

Effect van een Mediterraan dieet op submucosaal wit vet ontsteking en druppelgrootte bij patiënten met een colon adenoom of carcinoom- een pilot studie

Gepubliceerd: 15-08-2022 Laatste bijgewerkt: 13-05-2024

- Om te onderzoeken of een 12 weken durende Mediterrane Dieet (MeD) interventie witte vetweefsel (WAT) ontsteking of vetdruppelgrootte in de rectale submucosa vermindert bij patiënten met een BMI ≥ 25 kg/m² die een endoscopische resectie van een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53454

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Dieet en submucosaal vet bij darmpoliepen (MINIVAN)

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

colorectaal carcinoom, darmkanker, rectumkanker, rectumpoliep

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Leids Universitair Fonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: colorectaal adenoom, colorectaal carcinoom, mediterraan dieet, voeding

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Gemiddelde vermindering van de vetdruppelgrootte tussen de pre- en post-MedD-biopten van de rectale submucosa bij deelnemende patiënten.
- Gemiddelde vermindering van het aantal kroonachtige structuren van de pre- en post-MedD-biopten van de rectale submucosa bij deelnemende patiënten.
- Gemiddelde verandering in de M1:M2-macrofaagverhouding tussen de pre- en post-MedD-biopten van de rectale submucosa bij deelnemende patiënten.

Secundaire uitkomstmaten

- Relatie tussen WAT-kenmerken van rectale submucosa bij baseline (aantal CLS, M1:M2-macrofaagverhouding en vetdruppelgrootte) en metingen van de lichaamssamenstelling bij deelnemende patiënten.
- Verband tussen de pre- en post-MedD veranderingen in rectale submucosa WAT-kenmerken (aantal CLS, M1:M2-macrofaagverhouding en vetdruppelgrootte) en lichaamssamenstellingsmetingen bij deelnemende patiënten.
- Relatie tussen WAT-kenmerken van rectale submucosa bij baseline (aantal CLS, M1:M2-macrofaagverhouding en vetdruppelgrootte) en metingen van insulineresistentie (HOMA-IR) door homeostatische modelbeoordeling (HOMA-IR) bij deelnemende patiënten.

- Verband tussen de pre- en post-MedD veranderingen in rectale submucosa WAT-kenmerken (aantal CLS, M1:M2-macrofaagverhouding en vetdruppelgrootte) en HOMA-IR-metingen bij deelnemende patiënten.
- Relatie tussen WAT-kenmerken van rectale submucosa bij baseline (aantal CLS, M1:M2-macrofaagverhouding en vetdruppelgrootte) en levervet (als maatstaf voor ectopische vetopslag) bij deelnemende patiënten.
- Verband tussen de pre- en post-MedD veranderingen in rectale submucosa WAT-kenmerken (aantal CLS, M1:M2 macrofaagverhouding en vetdruppelgrootte) en levervet (als maatstaf voor ectopische vetopslag) bij deelnemende patiënten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Wereldwijd is colorectale kanker (CRC) de derde meest gediagnosticeerde kanker en de tweede meest voorkomende doodsoorzaak door kanker.¹ Het aantal nieuwe gevallen zal naar verwachting toenemen van meer dan 1,9 miljoen nieuwe gevallen in 2020 tot meer dan 3,5 miljoen 2040. Nederland heeft het op drie na hoogste voor leeftijd gestandaardiseerde incidentiecijfer met 41,0 gevallen per 100 000 personen, na Hongarije (45,3 gevallen), Slowakije (43,9 gevallen) en Noorwegen (41,9 gevallen).² De ontwikkeling van CRC is multifactorieel en omvat interacties tussen genetica, epigenetica en omgevings- en levensstijlgerelateerde factoren zoals slechte voeding

Overgewicht en obesitas zijn belangrijke risicofactoren voor CRC.^{3,4} De mechanismen die ten grondslag liggen aan het verband tussen overgewicht/obesitas en de ontwikkeling van CRC zijn echter nog steeds niet volledig begrepen. Huidige onderzoeksgegevens suggereren echter dat chronische laaggradige ontsteking in wit vetweefsel (WAT) en in perifere doelorganen een sleutelrol speelt. In het bijzonder wordt overmatige ophoping van visceraal vet als gevolg van overvoeding geassocieerd met veranderingen die leiden tot een inflammatoire toestand: pathogene hypertrofie en disfunctie van adipocyten; verhoogde niveaus van vrije vetzuren; en deregulering van adipokines (bijv. adiponectine en leptine), pro-inflammatoire mediators, groeifactoren en reactieve zuurstofsoorten.⁵

Gevolgen van een inflammatoire toestand in de micro-omgeving van vetweefsel WAT bestaat uit veel verschillende cellen, zoals adipocyten, immuuncellen, fibroblasten en endotheelcellen, die allemaal een rol spelen bij het handhaven van weefselhomeostase. Samen vormen deze cellen de vetweefselmicro-omgeving (ATME).

Onder normale gewichtsomstandigheden bestaat de ATME als een ontstekingsremmende immuuntoestand. Wanneer echter (overmatige) gewichtstoename optreedt en zich vooral ophoopt rond de ingewanden zoals de dikke darm¹⁸, treden adipocytenhypertrofie en hyperplasie op. Adipocythypertrofie kan leiden tot adipocytdood, wat een (aangeboren) immuunrespons veroorzaakt en de ATME verschuift naar een pro-inflammatoire toestand. De pro-inflammatoire toestand wordt gekenmerkt door een verhoogde afgifte van pro-inflammatoire cytokinen [bijv. tumornecrosefactor (TNF)-alfa, interleukine (IL)-1-beta] en adipokinen (bijv. adiponectine en leptine). CD4+ T-cellen en macrofagen accumuleren ook.^{19,20} Door cellulaire overspraak kan deze door obesitas veroorzaakte ontstekingstoestand de tumorgroei en -progressie verhogen, aangezien visceraal vetweefsel als peritumoraal vet kan bestaan.^{21,22}

Adipocyten en ontstekingscellen zijn bronnen van potentiële kankerverwekkende stoffen. Bij borstkanker, bijvoorbeeld, werd het pro-inflammatoire adipokine, leptine, geïdentificeerd als een belangrijke biomarker voor de prognose van borstkanker. Leptine en zijn receptor worden tot overexpressie gebracht in borstkankercellen in vergelijking met normale mamillaire epitheelcellen en door binding aan zijn receptor activeert leptine STAT3-, ERK- en P13K/AKT-routes, wat de proliferatie van borstkankercellen op gang brengt. Vergeleken met aangrenzend normaal colonweefsel is gevonden dat zowel leptine als zijn receptor tot overexpressie worden gebracht in CRC-weefsel.

Crown-like structuren (CLS)

Wanneer hypertrofische adipocyten in de WAT beginnen af **te sterven, komt hun cellulaire inhoud vrij in de ATME. Deze celinhoud fungeert als een signaal voor macrofagen om de stervende adipocyten te omringen en op te ruimen, waardoor zogenaamde kroonachtige structuren (CLS) worden gecreëerd.⁶⁻¹⁰ Meerdere receptoren op de membranen van macrofagen (bijv. tolachtige receptoren) worden gestimuleerd en leiden tot de activering van ontstekingsroutes. De aanwezigheid van CLS bij obese WAT wordt gezien als een biomarker van WAT-ontsteking.¹⁰ Bij kankerpatiënten is CLS in verband gebracht met een slechtere prognose.

De associatie tussen WAT-ontsteking en kanker is eerder aangetoond voor borst-,²⁷⁻²⁹ prostaat-,³⁰ en tong³¹ kankers. De prevalentie van CLS in vetweefsel in de borst was bijvoorbeeld 40-50% bij borstkankerpatiënten^{27,28} met een hogere prevalentie bij patiënten met overgewicht en obesitas in vergelijking met magere patiënten. Bovendien bestond er een lineaire correlatie tussen de grootte van adipocyten en de CLS-dichtheid in vetweefsel van de borst.²⁷ Mechanistisch kan dit worden verklaard door hypertrofie die leidt tot de dood van adipocyten, wat de accumulatie van macrofagen in CLS veroorzaakt. Dus, naast systemische verhogingen van pro-inflammatoire factoren, kan obesitas ook

tumorigenese bevorderen door lokale vetweefselontsteking. In het geval van prostaatkanker was de prevalentie van periprostatische WAT-ontsteking ongeveer 50%, en periprostatische WAT-ontsteking was geassocieerd met een hogere BMI, een grotere adipocytegrootte en hogere tumorgraden.³⁰

M1- en M2-macrofagen

Macrofagen kunnen worden onderverdeeld in pro-inflammatoire M1- of anti-inflammatoire M2-classificaties. In de context van WAT-ontsteking lijken zowel M1- als M2-macrofagen een rol te spelen in de pathogenese van CRC. Ten eerste gaven bevindingen van een gecombineerde retrospectieve cohortstudie met een muismodel van CRC aan dat CRC-patiënten die het afgelopen jaar > 100 g rood vlees aten (wat als een HFD werd beschouwd) een verhoogde expressie van MCP-1 en zijn receptor CCR2 hadden, en een verhoogde incidentie van meer gevorderde stadia van CRC. De HFD bij muizen induceerde microbiële dysbiose, bevorderde intestinale carcinogenese, verhoogde de MCP-1/CCR2-as en rekruteerde M2-tumor-geassocieerde macrofagen.³²

Ten tweede vonden Pinto et al. dat het overwicht van anti- of pro-inflammatoire macrofagen kan verschillen, afhankelijk van de tumor-geassocieerde locatie en tumorstadium. Anti-inflammatoire (CD163+) macrofagen waren bijvoorbeeld overheersend aan het tumor-invasieve front en pro-inflammatoire (CD80+) in de aangrenzende normale mucosa. Ook waren ontstekingsremmende macrofagen overvloediger in T2-tumoren en pro-inflammatoire macrofagen in T1-tumoren. Bij T3-tumoren was een hogere totale macrofaag-infiltratie en een lagere pro-inflammatoire/anti-inflammatoire ratio geassocieerd met een slechtere overleving. Er wordt verondersteld dat wanneer een tumor zich aanvankelijk ontwikkelt, nieuw aangeworven macrofagen pro-inflammatoir zijn en in latere stadia kunnen overschakelen naar een anti-inflammatoir fenotype.

Ten derde toonde een onderzoek bij 20 patiënten met CRC en een gemiddelde BMI van 27,2 kg/m² aan dat macrofagen van het M2-achtige fenotype overheersen in peritumoraal visceraal vetweefsel en pro-inflammatoire M1-macrofagen in CLS van visceraal en subcutaan vetweefsel. M2-macrofagen kunnen angiogenese induceren in peritumoraal weefsel, wat de tumorgroei bevordert. Een in vitro co-cultuurexperiment in hetzelfde onderzoek waarbij adipocyten en een colonkankercellijn werden gebruikt, suggereerde bewijs voor adipocyt-kankerceloverspraak in CRC.³⁴

Colorectale submucosale WAT-afzettingen

Meer recentelijk zijn naast het visceraal en subcutaan vetweefsel ook colorectale submucosale WAT-afzettingen gevonden. Deze submucosale WAT, in een weefsel dat normaal gesproken geen vet bevat, kan pathogene effecten hebben. Submucosaal vet kan plaatselijk werken als een endocrien en paracrien orgaan dat inwerkt op aangrenzende anatomische organen. Submucosale vetophoping in de dikke darm en/of endeldarm kan een rol spelen bij het metabool syndroom of zelfs de ontwikkeling van CRC en gaat gepaard met een verhoogde BMI.³⁵

Het potentieel van mediterraan dieet voor CRC-preventie

Aangezien gewichtstoename en de daaruit voortvloeiende laaggradige ontsteking een sleutelrol lijken te spelen bij aan obesitas gerelateerde kankers zoals CRC, kan een ontstekingsremmend mediterraan dieet een relevante strategie zijn om de incidentie van CRC te verminderen.

Het World Cancer Research Fund (WCRF) rapporteerde inderdaad dat diëten met veel rood vlees en weinig fruit en niet-zetmeelrijke groenten het risico op CRC zouden kunnen verhogen. Consumptie van vitamine C-rijk voedsel, vis en vitamine D- en multivitaminen supplementen kan het risico op CRC verminderen. Een recente meta-analyse concludeerde dat een pro-inflammatoir westers dieet (hoge inname van vlees en bewerkte voedingsmiddelen) geassocieerd was met een verhoogd CRC-risico. Omgekeerd waren meer "gezonde" diëten (rijk aan fruit en groenten) geassocieerd met een verminderd CRC-risico.

Bovendien concludeerde een meta-analyse dat het consumeren van een meer ontstekingsremmend dieet geassocieerd was met een 12-65% verhoogd risico op CRC in vergelijking met het consumeren van een meer ontstekingsremmend dieet. Dit ontstekingsremmende dieet werd gekenmerkt door een hoge inname van plantaardig voedsel en een lage inname van dierlijk voedsel.¹² Een groot cohortonderzoek wees ook uit dat meer pro-inflammatoire voedingspatronen geassocieerd waren met een verhoogd risico op het ontwikkelen van CRC.¹³

In deze pilotstudie willen we onderzoeken of een 12 weken durend Mediterraan dieet (MeD)-interventie de grootte van vetdruppels of de mate van ontsteking in de rectale submucosa verandert van patiënten met overgewicht die een endoscopische resectie van een gevorderd adenoom of vroege (T1) colo rectaal adenocarcinoom hebben ondergaan

Doel van het onderzoek

- Om te onderzoeken of een 12 weken durende Mediterrane Dieet (MeD) interventie witte vetweefsel (WAT) ontsteking of vetdruppelgrootte in de rectale submucosa vermindert bij patiënten met een BMI ≥ 25 kg/m² die een endoscopische resectie van een gevorderd adenoom hebben ondergaan of vroeg (T1) colorectaal adenocarcinoom.

Secundaire doelstelling(en):

- Onderzoeken van de relatie tussen rectale submucosale WAT-kenmerken (ontsteking en vetdruppelgrootte) en lichaamssamenstellingsmaten (lengte, gewicht, taille-heupverhouding, bio-impedantie) bij patiënten met een BMI ≥ 25 kg/m² die een endoscopische resectie hebben ondergaan van een gevorderd adenoom of vroeg (T1) colorectaal adenocarcinoom.
- Onderzoeken van de relatie tussen rectale submucosale WAT-kenmerken (ontsteking en vetdruppelgrootte) en insulineresistentie bij patiënten met een BMI ≥ 25 kg/m² die een endoscopische resectie van een gevorderd adenoom of vroeg (T1) colorectaal adenocarcinoom hebben ondergaan.

- Onderzoek naar de relatie tussen rectale submucosale WAT-kenmerken (ontsteking en vetdruppelgrootte) en levervet (als maat voor ectopische vetreserves) bij patiënten met een BMI 25 kg/m² die een endoscopische resectie van een gevorderd adenoom hebben ondergaan of een vroege (T1) colorectaal adenocarcinoom.
- Om te beoordelen of een 12-weekse MeD-interventie de verhouding tussen M1- en M2-macrofagen in de rectale submucosa verandert van patiënten met een BMI 25 kg/m² die een endoscopische resectie van een gevorderd adenoom of vroeg (T1) colorectaal adenocarcinoom hebben ondergaan.
- Onderzoeken van de relatie tussen veranderingen in rectale submucosale WAT-kenmerken (ontsteking en vetdruppelgrootte) en die van veranderingen in het fecale microbiom van patiënten met een BMI 25 kg/m² die een 12-weekse MeD-interventie hebben gevolgd na het ondergaan van een endoscopische resectie van een gevorderd adenoom of vroeg (T1) colorectaal adenocarcinoom.

Onderzoeksopzet

We zullen een single-center open-label interventiestudie uitvoeren. De studieprocedures en de 12 weken durende Mediterrane Dieet (MeD)-interventie zijn geïntegreerd in de standaardzorgtijdslijnen voor endoscopische resectie of endoscopische submucosale dissectie (ESD) van een gevorderd adenoom of een vroeg stadium (T1) rectaal adenocarcinoom.

In het algemeen bestond het onderzoek uit 3 fasen: baseline & herstel, interventie en follow-up. Figuur 1 geeft een overzicht van de onderzoeksopzet en de belangrijkste procedures. Ten eerste bestaat de baseline- en herstelfase uit de endoscopische resectie van het kankerweefsel, baselinebiopsie van submucusweefsel en niet-chirurgische beoordelingsprocedures (dwz baseline bloed- en fecale monsters, antropometrische en lichaamssamenstellingsmetingen, een echo-elastografie van de lever en voltooiing van vragenlijsten). De standaard postoperatieve herstelperiode na een endoscopische resectie is 3 maanden. Ten tweede bestaat de interventiefase uit de 12 weken durende MeD-interventie. Als laatste bestaat de vervolgfase uit een postoperatieve colonoscopie om de genezing na de resectie te controleren en een vervolgbiopsie van het submucosale weefsel te nemen. Bovendien zullen de niet-chirurgische beoordelingen worden herhaald.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie is een 12 weken durend, ontstekingsremmend Mediterraan dieet (MeD). MeD wordt gekenmerkt door het volgende:^{14,15} - een hoge inname van groenten, fruit, peulvruchten, granen en noten - matige consumptie van yoghurt, kaas, eieren, gevogelte, vis en zeevruchten - matige inname van wijn bij de maaltijden - weinig of geen rood of bewerkt vlees - olijfolie is de belangrijkste bron van vet

Inschatting van belasting en risico

De last voor patiënten omvat de tijdsinvestering om metingen te ondergaan bij baseline en bij follow-up; en dieetadvisering voor aanvang van de interventie en na 4 weken en 8 weken.

Om de last voor patiënten te minimaliseren, zijn de studieprocedures zoveel mogelijk ingebed in het standaard zorgprotocol en tijdlijnen voor endoscopische resectie van een gevorderd adenoom of vroeg stadium (T1) colorectaal adenocarcinoom. De eerste 2 biopsies worden uitgevoerd tijdens de endoscopische resectie van het kankerweefsel; de tweede 2 biopsies worden genomen tijdens de vervolg-colonoscopie die nodig is om de aanwezigheid van eventueel resterend of terugkerend dysplastisch weefsel vast te stellen

De risico's die gepaard gaan met het nemen van de biopsie zijn onder meer kleine bloedingen en functionele of mechanische veranderingen na de procedure

Er zijn ook risico's verbonden aan het afnemen van bloed: pijn op de injectieplaats en blauwe plekken. De pijn en blauwe plekken zijn zelflimiterend. Het ongemak tijdens de antropometrische en bio-impedantiemetingen en de echo-elastografie van de lever is minimaal.

Voordelen voor deelnemende patiënten zijn gerelateerd aan het ontvangen van een interventie die risicofactoren voor (de progressie van) CRC kan verminderen en daardoor hun prognose kan verbeteren. De kennis en gezondere eetgewoonten die zijn opgedaan met de dieetadvisering blijven in handen van de patiënten, zodat ze na de onderzoeksperiode blijvende voordelen kunnen ervaren van het volgen van een MeD.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

albinusdreef 2
Leiden 233ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

albinusdreef 2
Leiden 233ZA
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)

BMI >25 kg/m²

leeftijd >18 jaar

aanwezigheid van colonpoliep groter dan 2 cm

colonpoliep die verwijderd kan en gaat worden dmv EMR of ESD

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

geen/ onvoldoende beheersing van de NL taal

reeds plantaardig of vegetarisch dieet ah volgen

ondergaat aanvullende behandeling (heelkundig of chemoradiatie)

bloedstollings afwijking

meerdere grote diverticula in het betrokken gebied

actieve darmontsteking

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Preventie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 16-01-2023

Aantal proefpersonen: 25

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-08-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-05-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-02-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

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	NL80524.058.22