

SUGAR trial: het effect van het toevoegen van een subtotale gastrectomie aan laparoscopische gastric bypass procedure op het striataal D2/D3 receptor beschikbaarheid. Een enkelvoudig geblindeerde, gerandomiseerde, single center studie.

Gepubliceerd: 07-07-2015 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het doel van het onderzoek is om door het toevoegen van een subtotale gastrectomie aan een standaard LRYGB, het circulerend ghreline te verlagen. Wij vermoeden dat hierdoor de ontregelde dopamine afgifte in het mesolimbisch systeem herseld wordt.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47736

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SUGAR trial

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Eetlust- en algemene voedingsstoornissen
- Maagarmstelsel therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

extreem overgewicht, Obesitas, super morbide obees

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Spaarne Gasthuis

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dopamine, Gastric bypass chirurgie, Gewichtstoename, Ghreline, Mesolimbisch systeem, Onvoldoende gewichtsverlies, Reward deficiency syndroom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat: striataal D2/D3 receptorbeschikbaarheid

Secundaire uitkomstmaten

Effecten op:

- aspecten van motivatie en impulscontrole van voedselgedrag
- gevoelens van honger en trek
- nuchter circulerend ghreline en ghreline respons op een maaltijd
- glucose metabolisme
- darmhormonen en vrij vetzuren
- BMI en gewicht
- voedsel verslaving
- algemene cognitieve functie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Verkorte versie:

Hoewel Laparoscopische Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB) goede resultaten laat zien op het gebied van gewichtsverlies en vermindering van de aan obesitas verbonden co-morbiditeiten, weten we dat de gemiddelde bariatrische patiënt na 1-2 jaar geleidelijk een toename van gewicht laat zien. Sterker nog: de gemiddelde bariatriepatiënt komt op lange termijn (10 jaar) 7-13% van het preoperatieve totale lichaamsgewicht aan. Bijna 27% van de bariatrische patiënten zal nooit >20% van het preoperatieve lichaamsgewicht verliezen en 9% zelfs geen 5%! Wanneer we deze groep verder specificeren zien we dat het met name de patiënten zijn die vóór de operatie super morbide obese zijn (Body Mass Index (BMI) >50 kg/m²). Vijf jaar na de operatie heeft 34% van de super morbide obesen niet het streefgewicht van BMI<35 kg/m² gehaald (in vergelijking met maar 9% van de 'gewone' morbide obesen'). Na 10 jaar is het nog dramatischer: 53% van de super morbide obesen heeft een BMI van >35 kg/m² (en 20% van de 'gewone' morbide obesen). Als gevraagd wordt naar de oorzaak rapporteren patiënten vaak honger, verminderde verzadiging en daardoor een non-complicatie met het post-bariatrische dieet,

Honger wordt in mensen veroorzaakt door één hormoon: ghreline. Dit 28 aminozuur tellende hormoon wordt voornamelijk geproduceerd in de fundus van de maag. Ghreline wordt geproduceerd in de inactieve (desoctanoleerde) vorm en wordt door het enzym ghreline-O-transferase (GOAT, eveneens geproduceerd in de maag) omgezet in de actieve (geoctanoleerde) vorm. Alleen deze actieve vorm bind aan de GHS-R1a. GHS-R1a bevindt zich op verschillende plaatsen in de hersenen (waar eetlust gereguleerd wordt). Allereerst zien we een hoge expressie van GHS-R1a in de Arcuate Nucleus (ARC), waar door een vrij permeabele bloed-hersenbarrière ghreline gemakkelijk bind aan de GHS-R1a receptoren die zich bevinden op de neuronen die vervolgens Agouti Related Protein (AgRP) en Neuropeptide Y produceren (beiden sterk honger veroorzakend). Via deze neuronen wordt via een GABAminergische terugkoppeling het propiomelanocortine (POMC) systeem geïnhibeerd (anorectisch). Zo werkt ghreline dus als direct 'energie tekort' signaal van maag naar hersenen. We noemen dit het homeostatische model.

Ghreline is in gezonde mensen sterk verboden aan eetmomenten: het circulerend ghreline is hoog voor de maaltijd en daalt na de maaltijd in reactie op de inname van nutriënten. Dit veroorzaakt drie 'pieken' op een dag: ontbijt, middageten en avondmaaltijd. We weten dat bij obesen (en morbide obesen) het basaal ghreline veel lager is dan bij gezonde mensen, en dat de preprandiale stijgingen en de postprandiale daling verdwenen zijn. Veel studies laten een inverse correlatie zien tussen BMI en circulerend ghreline. Dit is vreemd, want hoe kan een morbide obese patiënt ondanks een laag ghreline nou honger hebben

na een operatie? Dit geeft aan dat het homeostatische model doorkruist (overruled) wordt door een ander systeem: het mesolimbische systeem. Dit systeem bestaat uit het Ventale Tegmentale gebied (VTA), wat projecteert op de Nucleus Accumbens (NAc) in het striatum. Deze projectie geschied middel de neurotransmitter dopamine. Niet geheel ontovallig laat 60% van de dopamine neuronen een co-localisatie met de GHS-R1a zien. Het mesolimbische systeem regelt de motivatie om te zoeken naar eten, op basis van eerdere 'ervaringen'. Die ervaringen zijn 'plezier uit voedsel': door de inname van suiker, vetten en zouten komt er in dit gebied veel dopamine vrij, iets wat prettig aanvoelt. Dit systeem heeft gezorgd voor onze overleving ten tijde van voedselschaarste, omdat we via dit systeem werden aangezet tot het zoeken van voedsel. Nu, in een tijd van voedeloveschot in de Westerse wereld, maakt het ons dik. De relatie tussen de inname van voedsel en het vuren van dopamine is in vele dierproeven vastgesteld en lijkt op de reactie van de hersenen bij inname van drugs, het hebben van seks, etc. Dat sensorische input niet nodig is voor het opwekken van deze dopamine productie, is bewezen doordat proefpersonen die alleen plaatjes van hun favoriete voedsel te zien kregen (en het dus niet mochten eten) dezelfde Dopamine reactie in de hersenen hadden. De relatie tussen dopamine en ghreline is bewezen in verschillende dierproeven en positief: ghreline zorgt bijvoorbeeld in diermodellen voor een verhoogde van dopamine in dit gebied. Dit is zowel met microdialyse bewezen als radiologisch. In (morbide) obesitas is de dopamine bindingspotentiaal verlaagd. Of dit komt door een hypodopaminerge situatie (er zijn te weinig D2/D3 receptoren om aan te binden, de overstimulatietheorie) of door een hyperdopaminerge situatie (er zijn geen dopamine receptoren voor een radiotracer om aan te vinden omdat alle receptoren bezet zijn door exogeen dopamine) weten we niet. Wat er gebeurt met de bindingspotentiaal na bariatrische chirurgie is onduidelijk: er zijn drie studies, waarvan één een toename, één die een afname en één die een hetzelfde laat zien (na 6 weken). Resultaten van onze eigen groep laten na 6 weken geen verschil zien, maar na 3 jaar een lichte toename van het bindingspotentiaal. Na 3 jaar is het bindingspotentiaal echt niet niet vergelijkbaar met mensen van een normaal gewicht.

Wat er gebeurt met circulerend ghreline na bariatrische chirurgie is op zijn minst verwarrend te noemen. Het hangt ook erg af van het type operatie, hoelang er na de operatie wordt gemeten, welke vorm van ghreline (in- of actief) en welke laboratorium technieken worden gebruikt voor het bepalen van ghreline. De voorzichtige consensus die te trekken valt is dat circulerend ghreline 12 maanden na LRYGB niet veranderd is ten opzichten van de preoperatieve waarde. Na een Sleeve Gastrectomie (SG) valt na 12 maanden wel een afname van het circulerend ghreline te zien. Dat heeft te maken met het feit dat na een SG een deel van de maag verwijderd wordt, dus ook de fundus waar ghreline geproduceerd wordt. Bij een LRYGB wordt de restmaag omsloten, maar niet chirurgisch verwijderd. De restmaag is nog aangesloten op de bloedcirculatie en wordt nog geïnnerveerd door de nervus vagus en zou dus zeker nog ghreline produceren.

Enkele andere onderzoekers hebben de LRYGB gecombineerd met een Fundus Resectie

(LRYGB+FR). In deze studie werden 24 mensen gerandomiseerd tussen LRYGB en LRYGB+FR. Zoals verwacht werd er na 12 maanden in de LRYGB+FR groep een daling van het circulerend ghreline gevonden, maar een verschil in gewichtsverlies werd niet gevonden. Ook werden in deze studie helaas geen honger of verzadiging gemeten.

Onze hypothese is dat door het toevoegen van een subtotale gastrectomie aan een LRYGB (LRYGB +) we een daling in het circulerend ghreline zullen induceren. Door de ghreline productie te couperen, hopen we de ontregelde dopamine signalering in het mesolimbische systeem te verbeteren. In theorie zal dit leiden tot verminderde gevoelens van honger en onverzadiging, waardoor we op termijn bij supermorbide obesen meer winst verwachten op het gebied van gewichtsverlies.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om door het toevoegen van een subtotale gastrectomie aan een standaard LRYGB, het circulerend ghreline te verlagen. Wij vermoeden dat hierdoor de ontregelde dopamine afgifte in het mesolimbisch systeem herseld wordt.

Onderzoeksopzet

Enkelzijdig geblindeerd, één center, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek, waarbij 36 morbide obese patienten tussen de standaardbehandeling (LRYGB) en LRYGB + subtotale gastrectomie (LRYGB +) worden gerandomiseerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Roux-en-Y gastric bypass mét subtotale gastrectomie

Inschatting van belasting en risico

De totale duur van de studie is 12 maanden. Er zullen 9 bezoeken in het kader van het onderzoek, van in totaal ongeveer 30 uur, nodig zijn. Vier van deze bezoeken zijn nodig voor het verrichten van beeldvormend onderzoek, drie voor de intraveneuze glucose tolerantie testen (IVGTT) en twee voor de maaltijdtesten. Deze onderzoeken zullen plaatsvinden in het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam. Alle patiënten zullen 2 SPECT scans, 2 MRI onderzoeken, 3 IVGTT, 2 maaltijdtesten en 7 maal bloedonderzoek (waarvan 2 alleen een beknopte test op voedingdeficiënties) ondergaan. Ook zal 5 keer de eetgedrag en gevoelens van honger en verzadiging met vragenlijsten uitgevraagd worden. Voor alle beeldvormende onderzoeken, de IVGTT en de maaltijdtesten zal een infuus in de niet-dominante arm worden geplaatst. Tijdens de SPECT scan zal de radioactieve tracer IBZM en dexamfetamine intraveneus worden toegediend. Tijdens het MRI onderzoek wordt het selectieve serotonine heropname remmer

citalopram in een lage dosering intraveneus toegediend. Voor alle onderzoeken behalve de vitamine controles dienen de patiënten nuchter te zijn.

Tijdens het SPECT onderzoek worden er twee scans van de hersenen gemaakt op 2 en 4 uur na de toediening van de radioactieve tracer IBZM. Tijdens het maken van de scan zal de patiënt stil op zijn/haar rug moeten liggen. Elke scan duur ongeveer 60 minuten. De tweede scan wordt gemaakt na toediening van dexamfetamine. Dexamfetamine is een geneesmiddel wat geregistreerd is voor de behandeling van Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD) en narcolepsie. The meest voorkomende bijwerkingen van dexamfetamine zijn op cardiovasculair gebied: hoge bloeddruk, palpitaties, tachycardie en orthostatische hypertensie. Minimale bijwerkingen worden verwacht in deze dosering. Meer subjectieve reacties op dexamfetamine omvatten: gelukkig gevoel, energiek gevoel, vermindering van angstgevoelens en rusteloosheid. Om overdosering te voorkomen zal dexamfetamine gedoseerd worden op Ideaal gewicht (IBW). Er is veel ervaring aanwezig op bij de afdeling Nucleaire Geneeskunde van het AMC met het verrichten van deze scans en de toediening van dexamfetamine. Ter preventie van opname van radioactief materiaal door de schildklier zullen de patiënten op de avond vóór en op de ochtend van de scan kaliumjodide tabletten nemen. IBZM heeft een Europese CPMP registratie en heeft geen aangetoonde bijwerkingen. De dosis equivalent per IBZM gift is 4.9 mSv (144 MBq), waardoor de totale hoeveelheid stralingsbelasting neerkomt op minder dan 10.0 mSv (288 MBq) (WHO categorie 2b).

Tijdens het MRI onderzoek zullen er 4 scans van de hersenen worden gemaakt. Tijdens de laatste scan zal een lage doseirng citalopram (7,5mg intraveneus) worden gegeven met als doel het serotonerg systeem in beeld te brengen. Om neurale activiteit van het gehele brein in kaart te brengen zal gebruikt worden gemaakt van Arterial Spin Labeling (ASL). ASL is een niet-invasieve methode om de cerebrale bloedtoevoer te meten (een in of afname van deze bloedtoevoer is indicatief voor een verandering in neurale activiteit) die gebruikt maakt van magnetisch gelabelde bloed water protonen as endogene tracer. Citalopram is de enige SSRI die in de Europese Unie (EU) is geregistreerd voor intraveneuze toediening. Citalopram wordt voorgeschreven voor de behandeling van depressie en wordt over het algemeen goed verdraagt. De afdeling Radiologie van het AMC heeft veel ervaring met het maken van MRI onderzoeken onder toediening van Citalopram. De MRI scans zullen ongeveer 50 minuten totaal in beslag nemen. Gedurende die tijd zal de patient stil moeten liggen. Contra-indicaties van MRI onderzoek (pacemaker, claustrofobie, etc.) gelden als exclusiecriteria voor het onderzoek.

De interventie die centraal staat bij dit onderzoek is de toevoeging van een subtotale gastrectomie aan een standaard LRYGB operatie. De risico's die zijn verbonden aan deze operatie zijn bloeding en iatrogene schade aan de omliggende organen, de irreversibele aard van de ingreep en het ontstaan van postoperatieve vitaminedeficiënties. In het Slotervaart ziekenhuis is extreem veel ervaring met bariatrische chirurgie. daarnaast zijn er 12 mensen met

atrofische gastris reeds behandeld met een subtotale gastrectomie bij hun LRYGB. Al deze patiënten zijn zonder het optreden van complicaties de eerste postoperatieve dag uit het ziekenhuis ontslagen. Al deze patiënten worden gecontroleerd op vitaminedeficiënties en wanneer nodig gesuppleerd met Vit B12 injecties. In Latijns America worden patiënten met atrofische gastritis standaard met deze therapie behandeld en gepubliceerde studies laten geen verhoogd aantal complicaties zien. Wij schatten daarom in dat de kans op deze risico's zeer klein is. Deze operatietechniek heeft ook voordelen: er is geen deel van de gastro-intestinale tractus meer onbereikbaar voor later onderzoek (bijvoorbeeld gastroscopie) (zoals bij de standaard LRYGB wel het geval is). Gezien de exacte invloed van LRYGB op het ontstaan van maagkanker nog niet is opgehelderd, kan dit een voordeel zijn.

Het mogelijke voordeel van participatie aan deze studie is een mogelijke verhoging van het striataal dopamine en serotonine, wat kan leiden tot minder honger en onverzadiging na de operatie. Mogelijk kunnen super morbide obese hierdoor een lager streefgewicht bereiken.

Contactpersonen

Publiek

Spaarne Gasthuis

Spaarnepoort 1
Hoofddorp 2134 TM
NL

Wetenschappelijk

Spaarne Gasthuis

Spaarnepoort 1
Hoofddorp 2134 TM
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 20-65 jaar

Body Mass Index (BMI) of ≥ 45 kg/m² ten tijde van het begin van het LRYGB traject (gedefinieerd als het eerste bezoek op de polikliniek chirurgie van het Spaarne gasthuis)

Stabiel gewicht (gedefinieerd als niet aankomen of afvallen van $>2\%$ van het totale lichaamsgewicht in de 4 weken voor de studie)

Geschreven Informed Consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Postieve serologie voor H. Pylori of positieve H. Pylori kweek na gastroscopie

Auto-immuun gastritis of aanwijzingen daarvan

Psychiatrische aandoeningen (behandeld of onbehandeld) en/of eetstoornissen

Noodzaak tot revisionele chirurgie

Middelen afhankelijkheid

Frequent recreatief middelen gebruik

Obesitas vanaf kinderleeftijd (<4 jaar)

Onbehandelende schilkklieraandoeningen

American Society of Anaesthetics (ASA) score ≥ 3

Leeftijd >65 jaar

Werkzaamheden met stralenbelasting

Nachtdiensten

Roken

Een andere medische aandoening behalve obesitas en verbonden co-morbiditeiten

Hartaandoeningen in de voorgeschiedenis

Insuline gebruik

Zwangerschap

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-06-2016
Aantal proefpersonen:	32
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 24208
Bron: NTR
Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL52188.048.15
OMON	NL-OMON24208