

Effecten van butyraat vergeleken met donor faeces transplantatie op metabolisme en verzadiging in patiënten met metabool syndroom

Gepubliceerd: 06-05-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

In deze dubbel geblindeerde gerandomiseerde trial willen wij de effecten vergelijken van 4 gram oraal butyraat per dag na een eenmalige autologe (eigen) feces transplantatie (=placebo) met post-bariatrische chirurgie donor feces transplantatie en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41779

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

APPETITE studie

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

darmflora, metabool syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Europese Unie FP7 grant

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: butyraat, darmflora, feces transplantatie, metabool syndroom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

-Primair: insuline gevoeligheid en lipolyse (inclusief vetgehalte spier) in relatie tot hypothalamische (SPECT), dunne darm (biopsie) en urine (24uurs) serotonine waarden en hongergevoel (eetgedrag vragenlijsten).

Secundaire uitkomstmaten

-Secundair: veranderingen in fecale en dunne darm bacterie samenstelling in relatie tot fecale energie excretie (24h feces), energie in rust en gedurende activiteit (accelerometers), intestinale permeabiliteit (fecale calprotectine waarden), darm passage tijd (Sitzmark capsules), sympathische activiteit (Nexfin) en plasma ontstekingswaarden (LPS), glucose en lipide metabolisme (proteomics), levervet (MRI).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Wereldwijd blijft de toenemende prevalentie van obesitas en de hiermee geassocieerde metabole gevolgen zoals type 2 diabetes een groeiend probleem. De rol van het intestinale microbiom hierin is recent aan het licht gekomen. Obesitas wordt geassocieerd met veranderingen in de samenstelling van de darmflora en het obese microbiom lijkt efficiënter te zijn in het onttrekken van energie aan het dieet door een langere darm passage tijd. De potentiële causale relatie tussen metabolisme en de darmflora werd recent benadrukt toen mannelijke dunne donor feces transplantatie bij mannen met metabool syndroom resulteerde in een significante verbetering van de insuline gevoeligheid in combinatie met een toegenomen diversiteit in darmbacteriën. Dit ging gepaard

met een toename in butyraat-producerende darmbacteriën en een verminderd VAS gemeten hongergevoel. In muizenstudies wordt de korte keten vetzuur butyraat geassocieerd met effect op serotonine, een belangrijk hormoon betrokken bij gewichtscontrole vanwege het remmende effect op het hongergevoel, en een verbeterde insuline gevoeligheid en verminderde voedselinname door toename in darmpassage tijd. Verstoring van het serotonine systeem wordt geassocieerd met overgewicht en recent is gebleken dat de darmbacteriën invloed op de regulatie van serotonine hebben. Daarnaast blijkt dat bariatrische chirurgie effect op het serotonine systeem heeft wat wordt toegeschreven aan een veranderde samenstelling van darmbacteriën, met name de toename van butyraat-producerende bacteriën, veroorzaakt door de darmverkorting.

De vraag blijft of toename in intestinale aanwezigheid van butyraat zelf of butyraat-producerende bacteriën dezelfde metabole effecten hebben. In de APPETITE-studie willen wij dit onderzoeken door de effecten te vergelijken van orale inname van voedingssupplement butyraat versus feces transplantatie van gezonde donor na bariatrische chirurgie op insuline gevoeligheid, darmpassage tijd en serotonine gereguleerd hongergevoel in patiënten met metabool syndroom.

Doel van het onderzoek

In deze dubbel geblindeerde gerandomiseerde trial willen wij de effecten vergelijken van 4 gram oraal butyraat per dag na een eenmalige autologe (eigen) feces transplantatie (=placebo) met post-bariatrische chirurgie donor feces transplantatie en placebo tabletten, voor en na 4 weken op:

- Primair doel: verbetering van insuline gevoeligheid en lipolyse (inclusief vetgehalte spier) in relatie tot hypothalamische (SPECT), dunne darm (biopt) en urine (24uurs) serotonine waarden en hongergevoel (eetgedrag vragenlijsten).
- Secundaire doeleinden: veranderingen in fecale en dunne darm bacterie samenstelling in relatie tot fecale energie excretie (24h feces), energie in rust en gedurende activiteit (accelerometers), intestinale permeabiliteit (fecale calprotectine waarden), darmpassage tijd (Sitzmark capsules), sympathische activiteit (Nexfin) en plasma ontstekingswaarden (LPS), glucose en lipide metabolisme (proteomics), levervet (MRI).

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd dubbelblind placebo gecontroleerde interventie trial

Onderzoeksproduct en/of interventie

Mannelijke of vrouwelijk postmenopauzale metabool syndroom patiënten worden gerandomiseerd om of (N=12) eenmalig autologe (eigen) feces transplantatie te ontvangen gevolgd door 4 gram butyraat tabletten per os eenmaal daags voor 4 weken, of (N=12) eenmalig donor feces transplantatie van mannelijke of vrouwelijke postmenopauzale donoren 1 jaar post-bariatrische chirurgie die >30% van hun gewicht verloren hebben in het jaar na de operatie, gevolgd door placebo tabletten voor 4 weken.

Inschatting van belasting en risico

De screening bevat het afnemen van een vragenlijst, een lichamelijk onderzoek en eenmalig bloedonderzoek (60ml). Bij start van het onderzoek zal de patiënt 3 maal het AMC bezoeken voor een hyperinsulinemische-euglycemische clamp, waarbij ook een spierbiopsie wordt afgenomen en gemeten hoeveel calorieën worden verbruikt (= resting energy expenditure). Op de tweede dag wordt er een SPECT- en MRI-scan van de hersenen gemaakt, MRI van de lever, eetgedrag vragenlijsten afgenomen en een buikoverzichtsfoto gemaakt. Op dag 3 vindt gastroscopie plaats, waarbij dunne darmbiopsies worden genomen en een sonde wordt geplaatst gevolgd door de feces transplantatie. Hierbij wordt ook een röntgenfoto van de buik gemaakt, zowel om de juiste locatie van de sonde te bepalen als de darmdoorlooptijd. Na 4 weken komt patiënt weer 3 dagen naar het AMC waarbij alle bovenstaande onderzoeken herhaald worden (behalve de feces transplantatie). Daarnaast zullen patiënten gedurende de hele studie een dieetlijst bijhouden, 2x een week een accelerometer dragen en aan begin en eind van de studie 2x24h ontlasting en 1x24h urine verzamelen. Voor elk bezoek aan het AMC zal de patiënt nuchter zijn.

Butyraat is een korte keten vetzuur dat als voedingssupplement op de markt is. Het is eerder in studie verband in het AMC aan mensen gegeven in dezelfde dosis als in deze studie (4 gram per dag), zonder dat hier enige bijwerkingen bij optraden.

Glucose-insuline clamp: hiervoor wordt een infuus in ingebracht om vervolgens zowel insuline als glucose en glycerol in de bloedbaan te infunderen (clamp) of bloed af te nemen. Dit is een veilig onderzoek, dat vrijwel dagelijks in het AMC uitgevoerd wordt. Hiervan zijn geen bijwerkingen beschreven. Van het infuus kan evt. een blauwe plek ontstaan.

In theorie bestaat altijd het risico op het overbrengen van een onbekende besmettelijke ziekte via feces (net zoals beschreven bij bloedtransfusie), echter door grondige screening van de donoren wordt dit risico geminimaliseerd.

Gastroscopie: dit is een standaard onderzoek. Bij 1 op de 1000 onderzoeken treedt een bloeding op of wordt een scheurtje in de darm gemaakt. Dit is vaak direct (via de endoscoop) te behandelen, soms is een operatie echter noodzakelijk. Het risico bij dit onderzoek wordt als zeer klein beschouwd. Het inspecteren van de maag en dunne darm heeft als bijkomend voordeel dat afwijkingen die zich in de maag en dunne darm bevinden (maagzweer) direct behandeld kunnen worden.

Het spierbiopsie zal worden genomen onder goede lokale verdoving en is daardoor niet pijnlijk. Na de ingreep kan echter wel een blauwe plek ontstaan en kan het pijnlijk aanvoelen daar waar het biopsie is genomen.

Bij de SPECT-scan wordt een radioactieve stof gebruikt. Deze stof is in Europa geregistreerd en uitvoerig getest. Er zijn daarbij geen ernstige bijwerkingen gevonden. Bij de SPECT-scan wordt gebruik gemaakt van röntgenstraling. Per patiënt worden 2 SPECT-scans gemaakt (5.3 mSv). Samen met de 4 buikoverzichtsfoto's (2.8 mSv) wordt de patiënt in totaal aan 8.1 mSv blootgesteld. Ter vergelijking, jaarlijks wordt men van nature in Nederland blootgesteld aan een achtergrondstraling van 2.5 mSv. Door een stralingsdeskundige fysicus is een stralingsadvies uitgebracht op basis van de leeftijd en ernst van de onderliggende ziekte bij de patiënt. Onderzoeken met een straling van 1×10 mSv vallen in de klasse *tussenliggend* risico. De stralenbelasting in deze studie valt dus in deze klasse. Het is raadzaam voor patiënt \en om in de komende 5 jaar na studiedeelname niet aan een ander wetenschappelijk onderzoek deel te nemen waarbij men blootgesteld wordt aan straling.

Alhoewel er geen direct voordeel is voor deelnemende patiënten, kan dit onderzoek mogelijk wel therapeutische aanknopingspunten bieden over of het nu de butyraat producerende darmbacteriën en/of het eindproduct butyraat zelf is, dat via serotonine het humane glucose en lipiden metabolisme beïnvloedt, Deze studie kan ons derhalve helpen om mogelijk in de toekomst nieuwe behandelingsmodaliteiten voor insuline resistentie en type 2 diabetes mellitus te ontwikkelen.

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)

- Caucasische man of postmenopauzale vrouw
- 50-70 jaar oud
- BMI ≤ 30 kg/m²
- Tenminste 3 van de 5 NCEP metabool syndroom criteria: nuchter plasma glucose ≤ 5.6 mmol/l, triglyceriden ≤ 1.7 mmol/l, heupomtrek > 102 cm (m) / > 88 cm (f), HDL-cholesterol ≥ 1.04 mmol/l (m) / ≥ 1.30 mmol/l (f), bloeddruk $\leq 130/85$ mmHg

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Medicatie gebruik, incl PPI and antibiotica in laatste 3 maanden
- Roken, XTC, amphetamine of cocaine misbruik
- Alcohol misbruik (> 3 /dag)
- Participatie in onderzoeksprotocol waarbij blootgesteld aan straling de laatste 2 jaar.
- eGFR < 60 ml/min
- Contraindicatie MRI
- VG met cardiovascular event (MI of pacemaker implantatie)
- Cholecystectomie
- Immungecompromiteerd

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-12-2014
Aantal proefpersonen:	36
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2015
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL48595.018.14