Gastrointestinal function during physical exercise : Basic and applied research

Summary

This thesis describes the effect of physical exercise on gastrointestinal function. It contains two parts; The first part (Chapter 3, 4 and 5) focuses on basic research on the techniques to measure gastric emptying and intestinal permeability, and the second part (Chapter 6, 7, 8 and 9) focuses on applied research in athletes during intense physical exercise.

It is well-known that physical exercise can induce gastrointestinal symptoms. **Chapter 2** critically reviews the current knowledge about the effect of physical exercise on gastrointestinal function. The epidemiology and the proposed etiology are described, and a number of studies are discussed, in which parts of the GI tract and GI-related factors such as hormonal and neural aspects, have been studied during exercise.

Chapter 3 describes the validation of the ^{13}C-acetate breath test during exercise. This is a novel, non-invasive technique to study gastric emptying of liquids. However, it has only been validated in a resting situation. Exercise leads to an increased oxidation rate of ^{13}C-acetate and an increased turnover of $^{13}CO_2$ via the body bicarbonate, therefore it was important to validate the usefulness of this test during physical exercise and to consider the processes of intestinal absorption and subsequent oxidation of the tracer and exhalation of the $^{13}CO_2$ as well. Good correlations between the gastric half-emptying time measured using the double sampling method and the Time to Peak breath enrichment (^{13}C-TTP) derived from the ^{13}C-acetate breath test were observed. Hence, it was concluded that the ^{13}C-TTP is a useful parameter to describe the relative gastric emptying rate of liquids.

The intestinal barrier function or intestinal permeability can be assessed using a sugar absorption test. In **Chapter 4**, different dosages of the sugars; lactulose and rhamnose, were administered in order to determine whether the quantity of lactulose and rhamnose affects the outcome of the test. It was observed that, under a condition of a normal intestinal permeability, the administered quantity of the sugars does not affect the urinary lactulose/rhamnose ratio. However, if the permeability was artificially increased, the lactulose/rhamnose ratio was higher if larger quantities of the sugars were administered, suggesting that pre- and/or postabsorptive processes may influence the outcome of the test.

In **Chapter 5**, these pre- and postabsorptive processes were investigated in more detail. The effect of the rate of small intestinal transit as well as the role of renal clearance of the sugars were studied. It was observed that an increased rate of small intestinal transit does not affect the outcome of the lactulose/rhamnose permeability test.

Renal clearance of rhamnose is not dependent on the quantity of rhamnose present in the circulation. However, renal clearance of lactulose is dependent on the quantity of lactulose present in the circulation, as a higher quantity of lactulose results in a lower 5 h recovery and a lower urinary lactulose/rhamnose ratio, thus underestimating a possible increase in permeability if more lactulose and rhamnose are absorbed by the small intestine. This observation may be of consequence for the usefulness and reliability of the test in patients.

Chapter 6 describes a model in which the effect of physical exercise on a number of selected GI parameters was studied. Esophageal motility, gastroesophageal reflux, gastric pH, gastric emptying, small intestinal transit time and intestinal permeability and glucose absorption were measured simultaneously in healthy well-trained male subjects in a rest-cycling-rest protocol. It was observed that cycling at 70% Wmax does not lead to differences in reflux, gastric pH and gastrointestinal transit. However, we observed a decreased distal esophageal pressure, a decreased urinary lactulose/rhamnose ratio and small intestinal glucose absorption, and an increased peristaltic velocity during cycling.

Chapter 7 describes the effect of supplementation of a sports drink with caffeine on a number of selected GI parameters during physical exercise. This study was conducted because caffeine is suspected to affect gastrointestinal function. Ten healthy well-trained subjects underwent the same protocol as in Chapter 6. The effect of supplementation of a sports drink with 150 mg/L caffeine was compared with a normal sports drink and a water placebo. There were no significant differences in gastroesophageal reflux, gastric pH or gastrointestinal transit between the sports drink, the sports drink supplemented with caffeine and the water placebo. Intestinal glucose uptake appeared to be increased in the experiment using the sports drink supplemented with caffeine. Hence, it was concluded that supplementation of a sports drink with caffeine does not induce major changes in gastrointestinal function.

Chapter 8 describes the effect of a pre-exercise dehydration regimen on gastrointestinal transit, intestinal permeability and glucose absorption. It is known that dehydration leads to aggravation of gastrointestinal complaints during exercise, suggesting an alteration in gastrointestinal parameters. Ten healthy well-trained subjects were studied twice; under a normal and under a dehydrated condition. They underwent the same protocol as in Chapter 6, except for the esophageal manometry and pH-metry. Gastrointestinal symptoms, rectal temperture, plasma volume and plasma vasopressin values were measured before and after cycling. It was observed that gastric emptying was significantly slower as a result of dehydration. Small intestinal transit was unchanged. In both experiments, exercise led to a significant increase in rectal temperature and plasma vasopressin and a significant decrease in plasma

volume. The increase in plasma vasopressin was significantly higher in the dehydration experiment. Dehydration did not change plasma volume, rectal temperature, plasma vasopressin concentration, intestinal permeability or glucose absorption. In the dehydrated experiment, exercise induced a significant increase in nausea and epigastric cramps, in contrast to the control situation. The difference in gastric emptying between the two experiments was significantly correlated with the difference in nausea score.

Chapter 9 describes the effect of cycling and running on a number of selected gastrointestinal parameters in subjects who frequently suffer from exercise-induced gastrointestinal symptoms (Group 2). The data from these subjects were compared with the data from healthy subjects (Group 1). All subjects underwent the same protocol as in Chapter 6, and the subjects from Group 2 underwent a rest-running-rest protocol as well. No important differences in resting values between the 2 groups could be observed. During cycling, both the number and duration of reflux episodes was increased in Group 2, compared to Group 1. OCTT was increased in the cycling trial in Group 2 and the difference reached significance in the running trial, compared to the rest trial. In Group 1, the lactulose/rhamnose ratio was significantly decreased in the cycling trial, compared to rest, whereas in Group 2, the lactulose/rhamnose ratio was higher in the cycling trial and reached significance in the running trial, compared to rest. It is concluded that there were no differences in GI profile between the two groups at rest. During exercise, symptomatic subjects have a slower orocecal transit and a higher intestinal permeability, which is more pronounced during running.

Samenvatting

Dit proefschrift beschrijft het effect van lichamelijke inspanning op de functie van het gastrointestinale stelsel. Het proefschrift is opgebouwd uit twee delen; het eerste deel (hoofdstuk 3, 4 en 5) betreft basaal onderzoek betreffende technieken om de maaglediging te meten, en om de mate van doorlaatbaarheid van de dunne darm te bepalen. Het tweede deel (hoofdstuk 6 t/m 9) betreft toegepast gastrointestinaal onderzoek bij atleten tijdens intensieve lichamelijke inspanning.

Het is bekend dat lichamelijke inspanning maag-darmklachten kan veroorzaken. In **hoofdstuk 2** wordt een uitgebreid overzicht gegeven van de huidige kennis op het gebied van lichamelijke inspanning en gastrointestinale functie. De epidemiologie en etiologie worden beschreven. Tevens wordt een aantal studies bediscussieerd, waarin afzonderlijke onderdelen van het gastrointestinale stelsel en daaraan gerelateerde aspecten zoals neurale en hormonale regulatie, tijdens inspanning worden beschreven.

In **hoofdstuk 3** wordt de validatie van de ^{13}C-acetaat ademtest tijdens lichamelijke inspanning beschreven. Dit is een nieuwe, non-invasieve methode om de maaglediging van vloeistoffen te meten, waarbij gebruik wordt gemaakt van een tracer met een stabiele isotoop. Tot dusver werd deze methode alleen gebruikt in een rustsituatie. Lichamelijke inspanning leidt echter tot een verhoogde oxidatie van de ^{13}C-actetaat tracer en een verhoogde turnover van $^{13}CO_2$ via de bicarbonaat pool van het lichaam. Daarom was het van belang om de bruikbaarheid van deze test tijdens lichamelijke inspanning te valideren en daarbij tevens de processen van intestinale absorptie en daaropvolgende oxidatie van de tracer en de uitademing van het $^{13}CO_2$ te betrekken. Er werden goede correlaties gevonden tussen de maagledigings halfwaarde tijd (T1/2), gemeten met behulp van de zogenaamde "double sampling methode" en het tijdstip van piekverrijking van de adem met $^{13}CO_2$ (^{13}C-TTP), gemeten met de ^{13}C-acetaat ademtest. Op basis hiervan werd geconcludeerd dat de ^{13}C-TTP een goed bruikbare parameter is om de relatieve maagledigingssnelheid van vloeistoffen te beschrijven.

De mate van doorlaatbaarheid van het dunne darmslijmvlies kan bepaald worden met behulp van een zogenaamde suiker absorptie test. In **hoofdstuk 4** zijn verschillende hoeveelheden van een tweetal specifieke suikers toegediend, in dit geval lactulose en rhamnose, teneinde vast te stellen of de toegediende hoeveelheid van deze suikers de uitkomst van de test beinvloedt. Er werd gevonden dat, in een stuatie waarin de doorlaatbaarheid van het darmslijmvlies ongestoord was, de toegediende hoeveelheid niet de lactulose/rhamnose ratio in de urine beinvloedde. Echter, als de doorlaatbaarheid van het darmslijmvlies

kunstmatig werd verhoogd dan bleek dat de lactulose/rhamnose ratio in de urine hoger was naarmate er meer van de suikers was toegediend. Dit suggereert dat processen die zich afspelen vóór en/of nà de absorptie van de suikers door de darm, de uitkomst van deze test beinvloeden.

In **hoofdstuk 5** worden een tweetal van deze pre-en postabsorptieve processen nader bestudeert. Er is gekeken naar zowel het effect van de snelheid van dunne darmpassage (een pre-absorptieve factor), als naar de renale klaring van de suikers (een postabsorptieve factor). Er werd vastgesteld dat de verhoogde snelheid van de dunne darmpassage geen invloed heeft op de uitkomst van de suiker absorptie test. Tevens werd vastgesteld dat de renale klaring van rhamnose niet afhankelijk is van de hoeveelheid rhamnose die in de circulatie aanwezig is. Echter, de renale klaring van lactulose is wel afhankelijk van de hoeveelheid lactulose die in de circulatie aanwezig is. Meer lactulose in de circulatie leidt tot een relatieve verlaging van de 5 uurs-klaring. Dit resulteert in een lagere lactulose/rhamnose ratio in de urine, hetgeen impliceert dat een mogelijke toename van de doorlaatbaarheid van het dunne darmslijmvlies onderschat kan worden als meer lactulose en rhamnose via de darm wordt opgenomen. Deze bevinding kan consequenties hebben voor de betrouwbaarheid en bruikbaarheid van de test in patiënten.

Hoofdstuk 6 beschrijft een experimenteel model waarin het effect van lichamelijke inspanning op een aantal geselecteerde gastrointestinale parameters wordt bestudeerd. Deze parameters waren slokdarmmotoriek, gastroesophagale reflux, pH in de maag, maaglediging, dunne darm passagesnelheid, de doorlaatbaarheid van het dunne darmslijmvlies en glucoseopname door de dunne darm. Ze werden gelijktijdig gemeten bij goedgetrainde mannelijke proefpersonen tijdens een rust-fiets-rust-protocol. Er werd vastgesteld dat fietsen op een belasting van 70% van het maximale vermogen niet leidt tot veranderingen in gastroesophageal reflux, maag pH en gastrointestinale passagesnelheid. Echter, er werd een verlaagde distale slokdarmdruk, een verlaagde lactulose/rhamnose ratio, een verlaagde glucose opname door de dunne darm en een verhoogde propulsiesnelheid van de slokdarmperistaltiek gevonden.

Hoofdstuk 7 beschrijft het effect van supplementatie van een veelgebruikte sportdrank met caffeïne (een ergogene substantie) op een aantal geselecteerde gastrointestinale parameters tijdens lichamelijke inspanning. De studie werd uitgevoerd omdat caffeïne wordt verdacht van het induceren van maag-darmklachten. Tien goedgetrainde mannelijke proefpersonen hebben hetzelfde protocol als beschreven in hoofdstuk 6 ondergaan. Het effect van supplementatie van een sportdrank met 150 mg/l caffeïne werd vergeleken met een sportdrank zonder caffeïne en een water placebo. Er werden geen

belangrijke verschillen gevonden in gastroesophagale reflux, maag pH, of gastrointestinale passagesnelheid tussen de drie dranken. Echter, er werd gevonden dat de glucose opname door de dunne darm verhoogd was in het experiment waarin de sportdrank met caffeïne werd gebruikt. Er kan geconcludeerd worden dat supplementatie van een sportdrank met caffeïne niet leidt tot belangrijke veranderingen in gastrointestinale functie.

Hoofdstuk 8 beschrijft het effect van een dehydratieprocedure middels een sauna, voorafgaande aan lichamelijke inspanning, op gastrointestinale passagesnelheid, de doorlaatbaarheid van het dunne darmslijmvlies en de glucose opname door de dunne darm. Het is bekend dat dehydratie leidt tot verergerung van maag-darmklachten tijdens lichamelijke inspanning. Dit suggereert een verandering in gastrointestinale parameters. In deze studie werden 10 gezonde mannelijke proefpersonen twee keer bestudeerd; één keer tijdens een normale conditie en één keer tijdens een gedehydreerde conditie. De proefpersonen ondergingen hetzelfde protocol als in hoofdstuk 6, met uitgezondering van de metingen van de slokdarmmotoriek en de slokdarm-en maag pH. Tevens werden gastrointestinale symptomen, de rectale temperatuur, het plasma volume en het plasma vasopressine zowel vóór als nà het fietsen gemeten. Het bleek dat de maaglediging significant vertraagd was als gevolg van dehydratie. De dunne darm passagesnelheid was onveranderd. In beide experimenten resulteerde het fietsen in een significante stijging van de rectale temperatuur en het plasma vasopressine en een significante daling van het plasma volume. De toename van het plasma vasopressine was significant hoger in het dehydratie experiment. Het dehydratieprotocol zelf leidde niet tot veranderingen in het plasma volume, de rectale temperatuur, het plasma vasopressine, de doorlaatbaarheid van het dunne darmslijmvlies en de glucose opname door de dunne darm. In het dehydratie experiment leidde het fietsen tot een significante stijging van de mate van misselijkheid en maagkramp. Het verschil in maagledigingssnelheid en het verschil in misselijkheidscore tussen de twee experimenten correleerde significant.

Hoofdstuk 9 beschrijft het effect van fietsen en hardlopen op een aantal geselecteerde gastrointestinale parameters in atleten die frequent lijden aan inspanningsgeinduceerde maag-darmklachten (groep 2). De data afkomstig van deze atleten werden vergeleken met de data afkomstig van klachtenvrije atleten (groep 1). Alle atleten ondergingen hetzelfde protocol als in hoofdstuk 6 en de atleten uit groep 2 ondergingen daarnaast een rust-hardloop-rust protocol. Er werden geen belangrijke verschillen in rustwaarden tussen de twee groepen gevonden. Tijdens fietsen bleek echter dat zowel de duur als het aantal gastroesophagale reflux episodes hoger was in groep 2. De dunne darm passagesnelheid bleek in groep 2 in het fietsexperiment vertraagd te zijn en dit bereikte significantie in het hardloopexperiment, vergeleken met het rust. In groep 1 was de lactulose/rhamnose ratio significant verlaagd in het

fietexperiment, vergeleken met rust, terwijl in groep 2 de lactulose/rhamnose ratio verhoogd was in het fietsexperiment en het verschil significantie bereikte in het hardloopexperiment, vergeleken met rust. Concluderend bleek dat er geen verschil in de geselecteerde gastrointestinale parameters was tussen de twee groepen in rust. Echter, het bleek dat de symptomatische atleten een vertraagde dunne darm passagesnelheid en een hogere doorlaatbaarheid van het dunne darmslijmvlies hebben als gevolg van lichamelijke inspanning. Dit was meer uitgesproken tijdens het hardlopen dan tijdens het fietsen.