

Effect van duodenale infusie van Eubacterium Hallii op gen expressie, postprandiale metabolieten en glucose metabolisme in mannen met metabool syndroom

Gepubliceerd: 12-10-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

In deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde cross-over studie willen we het effect bestuderen van duodenale infusie van een eenmalige dosis 10 ml E. Hallii 10e9/ml (via een duodenumsonde) op genexpressie, bacterie samenstelling en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48576

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EDIE trial

Aandoening

- Diabetescomplicaties
- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

metabool syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: darm microbiom, E Hallii, Glucose metabolisme metabool syndroom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is effectiviteit (veranderingen in duodenale E. Hallii concentratie en gen expressie (inclusief FXR) 6 uur na duodenale infusie van 10 ml E. Hallii.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn (korte/lange) termijnseffect op insuline gevoeligheid gemeten hetzij 2 uur na een standaard maaltijd test Nutridrink) of gedurende 7 dgn dmw freestyle libre glucose sensor in relatie tot veranderingen in E. Hallii concentraties en andere darmbacterien in fecesmonsters verzameld bij het de start, na 1 week en 4 weken. Dieetgewoonten worden vastgelegd gedurende de studie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie ook pagina 5, 6, 7, 8 van het protocol.

Door de recente ontwikkeling van cultuuronafhankelijke benaderingen zoals high-throughput metagenomic 16S rRNA sequencing, is de kennis drastisch toegenomen ten aanzien van de darmbacterien. In de afgelopen jaren zijn verscheidene associaties gevonden tussen verstoringen in (Dunne) darm bacterie samenstelling en e pathofysiologie van metabole ziekten zoals obesitas en type 2 diabetes mellitus (T2DM) . Op basis van eerder (dunne donor) feces

transplantatie onderzoek (Vrieze, gastroenterology 2012) hebben wij gevonden dat *E. hallii* toename in de dunne darm geassocieerd was met een verbeterde (perifere) insulinegevoeligheid.

Eubacterium hallii type stam L2-7 is HACCP geproduceerd in 2014 bij NIZO en heeft de capaciteit om butyraat te produceren uit lactaat (verhoogd in de darm van T2D patiënten). In een recente pilot studie bestudeerden we het gevolg van verschillende *E. hallii* doses op insulinegevoeligheid in 27 patiënten met metabool syndroom (DIME study, METC 2014_285). We vonden dat dagelijkse behandeling gedurende 4 wkn veilig was en geen bijwerkingen veroorzaakte. Het effect op het glucosemetabolisme was echter overall negatief in alle groepen, en hoewel er geen significant effect werd gezien op de veranderingen in de gevoeligheid voor perifere (spier) insuline, toonde een subgroep van patiënten bij iedere *E. hallii* dosis wel een respons (zoals gedefinieerd door een toename van de gevoeligheid voor insuline $Rd > 10\%$), lage dosis (10^5 /ml *E. hallii* per dag): 2 van de 9, midden dosering (10^7 /ml *E. hallii* per dag): 4 van de 9 en de hoogste dosis (10^9 *E. hallii*/ml per dag): 5 van de 9 responders. We postuleren daarom dat bij sommige personen *E. hallii* de maag niet kan passeren en dus niet enten in de (dunne) darm en dus metabolisme niet verbeteren. In deze studie willen we het maximale effect van *E. hallii* bij 12 mannen met het metabool syndroom testen door het infunderen van de hoogste dosering, welke veilig blijkt te zijn en het meest effectief bij de mens volgens de DIME studie, via een duodenale sonde, waardoor deze de maag ongedeerd passeert. Na duodenale infusie van *E. hallii* zullen we 6 uur later duodenum biopsieën nemen, zoals eerder beschreven door andere studies. Verder zullen we de werkzaamheid van de *E. hallii* op glucosemetabolisme testen door de proefpersonen te onderwerpen aan een 2 uur durende maaltijd test (Nutridrink) direct na de gastroduodenoscopie alsook het vervolgen van de glucose waarden gedurende 7 dgn na de *E. hallii* behandeling door middel van de Free Style Libre glucose meter (Abott).

Doel van het onderzoek

In deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde cross-over studie willen we het effect bestuderen van duodenale infusie van een eenmalige dosis 10 ml *E. Hallii* 10^9 /ml (via een duodenumsonde) op genexpressie, bacterie samenstelling en insuline resistentie bij mannen met metabool syndroom.

Onderzoeksopzet

Proefpersonen krijgen een duodenale infusie van 10 ml *E. Hallii* 10^9 /ml in glycerol of placebo (alleen 10ml glycerol 10%). Na 6 uur zullen duodenumbiopsieën worden afgenomen gedurende een gastroduodenoscopie, gevolgd door een 2 uur durende maaltijd test voor kortdurende effect op insuline gevoeligheid alsook lange termijn (free style libre glucose sensor aangebracht op de bovenarm gedurende 7 dgn na infusie,. Na 4 weken zal bovenstaande herhaald worden met of *E. Hallii* suspensie of placebo.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen krijgen een duodenale infusie van 10 ml E halii 10e9/ml in 10% glycerol or 10ml 10 % glycerol alleen (beide HACCP geproduceerd door NIZO in 2014 met stabiele viability afgelopen jaren tijdens storage in AMC apotheek).

Inschatting van belasting en risico

De screening bevat het afnemen van een vragenlijst, bloed en lichamelijk onderzoek. Voor de 2 studiebezoeken wordt een eetdagboek bijgehouden en fecesmonsters verzameld. Tijdens beide studiebezoeken vindt eerst sondeplaatsing via Cortrak plaats. Na de 10 ml gift placebo of E. Hallii over de sonde wordt deze verwijderd. 6uur later vindt een gastroduodenoscopie plaats met afname duodenumbiopsen. Direct hierna volgt een maaltijdtest, duur 2uur en het aanbrengen van een Free Style libre glucose sensor (Abott) in de bovenarm, die gedurende 7 dgn zal blijven zitten..

Een gastroduodenoscopie en afname duodenumbiopsen wordt zeer regelmatig uitgevoerd bij de afdeling Endoscopie met een zeer lage complicatie risico (<0.1%). E. Hallii behandeling met dezelfde batch is in onze vorige studie (DIME) gegeven. Er werden geen bijwerkingen van verwacht en deze zijn ook niet opgetreden.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9 F4-159.2
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9 F4-159.2
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)

- caucasisch
- 21 t/m 69 jaar oud
- BMI 25 tot 43 kg/m²
- Tenminste 3 van de 5 NCEP metabool syndroom criteria: nuchter glucose ≥ 5.6 mmol/l en/of HOMA-IR ≥ 2.5 , triglyceriden ≥ 1.6 mmol/l, buikomtrek > 102 cm, HDL-cholesterol ≤ 1.04 mmol/l, bloeddruk $\geq 130/85$ mmHg

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voorgeschiedenis met cardiovasculair event (myocard infarct of pacemaker implantatie), roken, cholecystectomie, gebruik van medicatie incl. protonpompremmers, orale antistolling en/of orale antibiotica in de laatste 3 maanden, (verwacht) verlengde gecompromiteerde immuniteit, ASAT/ALAT 2.5 keer meer de bovengrands van de normaalwaarde. Excessief gewichtverlies $>10\%$ in de laatste maanden. Onbehandelde gastrointestinale aandoeningen. Voorgeschiedenis van alcoholgebruik (>12 tot 15 g alcohol per dag of >12 oz bier, 5 oz wijn of 1.5 oz sterke drank). Overduidelijke type 2 diabetes.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel: Cross-over

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-01-2018
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2018
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

CCMO

ID

NL62312.018.17