

De identificatie en distributie van verschillende receptoren in het maag-darm kanaal

Gepubliceerd: 26-03-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Hypothesen: - De verwachting is dat de nutriënt receptoren een verschillende distributie hebben over het gehele darmkanaal.- De verwachting is dat de volgende receptoren tot expressie komen op verschillende locaties in de darm: T1R2/T1R3, SGLT-1, G-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON37661

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Identificatie van receptoren in het maag-darm kanaal

Aandoening

- Overige aandoening
- Eetlust- en algemene voedingsstoornissen

Synoniemen aandoening

obesitas en overgewicht

Aandoening

obesitas

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Distributie, Identificatie, Maag-darm kanaal, Nutrient receptoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire vraagstelling:

- Wat is de expressie van verschillende potentiële nutriënt receptoren over het darmkanaal en wat is hun specifieke distributie?

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire vraagstelling:

- Wat is de lokalisatie van de receptoren over het darmkanaal?

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In het maagdarmkanaal worden veel signalen geproduceerd die een belangrijke rol spelen in verzadiging. Het maagdarmkanaal is daarom een interessante focus om het gevoel van verzadiging te beïnvloeden onder invloed van voedsel inname. Hormonen geproduceerd in het maagdarmkanaal, zoals cholecystokinine (CCK) en glucagon-like peptide-1 (GLP-1) spelen een belangrijke rol in de signalering van verzadiging. Zo reduceert een intraveneuze injectie van CCK en GLP-1 zowel voedsel inname als hongergevoel [1-3]. Langer termijn gebruik van een GLP-1 agonist resulteerde in een afname van lichaamsgewicht in individuen met obesitas [4]. Deze resultaten tonen de potentie aan van het maagdarmkanaal als speerpunt voor beïnvloeding van voedsel inname en lichaamsgewicht.

Om verzadiging te beïnvloeden is het van belang dat nutriënten in het maagdarmkanaal waargenomen worden. Er lijken twee mechanismen te zijn via welke nutriënten waargenomen worden door het maagdarmkanaal [5]. Ten eerste, voedingsstoffen of hun afbraakproducten in het lumen kunnen binden aan

receptoren op de apicale zijde van enteroendocrine cellen. Deze enteroendocrine cellen reageren vervolgens door aan de basale zijde stoffen uit te scheiden zoals de darmhormonen CCK, GLP-1 en Peptide YY (PYY). Deze hormonen komen vervolgens in de bloedbaan of activeren receptoren op de uiteinden van de vagus zenuw in de darm.

Naast dit mechanisme is er ook een andere manier waarop nutriënten tot verzadiging leiden. De voedingsstoffen in het lumen kunnen opgenomen worden door de enterocyten, waarna de nutriënten worden omgezet in secundaire messengers zoals bijvoorbeeld lipide derivaten.

Er wordt van veel receptoren gesuggereerd dat ze betrokken zijn bij het waarnemen van koolhydraten, eiwitten en vetten. In dit project willen we receptoren bestuderen die potentieel betrokken zijn bij verzadiging. De zoetreceptor en glucose transporter, zijn beide geopperd als belangrijke receptoren voor het induceren van een verzadigingssignaal door koolhydraten. De zoetreceptor is een heterodimeer van T1R2 en T1R3 en is gevonden in de enteroendocrine cellen van het maagdarmkanaal [6-8]. Echter, dit is niet de enige receptor van belang. De glucose transporteur, SGLT-1, beïnvloed een groot deel van de GLP-1 secretie [9].

G-protein coupled receptor 120 is beschreven als een mogelijke kandidaat vetzuur receptor voor verzadiging in het maagdarmkanaal omdat de activatie van de receptor zorgt voor de uitscheiding van GLP-1 en CCK [10, 11].

Echter de meest effectieve nutriënten voor het induceren van verzadiging zijn eiwitten en aminozuren [12]. Daarom willen wij voornamelijk de distributie van eiwit/aminozuur receptoren onderzoeken. De oligopeptide transporteur, Pept1, komt hoog tot expressie in de humane dunne darm en is gesuggereerd als essentiële receptor voor het stimuleren van de vagus zenuw door peptiden [13]. Ook de umami smaakreceptor, een heterodimeer van T1R1 en T1R3, komt tot expressie in de darm. Andere potentiële receptoren, die nog niet onderzocht zijn in het humane maagdarmkanaal, zijn G-protein coupled receptor 93, calcium sensing receptor en G-protein coupled receptor C6A. Deze receptoren zijn gelokaliseerd in het maagdarmkanaal van knaagdieren waar ze zijn in staat GLP-1 of CCK secretie tot stand te brengen in enteroendocrine cellijnen [14].

Zoals hierboven beschreven, zijn niet alleen nutriënten in staat om verzadiging te veroorzaken maar ook de derivaten van de nutriënten. De receptoren die hierbij betrokken zijn, zijn de cannabinoid receptor 1 en G-protein coupled receptor 119 [15, 16].

Behalve receptoren voor nutriënten en hun derivaten, zijn we ook geïnteresseerd in de receptoren voor de verzadigingshormonen CCK en GLP-1. Deze receptoren zijn van belang voor de signalering van verzadiging naar het brein via de vagus zenuw [17].

Onderzoek naar de aanwezigheid van receptoren die nutriënten waarnemen in het maagdarmkanaal, geeft meer kennis over het soort nutriënten verantwoordelijk voor de secretie van verzadigingshormonen of het activeren van de nervus vagus. Tot op heden is slechts weinig bekend over de distributie van deze receptoren in de darm. Onze interesse gaat uit naar die delen van de darm waar CCK en

GLP-1 afgifte het hoogst zijn, namelijk duodenum en ileum [18, 19]. Door een vergelijking te maken met het colon, welke minder verzadigingshormonen afgeeft, verwachten we nieuwe informatie over de belangrijkste receptoren te verkrijgen die betrokken zijn bij verzadiging in de darm.

Deze informatie leidt tot meer onderzoek naar het mechanisme waarop deze receptoren verzadiging stimuleren. Bovendien kan deze kennis ervoor zorgen dat er strategieën ontwikkeld worden om verzadiging te stimuleren en voedsel inname te beïnvloeden.

Het doel van huidig onderzoek is om de distributie van de bovengenoemde receptoren te onderzoeken. Voor deze receptoren zal de lokalisatie bepaald worden, verder zal ook de gen expressie en eiwit expressie gekwantificeerd worden. Dit zal gedaan worden in mucosa bipten van de duodenum, terminale ileum, colon ascendens, colon transversum, colon descendens.

Doel van het onderzoek

Hypothesen:

- De verwachting is dat de nutriënt receptoren een verschillende distributie hebben over het gehele darmkanaal.
- De verwachting is dat de volgende receptoren tot expressie komen op verschillende locaties in de darm: T1R2/T1R3, SGLT-1, G-protein coupled receptor 120, T1R1/T1R3, Pept1, G-protein coupled receptor 93, calcium sensing receptor, G-protein coupled receptor C6A, G-protein coupled receptor 119, cannabinoid receptor 1, CCK-1 receptor en GLP-1 receptor
- De verwachting is dat de volgende receptoren gelokaliseerd zijn op de enteroendocrine cellen van de darm: T1R2/T1R3, SGLT-1, G-protein coupled receptor 120, T1R1/T1R3, Pept1, G-protein coupled receptor 93, calcium sensing receptor, G-protein coupled receptor C6A en G-protein coupled receptor 119.
- Cannabinoid receptor 1, CCK-1 receptor en GLP-1 receptor worden verwacht op de zenuwuiteinden van de vagus

Onderzoeksopzet

Deze studie is opgezet als een observationele studie met invasieve metingen.

Inschatting van belasting en risico

Alle patiënten ondergaan de gastroduodenoscopie of colonoscopie in verband met een medische indicatie. Met als enig verschil tussen deze en de 'reguliere' endoscopie, het nemen van de 6 of 12 extra bipten. Hierdoor zal de endoscopie 2-3 minuten langer duren.

Gastroduodenoscopie

De gastroduodenoscopie wordt bij de patienten uitgevoerd in verband met een medische indicatie. Als een patient deelneemt aan de studie worden er als enig verschil tussen de onderzoeken 6 bipten extra genomen. Dit wordt alleen gedaan

als er geen relevante afwijkingen tijdens het onderzoek worden gevonden. De gastroduodenoscopie is een veilige procedure met ongeveer 0.13% op een bloeding en 0.03% kans op een perforatie.

Colonoscopie

De colonoscopie wordt bij de patienten uitgevoerd in verband met een medische indicatie. Als een patient deelneemt aan de studie worden er als enig verschil tussen de onderzoeken 12 bipten extra genomen. Dit wordt alleen gedaan als er geen relevante afwijkingen tijdens het onderzoek worden gevonden. De colonoscopie is een relatief veilige procedure waarbij de kans op een bloeding lager is dan 0.58%. De kans op een perforatie is ongeveer 0.016-0.2%.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 40
6229ER Maastricht
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 40
6229ER Maastricht
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)

Inclusie criteria voor duodenum bipten:

- Stap 1 (patienten die gevraagd worden of ze willen participeren):

1) Patienten (mannen en vrouwen van 18 tot 65 jaar) die een gastroscopie ondergaan vanwege functionele klachten.

2) Gebaseerd op medische voorgeschiedenis en lichamelijk onderzoek, bestaat er geen bezwaar voor het nemen van de extra bipten tijdens de gastroscopie.;- Stap 2 (patienten die meedoen en waarbij daadwerkelijk bipten worden genomen)

1) Patienten zonder relevante afwijkingen tijdens gastroscopie (geen maag en/of duodenum ulcera/poliepen/verdachte laesies en esofageale laesies of varices);Inclusie criteria voor ileum en colon bipten:

- Stap 1 (patienten die gevraagd worden of ze willen participeren):

1) Patienten (mannen en vrouwen van 18 tot 65 jaar) die een colonoscopie ondergaan vanwege functionele klachten.

2) Gebaseerd op medische voorgeschiedenis en lichamelijk onderzoek, bestaat er geen bezwaar voor het nemen van de extra bipten tijdens de colonoscopie. ; - Stap 2 (patienten die meedoen en waarbij daadwerkelijk bipten worden genomen)

1) Patienten zonder relevante afwijkingen tijdens colonoscopie (geen poliepen/ulcera/ontstekingen/verdachte laesies)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria voor duodenum, ileum en colon bipten:

1) Bekend met (of in voorgeschiedenis): cardiovasculaire, gastrointestinale/hepatische, hematologische/immunologische, metabole ziekten en/of laboratorium uitslagen welke participatie aan de studie zouden kunnen beïnvloeden. De ernst van het ziektebeeld zal worden ingeschat door de hoofdonderzoeker. 2) Gebruik van medicatie, die de normale stolling kunnen beïnvloeden (anticoagulantia, antiplatelet) 3) Abdominale chirurgie waardoor gastrointestinale functie veranderd kan worden (met uitzondering van appendectomie, cholecystectomie en hysterectomie) 4) >20 alcoholische consumpties per week

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-03-2012
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2012
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	NL39168.068.12