

Het immuun systeem en het microbioom in relatie tot NAFLD/NASH voor en na bariatrische chirurgie in mensen met ernstig overgewicht in Amsterdam; De BARIA cohort studie

Gepubliceerd: 29-03-2016 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Inzicht verkrijgen in de metabole, microbiële en immunologische toestand op NAFLD/NASH in mensen met gezond en ongezond overgewicht en het effect van een bariatrische operatie op deze markers.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50702

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BARIA

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

insuline resistentie, overgewicht

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vasculaire Geneeskunde

Overige ondersteuning: VIDI grand Nieuwdorp

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bariatrische operatie, Diabetes mellitus type 2, Microbioom, NAFLD/NASH

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het identificeren van microbiële, immunologische en metabole markers die betrokken zijn bij de pathofysiologie van NAFLD/NASH zal gekeken worden naar:

1. aanwezigheid van NASH in leverbiopt en betrokken metabolieten vena porta punctie (afgenomen tijdens OK)
2. Maaltijdtest voor mate van insuline gevoeligheid vlak voor OK
3. Aanwezigheid van bacteriël DNA in portaal bloed, lever en vetweefsel tijdens OK
4. microbiom in dunne darm (tijdens OK), ontlasting en oraal (voor en na OK)
5. Expressie en differentiatie van intestinale immunologische cellen in het GALT, visceraal/subcutaan vetweefsel, lever en perifere 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 and 6) in PBMC's tijdens OK
6. online Dieetlijsten en uitgescheiden metabolieten (24 uren ontlasting en urine)
7. Klinische gegevens (gewicht, buikontrek, medicatie, comorbiditeit,

complicaties van de operatie, aanwezigheid van psychische problemen, roken, alcohol gebruik en DNA) voor OK en tot 10 jaar na de OK.

8. Echo galblaas voor detectie van galstenen

9. Collecteren van galblaas en gal na cholecystectomie

Secundaire uitkomstmaten

Een systeem biologische/personalized medicine aanpak gebruiken om de hiërarchie van aandrijvende systemen (microbieel, immunologisch en metabool), die de positieve lange termijn gevolgen van een bariatrische operatie uitdrukken, te identificeren, zodat deze gebruikt kunnen worden voor een individueel gerichte aanpak.

1. Maaltijdtest voor veranderingen in insuline gevoeligheid alsook afname van dieetlijsten en uitgescheiden metaboliëten (24 uren ontlasting en urine alsook BIA meting en vragenlijsten) en ECG op 12 en 24 maanden na operatie;

2. Veranderingen in fecaal microbiom compositie afgenomen op 2 en 6 weken, 6 maanden, alsook 12 en 24 maanden na operatie; tevens veranderingen in oraal microbiom compositie afgenomen op baseline en 6, 12, 24 maanden tot 10 jaar na OK.

3. Expressie en differentiatie van intestinale immunologische cellen in subcutaan vetweefsel (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 and 6) in PBMC's op 12 en 24 maanden na operatie.

4. veranderingen in subcutaan vetweefsel inflammatie op 12 en 24 maanden na

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niet alcoholische fatty liver disease (NAFLD) is aanwezig in 80% van alle morbid obese mensen en is een grote risico factor voor de ontwikkeling van niet alcoholische steatohepatitis (NASH). De laatstgenoemde is de belangrijkste indicatie voor een levertransplantatie in de Verenigde Staten van Amerika aan het worden. Bij mensen met ongezond overgewicht wordt een chronische laaggradige systemische ontsteking gevonden en vaker NASH. Er wordt gedacht dat het intestinale microbiom een rol speelt bij het initiëren van deze veranderingen. Tevens krijgen het innate immuun systeem en de recent ontdekte innate lymphoid cellen steeds meer aandacht in metabole ziekten. Het immuun systeem is een steeds grotere rol gaan spelen in de omschakeling van "gezond" naar "ongezond" (insuline resistentie en diabetes type 2) overgewicht en de ontwikkeling van NAFLD/NASH. Op dit moment is het nog niet duidelijk hoe het microbiom precies effect uitoefent op het immuunsysteem en NASH; daarnaast is niet goed bekend hoe en in welke mate deze parameters betrokken zijn bij een gunstige uitkomst (gewichtsreductie en minder leververvetting) na bariatrische operatie. De kennis vergroten over deze pathofysiologische mechanisme zal leiden tot een beter inzicht in de ziekte en mogelijk tot nieuwe diagnostiek en therapieën in overgewicht geassocieerde diabetes en NAFLD/NASH. Daarnaast zal deze studie mogelijk ook therapeutische aanwijzingen kunnen geven voor NASH/NAFLD en chronische laaggradige ontsteking. Dit kan bijdragen aan het voorspellen wie er gebaat is bij een bariatrische chirurgie interventie en wie niet.

Doel van het onderzoek

Inzicht verkrijgen in de metabole, microbiële en immunologische tonus op NAFLD/NASH in mensen met gezond en ongezond overgewicht en het effect van een bariatrische operatie op deze markers.

Onderzoeksopzet

Prospectieve cohort studie

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers zullen door middel van advertentie geworven worden van de polikliniek van het Spaarne Gasthuis. Na verkrijgen van schriftelijke toestemming, zullen ze ontlasting verzamelen en een maaltijdtest ondergaan samen met BIA meting en vragenlijsten voor hun operatie. Naast lengte, gewicht

en bloeddruk meting, wordt een niet-invasieve vingerplethysmografie (nexfin) voor de beoordeling van centrale hemodynamica (cardiale output, systemische vasculaire weerstand) en baroreflex-gevoeligheid (BRS) uitgevoerd. Eveneens wordt tijdens de maaltijdtest een echo van de galblaas uitgevoerd op galstenen te detecteren.

Tijdens operatie zullen weefsel en bloed worden verzameld. In de eerste 6 maanden na de operatie zullen er 3 (als onderdeel van de behandeling) bezoeken volgen voor ontlasting inname en bloedafname. In de 2 jaar volgend op de operatie zullen er 2 bezoeken op het AMC of het Spaarne Gasthuis worden gepland. Waarbij er vetweefsel en bloedafname, dieet en verzadigingslijsten en metabolieten uitscheiding in feces en urine worden herhaald, tevens zal een uitstrijkje van de mond worden gemaakt. De maaltijdtest zal op jaar 2 worden herhaald. Eveneens zal de Nexfin meting en de echo van de glablaas worden herhaald. Op jaar 5 en jaar 10 na de operatie zal er nog een korte visite plaatsvinden waarbij enkel een urine en ontlastingstaal wordt ingeleverd naast een bloedafname en klinische parameters. De totale tijd aan studiegerelateerde bezoeken komt zo uit op 30 uur in gehele 10 jaars periode.

Het risico op een bloeding op de biopsie plekken en de portaal bloed afname plek tijdens de operatie is zeer gering wegens goede zichtbaarheid van de biopsie plek en lokale homeostase kan direct tijdens operatie verricht worden. De risico's die gepaard gaan met het uitvoeren van de nexfin meting en de echo van de galblaas zijn verwaarloosbaar. Eveneens wordt de deelnemers niet meer belast aangezien de metingen plaatsvinden tijdens de maaltijdtest. De vetweefsel biopten en bloedafname naderhand zijn niet pijnlijk maar kunnen lokaal een hematoom geven dat vanzelf zal wegtrekken. Wij zijn van mening dat de studie belasting voor deelnemers gerechtvaardigd wordt doordat de inzichten verworven door deze studie een groot belang kunnen hebben bij zowel ontrafelen van pathofysiologie van NAFLD/NASH en daarnaast welke patiënt voordeel van een bariatrische chirurgie operatie heeft en welke niet.

In totaal wordt 210ml bloed afgenomen (2x maaltijdtest 65ml, 1x baseline+DNA 40ml, 1x portaal bloed 10ml, 3 x follow up bloed 10 ml)

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Meibergdreef 9
Amsterdam 1100 AZ
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Meibergdreef 9
Amsterdam 1100 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)

- BMI > 40 kg/m² or > 35 kg/m² in geval van diabetes
- verscheidene pogingen tot gewichtsverlies
- 18-65 jaar , - Ingepland/op wachtlijst voor bariatric surgery
- In staat zijn informed consent te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Primaire lipiden stoornis

Alle medische en psychiatrische aandoeningen, behalve overgewichtsgelateerde aandoeningen

Stollingsstoornissen (verlengde PT, aPTT)

Ongecontroleerde hypertensie (RR > 150/95 mmHg)

Nierinsufficiency (kreatinine > 150 umol/L)

Excessieve alcohol inname (> 14 eenheden/week)

Zwangerschap, vrouwen die borstvoeding geven

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 01-09-2016

Aantal proefpersonen: 1500

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-03-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-11-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-05-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-07-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum:	15-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2020
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	NL55755.018.15