

BEPALING VAN CHOLESTEROL STROMEN IN MENSEN: Meting van cholesterol uitscheiding door de lever, intestinale cholesterol absorptie en uitscheiding en fecale cholesterol uitscheiding met behulp van de vier stabiele isotopen techniek (STORC EXTRA)

Gepubliceerd: 17-11-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Met behulp van de vier stabiele isotopen techniek referentiewaarden genereren in mensen voor: reverse cholesterol transport, cholesterol absorptie, cholesterol excretie in de gal en directe trans-intestinale cholesterol excretie.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON33472

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

STORC EXTRA

Aandoening

- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

licht verhoogd cholesterol, milde hypercholesterolemie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum
Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cholesterolabsorptie, cholesteroluitscheiding, stabiele isotopen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Referentiewaarden genereren voor reverse cholesterol transport, cholesterol absorptie, cholesterol excretie in de gal en directe trans-intestinale cholesterol excretie.

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een van de belangrijkste risicofactoren voor hart- en vaatziekten is een verhoogd cholesterolgehalte in het bloed. Over het algemeen wordt het cholesterol in het lichaam onderverdeeld in een *goed* deel (HDL-C) en een *slecht* deel (LDL-C). Het is van belang voor preventie van hart- en vaatziekten om het slechte LDL cholesterol zo laag mogelijk te houden en het goede HDL cholesterol zo hoog mogelijk. Het slechte LDL cholesterol wordt in het lichaam enerzijds door de lever aangemaakt en anderzijds door de darm uit de voeding en de gal opgenomen. Het HDL cholesterol wordt in het lichaam voornamelijk door de lever en ook door de darm aangemaakt. Het beschermende effect van HDL cholesterol wordt onder andere toegeschreven aan het feit dat het betrokken is bij het verwijderen en transporteren van cholesterol uit de vaatwand, met als uiteindelijk doel de uitscheiding van cholesterol in de ontlasting. Dit proces wordt *reverse cholesterol transport* (RCT) genoemd. Hoewel het idee heerst dat het proces van RCT uitsluitend via de lever loopt,

zijn er recente studies die laten zien dat de dunne darm ook in belangrijke mate betrokken is bij de uitscheiding van cholesterol in de ontlasting. De darm zou dus niet alleen maar cholesterol opnemen in het lichaam, maar daarnaast ook actief het cholesterol uitscheiden. Bij muizen bleek deze trans-intestinale cholesterol excretie (TICE) route een derde deel van de totale cholesterol uitscheiding te bedragen. Het is nog onbekend of deze route ook in mensen een rol speelt, maar uit eerdere studies kan geschat worden dat dit waarschijnlijk wel het geval is. TICE kan een nieuw mechanisme zijn om de cholesterol uitscheiding met medicatie te beïnvloeden. Dit is inderdaad al uit de muizenstudies gebleken, aangezien de cholesterol uitscheiding via deze TICE-route verdubbeld werd door de behandeling met LXR-agonisten. Dit zijn bepaalde HLD-C verhogende medicijnen die binnenkort op de markt zullen verschijnen. Dit is extra belangrijk voor mensen met lage HDL-C waarden en daarmee dus een hogere kans op hart- en vaatziekten. Uit een recente studie op onze afdeling is namelijk gebleken dat deze mensen zeer weinig cholesterol in de ontlasting uitscheiden. Het verhogen hiervan zou een mechanisme kunnen zijn om de cholesterol huishouding bij deze mensen te verbeteren en zo hart- en vaatziekten te voorkomen.

Tot op heden is er echter geen methode beschreven om betrouwbaar de gehele cholesterolhuishouding in mensen te meten. Dit heeft als reden dat verschillende cholesterolstromen of *fluxen* tegelijkertijd gemeten moeten worden, zoals cholesterol absorptie in de darm, RCT, de uitscheiding van cholesterol uit de lever in de gal en hoe vaak dit cholesterol in de darm in de weer wordt opgenomen en naar de lever wordt gebracht. Met name de galstroom is lastig te onderzoeken in mensen, omdat de galwegen zeer moeilijk te bereiken zijn.

Het doel van de huidige studie is om op een zo min mogelijk belastende manier deze cholesterol fluxen te meten. Aangezien dit nog nooit gedaan is, weten we niet of er grote verschillen bestaan in de cholesterolhuishouding tussen mensen met een licht verhoogd cholesterolgehalte. De verwachting is dat met deze methode ook kunnen inschatten of iemand bijvoorbeeld veel cholesterol opneemt uit de darm, veel cholesterol aanmaakt of juist weinig cholesterol uitscheidt. Ook kunnen we met deze studie voor het eerst in mensen meten hoeveel de TICE-route bijdraagt aan de cholesterol uitscheiding in de mens. Tot slot kan deze methode in de toekomst mogelijk gebruikt worden om verschillende effecten van cholesterolverlagende middelen beter te kunnen beoordelen.

Doel van het onderzoek

Met behulp van de vier stabiele isotopen techniek referentiewaarden genereren in mensen voor: reverse cholesterol transport, cholesterol absorptie, cholesterol excretie in de gal en directe trans-intestinale cholesterol excretie.

Onderzoeksopzet

Dit is een pilot onderzoek, bestaande uit een cross-sectionele eenmalige meting van de gehele cholesterolhuishouding. Dit bestaat uit een combinatie van metingen, namelijk cholesterol absorptie, cholesterol excretie in de gal en directe trans-intestinale cholesterol excretie. Dit wordt gedaan met behulp van een viertal stabiele isotopen.

Het onderzoek betreft negen visites aan het AMC in een periode van 16 dagen.

Bezoek 1 (dag -7, ochtend)

Bij de eerste zogenaamde screeningsvisite zal na het tekenen van het informed consent formulier, bloed worden afgenomen, waarna anamnese en lichamelijk onderzoek verricht. Als de deelnemer geschikt is voor deelname, wordt gevraagd om te starten met een cholesterol-beperkt dieet, wat dient te worden bijgehouden in een dagboek. Tevens krijgen deelnemers een doosje met 2H₄-sitostanol capsules uitgereikt, welke ze gedurende de acht daaropvolgende dagen drie maal daags dienen in te nemen. Deze worden gebruikt om de ontlastingsstroom te kunnen berekenen.

Bezoek 2 (dag 0, 18.00u)

Het tweede bezoek volgt een week na het eerste. Hierbij vindt 's avonds de toediening van galzoutmarkers plaats, welke dienen om de enterohepatische kringloop van cholesterol te kunnen berekenen. De galzouten zijn opgelost in vruchtensap, wat samen met een standaardmaaltijd wordt ingenomen.

Bezoek 3 (dag 1, 09.00u)

De volgende ochtend komen deelnemers naar het AMC voor de toediening van de 2 cholesterol-isotopen. Eerst wordt een infuus geplaatst om bloed af te nemen. Aansluitend wordt via ditzelfde infuus een oplossing van 50mg 13C₂-cholesterol toegediend. Hierna krijgen deelnemers een capsule met 50mg van het andere cholesterol-isotoop (2H₇ cholesterol), wat wordt ingenomen samen met een standaard ontbijt. Een en vier uur later wordt bloed afgenomen, waarna de deelnemers naar huis gaan. Om 18.00u die avond keren ze terug naar het AMC voor wederom een bloedafname. Ook krijgen ze de Enterotest uitgereikt. Deze capsule dienen zij thuis voor het slapen gaan in te nemen met een beetje water. De Enterotest dient voor de galmeting de volgende dag, zoals beschreven in onderdeel E6.

Bezoek 4 (dag 2, 08.00u)

De volgende ochtend komen deelnemers naar het AMC voor een 12-uur durende opname. Eerst worden een infuus geplaatst, welke dient voor de eenmalige toediening van cholecystokinine om de galblaas te doen samentrekken. Een uur na deze toediening wordt de Enterotest verwijderd. Het geplaatste infuus dient tijdens de verdere opname voor de frequente bloedafnames (in totaal 24ml). Aan het einde van de 12-uur durende opname (20.00u) gaan de deelnemers weer naar huis). Vanaf dit bezoek beginnen ze ook met het verzamelen van ontlasting in speciaal daarvoor bestaande opvangbakjes tot het einde van de studie op dag 8.

Bezoek 5 en 6 (dag 3 en 4, 09.00u en 18.00u)

Bij deze twee bezoeken komen deelnemers per dag 2x naar het AMC voor een bloedafname en een maaltijd. Deze vinden plaats om 09.00u en 18.00u. Thuis gaan de deelnemers nog 5 dagen door met het innemen van de 2H₄ sitostanol en 2H₇ cholesterol capsules, het cholesterolbeperkte dieet en het verzamelen van de ontlasting.

Bezoek 7 (dag 8, thuisbezoek)

Op dag 8 worden de deelnemers thuis bezocht, waarbij voor de laatste keer bloed wordt afgenomen en de ontlastingmonsters, de dieetdagboekjes en eventuele overgebleven capsules worden opgehaald.

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor de deelnemers bestaat uit een medische anamnese, gericht op het uitvragen van dieetgewoonten en cardiovasculaire risicofactoren. Het oriënterend lichamelijk onderzoek bestaat uit het opnemen van lengte, gewicht, bloeddruk, pols, onderzoek van hart en longen, het vaststellen van vaatgeruizen.

Verder worden deelnemers gevraagd een cholesterolbeperkt te hanteren en op te schrijven en drie maal daags een capsule met sitanol markers bij de maaltijd in te nemen. Bovendien zullen zij eenmalig een oplossing van galzoutmarkers (opgelost in vruchtensap) en eenmalig een capsule met cholesterolisotoop innemen. Tevens wordt eenmalig via een infuus een tweede cholesterol-isotoop toegediend. Daarnaast komen de deelnemers meerdere malen naar het AMC voor een bloedafname. Ook wordt aan deelnemers gevraagd om een dag in het AMC te verblijven. Daarbij wordt een galmeting verricht en via een infuus zeer frequent (1x/30min) 1ml bloed afgenomen. Tot slot verzamelen de deelnemers gedurende 7 dagen ontlasting in een speciaal daarvoor bestemd opvangsysteem.

Van deelname aan dit onderzoek zijn geen ongunstige effecten voor de gezondheid te verwachten. Bij de screening wordt eenmaal bloed afgenomen. Dit kan leiden tot een blauwe plek ter plaatse van de afname. Dit geldt ook voor de twee infusen die geplaatst worden bij het derde en vierde bezoek. Ook kunnen deelnemers tijdelijk een branderig gevoel ervaren tijdens de toediening van het cholesterol-isotoop, wat doorgaans snel verdwijnt. Van de toediening van de cholesterol-, galzout- en sitostanol markers zijn geen ongunstige effecten te verwachten, omdat deze zich gedragen als natuurlijk in het lichaam voorkomende galzouten, cholesterol and sitostanol. Dit geldt ook voor cholecystokinine, het hormoon dat de galblaas doet samentrekken en in deze wordt gebruikt bij de galmeting. Hier kunnen deelnemers wel wat misselijk van worden en aangezien het een synthetische stof is, kan er in zeldzame gevallen een allergische reactie optreden. Hierop zal de toediening gestaakt worden en de onderzoeksarts zal behandeling zal inzetten, afhankelijk van de ernst van de reactie. Bij het terugtrekken van de Enterotest na de galmeting kunnen mensen ook misselijk worden.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1015 AZ Amsterdam
Nederland

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1015 AZ Amsterdam
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)

Gezonde mannelijke deelnemers in de leeftijd van 18 tot 65 jaar met een LDL-cholesterol gehalte tussen de 3.0 en 5.0 mmol/l.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Geexcludeerd worden mensen met een erfelijke vetstofwisselingsaandoening zoals familiale hypercholesterolemie, LPL-deficientie, familiale dysbeta-lipoproteïnemie en familiale hypertriglyceridemie. Ook mensen met diabetes mellitus, ernstige hypertriglyceridemie,

ongecontroleerde hypertensie of een ernstige arteriele aandoening in de voorgeschiedenis (zoals angina pectoris, myocardinfarct, recente TIA of CVA) of mensen die voorgeschreven medicatie gebruiken worden geexcludeerd.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-06-2009

Aantal proefpersonen: 12

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	NL27670.018.09