

"De rol van vet in het optreden van klachten bij patiënten met functionele dyspepsie"

Gepubliceerd: 10-03-2009 Laatst bijgewerkt: 06-05-2024

Het verkrijgen van inzicht in het mechanisme dat ten grondslag ligt aan verhoogde mechanoperceptie en duodenale chemoperceptie als reactie op vet, door het vergelijken van duodenale mRNA expressie van genen én plasma en mucosale concentraties van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON33884

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

"Vet en dyspeptische klachten"

Aandoening

- Maagdarmsstelselaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Bovenbuiksklachten, functionele maagklachten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Astra Zeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Functionele dyspepsie, Vet, Viscerale hypersensitiviteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verschillen in duodenale mRNA expressie van genen, betrokken bij de chylomicron-apoA-IV-CCK signaaltransductieroute, tussen FD patiënten en gezonde vrijwilligers.

De relatie tussen duodenale mRNA expressie van genen, betrokken bij de chylomicron-apoA-IV-CCK signaaltransductieroute, in reactie op vet in het duodenum en overgevoeligheid voor distensie van de maag of het hebben van een vertraagde maaglediging.

Secundaire uitkomstmaten

Significant verschil in ApoA-IV concentratie plasma en/of mucosale bipten van FD patiënten en gezonde vrijwilligers.

Significant verschil in CCK concentratie plasma en/of mucosale bipten van FD patiënten en gezonde vrijwilligers.

Correlatie apoA-IV en/of CCK concentratie met gevoeligheid voor distensie van de maag en/of maagledigingssnelheid.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Functionele dyspepsie (FD) is een veelvoorkomende aandoening, met een geschatte prevalentie van 12% tot 15% in de westerse wereld. FD wordt gekenmerkt door chronische of terugkerende klachten, waaronder een hinderlijk vol gevoel na de maaltijd, snelle verzadiging en/of pijn of een oncomfortabel gevoel in de bovenbuik in de afwezigheid van organische afwijkingen die de klachten zouden kunnen verklaren.

Afwijkingen in gastro-intestinale motiliteit worden gezien in een subgroep van FD patiënten, deze correleren echter matig met gerapporteerde dyspeptische symptomen. Een belangrijke rol in symptoom generatie bij FD patiënten lijkt weggelegd voor viscerale hypersensitiviteit. Verscheidene barostat studies hebben aangetoond dat 34-48% van de FD patiënten hypersensitief zijn voor distensie van de maag vergeleken met gezonde vrijwilligers. Daarnaast draagt verhoogde chemosensitiviteit van het duodenum ook bij aan dyspeptische symptoom generatie. Intraduodenale vetinfusie genereert meer symptomen in FD patiënten dan in gezonde vrijwilligers en veroorzaakt tevens een toename van symptomen tijdens gelijktijdige distensie van de maag.

Activatie van de CCK1-receptor op extrinsieke primaire afferente zenuwuiteinden in het duodenum is verantwoordelijk voor het effect van vet op symptoom generatie en de verhoogde waarneming van mechanische prikkels in de maag. Voor een ander proces dat door vet via de CCK1-receptor wordt beïnvloed is vastgesteld dat apolipoproteïne A-IV (ApoA-IV) een essentiële rol speelt.

ApoA-IV is een bestanddeel van chylomicronen en komt vrij uit enterocyten tijdens vetabsorptie. Er wordt aangenomen dat apoA-IV endocriene cellen aanzet tot CCK secretie, waardoor de CCK1-receptor op extrinsieke primaire afferente zenuwuiteinden wordt geactiveerd.

Vetinfusie versterkt ook de waarneming van prikkels in de slokdarm. Onlangs hebben wij gevonden dat genen betrokken bij vetabsorptie hoger tot expressie komen in het duodenum van reflux patiënten. Dit is een aanwijzing dat in reflux patiënten de chylomicron-ApoA-IV-CCK route meer signalen genereert.

Overactivatie van perifere zenuwuiteinden kan de prikkelbaarheid van neuronen in het ruggenmerg of de hersenen verhogen. Dit wordt centrale sensitisatie genoemd. Aangezien de extrinsieke primaire afferente zenuwen van de diverse gebieden van de tractus digestivus op centraal niveau samenkomen, kan verhoogde perceptie van prikkels in het ene gebied veroorzaakt worden door overactivatie van zenuwuiteinden in een ander gebied van de tractus digestivus.

Het is waarschijnlijk dat centrale sensitisatie ten grondslag ligt aan de verhoogde perceptie van oesofagelae stimuli in reflux patiënten. Mogelijk dat verhoogde mechanoperceptie van de maag in FD patiënten ook via deze signaaltransductieroute tot stand komt. Daarnaast ligt de verhoogde stimulatie van duodenale extrinsieke primaire afferente zenuwuiteinden, door toegenomen CCK afgifte, mogelijk ook ten grondslag aan de duodenale chemosensitiviteit voor vet.

Kortom, de gevonden verschillen in genexpressie bij reflux patiënten zouden ook deel uit kunnen maken van het mechanisme waardoor vet bijdraagt aan symptoom

generatie in FD.

FD is een heterogene aandoening en het is niet bekend of het mechanisme dat mogelijk ten grondslag ligt aan verhoogde chemosensitiviteit van het duodenum voor vet samenhangt met een verhoogde mechanosensitiviteit voor distensie van de maag en/of een vertraagde maagontledigingssnelheid.

Doel van het onderzoek

Het verkrijgen van inzicht in het mechanisme dat ten grondslag ligt aan verhoogde mechanoperceptie en duodenale chemoperceptie als reactie op vet, door het vergelijken van duodenale mRNA expressie van genen én plasma en mucosale concentraties van eiwitten, betrokken bij de chylomicron-apoA-IV-CCK signaaltransductieroute, tussen FD patiënten en gezonde vrijwilligers.

Het verkrijgen van inzicht in een mogelijke associatie tussen duodenale mRNA expressie van genen en plasma en mucosale concentraties van eiwitten, betrokken bij de chylomicron-apoA-IV-CCK signaaltransductieroute enerzijds en gastric sensorimotor phenotype van FD patiënten anderzijds.

Onderzoeksopzet

Intraduodenale vetinfusie gevolgd door een gastroscopie zal worden verricht om de componenten van de chylomicron-apoA-IV-CCK signaaltransductieroute te vergelijken tussen FD patiënten en gezonde vrijwilligers. Deelnemers krijgen een infuusnaaldje in de arm waaruit meerdere malen bloed wordt afgenomen voor de bepaling van ApoA-IV en CCK concentraties. Een manometrie katheter zal worden ingebracht door de neus. Via deze katheter zal vet worden gedruppeld in het duodenum. Tijdens de vetinfusie wordt iedere 15 minuten een vragenlijst afgenomen. Na verwijdering van de katheter zullen de deelnemers een gastroscopie ondergaan, waarbij bipten worden genomen uit het duodenum bestemd voor mRNA expressie analyse en bepaling van ApoA-IV en CCK concentraties.

Om te bepalen of er een correlatie bestaat tussen componenten van de chylomicron-apoA-IV-CCK transductieroute en verhoogde mechanosensitiviteit voor distensie van de maag zal een barostat van de maag uitgevoerd worden.

Deelnemers krijgen een slangetje ingebracht krijgen via de mond, hier zit een klein (leeg) ballonnetje aan vast. Het ballonnetje wordt stapsgewijs opgeblazen. Tijdens het opblazen van de ballon wordt gevraagd het gevoel in de maag te beschrijven aan de hand een vragenlijst.

Bepaling van de maagontledigingssnelheid door middel van de ¹³C octaanzuur ademtest maakt deel uit van de standaard work-up van FD patiënten die zich presenteren op onze afdeling.

Intraduodenale vetinfusie gevolgd door de gastroscopie en de barostat studie zullen in willekeurige volgorde uitgevoerd worden.

Inschatting van belasting en risico

Alle deelnemers krijgen twee vragenlijsten om vooraf in te vullen. Er zal 6 keer 5 ml bloed worden afgenomen. Tijdens de duodenale vetinfusie vullen de deelnemers iedere 15 min een vragenlijst in (5 in totaal). Een gastroscopie is over het algemeen een veilig onderzoek. De weinig voorkomende complicaties nemen niet toe door het nemen van bipten.

Tijdens de barostat studie wordt er na iedere distensie stap een vragenlijst afgenomen. In het uiterst zeldzame geval dat tijdens de barostat meting het ballonnetje loskomt van het slangetje zal een gastroscopie uitgevoerd moeten worden om het ballonnetje uit de maag te verwijderen.

Patiënten worden gevraagd om één week voor beide studiedagen medicatie, die mogelijk de mechanosensitiviteit van het maagdarmkanaal beïnvloeden, te staken.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Postbus 85500
3508 GA
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Postbus 85500
3508 GA
Nederland

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)

18-65 jaar oud

Recidiverende klachten van en hinderlijk vol gevoel direct na de maaltijd, snelle verzadiging en/of pijn of een brandend gevoel in de bovenbuik

Klachten aanwezig minimaal 2 dagen per week voor minimaal 3 maanden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Oesofagitis

Barrett epitheel

Ulcus lijden

Oesofageale of gastrointestinale chirurgie

Drugs of alcohol abuses

Gebruik van aspirine in combinatie met clopidogrel

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 09-04-2009

Aantal proefpersonen: 25

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-03-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-11-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	NL24615.041.08