

Cardiometabole gevolgen van Hereditaire Fructose Intolerantie

Gepubliceerd: 25-04-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Op basis van de bovenstaande informatie, hebben wij de volgende doelen voor dit onderzoek opgesteld:- Het kwantificeren van de mate van non-alcoholische leververvetting en -fibrose in patiënten met HFI. - Meer inzicht verwerven in het mechanisme dat...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43427

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HFI studie

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen
- Aangeboren metabolismestoornissen
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

Hereditaire fructose intolerantie (erfelijke fructose intolerantie/vergiftiging); Nonalcoholische hepatische steatose (leververvetting)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Stofwisselkracht Grant

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hart- en vaatziekten, Hereditaire fructose intolerantie, Leververvetting

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Mate van leververvetting in patiënten met HFI en gezonde individuen (met hetzelfde geslacht, leeftijd en BMI).

Secundaire uitkomstmaten

- Mate van leverfibrose in patiënten met HFI en gezonde individuen (met hetzelfde geslacht, leeftijd en BMI).
- Verandering van lactaat gehalte in het bloed tijdens een orale glucose tolerantie test in patiënten met HFI en gezonde individuen (met hetzelfde geslacht, leeftijd en BMI).
- Verandering in vingerdruk tijdens de perifere applanatie tonometrie meting in patiënten met HFI en gezonde individuen (met hetzelfde geslacht, leeftijd en BMI).
- Verandering in doorbloeding van de huid tijdens de vasomotie meting in patiënten met HFI en gezonde individuen (met hetzelfde geslacht, leeftijd en BMI).
- Polsgolfsnelheid over de grote vaten (van de carotis naar de femoralis arterie) in patiënten met HFI en gezonde individuen (met hetzelfde geslacht, leeftijd en BMI).
- Gehalte van plasma hepatokines in het bloed van patiënten met HFI en gezonde individuen (met hetzelfde geslacht, leeftijd en BMI), patiënten met GSD1a en FHBL.

- Gehalte van plasma lipiden en plasma biomarkers van inflammatie en endotheelfunctie in het bloed van patiënten met HFI en gezonde individuen (met hetzelfde geslacht, leeftijd en BMI), patiënten met GSD1a en FHBL.
- Vetverdeling (visceraal en subcutaan) in patiënten met HFI en gezonde individuen (met hetzelfde geslacht, leeftijd en BMI).
- Concentratie van fructose in de 24-uurs urine van patiënten met HFI en gezonde individuen (met hetzelfde geslacht, leeftijd en BMI).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Betere behandelingen van aangeboren stofwisselingsziekten hebben geleid tot een toename in de levensverwachting van veel patiënten. Een toename in de levensverwachting confronteert patiënten en hun artsen echter ook met nieuwe (lange termijn) complicaties van aangeboren stofwisselingsziekten, die eerder nooit aan het licht kwamen doordat patiënten overleden voordat deze complicaties zich konden ontwikkelen. Om patiënten met een aangeboren stofwisselingsziekte goed te kunnen behandelen, is uitgebreid onderzoek nodig naar deze nieuwe (lange termijn) complicaties.

Hereditaire fructose intolerantie (HFI) is een aangeboren stofwisselingsziekte van het fructosemetabolisme, ten gevolg van een genetische mutatie in het gen dat codeert voor Aldolase B. Patiënten met HFI kunnen ernstig ziek worden als zij fructose bevattende voedingsmiddelen nemen, zoals gastro-intestinale klachten, hypoglycemieën en lever- en nierfalen. Deze symptomen kunnen voorkomen/beperkt worden door het nemen van voedingsmiddelen met zo min mogelijk fructose (een zogenaamd fructosebeperkt dieet). Met een fructosebeperkt dieet kunnen patiënten met HFI een relatief normaal leven leiden. Echter, onlangs heeft een kleine studie uit Maastricht/Leuven/Luik laten zien dat het vóórkomen (de prevalentie) van non-alcoholische leververvetting onder patiënten met HFI veel hoger is dan onder gezonde individuen, ondanks een fructosebeperkt dieet.

Non-alcoholische leververvetting is een aandoening van de lever, die gekarakteriseerd wordt door een histologische spectrum lopend van vervetting en ontsteking tot en met fibrose en cirrose, en uiteindelijk zelfs kan leiden tot leverfalen en leverkanker. Daarnaast zijn er steeds meer (wetenschappelijke)

aanwijzingen dat non-alcoholische leververvetting een onafhankelijke risicofactor is voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. Non-alcoholische leververvetting ontstaat door verhoogde aanbod van vrije vetzuren uit het vetweefsel of de novo lipogenese, of verlaagde secretie van VLDL deeltjes of beta-oxidatie. Non-alcoholische leververvetting wordt vaak gezien onder mensen met obesitas (een ernstige vorm van overgewicht) als gevolg van een sedentair levensstijl (zittend bestaan) en ongezonde eetgewoontes (zoals het consumeren van eten waarin veel fructose zit, dat non-alcoholische leververvetting veroorzaakt).

Waarom ontwikkelen patiënten met HFI, die geen fructose consumeren, dan non-alcoholische leververvetting? Wij denken dat de ontvankelijkheid van patiënten met HFI om non-alcoholische leververvetting te krijgen veroorzaakt wordt door een continue activatie van glucokinase in de lever door fructose-1-fosfaat.

Ondanks een fructosebeperkt dieet, blijft er altijd endogene productie van fructose uit glucose bestaan via de zogenaamde polyol route. Door een defect in Aldolase B in HFI, wordt fructose-1-fosfaat echter niet verder omgezet en stapelt het zich op in de levercel. Opgestapeld fructose-1-fosfaat ontkoppelt de binding tussen glucokinase en zijn regulerend eiwit, waardoor glucokinase activeert en glucose omzet in glucose-6-fosfaat. Deze stap initieert verschillende metabolische processen, waaronder de productie van vet uit glucose (bekend als het proces van de novo lipogenese).

Uit genetische studies is gebleken dat glucokinase en zijn regulerend eiwit belangrijk zijn in het ontwikkelen van non-alcoholische leververvetting, aangezien mensen die een genetisch variant dragen van het gen dat codeert voor het regulerend eiwit van glucokinase dat minder goed glucokinase bindt en inactieveert, gevoelig zijn voor het ontwikkelen van non-alcoholische leververvetting.

Het lijkt er dus op dat verhoogde de novo lipogenese de oorzaak is van non-alcoholische leververvetting in HFI. Voor onderzoek naar de novo lipogenese zijn stabiele isotopen studies nodig. Dit zijn echter kostbare en ingewikkelde studies. Wij denken echter dat het meten van hepatokines een alternatief kan zijn voor deze kostbare en invasieve studies.

Hepatokines worden door de lever afgegeven en hebben invloed op diverse metabole processen. Zo zijn enkele hepatokines geassocieerd met NAFLD. Hepatokines zullen gemeten worden in patiënten met HFI en vervolgens vergeleken worden met patiënten met NAFLD waarvan de onderliggende pathofysiologie reeds bekend is. Glycogeenstapelingsziekte 1a (GSD1a) en familiale hypobetalipoproteinemie (FHBL) zijn aandoeningen die gekenmerkt worden door NAFLD als gevolg van respectievelijk verhoogde de novo lipogenese en verminderde VLDL secretie. Indien het patroon van hepatokines in HFI patiënten overeenkomt met GSD1a patiënten, is dat sterk suggestief dat de novo lipogenese

een belangrijke rol speelt in HFI patiënten.

Doel van het onderzoek

Op basis van de bovenstaande informatie, hebben wij de volgende doelen voor dit onderzoek opgesteld:

- Het kwantificeren van de mate van non-alcoholische leververvetting en -fibrose in patiënten met HFI.
- Meer inzicht verwerven in het mechanisme dat ten grondslag ligt aan de ontwikkeling van non-alcoholische leververvetting in patiënten met HFI.
- Het cardiovasculaire risico profiel van patiënten met HFI nader onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Dit is een observationele, cross-sectionle studie, gericht op de lange termijn gevolgen van HFI.

Hiervoor zullen de volgende metingen worden gedaan:

- Magnetische resonantie spectroscopie, om de mate van leververvetting te kwantificeren.
- Fibroscan, om de mate van leverfibrose te kwantificeren.
- Orale glucose tolerantie test, om meer inzicht te verwerven in het mechanisme dat ten grondslag ligt aan het ontwikkelen van non-alcoholische leververvetting.
- Perifere applanatie tonometrie en vasomotie (als maat voor endotheel functie), en polsgolfsnelheid over de grote vaten (als maat voor vaatstijfheid), om het cardiovasculaire risico profiel van patiënten met HFI nader onderzoeken.
- Bloedafname (plasma hepatokine gehalte, om meer inzicht te verwerven in het mechanisme dat ten grondslag ligt aan het ontwikkelen van non-alcoholische leververvetting, en plasma biomarkers van inflammatie en endotheelfunctie, om het cardiovasculaire risico profiel van patiënten met HFI nader onderzoeken).

Inschatting van belasting en risico

Dit is een observationele studie, zonder interventies. Het afnemen van bloed is de enige invasieve procedure die uitgevoerd wordt, met lage gezondheidsrisico's.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229 ER
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229 ER
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)

Leeftijd * 18 jaar
Diagnose HFI (met uitzondering van de controle groepen)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Onvermogen om informed consent te geven
Contra-indicaties voor MRS (claustrofobie, hart pacemaker of andere geïmplanteerde elektronische apparaten, geschiedenis van collapse of epileptische aanvallen, zwangerschap

< 12 weken)

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 gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-07-2016
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	NL55849.068.16

Resultaten

Einddatum onderzoek:	05-02-2018
Totaal aantal deelnemers:	30