

Het effect van de Laparoscopische Roux-en-Y Gastric Bypass en de Laparoscopische Mini Gastric Bypass op de remissie van type 2 Diabetes Mellitus en de pathofysiologische mechanismen verantwoordelijk voor de conversie van maligne naar benigne obesitas

Gepubliceerd: 18-07-2017 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Primair doel van het onderzoek is het evalueren en vergelijken van de glycemische controle in patiënten met T2DM binnen het eerste jaar na LRYGB en LMGB. Secundair doel is het inzicht krijgen in de pathofysiologische processen achter de conversie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50364

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DIABAR

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Maagdarmsstelselaandoeningen NEG
- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

obesitas, type 2 diabetes mellitus

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: VIDI grant Prof. dr. M. Nieuwdorp

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Mini Gastric Bypass, pathofysiologie, Roux-en-Y Gastric Bypass, Type 2 Diabetes Mellitus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de glycemische controle uitgedrukt in het verschil in het HbA1C op 12 maanden na LRYGB en LMGB.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten bestaan uit de glycemische controle (uitgedrukt in het verschil in HbA1C) op 6, 24, 36, 48, 60 maanden en 10 jaar na LRYGB en LMGB en de remissie van T2DM (uitgedrukt door het gebruik van anti-diabetica) op 6, 12, 24, 36, 48, 60 maanden en 10 jaar na LRYGB en LMGB.

Verder bestaan de secundaire uitkomstmaten uit de identificatie van microbiële, immunologische en metabole markers voor NAFLD/NASH en metabole respons voor en na LRYGB en LMGB. Met het toepassen van systeem biologie zal de hiërarchie van drijvende mechanismen achter de lange termijn effecten van LRYGB en LMGB kunnen worden geïdentificeerd. De lange termijn effecten van bariatrische chirurgie op bloeddruk, cardiac output en baroreflex sensitiviteit worden onderzocht en veranderingen worden gecorreleerd aan metabole respons. De relatie tussen

NAFLD/NASH, het ontwikkelen van galstenen, de samenstelling van gal en de metabole respons, T2DM en gewichtsverlies na bariatric wordt onderzocht.

Derhalve zal gekeken worden naar

1. Aanwezigheid van NASH in een leverbiopt en betrokken metabolieten van een vena porta punctie (afgenomen tijdens operatie)
2. Maaltijdtesten ter beoordeling van de insuline gevoeligheid, dieetlijsten, uitgescheiden metabolieten (24 uur ontlasting en urine), BIA, vragenlijsten en ECG op 12 en 24 maanden
3. Aanwezigheid van bacterieel DNA in portaal bloed, lever en vetweefsel
4. Compositie van microbiom (dunne darm en fecaal) en inflammatoire markers uit perifeer bloed op 2 en 6 weken, 6, 12, 24,36,48,60 maanden en 10 jaar na de operatie; ook het orale microbiom baseline, 12, 24,36,48,60 maanden en 10 jaar
5. Expressie en differentiatie van intestinale immunologische cellen in het GALT, visceraal/ subcutaan weefsel, lever en perifeer bloed (met name ILC*s macrofagen, T/B-cellen en dendritische cellen) in relatie tot inflammatoire gen expressie (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, CXCR2 TNF- α and TLR 1, 2, 4, 5 en 6) in PBMCs. B cellen worden geïsoleerd en gesorteerd op CD19, CD27, CD20, IgA, CD19, CD27, CD20, IgM, or CD19, CD27, CD20, IgG om de antilichaam productie / respons op bacteriële componenten te onderzoeken. RNA van CD19 en B cellen wordt geïsoleerd om de inflammatoire status te onderzoeken. Uit volbloed bacterieel DNA wordt geïsoleerd om aangrijppunten voor de behandeling van T2DM te vinden
6. Klinische data (gewicht, heupomtrek, medicatie, bloeddruk, cardiac output,

systemische vasculaire weerstand en baroreflex sensitiviteit (gemeten met een Nexfin apparaat), comorbiditeiten -incl. psychische-, chirurgische uitkomsten, intoxicaties, DNA (ten behoeve van epigenetische test, EDTA sample)).

7. Expressie en differentiatie van immunologische cellen (ILC*s, macrofagen) en inflammatoire markers (Il6, IRX3 en 5) op 12, 24,36,48,69 maanden en 10 jaar na de operatie.

8. Echo galblaas voor de detectie van galstenen

9. Verzamelen en onderzoeken van gal en galblaasweefsel na cholecystectomie, indien van toepassing

10. 3. De leverbiopten die tijdens de primaire operatie afgenomen worden, worden beoordeeld op eventuele aanwezigheid van NASH of fibrose. Mocht dit aanwezig zijn dan wordt patiënt verwezen naar een MDL arts voor verder onderzoek. Mocht er noodzaak zijn tot het opnieuw afnemen van een leverbiopt in het kader van klinische diagnostiek, dan zouden wij graag een deel van dit afgenomen biopt willen opslaan voor ons onderzoek. Dit betekent dus niet dat er een extra biopt afgenomen zal worden. Ditzelfde geldt voor patiënten die een endoscopie krijgen bij de MDL arts. Mochten aldaar in het kader van klinische diagnostiek biopten afgenomen worden, zouden wij ook hier graag een deel van willen opslaan voor onderzoek. Dit om een vergelijking te kunnen maken met de veranderingen die plaats vinden in lever en darm weefsel na fors gewichtsverlies en eventueel herstel van comorbiditeiten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het is voorspeld dat in 2030 ongeveer 439 tot 552 miljoen mensen wereldwijd suikerziekte heeft. Bij benadering heeft een kwart van de patiënten met wens tot bariatrische en/of metabole chirurgie T2DM. Het is onduidelijk welke metabole operatie de beste glycemische controle geeft en welke procedure dat doet met het meest optimale profiel van bijwerkingen en complicaties. Niet alcoholische vetleverziekte is aanwezig bij 80% van de mensen met morbide obesitas en het is een risicofactor voor het ontwikkelen van insulineresistentie en niet alcoholische steatohepatitis. Het wordt in toenemende mate erkend dat het immuunsysteem, mogelijk gedreven door *innate lymfoïde cellen* en het intestinale microbiom, een grote rol spelen in de obesitas gerelateerde ziekte en de switch van benigne naar maligne (insuline resistentie en T2DM) obesitas. Het exacte mechanisme van actie achter de remissie van metabole ziekte na een metabole operatie is niet begrepen.

Doel van het onderzoek

Primair doel van het onderzoek is het evalueren en vergelijken van de glycemische controle in patiënten met T2DM binnen het eerste jaar na LRYGB en LMGB. Secundair doel is het inzicht krijgen in de pathofysiologische processen achter de conversie van maligne naar benigne obesitas.

Onderzoeksopzet

Multi-centrische open gerandomiseerde gecontroleerde trial met twee armen: LRYGB (controle) versus LMGB (interventie)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Randomisatie tussen Laparoscopische Roux-en-Y Gastric Bypass (controle) en Laparoscopische Mini Gastric Bypass (interventie)

Inschatting van belasting en risico

Tijdens reguliere screening op de polikliniek bariatrie worden patiënten geïnformeerd over de studie. Zij zullen worden geïncludeerd nadat informed consent is verkregen en vervolgens worden gerandomiseerd in de LRYGB (controle) en LMGB (interventie) groep. Vervolgens zal een onderzoeksafpraak gemaakt worden. Tijdens deze afspraak wordt een maaltijdtest uitgevoerd, bloed afgenomen voor DNA-analyse, een BIA meting gedaan, worden de bloeddruk, cardiac output, systemische valculaire weestand en baroreflex sensitiviteit gemeten, en zullen patiënten vragenlijsten invullen. Ook wordt een echo galblaas gemaakt. In de zeven dagen voor de operatie zullen patiënten gevraagd worden een maaltijdlijst bij te houden en gedurende 24 uur verzamelde ontlasting en urine in te leveren. Ook zal het orale microbiom met een wattenstokje afgenomen

worden. Tijdens operatie wordt perifeer en portaal bloed verzameld en worden bipten van de lever, mesenteriaal en subcutaan vetweefsel genomen. Twee weken, zes weken en zes maanden na de operatie worden drie reguliere bezoeken aan de polikliniek gebruikt voor de collectie van bloed, urine en ontlasting. In de twee jaar na de operatie zullen twee bezoeken aan Spaarne Gasthuis of het AMC worden gepland voor het inleveren van 24-uurs ontlasting, urine en het verkrijgen van het orale microbiom, een subcutaan vetbiopt, maaltijdtesten, BIA meting. Ook worden de bloeddruk, cardiac output, systemische valculaire weestand en baroreflex sensitiviteit gemeten, wordt een echo galblaas en een ECG vervaardigd en vullen patiënten vragenlijsten in. In totaal is hiervoor 30 uur studie tijd gerekend, exclusief reguliere bezoeken. De studie eindigt 10 jaar na operatie. We vragen patiënten na het afronden van de eerste 2 jaar of ze de follow up willen continueren. In de volgende 8 jaar zullen we patiënten op 3,4,5 en 10 jaar zien voor ontlasting en urine, oraal microbiom, dieetlijst, bloedafname, buikonttrek/heuponttrek, vragenlijsten.

De LRYGB en de LMGB zijn bariatrische operaties die beiden veelvuldig uitgevoerd worden, met bekende specifieke risico's per operatie. Het effect van behandeling in de controle en interventie arm zijn hetzelfde, wellicht gunstiger in de LMGB groep als gekeken wordt naar gewichtsverlies en complicaties binnen 30 dagen na de operatie. Er wordt gedacht dat metabole remissie goed is na beide operaties, met een hypothetisch en gesuggereerd (niet gepubliceerde data) voordeel op glycemische controle na LMGB. Andere mogelijke voordelen van de LMGB zijn gerelateerd aan de noodzaak van één in plaats van twee anastomosen en tractie-vrije anastomose van de gastrujojunostomie na LMGB, wat uitdagend kan zijn bij superobese patiënten na LRYGB. In de lange termijn worden sporadisch interne herniatiën (IHs) gezien na LMGB, in tegenstelling tot na LRYGB. Na LRYGB worden IHs gezien tot in 6,2% van de patiënten. Om te voorkomen dat een IH zorgt voor acute darmobstructie - een serieuze en in potentie ernstige complicatie - is re-operatie nodig. Een zorg van de LMGB is de mogelijkheid van biliaire reflux in de restmaag of de oesophagus met mucosale verandering na lange-termijn blootstelling hieraan. Symptomatische biliaire reflux kan aanleiding geven tot revisie van LMGB naar LRYGB. Het bestaande bewijs over biliaire reflux na deze operatie is tegenstrijdig.

In het uitvoeren van de lever en vet bipten is uitvoerige ervaring aanwezig naar aanleiding van de door de METC goedgekeurde BARIA-studie (P1633). Het risico van bloeding ter plaatse van de bipten wordt geminimaliseerd doordat de bipten onder direct zicht worden uitgevoerd en er voor beëindiging van de operatie een controle op hemostase is. Ten tijde van het voorstel van dit protocol zijn er in het kader van het BARIA protocol meerdere puncties van de portale vene verricht. Het hebben van een stollingsstoornis is een exclusie criterium van deze studie. De subcutane vetbipten worden uitgevoerd onder lokale anesthesie, met kans op een haematoom. In totaal wordt 250 ml bloed afgenomen 3x maaltijdtest a 50ml per test, 1x baseline bloed + DNA (40 ml), 10 ml portaal bloed, 5x 10ml follow up.

Met deze studie zal duidelijk worden welk type operatie het meest geschikt is voor patiënten met T2DM en zullen patiënten geïdentificeerd kunnen worden die

metabole respons laten zien na de operatie (responders) en patiënten die niet. De onderzoeksgroep gelooft daarom dat de wetenschappelijke inzichten die met deze studie verworven worden opweegt tegen het risico van participerende patiënten in deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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)

Leeftijd ≥ 18 en ≤ 65 jaar

BMI ≥ 35 op de dag van de intake op de polikliniek bariatric en ≤ 50 kg/m² op dag van operatie
Diagnose en (start) behandeling van Type 2 Diabetes Mellitus bij intake op de poli bariatric en behandeld met anti-diabetica
American Society of Anaesthesiologist Classification (ASA) ≤ 3
Ten minste 6 kg afvallen voor de bariatric operatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Bekende genetische basis voor insuline resistentie of glucose intolerantie
Type 1 diabetes mellitus
Eerdere bariatric chirurgie
Patiënten die een gelijktijdige interventie ondergaan (zoals cholecystectomy, correctie buikwandhernia)
Auto-immuun gastritis
Bekende aanwezigheid van gastro-oesofageale reflux bevestigd met endoscopie of het gebruik van een protonpomp-inhibitor (niet geïndiceerd bij polyfarmacie)
Bekende aanwezigheid van grote hernia diafragmatica waarvoor gelijktijdig chirurgische behandeling nodig is
Stollingsstoornis (PT tijd > 14 seconden, aPTT (afhankelijk van laboratorium waarden) of bekende aanwezigheid van stollingsstoornissen (anamnese))
Aanwezigheid van hemoglobinopathie
Ongecontroleerde hypertensie (RR $> 150/95$ mmHg)
Nierinsufficiëntie (kreatinine > 150 μ mol/L)
Zwangerschap
Borstvoeding
Afhankelijkheid van alcohol of drugs
Patiënten die door de chirurg of arts-onderzoeker niet in staat worden geacht de inhoud van de studie te begrijpen en of de gevolgen daarvan te overzien, door begrip van de Nederlandse taal, door psychiatrische ziekte of een verstandelijke beperking
Participatie in een andere (therapeutische) studie die invloed kan hebben op primaire of secundaire uitkomstmaten. , Patiënten die orale antistolling gebruiken in de vorm van coumarinederivaten of NOACs waarbij er indicatie is de anti-stolling peri-operatief te bridgen met een therapeutische dosis heparine, kunnen deelnemen aan de DIABAR-trial, maar bij hen zullen geen biopten worden afgenomen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	23-10-2017
Aantal proefpersonen:	220
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2020

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	NL61882.048.17