

Luminale Fructose Kinetiek

Gepubliceerd: 02-05-2024 Laatste bijgewerkt: 21-12-2024

Het in kaart brengen van de microbiële intestinale fructosekinetiek en het vaststellen van de rol van de lumenale pH op ethanol productie in de darm bij biopsie bewezen MASLD/MASH-proefpersonen versus gezonde (BMI)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56753

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MARTINI

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

lever vervetting, niet alcoholische leververvetting

Aandoening

MASLD /MASH

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amsterdam UMC

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ethanol, Fructose, MASLD, Microbioom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Veranderingen in de microbiële (postprandiale) fructosekinetiek in de dunne darm (door ^{13}C -opname in glucose en ethanol en ook in andere metabolieten)
- Veranderingen in het dunne darmvocht, de plasma-, urine- en ademmonsters (metabolisme van het gehele lichaam) voor en na omeprazol
- De rol vaststellen van de luminale pH in de darm op onder andere ethanol productie bij biopsie bewezen MASLD/MASH-proefpersonen versus gezonde ($\text{BMI} < 25$) proefpersonen voor en na omeprazol

Secundaire uitkomstmaten

- Verschillen in de expressie van de op RNAseq gebaseerde genen uit biopsie in de dunne darm (inclusief gastheer alcoholdehydrogenase genen) voor en na omeprazol
- Veranderingen in de samenstelling van orale, dunne darm en de fecale microbiota voor en na omeprazol, (waaronder bacteriële alcoholdehydrogenase genen, de pH van de darmen + alcoholdehydrogenase in de ontlasting)
- Veranderingen in de voedingsinname tussen twee bezoeken (via online Eetmeter in week 0 en week 3)
- Het in kaart brengen van verschillen in de verwerking van ^{13}C -fructose over het hele lichaam voor en na omeprazol tussen gezonde patiënten en

MASLD/MASH-patiënten door het gelabelde fructose te volgen in metabolieten (voornamelijk glucose) in de perifere bloedsomloop, ademhaling, urine en feces.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Metabole disfunctie geassocieerde leververvetting (MASLD) neemt wereldwijd toe, met een prevalentie van ongeveer 30%. Het is de belangrijkste oorzaak van levertransplantatie, en patiënten met MASLD hebben een verhoogd risico op overlijden door hart- en vaatziekten. Belangrijke bijdragende factoren zijn obesitas, insulineresistentie en diabetes mellitus type 2. De afgelopen jaren is de rol van het darm microbioom bij de ontwikkeling van MASLD steeds meer onderzocht en duidelijker geworden.

Onderzoek heeft aangetoond dat melkzuurbacteriën in de darm verantwoordelijk zijn voor aanzienlijke ethanolproductie. Daarnaast heeft een onderzoek van onze eigen afdeling aangetoond dat er een verband is tussen ethanolproductie in de darm en de aanwezigheid van leververvetting bij mensen. Bovendien zagen ze dat het gebruik van maagzuur remmers gepaard ging met verhoogde ethanolspiegels. Uit eerdere experimenten weten we dat deze melkzuurbacteriën fructose (vruchtensuiker) nodig hebben als brandstof. De afgelopen jaren is de inname van fructose via de voeding aanzienlijk toegenomen. Dit draagt bij aan het voorkomen van obesitas en obesitas gerelateerde aandoeningen, waaronder MASLD en Diabetes type 2.

Onder normale omstandigheden wordt fructose wordt in de lever en darm omgezet naar glucose maar bij hogere fructose inname raakt de capaciteit van deze organen overbelast. Hierdoor blijft er veel meer fructose achter in de darm en lever. Dit wordt vervolgens door darm bacteriën omgezet in schadelijke stoffen zoals ethanol oftewel alcohol. .

Zoals eerder genoemd is een beschermingsmechanisme van de darm het omzetten van fructose in glucose. Hierdoor wordt voorkomen dat fructose om wordt gezet in schadelijke stoffen onder invloed van bacteriën. We weten dit uit onderzoek met dieren, echter blijft het onduidelijk of dit proces ook bij mensen plaatsvindt na inname van fructose.

In dit onderzoek streven we ernaar om de fructose kinetiek in kaart te brengen bij mensen. Bovendien zullen we testen of de fructose kinetiek afhankelijk is van de darm-pH en kijken we of dit invloed heeft op fructose fermentatie en de

productie van ethanol door darm bacteriën.

Doel van het onderzoek

Het in kaart brengen van de microbiële intestinale fructosekinetiek en het vaststellen van de rol van de luminale pH op ethanol productie in de darm bij biopsie bewezen MASLD/MASH-proefpersonen versus gezonde (BMI<25) proefpersonen.

Onderzoeksopzet

Non-blinded interventie studie in één centrum waarin we de fructose kinetiek en rol van pH op endogene ethanol productie in de darm onderzoeken bij een gezonde populatie versus een populatie (N=11) met MASLD/MASH (N=11)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Omeprazol 2 maal daags 40 mg voor 4 weken.

Inschatting van belasting en risico

Omeprazol

Omeprazol is een proton pomp inhibitor en deze worden al meer dan twintig jaar voorgeschreven. Het is een relatief veilig medicijn met een klein risico op ernstige bijwerkingen. Het zorgt voor een hogere pH en voorkomt dat patiënten maag- en of darmzweren of irritatie van de maag door maagzuur krijgen. Vaak gemelde bijwerkingen zijn maag-darmklachten (d.w.z. misselijkheid, braken, diarree, obstipatie, maagpijn) en hoofdpijn. Soms ervaren patiënten jeuk, huiduitslag, urticaria, malaise, slapeloosheid en duizeligheid. Zeer zeldzame bijwerkingen die zijn gemeld zijn allergische reacties, trombocytopenie en leukopenie, spierzwakte, leverfalen en hypomagnesiëmie. De duur van de interventie is relatief kort (4 weken) waardoor er geen ernstige bijwerkingen te verwachten zijn.

Nasal-intestinal katheter en gastroduodenoscopie

De gastroduodenoscopië wordt uitgevoerd door een ervaren MDL arts.

Gastroduodenoscopie is een procedure die gepaard gaat met ongemak, maar als de deelnemers goed nuchter zijn, is deze zeer veilig. Er is altijd een klein risico op complicaties. Bloedingen bijvoorbeeld. Maar dit is minder dan 1% en vaak omdat deelnemers bloedverduunners gebruiken. Patiënten die bloedverduunners gebruiken, nemen we niet mee in dit onderzoek. Het plaatsen van de nasal-intestinal katheter wordt gedaan ten tijde van de gastroduodenoscopie. Deelnemers kunnen misselijkheid of braken ervaren, dit is echter maar kortdurend en verdwijnt als de katheter is ingebracht.

Fomepizol

Fomepizol zal intraveneus worden toegediend. Fomepizol blokkeert het ADH-enzym

in de lever en verhindert daardoor het ethanolmetabolisme. We verwachten dat de ethanolconcentraties vooral in de MASLD-groep hoger zullen zijn, maar het is zeer onwaarschijnlijk dat deze concentraties toxische waarden bereiken. Desalniettemin is er een arts ter plaatse wanneer de fomepizol wordt toegediend.

Bloedafname

Deelnemers krijgen een infuus waardoor meerdere bloedafnames mogelijk zijn. Natuurlijk hebben ze nog steeds het ongemak van de plaatsing, maar dit zal slechts één keer per bezoek zijn. Complicaties kunnen een blauwe plek of een zere plek na plaatsing zijn. Het risico op ernstige complicaties is zeer klein.

Conventionele röntgenopname

Na het plaatsen van de katheter willen we de positie bevestigen en controleren middels een röntgenopname. De stralingsbelasting hiervan is 0.7 mSv per foto.

Contactpersonen

Publiek

Amsterdam UMC

meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Amsterdam UMC

meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

In het geval van de gezonde proefpersonen:

- volwassen tussen 18-65 jaar
- BMI < 25
- man/postmenopauzale vrouw
- in staat om toestemming te geven

in het geval van MASLD/MASH groep:

- Volwassen leeftijd tussen 18-65 jaar
- BMI >25
- man/postmenopauzale vrouw
- biopt bewezen MASLD/MASH
- in staat om toestemming te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Geschiedenis van aanhoudend overmatig alcoholgebruik: dagelijkse consumptie >30 g/dag (3 drankjes per dag) voor mannen en >20 g/dag (2 drankjes per dag) voor vrouwen
- Patiënten met diabetes
- Bariatrische chirurgie
- Andere vormen van leverziekte (bijv. Hepatitis B,C, ziekte van Wilson, hemochromatose)
- Gebruik van protonpompremmers één jaar vóór deelname aan het onderzoek
- GLP1-, SGLT2i- of insulinegebruik
- Antibioticagebruik gedurende de afgelopen 3 maanden
- Probiotica of symbiotica gebruik
- Zwangere vrouw
- Chronische ziekte (waaronder een bekende voorgeschiedenis van hartfalen, nierfalen (eGFR <30 ml/min), longziekte, gastro-intestinale stoornissen of hematologische ziekten) of andere ontstekingsziekten
- Actieve infectie
- Gebruik van ascal, clopidogrel of andere bloedplaatjesremming
- Roken
- Bloedverdunners

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-03-2024

Aantal proefpersonen: 22

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-05-2024

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-11-2024

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	ID
CCMO	NL85966.018.23