

Op zoek naar de oorzaak van ontsteking in het vet en de lever bij mensen met overgewicht.

Gepubliceerd: 10-07-2024 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

Het identificeren van immunologische veranderingen en de bijbehorende mechanismen in de as van het vetweefsel naar de lever bij overgewicht en obesitas gerelateerde MASH. Secundaire Doelstelling(en): Ontwikkelen van nieuwe biomarkers voor...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON56912

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Afweercellen in vet-en leverontsteking

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

ontsteking in de vervette lever

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Zuyderland Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: lever, ontsteking, overgewicht, vetweefsel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Immuuncellen in bloed, vetweefsel en lever.
- Ontstekingsmediatoren in bloed, vetweefsel en lever.
- Leverfenotype: MAFLD-activiteitsscore (histologie), samengestelde scores (MAFLD fibrose score, FIB-4) en ALAT/ASAT-plasmaniveaus

Secundaire uitkomstmaten

BMI, tailleomvang

Metabolisch profiel: nuchtere glucose, HbA1c, nuchtere insuline, HOMA-IR, plasmalipiden

Leeftijd

Geslacht

etniciteit

Alcoholgebruik

Roken

Medicijngebruik

Bloeddruk

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Metabole disfunctie geassocieerd met vervette leverziekte (MASLD) is een aandoening waarbij vet zich ophoopt in de lever (steatose) en komt voor bij 25%

van de mensen wereldwijd (1). Bij obesitas stijgt het risico op MASLD tot 90% (2). In 7-30% van de gevallen gaat steatose over in een inflammatoire toestand die metabole disfunctie geassocieerde steatohepatitis (MASH) wordt genoemd, wat het risico op het ontwikkelen van fibrose, cirrose en leverfalen (1) verhoogt en kan leiden tot een levertransplantatie (3). MASH-patiënten ontwikkelen ook vaker hepatocellulair carcinoom, cardiovasculaire ziekten en type 2 diabetes. Deze cardiometabole ziekten dragen bij aan de meerderheid van de wereldwijde morbiditeit en mortaliteit (WHO, 2020). Het ontwikkelen van leverontsteking is dus een cruciale stap in de voortgang van de ziekte.

Er zijn twee belangrijke klinische problemen betreffende MASH. Ten eerste is de diagnose van MASH moeilijk. Hoewel verhoogde leverenzymen in het bloed kunnen wijzen op beschadiging van hepatocyten, hebben ALT-niveaus een teleurstellende gevoeligheid van 50% en specificiteit van 61% voor MASH, en sommige patiënten behouden normale ALT-niveaus tijdens de voortgang van de ziekte. De zogenaamde "MASH-test", waarbij demografische parameters zoals leeftijd, geslacht en BMI worden gecombineerd met verschillende serumparameters, heeft een negatieve voorspellende waarde van 81% voor MASH, maar zeer lage gevoeligheid (4). De gouden standaard, een naaldbiopsie van de lever, is invasief en met aanzienlijk risico op complicaties. Veel MASH-gevallen blijven dus ongediagnosticeerd. Zelfs na een biopsie is de diagnose niet eenvoudig. Dergelijke naaldbiopsieën zijn zeer klein terwijl de lever vaak heterogeniteit vertoont, wat het risico op sampling bias vergroot. Bovendien slaagt de dichotomie van MASH vs niet-MASH op basis van histologische scoringsystemen er niet in grensgevallen vast te leggen en laat subtiele inflammatoire veranderingen in de lever die MASH vooraf kunnen gaan, onopgemerkt. Als gevolg hiervan blijft de ware aard van MASH bij mensen ongrijpbaar. Ten tweede zijn er momenteel geen behandelingen voor MASH (6). Deze beperkingen zijn gedeeltelijk te wijten aan een kennislacune over de mechanismen van leverontsteking bij de ontwikkeling van MASH bij mensen.

MASH wordt beïnvloed door interactie met andere weefsels (7). Gezien de hoge incidentie van MASH bij obesitas, is de as van het vetweefsel (AT-liver axis) bijzonder interessant (8). Ons eerdere werk bij experimentele dieren toonde aan dat obees vetweefsel leidt tot neutrofielen en monocytten accumulatie in lever vanuit de bloedsomloop. Dit leidt tot ontsteking en leverschade onafhankelijk van andere risicofactoren (9). Deze resultaten illustreren de causale bijdrage van vetweefsel aan leverontsteking en de betrokkenheid van circulerende immuuncellen hierbij. Andere groepen toonden ook een rol aan voor circulerende immuuncellen bij leverontsteking met behulp van experimentele muismodellen (10-12).

Wij stellen de hypothese dat circulerende immuuncellen essentiële spelers zijn in de as van het vetweefsel naar de lever en daarom een veelbelovende biomarker en doelwit zijn voor de behandeling van MASH. Helaas zijn er bijna geen gegevens beschikbaar over de bijdrage van immuuncellen aan de ontwikkeling van MASH in de mens. Deze kennislacune belemmert de ontwikkeling van diagnostische en therapeutische strategieën die zich richten op ontsteking bij MASH. Hier

stellen we voor om de rol van immuuncellen in de as van het vetweefsel naar de lever te onderzoeken tijdens de ontwikkeling van MASH bij mensen.

Doel van het onderzoek

Het identificeren van immunologische veranderingen en de bijbehorende mechanismen in de as van het vetweefsel naar de lever bij overgewicht en obesitas gerelateerde MASH.

Secundaire Doelstelling(en):

Ontwikkelen van nieuwe biomarkers voor MASH

Ontdekken van nieuwe therapeutische doelwitten voor MASH

Onderzoeksopzet

Deze studie is een observationeel cross-sectioneel onderzoek met invasieve metingen. Patiënten met overgewicht of obesitas die een buikoperatie ondergaan (zoals bariatrische, galblaas- en andere chirurgieën) zullen worden gerekruteerd. Biopsieën van de lever, subcutaan vetweefsel en visceraal vetweefsel zullen worden verzameld voor histologische evaluatie, evenals experimentele metingen van immuuncellen (flowcytometrie), genexpressie (qPCR, RNAseq) en biochemische metingen. Op basis van de leverbiopsieën zal de diagnose MAFLD/MASH worden gesteld. Daarnaast wordt bloed verzameld voor immunologische karakterisering en het meten van circulerende plasmaproteïnen. Deelnemers zullen worden verdeeld in de volgende groepen, inclusief de verwachte incidentie op basis van eerdere onderzoeken (09T30):

- Individuen met overgewicht en obesitas zonder MAFLD (20% van de individuen)
- Individuen met overgewicht en obesitas met alleen steatose (60% van de individuen)
- Individuen met overgewicht en obesitas met MASH zonder diabetes type 2 (10% van de individuen)
- Individuen met overgewicht en obesitas met MASH met diabetes type 2 (10% van de individuen)

Deze groepen zullen worden vergeleken met een controlegroep van individuen met een gezond lichaamsgewicht die een buikoperatie ondergaan, waarbij geen MAFLD niet wordt verwacht. Op deze manier kunnen we de immunologische en inflammatoire veranderingen in de weefsels en circulatie evalueren die specifiek zijn voor MASH in een achtergrond van overgewicht en obesitas. Bovendien kunnen we met behulp van de controlegroep bepalen welke veranderingen specifiek zijn voor overgewicht en obesitas. Patiënten met MASH worden gestratificeerd op basis van de aanwezigheid van type 2 diabetes, aangezien bekend is dat de diabetesstatus type 2 de leverontsteking beïnvloedt (13).

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoek kan beperkte nadelige effecten geven. Van het afnemen van de stukjes vet en lever zal men niets merken aangezien dit tijdens de operatie zal gebeuren terwijl men onder narcose is. Er zullen geen extra pijn of littekens ontstaan door het afnemen van het vet en leverweefsel en de patient hoeft er niet langer door in het ziekenhuis te blijven. Eventuele kleine bloedingen die ontstaan door de afname van het vet zullen direct worden gestopt door de chirurg. Alles bij elkaar nemen we (2 buisjes) 10 ml bloed af. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen en gebeurt tijdens de narcose.

Contactpersonen

Publiek

Zuyderland Medisch Centrum

Henri Dunantstraat 5
Heerlen 6419PC
NL

Wetenschappelijk

Zuyderland Medisch Centrum

Henri Dunantstraat 5
Heerlen 6419PC
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)

De proefpersoon ondergaat een abdominale chirurgische ingreep (bariatrisch, galblaas, of andere) en is tussen 18 en 75 jaar oud. Een additioneel inclusie criterium is een BMI < 25 voor de gezonde controles en een BMI > 25 voor patiënten met overgewicht

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bewijs van MASLD (gebaseerd op biopsie of fibroscanmetingen) voor controle-individueen met een normaal gewicht (BMI < 25)
- Alcoholconsumptie > 2 per dag voor vrouwen; > 3 per dag voor mannen
- Drugsmisbruik
- Bekende virale hepatitis of andere infectie
- Leverkanker
- Verhoogde CRP-niveaus (> 10)
- Diabetes mellitus type 1 of andere auto-immuunziekten
- Gebruik van ontstekingsremmende medicijnen (specifiek corticosteroïden)
- Voor patiënten zonder type 2 diabetes: gebruik van anti-diabetes medicijnen vanwege hun bekende effect op ontsteking (bijv. metformine, GLP1-mimetica)
- Zwangerschap of borstvoeding geven

Onderzoekopzet

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 nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-06-2024
Aantal proefpersonen:	308
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2024
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

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	NL85870.096.24