

Hangt darmflora samen met restfunctie van de beta cel in langerbestaande type 1 diabetes?

Gepubliceerd: 03-07-2020 Laatst bijgewerkt: 08-04-2024

Primaire doelstelling: Onderzoek naar associaties tussen de residuele bètacelfunctie en de samenstelling van het darmmicrobioom en circulerende immuuncelfunctie
Secundaire doelstelling: door de residuele bètacelfunctie bij deze personen vast te...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49369

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GUTDM1: Restfunctie beta cel en microbioom in type 1 diabetes

Aandoening

- Glucosemetabolestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

type 1 diabetes, Type 1 suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Beta cell functie, Microbioom, Type 1 diabetes

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

2 uur urine-C-peptide / creatinineverhouding na de grootste maaltijd als een gevalideerde marker van bètacelreserve bij type 1 diabetes mellitus

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksparameters / eindpunten

- Frequentie hypoglykemie
- Awareness hypoglykemie
- Diabetes complicaties
- Circulerend immuuncelpanel
- Fecale microbiële samenstelling (Illumina sequencing)
- Plasma metabolomics
- DNA buffycoat (epigenetics)

Covariaten:

Afgeleid van de vragenlijst:

- gender
- Leeftijd
- Duur van diabetes type 1

- Roken
- Medicatiegebruik
- Diabetische complicaties

Opgenomen tijdens het studiebezoek

- Bloeddruk
- Lichaamsgewicht
- Hoogte
- Glucosetijd binnen bereik van apparaat voor continue glucosemonitoring. In

Nederland worden deze apparaten vergoed voor alle personen met T1D. Als een deelnemer er geen heeft, kan een flashglucosemeter worden geleend van de studiegroep, verstrekt door de onderzoeker.

Biochemie

- Serumcreatinine en berekende eGFR
- Lipidenprofiel (totaal cholesterol, HDL, LDL-triglyceriden)
- Verhouding albuminurie / creatinine in urine
- Meest recente HbA1c

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In Nederland hebben 100.000 mensen type I diabetes mellitus (T1D), en dit getal neemt elk jaar met 4% toe. T1D is geassocieerd met aanzienlijke morbiditeit. Sterker nog, het ontwikkelen van T1D in de kinderleeftijd is geassocieerd met een afname in levensverwachting van ongeveer 20 jaar, meer dan de meeste

kinder-maligniteiten. Echter, elke behandeling die direct de onderliggende auto-immuniteit aanpakt heeft gefaald.

Manipulatie van het darmmicrobioom is een veelbelovende kandidaat om de T1D-uitkomsten te verbeteren.

Auto-immuun β -celvernietiging veroorzaakt T1D en dit proces komt waarschijnlijk voort uit een immuunrespons dat door de darmflora wordt versterkt, of zelfs wordt veroorzaakt. Inderdaad, de samenstelling van de darmmicrobiota is veranderd in T1D, zelfs voordat T1D is gediagnosticeerd. Antilichamen tegen darmmicrobiota voorspellen het ontstaan van T1D in mensen die specifieke HLA types dragen. Activering van het aangeboren (innate) immuun systeem door darmmicroben kan van cruciaal belang zijn voor het ontstaan van T1D door de hoeveelheid T-helper type 17 (Th17) -cellen in de dunne darm uit te breiden. Een ander mechanisme dat het microbioom aan immunologische toon koppelt zijn microbiële metabolieten, en deze verbindingen zijn van samenstelling veranderd in T1D. Naast verhoogde Th17 en verminderde regulatory T-cellen, wordt het belang van T-celuitputting in T1D steeds meer erkend. Langzame progressie van T1D is gekoppeld aan meer uitgeputte cytotoxische T-cellen in geïnfilteerde eilandjes. De associatie tussen het darmmicrobioom, T-celuitputting en immunotolerantie bij T1D vormt een belangrijke knowledge gap en kan dienen als therapeutisch doelwit bij T1D, dat in dit cohortonderzoek zal worden onderzocht.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: Onderzoek naar associaties tussen de residuele bètacelfunctie en de samenstelling van het darmmicrobioom en circulerende immuuncelfunctie

Secundaire doelstelling: door de residuele bètacelfunctie bij deze personen vast te leggen, kan deze studie fungeren als een database voor vervolgonderzoek waarin we individuen zullen uitnodigen om deel te nemen aan fecale microbiota transplantaties van individuen met een geconserveerde bètacelfunctie naar personen met slechts een minimale restfunctie om hun bètacelfunctie te verbeteren. In de huidige studie zullen we individuen alleen vragen of we hen mogen contacteren voor deze beoogde studies in de toekomst.

Onderzoeksopzet

Deelnemers worden gerecruiteerd vanuit de poliklinieken van de ziekenhuizen in de regio Amsterdam en omstreken. Het onderzoek wordt uitgevoerd op locatie AMC van het Amsterdam UMC. Deelnemers worden benaderd per belijst of bij patientcontact door hun behandelend arts / diabetesverpleegkundige in de regio Amsterdam (Amsterdam UMC en perifere ziekenhuizen) en worden in gevraagd om een **urinemonster (opgevangen in boorzuurconserveringsmiddel) te geven dat 2

uur na hun hoofdmaaltijd van de dag. Urine C-peptide wordt in alle monsters gemeten door een immunoassay in een extern laboratorium. Drempels voor c-peptide / creatinine-verhoudingen in de urine worden zoals eerder gedefinieerd in: detecteerbaar ($> 0,001$ nmol / mmol), minimaal ($\geq 0,03$ nmol / mmol) en residuale / geconserveerde ($\geq 0,2$ nmol / mmol) betacellfunctie, geassocieerd met een mild fenotype van verminderd risico op diabetische complicaties en hypoglykemie.

We verzamelen ook:

- 1) bloeddruk, gewicht en lengte
- 2) Bloedmonsters voor immunologische en biochemische assays, genexpressie en HLA typering (tevens wordt DNA uit buffycoat opgeslagen).
- 2) Ontlastingsmonsters voor sequentie bepaling van microbiota
- 3) Vragenlijsten waarin medicatiegebruik, frequentie en aard van hypoglykemische episodes worden geregistreerd, aanwezigheid van diabetische en cardiovasculaire complicaties
- 4) Voedingsdagboek
- 5) Met een continue glucosemonitor zullen we hun glucosetijd noteren in hyper- en hypoglykemie-episodes die door hun apparaat worden geregistreerd.

Met deze gegevens worden de associaties tussen samenstelling van het darmmicrobioom en residuale betacelfunctie in relatie tot T-cel auto-immuniteit onderzocht.

Inschatting van belasting en risico

Het risico dat aan deze studie is verbonden is erg laag. Deelnemers wordt gevraagd om nuchter te zijn voor bloedafname. Dit gaat gepaard met een klein risico op een hypoglykemie, vergelijkbaar met wanneer mensen met T1D moeten vasten voor bloedafname in de reguliere zorg.

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)

Type 1 diabetes, >18 jaar oud, bezoek polikliniek Amsterdam regio, vermogen
informed consent te verschaffen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Actieve infectie ten tijde van inclusie (invloed op T-cel functie)
- Antibiotica of proton pomp remmers in laatste 3 maanden (om microbiome niet te beïnvloeden)
- Niet bereid om feces, urine en/of bloed af te staan
- Onvermogen informed consent te geven
- Patiënten zonder colon

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	23-11-2020
Aantal proefpersonen:	500
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2021
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	NL73189.018.20