

Kwantificering van trans-intestinale cholesterol excretie in patienten met familiale hypobetalipoproteinemie

Gepubliceerd: 17-06-2014 Laatst bijgewerkt: 21-04-2024

Het bepalen van het verschil van TICE tussen mensen met FHBL en gezonde, gematchde controles. Hiermee kan de hypothese worden getoetst of VLDL het donor partikel is voor TICE in mensen.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON40859

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TICE-FHBL

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

Familiale hypobetalipoproteinemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cholesterol, Darmen, Excretie, FHBL

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

We zullen middels de hoeveelheid cholesterolisotopen in het bloed, gal en feces kunnen berekenen hoe de volgende fluxen bijdragen aan de totale fecale cholesterol excretie:

De verscheidene fluxen zijn:

- A) cholesterol vanuit dieet wat niet door de darmen opgenomen is
- B) cholesterol dat via het bloed in feces wordt uitgescheiden
 - B1) via het gal uitgescheiden cholesterol
 - B2) direct door de darmen uitgescheiden cholesterol
- C) cholesterol vanuit hepatische de novo synthese uitgescheiden in feces
- D) intestinale de novo cholesterol synthese en shedding van cholesterol via enterocyten, in feces uitgescheiden

Hierin moet B2 worden gezien als maat voor TICE

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Reverse cholesterol transport (RCT) is een belangrijk anti-atherogeen mechanisme, daar het de eliminatie van cholesterol via de feces uit het lichaam medieert. Recent zijn er nieuwe inzichten gekomen ten aanzien van RCT. In het klassieke model wordt de lever als enige orgaan gezien dat in staat is cholesterol via secretie in het gal uit te scheiden. Echter, dierproeven suggereren dat de darmen ook een belangrijk onafhankelijk secretoir orgaan zijn voor cholesterol. Directe trans-intestinale cholesterol excretie (TICE) verzorgt 33% van de totale fecale sterol excretie in muizen en activatie van de liver X receptor (LXR) leidt tot een verhoging van TICE met een factor 6 in muizen. Dit suggereert dat TICE mogelijk een nieuw therapeutisch doel kan worden voor cholesterol excretie en daarmee preventie van cardiovasculaire ziekten.

Eerdere studies suggereren dat TICE ook in mensen voorkomt. Om dit concept ook in mensen te bewijzen, hebben we de contributie van verschillende cholesterol fluxen ten aanzien van totale cholesterol excretie in gezonde mensen bestudeerd. We vonden dat ongeveer 1/3 van de totale fecale cholesterol excretie in gezonde mild hypercholesterolemische mannen werd verzorgd door TICE.

De volgende stap in het ontrafelen van de mechanismen van TICE in mensen is het bepalen van verschillen in TICE tussen verschillende populaties. Uit dierproeven kan de hypothese worden opgemaakt dat triglyceride-rijke deeltjes als VLDL mogelijk als donor partikel dienen voor TICE. Deze lipoproteïnen zouden plasma cholesterol naar de enterocyt vervoeren, van waaruit het uitgescheiden kan worden. Mensen met een gebrek aan deze deeltjes zouden verminderde TICE moeten vertonen in vergelijking met gezonde controles. Daarom stellen wij voor om de rol van VLDL als een modulator van TICE in mensen te onderzoeken door de contributie van TICE aan de totale fecale cholesterol excretie in mensen met familiale hypobetalipoproteinemie (FHBL) te onderzoeken.

FHBL is een zeldzame stoornis van het lipoproteïne metabolisme (prevalentie 1 op 500/1000) en wordt gekarakteriseerd door LDL-cholesterol en totaal apolipoproteïne B (apoB) onder het 5de percentiel. Ongeveer 50% van de FHBL-patienten is drager van een mutatie in het apoB-gen, wat leidt tot de formatie van een dysfunctionele vorm van apoB. Aangezien apoB het belangrijkste eiwit van VLDL is, leiden mutaties in het apoB gen tot een dysfunctionerend VLDL-transport uit de lever. Dit heeft extreem lage VLDL-waarden in het plasma als gevolg.

In het geval dat VLDL-partikels inderdaad de excretie van cholesterol uit het bloed middels TICE medieren, zouden patienten met FHBL een significante reductie in TICE moeten laten zien ten opzichte van gezonde controles gematched voor leeftijd, geslacht en BMI.

Doel van het onderzoek

Het bepalen van het verschil van TICE tussen mensen met FHBL en gezonde, gematchedde controles. Hiermee kan de hypothese worden getoetst of VLDL het donor

partikel is voor TICE in mensen.

Onderzoeksopzet

Het betreft een cross-sectioneel cohort onderzoek. Zowel patienten met FHBL als gezonde controles zullen worden gerecruteerd. Het geheel begint met een screening.

Dag -7, AMC, ochtend: verkrijgen informed consent; nuchtere bloedafname (lipoproteinen, lever-, nierfunctie); lichamelijk onderzoek

Dag -2, thuis: start innemen sitostanol capsules (1 capsule per maaltijd, 3 maaltijden per dag); start cholesterolarm dieet; start bijhouden dieetdagboek; opvangen fecessample als controle sample

Dag 0, AMC, 09.00u: afname baseline bloedmonster

Dag 0, AMC, 18.00u: start studie; gestandaardiseerde maaltijd met 2 uur nadien tweetal orale galzoutisotopen

Dag 1, AMC, 09.00u: aanleggen infuus en nuchtere bloedafname (galzoutisotopen); intraveneuze cholesterolisotoop zal worden toegediend; tezamen met een ontbijt wordt ook een orale cholesterolisotoop ingenomen; twee uur na het ontbijt wordt er weer bloed afgenomen (galzoutisotopen); start verzamelen alle feces
Dag 1, AMC, 18.00u: nuchtere bloedafname (cholesterolisotopen); gestandaardiseerde maaltijd; 2 uur nadien bloedafname (galzoutisotopen)

Dag 2, AMC, 08.00u: opname in het ziekenhuis; nuchtere bloedafname (galzoutisotopen) elk half uur tot 13.00u; om 08.00u wordt middels een infuus eenmalig 0,05ug/kg cholecystokinine toegediend om de galblaas samen te doen trekken, waarbij het galmonster gelijktijdig verzameld wordt middels gastroscopie;; om 13.00u wordt een gestandaardiseerde lunch geserveerd; 15.00u volgt een laatste bloedafname (galzoutisotopen)

Dag 3, AMC, 09.00u: nuchtere bloedafname (cholesterolisotopen); nadien gestandaardiseerd ontbijt en om 11.00u bloedafname (galzoutisotopen);
Dag 3, AMC, 18.00u: nuchtere bloedafname (cholesterolisotopen); nadien gestandaardiseerde maaltijd en om 20.00u bloedafname (galzoutisotopen)

Dag 4: identiek aan dag 3

Dag 6, AMC, 09.00u: nuchtere bloedafname (cholesterolisotopen)

Dag 8: identiek aan dag 6

Dag 9: laatste dag van sitostanol-inname

Dag 10: laatste dag feces verzamelen en cholesterolbeperkt dieet

Dag 11, thuisbezoek: ophalen feces samples, dieetdagboek etc. Einde studie

Inschatting van belasting en risico

Het totale onderzoek vindt plaats in een aaneengesloten periode van 2 weken. Hierin vinden 11 ziekenhuisbezoeken plaats en 1 thuisbezoek. Overigens wordt dit vooraf gegaan door een eenmalige screening in het ziekenhuis. Totale duur van de bezoeken is +/- 25 uur.

Gedurende het onderzoek moeten deelnemers een cholesterolbeperkt dieet volgen, een dieetdagboek bijhouden en hun feces verzamelen.

De toediening van de verscheidene isotopen zal geen bijwerkingen hebben, aangezien het in alle gevallen gaat om isotopen die zich gedragen als hun endogene varianten, die in het menselijk lichaam zitten. Het innemen van cholecystokinine voor de galmeting kan tijdelijke misselijkheid en buikklachten veroorzaken. In zeldzame gevallen kan er een allergische reactie ontstaan.

Gastroscopie: dit is een standaard onderzoek. Bij 1 op de 1000 onderzoeken treedt een bloeding op of wordt een scheurtje in de darm gemaakt. Dit is vaak direct (via de endoscoop) te behandelen, soms is een operatie echter noodzakelijk. Het risico bij dit onderzoek wordt als zeer klein beschouwd. Het inspecteren van de maag en dunne darm heeft als bijkomend voordeel dat afwijkingen die zich in de maag en dunne darm bevinden (maagzweer) direct behandeld kunnen worden.

AEs en SAEs worden niet verwacht binnen deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9

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)

FHBL patienten: Mannen; kaukasische afkomst; 18-65 jaar; gedocumenteerde FHBL
Gezonde controles: Mannen; kaukasische afkomst; 18-65 jaar; gematched voor leeftijd, BMI
en medicatiegebruik, afhankelijk van de geïncludeerde FHBL patienten

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gebruik van cholesterol-beïnvloedende medicatie; BMI > 35 kg/m²; Diabetes mellitus type 1
of 2; Ongecontroleerde hypertensie; Geschiedenis van arteriele ziekte waaronder acuut
coronair syndroom (ACS), myocardinfarct (MI), recente TIAs of CVA; Alcohol- of
drugsmisbruik; Hepatische transaminases, γ GT of bilirubine > 2 ULN bij screeningsvisite;
Medische voorgeschiedenis met galstenen of galblaasresectie; Het hebben ingenomen van
een onderzoeksmedicijn binnen de laatste 3 maanden voor het onderzoek; Niet in staat of
onwelwillend om het protocol te volgen of door de onderzoeker als ongeschikt voor de studie
beoordeeld; Aannemelijk kans op het verlaten van de studie voor het einde

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	22
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2014
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

CCMO

ID

NL48871.018.14