoeligheid en NAFLD bij morbide obese patiënten?

4. Is de samenstelling van de darmflora anders bij morbide obese patiënten met NAFLD of DMII vergeleken met morbide obesen zonder NAFLD of DMII?

5. Leidt gewichtsreductie na bariatrische chirurgie tot een vermindering van de intestinale permeabiliteit, endotoxine spiegels, inflammatie, insuline resistentie en NAFLD in morbide obese patiënten?

6. Verandert de samenstelling van de darmflora door gewichtsverlies bij morbide obese patiënten met NAFLD of DMII?

Onderzoeksopzet

Op het moment dat de patiënt aangemeld wordt voor de bariatrische operatie, wordt de patiënt benaderd om mee te doen aan dit onderzoek. Indien de patiënt mee wil doen en aan de inclusiecriteria voldoet zal een afspraak worden gemaakt voor verder toelichting en informed consent.

Poliklinisch wordt dan voor de operatie een afspraak gemaakt om een zogenaamde intestinale permeabiliteitsmeting te doen, waarbij participanten een glas met opgeloste suikers drinken en we urine verzamelen (gedurende 5 uur).

De patiënt wordt geopereerd volgens de huidige standaarden. Voorafgaand aan de operatie zal door de patiënt faeces verzameld worden ter evaluatie van de faecale darmflora. Op de dag van operatie zal 's ochtens routinematig 20 ml bloed worden afgenomen, waar bovenop 6 ml extra voor het onderzoek, om relevante parameters te bepalen. De bloedafname vindt plaats op de afdeling, gelijktijdig met het afnemen van bloed voor routinematig onderzoek in het kader van de operatie.

Tijdens de operatie zullen biopten van visceraal en subcutaan vet, spier, lever worden genomen. In het geval van een gastric bypass of een biliopancreatische diversie wordt ook een darmbiopt afgenomen.

Tijdens de standaard protocollaire follow-up gerelateerd aan de bariatrische operatie zal na 6 weken, 3 maanden, 6 maanden, 12 maanden en 24 maanden de patiënt op de polikliniek chirurgie teruggezien worden. Als patiënten meedoen aan het onderzoek wordt vergeleken met normaal telkens 6 ml extra bloed worden afgenomen.

12 maanden na de operatie wordt dan bovendien ook een kleine hoeveelheid subcutaan vet afgenomen en opnieuw een permeabiliteitsmeting verricht (suikerdrink met bloedafname en urinecollectie). Voor beide permeabiliteitsmetingen geldt dat voorafgaand aan de meting, de avond van te

voren en de ochtend van test, patiënten 400mg ibuprofen slikken. Verder zal 12 maanden post-operatief nogmaals aan de patiënt gevraagd worden faeces te verzamelen.

De opzet van het onderzoek is globaal weergegeven in figuur 1 in het onderzoeksprotocol.

Inschatting van belasting en risico

Risico in verband met de testsubstantie

De saccharideoplossing is samengesteld uit door de Europese Unie goedgekeurde voedingsstoffen. Van deze stoffen die eerder gebruikt werden voor onderzoeksdoeleinden zijn in deze hoeveelheden geen onbedoelde of ongunstige (bij-)werkingen beschreven. In deze studie wordt zeer weinig van de genoemde stoffen gebruikt. Het te verwachten risico van deze testoplossing is zodoende zeer gering.

De NSAID die toegediend wordt (ibuprofen, 2x400mg) is een gangbaar medicijn hetgeen vaak door deze onderzoekspopulatie (zowel morbide obesen als de controlepopulatie) gebruikt wordt voor pijn- en of gewrichtsklachten.

Zij zijn in Nederland vrij verkrijgbaar en worden onder meer gebruikt bij tandextracties, gewrichtsklachten, jicht, reuma, niet-bacteriële ontstekingen, pijn, oedeem, stollingsindicaties en dysmenorroe. In de praktijk worden NSAIDS ook vaak gebruikt bij hoofdpijn.

De bijwerkingen van NSAID*s zijn over het algemeen mild, beschreven zijn met name maag-darmstoornissen, meest voorkomend zijn misselijkheid, anorexie, braken, buikpijn, diarree, obstipatie, ulcus in geval van chronisch gebruikt. Centrale effecten zoals migraine-achtige hoofdpijn, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, vermoeidheid (malaise en lusteloosheid), verwardheid en oorzuizen (tinnitus) kunnen optreden. Uitzonderlijk vindt een allergische reactie plaats zoals huidreacties (uitslag, zwelling, jeuk). Echter in deze doseringen zijn dergelijke bijwerkingen niet te verwachten. Het verwachte risico is daarom zeer gering. Bovendien wordt vanzelfsprekend per participant nauwkeurig uitgevraagd of men dit type medicijn al eerder heeft geslikt en wat de ervaringen waren.

Risico in verband met procedures die ondergaan worden:

De afname van bloed zal verricht worden door de ervaren onderzoeker door middel van venapunctie in een armvene. Het aanprikken van een ader kan gevoelig zijn. Het risico van deze ingreep is laag en het wordt routinematig in dit ziekenhuis uitgevoerd. Het mogelijke risico is het ontstaan van een blauwe plek ter plaatse van de insteekplaats van de naald bij bloedafname. Deze zal in enkele dagen spontaan verdwijnen.

Het afnemen van subcutaan vet wordt uitgevoerd door een ervaren arts. Indien nodig kan deze plaatsvinden onder supervisie van dr. Bouvy, chirurg in het AzM. Bij deze ingreep wordt de patiënt eenmaal geprikt voor het aanleggen van een lokale verdoving, vervolgens is de procedure niet meer pijnlijk voor de proefpersoon. De locatie van verdoving en incisie is dezelfde als de tijdens de operatie gebruikte incisie voor het plaatsen van de camera. Er worden zodoende geen extra littekens gemaakt. Omdat maximaal 100 mg weefsel wordt verwijderd bestaat er geen risico op blijvende cosmetische schade door afname van het vetbiopt. Mogelijke risico's zijn het ontstaan van een hematoom of een ontsteking ter plaatse van de incisie. Proefpersonen worden verzocht contact op te nemen met de onderzoeker in geval van het optreden van problemen. De onderzoeker zal adequaat handelen in geval van het optreden van een ontsteking. Zo nodig wordt er overleg gepleegd met de aanwezige chirurg.

De afname van de lever- vet- en darmbiopten gaat niet gepaard met ongerief voor de patiënt aangezien dit onder algehele anaesthesie tijdens de maagverkleinings-operatie door de chirurg wordt gedaan. Een mogelijke complicatie is een nabloeding op de plek van afname. In de lopende studie ****Rol van vetweefsel residente macrofagen in de pathogenese van insuline resistentie bij morbide obese patiënten*** (MEC 04-141 in Maastricht) zijn inmiddels bij ruim 130 proefpersonen op dezelfde wijze biopten genomen. Bij geen van deze proefpersonen zijn er complicaties opgetreden door afname van de biopten. In een onderzoek waarbij op vergelijkbare wijze bij 515 morbide obese personen tijdens een maagverkleiningsoperatie dezelfde typen biopten werden afgenomen, werd geen enkele maal een complicatie gerapporteerd³⁹. Wij verwachten dan ook geen complicaties in de huidige studie. Mocht desondanks een nabloeding optreden, dan zal deze direct door de chirurg behandeld worden. Gezien het geringe risico op complicaties door het afnemen van de biopten en de unieke kans om hierdoor informatie te kunnen krijgen over de inflammatoire status van de insuline target organen en de functionele integriteit van de darm achten wij het afnemen van de biopten gerechtvaardigd.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Universiteitssingel 50, Postbus 616
6200 MD Maastricht
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Universiteitssingel 50, Postbus 616
6200 MD Maastricht
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)

Onderzoekspopulatie:

- BMI >40 of BMI>35 kg/m² met co-morbiditeiten
- Gepland voor bariatrische operatie
- Leeftijd 18-60 jaar (Er is gekozen voor een minimumleeftijd van 18 jaar om te voorkomen dat er minderjarigen aan het onderzoek meedoen, en er is gekozen voor een maximumleeftijd van 60 jaar om de kans op complicaties door langdurige insuline resistentie te verkleinen. Bovendien is dit - uitzonderingen daargelaten - ook de maximum leeftijd waarop de operatie wordt uitgevoerd.);Controlepopulatie:
- BMI 20-25
- Gepland voor Nissen fundoplicatie of galblaasresectie
- Leeftijd 18-60 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor beide populaties:

- Leeftijd <18 jaar, >60 jaar

- Diabetes Mellitus type I
- Ontstekingsziekten zoals auto-immuunziekten (bij deze personen zullen afwijkende inflammatoire parameters worden gevonden)
- Degeneratieve ziekten
- Alcohol abusief gebruik of drugsgebruik
- gebruik van corticosteroiden en /of prednisolon (in verband met het confounding effect op de inflammatie)

Onderzoeksoepzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-09-2010
Aantal proefpersonen:	190
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
--------------	------------------

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

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	NL27933.096.09