

ChoCar studie; De rol van darmbacterien in choline en carnitine metabolisme op vasculaire inflammatie in metabool syndroom

Gepubliceerd: 04-09-2013 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

In deze studie hebben we als doel om te onderzoeken of infusie van darmbacterien vanuit dunne (vegetarische) donoren effecten heeft op choline (d6-gelabeld choline) en carnitine (d3-gelabeld carnitine) metabolisme en macrovasculaire inflammatie (18F...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Kransslagaderaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39717

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ChoCar

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

aderverkalking, Atherosclerose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Choline en carnitine, Darmbacterien, Metabool syndroom, Vasculaire inflammatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt betreft veranderingen in postprandiaal choline en carnitine metabolisme aan het begin van de studie en 2 weken na dunne donor feces transplantatie. We hypothetiseren dat post-behandeling veranderingen veroorzaakt zijn door veranderde darmbacterien. Aldus zullen feces monsters worden verkregen voor het bepalen van deze associatie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire parameters

We hypothetiseren dat darmbacterietransplantatie van dunne vegetarische donoren naar obese ontvangers leidt tot veranderingen in choline en carnitine metabolisme en aldus verminderingen in aortale vaatwandinflammatie, beiden gemedieerd door veranderde darmflora. Om te bepalen hoe en in welke mate deze karakteristiek overdraagbaar is via darmfloratransplantatie, zullen we ook in de dunne donor groep een CCCT en PET/CT-scan uitvoeren. Aldus kunnen verschillen in plasma TMA/TMAO tussen dunne donoren en hun ontvangers worden bepaald twee weken na behandeling.

Tertiaire parameters

Het derde eindpunt betreft veranderingen in macrovasculaire (aortawand)

inflammatie (verandering in TBR signaal van aortaboog en carotiden) door 18F-FDG PET/CT-scan beelden te krijgen van metabool syndroom patienten, een procedure die routinematig wordt gedaan in het AMC, afdeling Vasculaire Geneeskunde.

Quartaire parameters

Subcutane vetweefselbiopten zullen worden verkregen voor en 2 weken na behandeling. Ze zullen worden geanalyseerd voor inflammatoire markers om associaties tussen darmfloracompositie, choline en carnitine metabolisme en subcutaan vetweefselinflammatie te bepalen. Zulks kunnen we correlaties leggen in inflammatie in verschillende weefsels variërend van de bron (darmen) tot het doel (subcutaan vet) en deze veranderingen relateren aan choline en carnitine metabolisme.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een rol voor darmbacterien in het beïnvloeden van metabole pathways en aldus een rol in de etiologie van metabole stoornissen wordt gesuggereerd. Of en hoe het samenspel tussen darmbacterien en metabolisme kan leiden tot cardiovasculaire ziekte moet worden uitgediept. Recentelijk is een directe bijdrage van darmbacterien aan de pathogenese van cardiovasculaire ziekten gerapporteerd bij een fosfatidylcholine-rijk dieet, oftewel eieren, vlees en andere dierlijke producten, de belangrijkste bron voor choline. Deze studie heeft aangetoond dat darmbacteriegemedieerd katabolisme van het cholinedeel van fosfatidylcholine resulteert in de productie van trimethylamine (TMA), wat in de lever verder gemetaboliseerd wordt tot het proatherogene deeltje trimethylamine-N-oxide (TMAO), evenals de fosfatidylcholine-metabolieten betaine en choline. Plasma levels van TMAO, choline en betaine waren geassocieerd met cardiovasculair ziekterisico. Middels oraal toegediende diëten, rijk in choline en fosfatidylcholine, in muizen, en gedeutereerd

fosfatidylcholine in mensen, is aangetoond dat darmbacterien een obligatoire rol spelen in de formatie van TMA en aldus TMAO geproduceerd via de inductie van hepatische flavine-bevattende mono-oxygenases. Bovendien resulteerde dietaire suppletie van choline in verhoogde plasma TMAO-waarden en toegenomen macrovasculaire inflammatie in atherosclerose-vatbare ApoE-knockout muizen, ter ondersteuning van de causaliteit van beiden. Interessant genoeg werd dit proatherogene fenomeen niet gezien als muizen waren behandeld met breed-spectrum antibiotica die bijna de gehele darmbacteriepopulatie elimineerden. Suppletie van het dieet met de darmbacterie-afhankelijke metaboliet TMAO versnelde atherosclerosevorming en macrovasculaire inflammatie in de apoE-knockout muizen, wat overeenkomstig is met een rol voor TMAO in atherosclerose.

De studiegroep van Hazen et al. vond interessant genoeg ook dat carnitine, veel voorkomend in rood vlees en een trimethylamine deel bevattend gelijk aan choline, ook leidt tot verhoogde TMAO levels als het wordt gemetaboliseerd. In muizen veroorzaakte orale carnitine suppletie inderdaad een toename van atherosclerose, wat tegelijkertijd volledig teniet werd gedaan als de darmbacterien werden onderdrukt middels orale antibiotica. Bovendien kwam naar voren dat een behandeling met antibiotica gevolgd door een orale D3-gelabelde carnitine challenge test leidde tot verminderde plasma TMA en TMAO levels. Deze bevinding werd ook gevonden in mensen met een vegetarische achtergrond. Blijkbaar beïnvloeden aanhoudende dieetgewoontes de mogelijkheid van darmbacterien in het colon om TMA te produceren. Evenals met choline werden deze resultaten bevestigd door een observationele studie in mensen, waarin plasma levels van carnitine werden gerelateerd aan cardiovasculaire ziekte. Specifieker werd de associatie van hoge plasma carnitine levels met prevalentie van cardiovasculaire ziekte en incidentie van myocardinfarct/CVA en mortaliteitsrisico alleen geobserveerd bij eveneens hoge TMAO levels - oftewel, mensen met hoge carnitine maar lage TMAO levels hadden geen verhoogd risico op cardiovasculaire ziekte. Al deze resultaten tezamen wijzen er op dat TMAO een directe pro-atherogene rol speelt en dat darmbacterien een obligatoire rol spelen in de productie van TMA (en dus TMAO) vanuit trimethylamine-bevattende macronutriënten als fosfatidylcholine, choline en carnitine. Echter, ondanks de antibiotica-studies moet nog bewezen worden of darmbacterien een oorzakelijke rol spelen in menselijk choline en carnitine metabolisme leidend tot verhoogde TMAO-levels en aldus vaatwand-/vetweefselinflammatie. Bovendien zijn de betrokken bacteriele species nog niet ontdekt, wat cruciaal is in de ontwikkeling van nieuwe therapieën om cardiovasculaire events in mensen te verminderen.

Eerdergenoemde studies hebben echter niet direct gekeken naar de darmbacteriesamenstelling in relatie tot choline en carnitine metabolisme. Recent hebben we positieve effecten aangetoond van dunne donor feces transplantatie op glucose metabolisme in patiënten met metabool syndroom, wat gemedieerd werd door specifieke veranderingen in fecale bacterie-species. Bovendien is het metabool syndroom recent geassocieerd met verhoogde aortale

inflammatie op beeldvorming middels PET-CT. Ergo, het doel van deze studie is om het effect van allogene (dunne donor, liefst vegetarisch) in vergelijking met autologe (placebo) microbiele transplantatie, vergaard vanuit feces monsters, te onderzoeken op darmbacteriesamenstelling en choline/carnitine metabolisme, alsmede macrovasculaire vaatwandinflammatie en vetweefselinflammatie 2 weken na behandeling in obese mannen met het metabool syndroom.

Doel van het onderzoek

In deze studie hebben we als doel om te onderzoeken of infusie van darmbacterien vanuit dunne (vegetarische) donoren effecten heeft op choline (d6-gelabeld choline) en carnitine (d3-gelabeld carnitine) metabolisme en macrovasculaire inflammatie (18F-FDG-PET-CT scan) in obese mannen met het metabool syndroom en om veranderingen in fecale darmbacterien na dunne (vegetarische) donor fecestransplantatie te associëren met bovengenoemde parameters

Primair doel

Het bepalen van veranderingen in postprandiaal choline en carnitine metabolisme aan het begin van de studie en 2 weken na dunne donor microbiele transplantatie

Secundaire doel

Het vergelijken van choline en carnitine metabolisme tussen donoren en ontvangers

Tertiair doel

Het evalueren van de relatie tussen veranderingen in choline en carnitine metabolisme enerzijds en macrovasculaire inflammatie anderzijds

Quartair doel:

Associaties tussen plasma choline en carnitine (metabolisme) in relatie tot vetweefselinflammatie evalueren

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek in 1 centrum uitgevoerd.

Patienten zullen worden gerandomiseerd voor de volgende 2 behandelarmen:

1. eenmalige allogene (dunne, vegetarische donor) feces transplantatie (begin v/d studie)
2. eenmalige autologe (eigen) feces transplantatie (begin v.d studie)

Obese mannen worden gerecruteerd middels advertenties in kranten en gescreend voor de criteria van het metabool syndroom (3 of meer van de 5 criteria volgens de laatste NCEP-richtlijn waaronder tenminste een nuchtere glucose van > 5.6 mmol/l). Medicatiegebruik en het gebruik van voedingssupplementen (waaronder

vitaminen/choline/carnitine supplementen, energiedrankjes en carnitine-verrijkte sojamelk) of een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte of cholecystectomie zijn exclusiecriteria. Als een potentieel kandidaat geschikt is, zullen afspraken worden gemaakt voor alle experimenten die tijdens de studie dienen te worden gedaan.

Donoren zijn dunne (BMI tussen 20-25 kg/m²) gezonde mannen, idealiter vegetarisch, en worden eveneens gerecruteerd via advertenties in kranten. Gelijk aan de ontvangers, zijn medicatiegebruik en voedingssupplementengebruik (waaronder vitamines/choline/carnitine supplementen, energiedrankjes en carnitine-verrijkte sojamelk) exclusiecriteria.

Zowel de donor als de ontvanger zal een postprandiale (Nutridrink) orale choline/carnitine challenge test moeten ondergaan. Deze testen kunnen worden gedaan op hetzelfde moment. De deelnemers zullen een capsule met synthetisch d3-carnitine en d6-choline krijgen. Deze capsules worden op hetzelfde momenten simultaan met Nutridrink ingenomen en plasma monsters worden op vooraf bepaalde tijdstippen afgenomen om plasma choline en carnitine metabolisme te bestuderen. Bovendien wordt een FDG-PET-CT-scan gemaakt op macrovasculaire inflammatie te beoordelen, daar patiënten met het metabool syndroom een verhoogd TBR-sigitaal hebben in vergelijking met gezonde controles

Studieprogramma:

Week -1, Dag 1 - 7 (dunne vegetarische donoren en metabool syndroom patienten)
De voorbereiding voor week 0 start thuis met het bijhouden van de eetgewoontes in een online dieetdagboek voor de duur van 1 week. Deelnemers wordt gevraagd vast te houden aan hun persoonlijke dieet, zonder het gedurende de studie te veranderen

Week 0, studie dag 1 (dunne vegetarische donoren en metabool syndroom patienten)
Op dag 1 wordt de eerste vetbioptie en d6-choline en d3-carnitine challenge test (CCCT) uitgevoerd. Ontvangers en donoren wordt gevraagd naar de onderzoeksafdeling te komen na overnacht gevast te hebben. Na een subcutane vetweefselbioptie en afname van een baseline bloed monster wordt deelnemers een capsule met 250 mg d6-choline en een andere capsule met 250mg d3-carnitine gegeven, die ingenomen moeten worden tezamen met 1 flesje nutridrink. Hierna volgen seriele bloedafnames gedurende 6 uur. Eveneens wordt 24 uur lang urine gespaard en wordt aan iedereen gevraagd 2 potjes met een feces monster te vullen vanuit 1 ontlastingsmonster. Aan het einde van het experiment wordt deelnemers een maaltijd naar keuze aangeboden.

Week 0, studie dag 2 (dunne vegetarische donoren en metabool syndroom patienten)
Op dag 2, wordt een 18F-FDG PET-CT scan van de aortaboog en de carotiden gedaan, gevolgd door het positioneren van een duodenumsonde met behulp van het Coretrack-systeem. Nadien vindt darmlavage plaats gedurende 4 uur, wat wordt gevolgd door de daadwerkelijke behandeling met ofwel infusie van een microbiële oplossing gewonnen uit een dunne vegetarische donor (allogeen) ofwel een

placebo-behandeling (eigen feces). Het plaatsen van de duodenumsonde en de transplantatie vinden alleen plaats in de ontvangers. Ten behoeve van de infusie van het feces-transplantatie materiaal, worden zowel de donor als de ontvanger gevraagd om een vers feces monster aan de studearts te overhandigen om dubbelblinde behandeling mogelijk te maken.

Week 1, studie dag 3 (metabool syndroom patienten)

Een week na de behandeling vindt de eerste en enige controle-visit plaats. Middels een kort interview, lichamelijk onderzoek en een bloedonderzoek wordt de gezondheidstoestand van de ontvanger gecontroleerd. Eveneens wordt deelnemers gevraagd om voorafgaand aan het bezoek 24 uur lang urine te sparen, wat bij de visite aan de studiearts kan worden gegeven.

Week 1, dag 1 - 7 (metabool syndroom patienten)

De voorbereiding voor week 2 start thuis met het bijhouden van de dieetgewoonten voor de duur van 1 week in een online dieetdagboek. Deelnemers wordt gevraagd vast te houden aan hun persoonlijke dieet, zonder het gedurende de studie te veranderen.

Week 2, studie dag 4 (metabool syndroom patienten)

Twee weken na de behandeling wordt de vetbioptie en de CCCT herhaald, inclusief het verzamelen van 2 fecesmonsters en 24 uursurine

Week 2, studie dag 5 (metabool syndroom patienten)

¹⁸F-FDG PET-CT scan van de aortaboog en carotiden wordt herhaald. Na de scan kunnen deelnemers het ziekenhuis verlaten en is de studie afgerond.

In het algemeen geldt dat deelnemers wordt gevraagd nuchter te zijn voor alle visites gedurende de studie, wat inhoudt dat ze minimaal 10 uur voor start van het experiment niet mogen hebben gegeten of gedronken

Protocol dunne vegetarische donoren:

Indien geschikt wordt donoren ook gevraagd om eenmalig een vetbioptie en CCCT te doen, inclusief het verzamelen van 24 uursurine en 2 feces samples en een PET-CT scan. Het doel hiervan is om choline en carnitine metabolisme te vergelijken tussen donoren en ontvangers in relatie tot vaatwand- en vetweefselinflammatie, zowel voorafgaand aan als na behandeling. Zoals bij ontvangers wordt donoren gevraagd hun dieetgewoonten op te schrijven gedurende de week voordat de CCCT wordt gedaan. Nadien, worden donoren willekeurig gekoppeld aan een ontvanger. Op de dag van de transplantatie worden zowel donoren als metabool syndroom patienten gevraagd een feces monster aan te leveren om de behandeling mogelijk te maken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten zullen worden behandeld met allogene of autologe microbiele transplantatie via duodenumsonde na darmlavage. Zowel de donor als de patient zullen een vers feces monster

aanleveren op de dag van infusie (geproduceerd binnen 6 uur voor gebruik). Na de feces te hebben opgevangen in een speciale container, wordt de feces bewaard op 4 graden Celcius. De tijd van productie zal worden opgeschreven. Na een feces monster aan de studiearts te hebben gegeven, zullen patiënten een duodenumsonde geplaatst krijgen via het Coretrack-systeem, waarna de positie van de sonde zal worden gecontroleerd door een X-BOZ. Tijdens dit proces en na randomisatie zal een van beide feces monsters worden gemengd met 500ml 0.9% NaCl-oplossing totdat het volledig gehomogeniseerd is. Voorafgaand aan het mengen wordt er echter een feces monster uit de totale hoeveelheid feces afgenomen voor later analyse. Na het mengen wordt de fecesoplossing door een vergiet gegeoten om alle debris te verwijderen en een daadwerkelijk homogene oplossing te verkrijgen. Deze oplossing wordt in een 500cc glazen fles gegoten. De fles zal op koelkasttemperatuur (4 graden Celcius) worden gehouden totdat de patient klaar is met darmlavage. Als de darmen van de patient volledig vrij zijn van fecaal materiaal, vindt de behandeling plaats. Na de behandeling worden patiënten een maaltijd aangeboden en kunnen ze naar huis.

Inschatting van belasting en risico

Geen bijwerkingen worden verwacht in deze studie. Echter, deelnemers wordt een tijdsinvestering gevraagd, evenals frequente visites in het kader van de studie, bloedafnames, PET-CT scans en abdominale rontgenfoto. Tevens worden deelnemers onderworpen aan gedragsveranderingen, zoals als dieetbeperkingen, inname van choline en carnitine isotopen en het verzamelen van feces monsters en urine. De isotopen brengen geen gezondheidsrisico met zich mee. Het voordeel voor deelnemers is dat hun gezondheidstoestand middels lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek zal worden gecontroleerd. Gebaseerd op de studieresultaten zal deelnemers een advies worden gegeven met betrekking tot hun cardiovasculaire risicoprofiel. Indien abnormaliteiten worden gevonden, worden deelnemers doorgestuurd naar hun huisarts of de polikliniek.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9

Amsterdam 1105AZ

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)

Proefpersonen: Kaukasische, volwassen mannen met BMI > 30 kg/m² en het metabool syndroom, waaronder verhoogde nuchtere glucose

Donoren: gezonde, volwassen, slanke mannen (BMI 20-25 kg/m²) op een vegetarisch dieet

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gebruik van voedingssupplementen (waaronder vitamine-, choline- en carnitinepreparaten, energiedranken en carnitine-verrijkte sojamelk); cardiovasculair event in de medische voorgeschiedenis (hartinfarct of CVA/TIA); gebruik van medicijnen waaronder maagzuurremmers en orale antibiotica in de afgelopen 3 maanden; verwachte langdurige immuungecompromitteerdheid (o.m. vanwege cytotoxische chemotherapie of HIV-infectie met CD4-getal onder de 240)

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-10-2013
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2013
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

ID: 24732
Bron: Nationaal Trial Register
Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL41928.018.12

Register

OMON

ID

NL-OMON24732