

Het effect van ethanol op de darmwand integriteit gemeten door I-FABP en LBP

Gepubliceerd: 04-01-2012 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Het doel van deze studie is het bepalen van de directe effecten van oraal alcoholgebruik bij gezonde vrijwilligers op de darmwand integriteit (zoals gemeten aan de hand van Intestinal Fatty Acid Binding Protein - IFABP- en LBP. Dit zijn eiwitten die...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmsstelselaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON36207

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effect van ethanol op de darmwand integriteit

Aandoening

- Maagdarmsstelselaandoeningen NEG
- Blootstellingen, chemische letsels en vergiftiging

Synoniemen aandoening

alcoholgebruik

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Aanvraag voor De Cock fonds wordt ingediend

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: alcohol, darmwand integriteit, LBP, L-FABP

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het doel van deze studie is om de directe gevolgen van oraal alcoholgebruik op de darmwand integriteit vast te stellen bij gezonde vrijwilligers zoals gemeten door I-FABP en LBP.

Secundaire uitkomstmaten

L-FABP zal dienen als marker voor levertoxiciteit

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een veel voorkomende bevinding bij trauma patiënten opgenomen op de spoedeisende hulp met ernstige verwondingen is de aanwezigheid van alcohol gebruik. Alcohol is betrokken bij 40% van de sterfgevallen als gevolg van auto ongelukken, 60% van de sterfgevallen als gevolg van opzettelijke verwondingen, en 50% van de ziekenhuisopnames voor verwondingen.

Chronisch alcoholgebruik leidt tot een afname van de darmwand integriteit in actief drinkende alcoholisten en patiënten met door alcohol veroorzaakte leverziekten. Dierstudies tonen aan dat de mucosale schade veroorzaakt door alcoholgebruik de doorlaatbaarheid van de darm voor macromoleculen doet toenemen. Dit vergemakkelijkt de translocatie van endotoxinen en andere bacteriële toxinen uit het darmlumen naar de portale circulatie. Naast verhoogde endotoxinemie tonen andere studies aan dat de initiële gebeurtenis in reactie op alcoholgebruik een verhoogde instroom van leukocyten is leidend tot een verhoogde afgifte van schadelijke mediators, zoals reactieve zuurstof radicalen, leukotriënen en histamine door de mestcellen. Chronisch alcoholgebruik leidt dus tot een afname van de darmwand integriteit met een verhoogde endotoxemie en leidt als gevolg daarvan tot een ontstekingsreactie. Gegevens over de effecten van acute alcoholgebruik op de darmwand integriteit in niet-alcoholisten is nog schaars.

Bij patiënten die zijn blootgesteld aan een ernstig trauma, wordt verlies van de darmwand integriteit als een belangrijke bijdrage gezien aan de ontwikkeling van excessieve ontsteking. Intestinale mucosale schade ontstaat vroeg na trauma

en leidt tot verlies van de darmwand integriteit en resulteert in translocatie van luminale bacteriën en giftige stoffen door de darmwand. Dit kan de inflammatoire response nog verder aanwakkeren. Deze buitensporige ontsteking kan op zijn beurt leiden tot het systemic inflammatory response syndrome (SIRS), dat uiteindelijk kan leiden tot multipel orgaanfalen (MOF) en soms de dood. 20% van de sterfgevallen bij trauma patiënten zijn te wijten aan de gevolgen van SIRS en MOF.

Wanneer men kijkt naar de effecten van alcohol en ernstig trauma op de darmwand integriteit en bedenkt dat de twee vaak samen optreden **kan men veronderstellen dat de uitkomst voor trauma patiënten onder invloed van alcohol slechter is dan niet geïntoxiceerde lotgenoten. Literatuur over dit onderwerp is spaarzaam, uitsluitend bestaande uit relatief kleine retrospectieve series, en niet eenduidig.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is het bepalen van de directe effecten van oraal alcoholgebruik bij gezonde vrijwilligers op de darmwand integriteit (zoals gemeten aan de hand van Intestinal Fatty Acid Binding Protein - IFABP- en LBP. Dit zijn eiwitten die vrijwel direct vrijkomen bij darmwandschade resp translocatie van bacteriele producten zoals LPS.

De darmwand integriteit zal worden beoordeeld met behulp van I-FABP als maat voor de integriteit van de enterocyt. Lipopolysaccharide bindend eiwit (LBP), een eiwit dat LPS bindt, zal dienen als een maat voor endotoxemie. L-FABP (Liver Fatty Acid Binding Protein) zal gebruikt worden als additionele leverschade marker. Bovendien is het effect van alcohol op de darmwand integriteit markers per se beoordeeld door kunstmatig toevoeging van alcohol het bloed en te vergelijken met niet-alcoholised bloed.

Onderzoekopzet

Na informed consent zullen vijftien gezonde volwassen mannelijke vrijwilligers, van 18-60, zullen deelnemen aan het onderzoek. Vrijwilligers met een medische voorgeschiedenis van alcoholmisbruik of darmziekte of personen die medicatie gebruiken worden uitgesloten van de studie. De vrijwilligers worden via een crossover design gerandomiseerd in 2 groepen: de ene groep drinkt alcohol volgens protocol, de andere groep drinkt water volgens protocol. Een week later wordt het onderzoek herhaald waarbij de groepen omgewisseld worden.

Vrijwilligers zullen vasten gedurende 6 uur vóórafgaand aan deelname zodoende een inschatting te kunnen maken van de alcohol opname. Om uitdroging te voorkomen of hypoglykemie, zullen vrijwilligers worden toegestaan **om thee, water of heldere vruchtensap te drinken tot 2 uur vóór de start van de studie. Bloedafname: van elke vrijwilliger worden twee monsters van het bloed opgevangen zonder toevoegingen na het afvoeren van de eerste 3 ml bloed teneinde besmetting te voorkomen. Het eerste monster (S1) van 19 ml bloed wordt

verdeeld in twee helften: 8 ml bloed voor het analyseren van de darmwand integriteit zonder toevoeging van ethanol, de andere 8 ml zullen worden geanalyseerd na toevoeging van 10 µl van 96% zuivere ethanol teneinde een bloed concentratie van 1 * ethanol te verkrijgen. Na de eerste sample zullen 15 vrijwilligers 1g / kg lichaamsgewicht ethanol in wijn (Pinot Noir 12%, 12 g/100 ml) drinken om een **alcoholpromillage van 1* te verkrijgen en twee vrijwilligers zullen drie 200 ml glazen water drinken. De dranken worden geconsumeerd in maximaal 45 minuten. Dertig minuten na het laatste glas is geconsumeerd, zal het tweede monster (S2) van 11 ml bloed worden verzameld. De volgende vier monsters worden genomen met intervallen van een uur (S3, S4, S5 en S6 respectievelijk). Het laatste monster wordt genomen in een tweede bezoek om 17.00 uur de dag erna.

In elk monster I-FABP, L-FABP en LBP zal evenals het alcohol promillage gemeten worden.

De eerste 19 ml bloed (S1) uit de nuchtere deelnemers is verdeeld in twee helften:

De eerste 8 ml voor het analyseren van het nuchtere bloed en de tweede 8 ml voor het analyseren van kunstmatig alcoholiseerd bloed.

Na inname van de drank worden 5 afnames van 11ml bloed gedaan met intervallen van een uur.

Van de 11 ml bloed dat wordt afgenomen wordt: 3 ml gebruikt voor het alcoholgehalte in het bloed

5

ml gebruikt voor I-FABP, L-FABP en LBP

Kunstmatig alcoholised monster:

10 µl 96% ethanol wordt toegevoegd aan 8 ml bloed teneinde een alcoholgehalte in het bloed van een te verkrijgen 1*

Natuurlijk alcoholised:

8 vrijwilligers drinken 1g / kg ethanol in wijn (12%) = 8,3 ml wijn / kg (gemiddeld 600 ml per persoon)

Niet alcoholised:

7 vrijwilligers drinken 600ml water

Gezonde mannelijke vrijwilligers (ASA I) tussen de 18 en 60 jaar oud zullen deelnemen nadat zij informed consent hebben afgegeven. Exclusiecriteria zijn het gebruik van medicijnen en een medische voorgeschiedenis van alcoholmisbruik of darmziekte.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers consumeren 1 g alcohol per kg lichaamsgewicht. Een bloedmonster van 19 ml, gevolgd door vijf monsters van 11 ml en een van 8ml zal worden afgenomen tussen 16.45 uur en 17.00 uur de dag erna. De eerste zes afnames vinden plaats in een enkel bezoek, gevolgd door een afname in kort bezoek de volgende dag. Het is onwaarschijnlijk dat deelnemers last zullen hebben van lichamelijke of psychische ongemakken ten gevolge van het afnemen van in totaal 82 ml bloed in 24 uur of de consumptie van de hoeveelheden alcohol of water

hierboven vermeld.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
9700RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
9700RB
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)

Gezonde mannen tussen de 18 en 60 jaar die een schriftelijk informed consent af hebben gegeven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Ernstig alcohol gebruik in de voorgeschiedenis
Medicatiegebruik
Darmpathologie in de voorgeschiedenis

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Enkelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-01-2012
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NL37376.042.11