

De effecten van bariatrische chirurgie op de nieroxygenatie van obese volwassenen met type 2 diabetes en hyperfiltratie

Gepubliceerd: 20-06-2023 Laatste bijgewerkt: 11-07-2024

Het bepalen van de nieroxygenatie met behulp van BOLD-MRI bij T2D patiënten met obesitas en hyperfiltratie voor zowel mannen als vrouwen apart voor en na bariatrische chirurgie

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53673

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ECSTASY

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Eetlust- en algemene voedingsstoornissen
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

Nierhypoxie, zuurstoftekort van de nieren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Diabetesfonds en Nierstichting. Er zijn geen contracten m.b.t. financiering gemaakt met het Diabetesfonds. De subsidie van het diabetesfonds betreft 325.000 euro en van de Nierstichting 100.000 euro. Ook daar zijn geen verplichtingen t.a.v. het publicatie beleid en zijn de voorwaarden van het diabetesfonds overgenomen als hoofdsubsidieverstrekker. De subsidievoorwaarden van het diabetesfonds zijn bijgevoegd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bariatrie, hyperfiltratie, nier, T2DM

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering in nieroxygenatie bij zowel obese, hyperfiltrerende mannen als bij vrouwen met T2D na bariatrische chirurgie gemeten m.b.v. BOLD-MRI

Secundaire uitkomstmaten

Nieroxygenatie: De oxygenate zal bepaald worden door BOLD-MRI. Zowel de corticale als de medulaire oxygenate zullen worden bepaald.

Renale bloedstroom: De bloedstroom zal bepaald worden door phase-contrast MRI

Vetpercentage van de nier: Het vetpercentage zal bepaald worden door Dixon-MRI

Nierperfusie: De nierperfusie zal worden bepaald door de Arterial spin labeling sequentie van de MRI

Renale hemodynamiek (i.e. GFR, ERPF): Dit zal bepaald worden m.b.v. Ioxehol en PAH klaringen in getimede urine monsters. Daarnaast zal de reële perfusie bepaald worden m.b.v. phase-contrast MRI

Insuline sensitiviteit: Dit zal gemeten worden aan de hand van een hyperinsulinemische-euglycemische clamp

Metabole parameters: Plasma concentraties van glucose, vrije vetzuren en vetten zullen worden bepaald.

Renale tubulaire functie: Dit zal worden bepaald door 24-uurs elektrolyt

concentraties te bepalen in de urine

Markers van nierschade: Dit zal worden bepaald aan de hand van 24-uurs excretie van albumine in de urine, albumine/creatinine ratio (UACR) en overige markers zoals NGAL en KIM-1

Bloeddruk en hartfrequentie: Dit zal gemeten worden m.b.v. een automatisch oscillometrisch apparaat (Dinamap®)

Antropometrie: Lengte, gewicht, BMI en taille/heup omtrek zullen bepaald worden. % vocht in het lichaam en vetpercentage zullen bepaald worden d.m.v.

Bioimpedance analysis.

Aanvullende urine en bloedmonsters zullen verzameld en opgeslagen worden voor eventuele addionele bepalingen van metabole en biochemische variabelen gerelateerd aan dit onderzoek

Gen expressie van visceraal vetweefsel zal worden bepaald met behulp van RNA sequencing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Diabetische nefropathie is de belangrijkste oorzaak van chronische nierinsufficiëntie and kan leiden tot significante morbiditeit en vroege mortaliteit. Hoewel er meerdere mechanismen die ten grondslag zouden kunnen liggen aan diabetische nefropathie zijn bedacht, blijft de precieze etiologie onbekend, wat resulteert in beperkte behandelmogelijkheden. Resultaten van zowel dier- als humane studies suggereren dat chronische nierhypoxie een belangrijke voorspeller is van diabetische nefropathie. Daarnaast hebben recente studies centrale obesitas gecorreleerd aan glomerulaire hyperfiltratie en negatieve effecten op de nierhemodynamiek bij T2D patienten, wat zou kunnen leiden tot nierhypoxie. Hyperfiltratie is gedefinieerd als een toegenomen GFR of als hyperfiltratie op nefron niveau bij mensen met een GFR binnen de normale range. Hyperfiltratie is een van de belangrijkste factoren voor progressie van

nierinsufficiëntie bij mensen met diabetes en induceert eGFr daling. Er wordt gedacht dat het toegenomen en disfunctionele viscerale vetweefsel dat aanwezig is bij centrale obesitas de balans tussen de zuurstofconsumptie- en aanvoer verstoord door de secretie van endocriene signalen wat onder andere leidt tot inductie van insuline resistentie, mitochondriale dysfunctie en verminderd substraat metabolisme. In aanvulling hierop hebben studies aangetoond dat vermindering van centrale obesitas door bariatrische chirurgie bij sommige patiënten leidt tot een verbetering van nierparameters. Dit effect is mogelijk sekse specifiek. Aangezien vrouwen een lager risico hebben op progressie van diabetische nefropathie dan mannen, is het nodig om de rol van nierhypoxie op het ontstaan van diabetische nefropathie voor zowel mannen als vrouwen apart te onderzoeken. In deze studie zullen we daarom de effecten van bariatrische chirurgie op veranderingen in nieroxygenatie bij zowel mannen als vrouwen met hyperfiltratie gaan onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Het bepalen van de nieroxygenatie met behulp van BOLD-MRI bij T2D patiënten met obesitas en hyperfiltratie voor zowel mannen and vrouwen apart voor en na bariatrische chirurgie

Onderzoeksopzet

Dit is een mono-center prospectieve cohort studie.

Inschatting van belasting en risico

Deze studie bestaat uit 3 visits (een screening visit en twee testdagen) waarbij er in totaal 286ml bloed zal worden geprikt en viscerale vetbiopten zullen worden afgenomen tijdens de operatie. Voor gezonde controls bestaat de studie uit 2 visits (een screening visit en e*en testdag) waarbij er in totaal 151ml bloed zal worden geprikt. Deelnemers zullen zich moeten houden aan een " normaal zout en eiwit dieet" van 9-12 gram of 150-200 mmol per dag en 1.0g/kg per dag respectievelijk. Ook zullen ze gevraagd worden om een eetdagboek bij de houden gedurende de 3 dagen voor de testdag. Daarnaast zullen deelnemers zich 24 uur lang van alcohol moeten onthouden, 12 uur lang van cafeïne en nicotine en van zware inspanning voor en tijdens de testdagen. Patiënten zullen een MRI ondergaan tijdens beide visits die tussen de 30 en 45 minuten zal duren. Er zal daarnaast infusie plaatsvinden van iohexol, PAH, insuline en glucose tijdens beide testdagen. De infusie van lohexol kan soms leiden tot een warme en soms pijnlijke sensatie. Zeer zeldzame nadelige effecten (nooit voorgekomen in >800 testdagen in ons ziekenhuis) zijn hoofdpijn, stijfheid, zenuwpijn, misselijkheid, braken, koorts, buikpijn, hallucinaties en neurologische verschijnselen. Bij patie*nten met een lohexol allergie, kan dit leiden tot een hypersensitiviteitsreactie. Om deze reden vragen wij dit specifiek uit tijdens de screening. De infusie van PAH kan soms

leiden tot een warme sensatie of tot de neiging om de plassen/defeaceren tijdens of kort na infusie. Zeer grote doses zouden osmotische diurese kunnen veroorzaken. De bijwerkingen van insuline en glucose zijn verwaarloosbaar in de context van deze studie.

De viscerale vetbiopten zullen tijdens de maagverkleining worden afgenomen door de opererende chirurg. Het bloedingsrisico verbonden aan het nemen van deze biopten is zeer laag. Daarnaast zijn de plekken waar deze biopten worden genomen duidelijk zichtbaar voor de chirurg en zal deze er ook voor zorgen dat er adequate hemostase zal worden bereikt op de biopsieplaatsen. In de reeds lopende BARIA studie (METC 2015.357) zijn momenteel meer dan 500 patiënten geïnccludeerd waarbij er geen adverse events werden gezien verbonden aan de afname van biopten.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Groep 1: Obese patienten die hyperfiltreren - ; mannen of vrouwen tussen de ≥ 18 en < 70 years. - BMI ≥ 35 - Een eGFR van hoger dan 90 berekend volgens de CKD-EPI - Mogelijkheid tot voorzien van informed consent voordat de studie begint - Hypertensie moet adequaat gereguleerd zijn i.e., $\leq 155/95$ mmHg - Gepland om een gastric bypass of gastric sleeve te ondergaan
Groep 2: Slanke non-T2D controles - mannen of vrouwen tussen de ≥ 18 en < 40 years. - Mogelijkheid tot voorzien van informed consent - Normale glucose tolerantie vastgesteld m.b.v. HbA1c - Geen hypertensie - BMI $\geq 18,5$ en 25 kg/m^2
Groep 3: Controles met overgewicht, T2DM en een eGFR 60-90 ml/min - Caucasisch; mannen of vrouwen tussen de ≥ 18 en < 55 years. Vrouwen moeten pre-menopauzaal zijn - Bekend met Diabetes mellitus type 2 of pre-diabetes met HbA1c $\geq 45 \text{ mmol/mol}$ en $< 10\%$ ($< 94 \text{ mmol/mol}$) - BMI ≥ 25 - Een eGFR van tussen de 60 en 90 ml/min berekend volgens de CKD-EPI - Hypertensie moet adequaat gereguleerd zijn i.e., $\leq 155/95$ mmHg
Groep 4: Niet-diabetische controles met overgewicht en eGFR 60-90 ml/min - Caucasisch; mannen of vrouwen tussen de ≥ 18 en < 55 years. Vrouwen moeten pre-menopauzaal zijn - Normale glucosetolerantie vastgesteld m.b.v HbA1c - BMI ≥ 25 - Een eGFR van tussen de 60 en 90 ml/min berekend volgens de CKD-EPI - Hypertensie moet adequaat gereguleerd zijn i.e., $\leq 155/95$ mmHg

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Groep 1: - T1D - - Cardiovasculaire events in de afgelopen 6 maanden voor inclusie zoals beoordeeld door de onderzoeker: myocardinfarct, hartoperatie, CABG/PTCA, instabiele angina pectoris, hartfalen, TIA's of significante cerebrovasculaire ziekten, hartritmestoornissen - Chronisch gebruik van SGLT-2-inhibitoren, orale corticosteroiden, NSAIDs, immuunsuppressiva, chemotherapeutica, antipsychotica, TCA's, diuretica, MAO-remmers - Urineweginfectie of actieve nefritis - Overgevoeligheid voor een van de testmiddelen - contra-indicatie voor MRI - alle overige ziektes/aandoeningen die deelname in de weg staan volgende de onderzoeker
Groep 2: - Macro-albuminurie (gedefinieerd als UACR $> 30 \text{ mg/mmol}$) - Cardiovasculaire events in de afgelopen 6 maanden voor inclusie zoals beoordeeld door de onderzoeker: myocardinfarct, hartoperatie, CABG/PTCA, instabiele angina pectoris, hartfalen, TIA's of significante cerebrovasculaire ziekten, hartritmestoornissen - Chronisch gebruik van SGLT-2-inhibitoren, orale corticosteroiden, NSAIDs, immuunsuppressiva, chemotherapeutica, antipsychotica, TCA's, diuretica, MAO-remmers - Urineweginfectie of actieve nefritis - Overgevoeligheid voor een van de testmiddelen - contra-indicatie voor MRI
Groep 3: Controles met

overgewicht, T2DM en een eGFR 60-90 ml/min T1D - Postmenopauzale vrouwen (gedefinieerd als geen menstruatie > 1 jaar en FSH >31U/L) - Cardiovasculaire events in de afgelopen 6 maanden voor inclusie zoals beoordeeld door de onderzoeker: myocardinfarct, hartoperatie, CABG/PTCA, instabiele angina pectoris, hartfalen, TIA's of significante cerebrovasculaire ziekten, hartritmestoornissen - Chronisch gebruik van SGLT-2-inhibitoren, orale corticosteroïden, NSAIDs, immuunsuppressiva, chemotherapeutica, antipsychotica, TCA's, diuretica, MAO-remmers - Urineweginfectie of actieve nefritis - Overgevoeligheid voor een van de testmiddelen - contra-indicatie voor MRI - alle overige ziektes/aandoeningen die deelname in de weg staan volgende de onderzoeker

Groep 4: Niet-diabetische controles met overgewicht en eGFR 60-90ml/min - T1D - Cardiovasculaire events in de afgelopen 6 maanden voor inclusie zoals beoordeeld door de onderzoeker: myocardinfarct, hartoperatie, CABG/PTCA, instabiele angina pectoris, hartfalen, TIA's of significante cerebrovasculaire ziekten, hartritmestoornissen - Chronisch gebruik van SGLT-2-inhibitoren, orale corticosteroïden, NSAIDs, immuunsuppressiva, chemotherapeutica, antipsychotica, TCA's, diuretica, MAO-remmers - Urineweginfectie of actieve nefritis - Overgevoeligheid voor een van de testmiddelen - contra-indicatie voor MRI - alle overige ziektes/aandoeningen die deelname in de weg staan volgende de onderzoeker

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-07-2023
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-06-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-09-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-02-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-05-2024

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

NL83191.018.23