

University of Groningen

Verminderde galblaasmotoriek

Jonkers, I. J.A.M.; Smelt, A. H. M.; Ledeboer, M.; Hollum, M. E.; Biemond, I.; Kuipers, F.; Stellaard, F.; Boverhof, R.; Meinders, A. E.; Lamers, C. H.B.W.

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2004

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Jonkers, I. J. A. M., Smelt, A. H. M., Ledeboer, M., Hollum, M. E., Biemond, I., Kuipers, F., Stellaard, F., Boverhof, R., Meinders, A. E., Lamers, C. H. B. W., & Masclee, A. A. M. (2004). Verminderde galblaasmotoriek: Een risicofactor voor galsteenvorming bij hypertriglyceridemie; herstel door triglycerideverlagende therapie met bezafibraat en visolie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 148(8), 382-387. <https://www.ntvg.nl/artikelen/verminderde-galblaasmotoriek-een-risicofactor-voor-galsteenvorming-bij>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

- ⁷ Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002; 359:909-19.
- ⁸ Otto SJ, Fracheboud J, Looman CWN, Broeders MJ, Boer R, Hendriks JH, et al. Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1411-7.
- ⁹ Fracheboud J, Koning HJ de, Beemsterboer PM, Boer R, Verbeek AL, Hendriks JH, et al. Interval cancers in the Dutch breast cancer screening programme. *Br J Cancer* 1999;81:912-7.
- ¹⁰ Rijke JM de, Schouten LJ, Schreutelkamp JL, Jochem I, Verbeek AL. A blind review and an informed review of interval breast cancer cases in the Limburg screening programme, the Netherlands. *J Med Screen* 2000;7:19-23.
- ¹¹ Porter PL, el-Bastawissi AY, Mandelson MT, Lin MG, Khalid N, Watney EA, et al. Breast tumor characteristics as predictors of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2020-8.
- ¹² Cowan WK, Angus B, Gray JC, Lunt LG, al-Tamimi SR. A study of interval breast cancer within the NHS breast screening programme. *J Clin Pathol* 2000;53:140-6.
- ¹³ Brekelmans CT, Peeters PH, Deurenberg JJ, Collette HJ. Survival in interval breast cancer in the DOM screening programme. *Eur J Cancer* 1995;31A:1830-5.
- ¹⁴ Ernst MF, Voogd AC, Coebergh JWW, Repelaer van Driel OJ, Roukema JA. The introduction of mammographical screening has had little effect on the trend in breast-conserving surgery: a population-based study in Southeast Netherlands. *Eur J Cancer* 2001;37: 2435-40.
- ¹⁵ Voogd AC, Louwman WJ, Coebergh JWW, Vreugdenhil G. Gevolgen op ziekenhuisniveau van de nieuwe richtlijnen voor adjuvante systemische behandeling bij mammacarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1572-4.

Aanvaard op 24 november 2003

*Verminderde galblaasmotoriek: een risicofactor voor galsteenvorming bij hypertriglyceridemie; herstel door triglycerideverlagende therapie met bezafibraat en visolie**

I.J.A.M. JONKERS, A.H.M. SMELT, M. LEDEBOER, M.E. HOLLUM, I. BIEMOND, F. KUIPERS, F. STELLAARD, R. BOVERHOF, A.E. MEINDERS, C.H.B.W. LAMERS EN A.A.M. MASCLEE‡

Endogene hypertriglyceridemie (HTG) is een stoornis van het 'very low-density lipoprotein' (VLDL)-metabolisme, met als gevolg een verhoogde triglyceride (TG)-plasmaspiegel en een verlaagde plasma-HDL-cholesterolconcentratie. HTG hangt samen met cardiovasculaire ziekten, pancreatitis en cholesterolgalsteenvorming.¹⁻⁴

Veranderingen van de biliaire lipidesamenstelling (oververzadiging met cholesterol) en verminderde galblaasmotoriek zijn kritische factoren in de pathogenese van cholesterolgalstenen.⁵⁻⁶ De gal van HTG-patiënten is oververzadigd met cholesterol in vergelijking met controlepersonen.⁷⁻⁸ Echter, in de gerefereerde studies werden HTG-patiënten vergeleken met controlepersonen met een lagere 'body mass'-index (BMI). Aangezien de

Samenvatting: zie volgende bladzijde.

biliaire cholesterolverzadiging is toegenomen bij obesitas en HTG-patiënten meestal overgewicht hebben, is de waargenomen oververzadigde gal bij HTG mogelijk meer gerelateerd aan obesitas dan aan HTG.⁹⁻¹⁰

Het is niet bekend of een veranderde galblaasmotoriek bijdraagt aan het risico op cholelithiasis bij HTG. Het eerste doel van deze studie was de biliaire lipidesamenstelling en de galblaasmotoriek te vergelijken tussen HTG-patiënten en op leeftijd, geslacht en BMI gemaakte normolipidemische controlepersonen.

Fibraten worden vaak gebruikt voor de behandeling van HTG-patiënten.¹¹ Ondanks het sterke triglycerideverlagende effect van deze middelen is het risico op galstenen toegenomen door verhoging van de biliaire cholesterolverzadiging.¹²⁻¹⁵ Omdat het risico op galstenen al is toegenomen bij HTG, zou behandeling met een fibraat dit risico nog verder kunnen verhogen.³⁻⁴ Visolie kan, naast de triglycerideverlagende effecten, ook de biliaire cholesterolverzadiging bij patiënten met galstenen reduceren.¹⁶⁻¹⁷ Visolie zou een alternatief voor fibraten bij HTG-patiënten kunnen zijn als die dezelfde lipideverlagende effecten heeft zonder nadelig effect op het risico op galsteenvorming. Het tweede doel van deze studie was het vergelijken van de effecten van bezafibraat en visolie op de serumlipiden, op de biliaire lipidesamenstelling en op de galblaasmotoriek bij deze patiënten.

*Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in *Gut* (2003;52:109-15) met als titel: 'Gall bladder dysmotility: a risk factor for gall stone formation in hypertriglyceridaemia and reversal on triglyceride lowering therapy by bezafibrate and fish oil'.

‡Dit artikel wordt afgedrukt met alle auteurs van de eerdere publicatie.

Leids Universitair Medisch Centrum, Postbus 9600, 2300 RC Leiden. Afd. Algemene Interne Geneeskunde: mw.dr.I.J.A.M. Jonkers, assistent-geneeskundige; hr.dr.A.H.M. Smelt en hr.prof.dr.A.E. Meinders, internisten; mw.M.E. Hollum, arts.

Afd. Gastro-enterologie: hr.dr.M. Ledebouer, hr.prof.dr.C.H.B.W. Lamers en hr.dr.A.A.M. Masclee, gastro-enterologen; hr.dr.I. Biemond, biochemicus.

Academisch Ziekenhuis, Centrum voor Lever-, Darm- en Metabole Ziekten, Groningen.

Hr.dr.F. Kuipers en hr.dr.ir.F. Stellaard, biochemici; hr.R. Boverhof, analist.

Correspondentieadres: hr.dr.A.H.M. Smelt (a.h.m.smelt@lumc.nl).

SAMENVATTING

Doel. Onderzoeken van de pathofysiologische mechanismen die de kans op galstenen verhogen bij hypertriglyceridemie (HTG) en het vergelijken van de effecten van triglycerideverlagende therapie met bezafibraat en visolie op determinanten van cholelithiasis (biliaire lipidesamenstelling en galblaasmotoriek) bij HTG-patiënten.

Opzet. Gekruiste opzet met 'random'-volgorde.

Patiënten en methoden. De galblaasmotoriek werd postprandiaal en tijdens cholecystokinine(CCK)-infusie echografisch onderzocht. De determinanten van cholelithiasis en de serumlipiden werden vergeleken tussen 9 HTG-patiënten en 10 normolipidemische controlepersonen van hetzelfde geslacht, dezelfde leeftijd en 'body mass'-index. Bij de HTG-patiënten werden de effecten van bezafibraat en gezuiverde omega-3-olie ('visolie') bepaald.

Resultaten. De serumtriglyceride(TG)-spiegel van de HTG-patiënten was 14-voudig verhoogd, vergeleken met de controlepersonen. De lipidesamenstelling van de gal, de nuchtere galblaasvolumen en de serum-CCK-spiegels verschilden niet tussen HTG-patiënten en controlepersonen. De galblaaslediging was verminderd bij HTG-patiënten versus controlepersonen tijdens CCK-infusie (-22%) en ook na een maaltijd (-37%; beide $p < 0,001$). De postprandiale serum-CCK-spiegels waren significant hoger bij HTG-patiënten. Zowel bezafibraat als visolie verlaagde de serum-TG-spiegel (-68 en -51% ten opzichte van de uitgangswaarde; beide: $p < 0,01$). Nuchtere CCK-spiegels verschilden niet, terwijl de CCK-geïnduceerde galblaaslediging onder bezafibraat toenam met 29% ($p < 0,001$) en met visolie met 13% ($p = 0,07$). De postprandiale galblaasmotoriek verbeterde tijdens zowel bezafibraat- (+47%) als visoliebehandeling (+25%; beide: $p < 0,02$), waarschijnlijk gedeeltelijk door een toegenomen gevoeligheid van de galblaas voor CCK (voor beide: $p < 0,05$ vergeleken met de uitgangsfase). Bezafibraat, in tegenstelling tot visolie, verhoogde de molaire cholesterol-galzuurratio (+40%; $p \leq 0,05$), terwijl beide behandelingen geen effect hadden op de cholesterol-saturatie-index.

Conclusies. De verminderde galblaasmotoriek bij HTG-patiënten lijkt het gevolg te zijn van verminderde gevoeligheid voor CCK, wat kan bijdragen aan het verhoogde risico op galsteenvorming. Bij HTG-patiënten verbetert triglycerideverlagende therapie met visolie of bezafibraat de verminderde galblaasmotoriek zonder nadelig effect op de biliaire cholesterolverzadiging.

PATIËNTEN EN METHODEN

Studiepopulatie. De studiepopulatie bestond uit 9 mannen met endogene HTG en 10 normolipidemische controlepersonen. De diagnose 'endogene HTG' was gebaseerd op het gemiddelde van twee nuchtere bloedafnamen, nadat tenminste 8 weken een standaarddieet gevolgd was.¹⁸ Criteria voor endogene HTG waren: totaalserum-TG $> 4,0$ mmol/l; VLDL-cholesterol $> 1,0$ mmol/l en LDL-cholesterol $< 4,5$ mmol/l. Exclusiecriteria waren: secundaire hyperlipidemie (onder andere nuchtere glucose $> 7,0$ mmol/l en alcoholconsumptie > 40 g/dag) en cardiovasculaire ziekte, pancreatitis of galsteenziekten. Galstenen en galsediment ('sludge') werden uitgesloten met echografie.

Studieopzet. Bij aanvang van de studie werden de uitgangswaarden van controlepersonen en HTG-patiënten bepaald; tijdens visite 1 werd duodenaal gal verkregen

en werd de galblaasmotoriek onderzocht tijdens cholecystokinine(CCK)-infusie (Ferring; Limhamn, Zweden), terwijl tijdens visite 2 (1 week later) de postprandiale galblaasmotoriek werd onderzocht en nuchter bloed werd afgenomen voor de bepaling van serumlipiden. Daarna werden de HTG-patiënten gerandomiseerd en werden in een gekruiste opzet bezafibraat met gereguleerde afgifte 400 mg 1 dd per os of gezuiverd omega-3-olie (geraffineerde visolie, verder 'visolie') 5 g/dag per os (waarin 1,9 g eicosapentaeenzuur (C20:5) en 1,1 g docosahexaeenzuur (C22:6)) gedurende 7 weken gegeven. De twee behandelingsperioden werden gescheiden door een 6-weekse periode zonder medicatie. Aan het begin van de behandelingsperioden en aan het eind van week 7 werd bloed afgenomen na een nacht vasten. In week 6 werd gal verkregen en werd de, door CCK-geïnduceerde, galblaasmotoriek onderzocht, terwijl in week 7 van elke behandelingsperiode de postprandiale galblaasmotoriek werd onderzocht.

CCK-geïnduceerde galblaasmotoriek. Galblaasvolumen, gemeten met behulp van echografie, werden berekend met de som-van-cilindersmethode.¹⁹ Galblaasvolumen werden op vaste tijdsintervallen gemeten als schatting van de galblaasmotoriek. CCK-geïnduceerde galblaasmotoriek werd onderzocht tijdens intraveneuze infusie met CCK 1,0 Ivy Dog Unit (IDU)/kg lichaamsgewicht/h gedurende 45 min om 8.00 uur 's ochtends, na een nacht vasten. Galblaasvolumen werden bepaald vóór ($t = 0$ min) en tijdens intraveneuze CCK-infusie op $t = 15, 30$ en 45 min. Op $t = 0$ en $t = 45$ min werd bloed afgenomen voor plasma-CCK-bepaling.

Postprandiale galblaasmotoriek. Postprandiale galblaasmotoriek werd onderzocht na een gestandaardiseerde maaltijd om 8.00 uur 's ochtends. Galblaasvolumen werden gemeten vóór ($t = 0$ min) en 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105 en 120 min na inname van de maaltijd (0-10 min; 3266 kJ, 50 g vet, 42 g eiwit en 38 g koolhydraten). Op dezelfde tijdstippen werd bloed afgenomen voor plasma-CCK-bepaling.

Galheveling. De heveling van duodenaal gal werd, na een nacht vasten, om 8.00 uur 's ochtends, uitgevoerd met een multilumenslang. De gal werd geheveld met intervallen van 10 min, na inductie van de galblaascontractie door intraveneuze toediening van CCK.

Biochemische bepalingen. De bepalingen van CCK, biliaire lipiden en serumlipiden zijn elders beschreven.²⁰

Toestemming. Het protocol was goedgekeurd door de medisch-ethische commissie van het Leids Universitair Medisch Centrum en elke deelnemer gaf schriftelijk toestemming.

Statistiek. Resultaten zijn uitgedrukt als gemiddelden (SEM). Galblaaslediging werd berekend als percentage van het nuchtere galblaasvolume. Galblaaslediging werd geëvalueerd in relatie tot de duur van het experiment, alsook door bepaling van de maximaal gemeten galblaaslediging. De geïntegreerde toename ('integrated incremental values') van plasma-CCK-secretie werd berekend als het oppervlak onder de plasmaconcentratiecurve na subtractie van de basaalwaarde op $t = 0$ min. De overige statistische methoden zijn elders beschreven.²⁰

Kenmerken van normolipidemische controlepersonen en hypertriglyceridemische patiënten: gemiddelde waarden (SEM) vóór en na 7 weken therapie met bezafibraat of gezuiverde omega-3-olie (visolie)

	controle- personen (n = 10)	hypertriglyceridemische patiënten (n = 9)		
		uitgangswaarden	bezafibraat	visolie
leeftijd (in jaren)	51,9 (2,3)	52,6 (2,7)		
'body mass index' (in kg/m ²)	27,2 (0,9)	27,8 (0,6)	28,0 (0,7)	28,2 (0,7)
totale cholesterolconcentratie (in mmol/l)	5,20 (0,32)	8,32 (1,31)*	6,03 (0,54)†	6,95 (1,16)
totale triglycerideconcentratie (in mmol/l)	1,09 (0,21)	15,56 (3,34)	4,90 (1,31)†	7,58 (2,85)†
<i>biliëaire lipiden</i>				
cholesterolconcentratie (in mol%)	4,20 (0,27)	4,92 (0,43)	6,28 (1,96)*†	4,74 (0,59)
fosfolipideconcentratie (in mol%)	10,73 (1,22)	11,69 (1,60)	15,57 (1,70)	14,93 (2,28)
galzurenconcentratie (in mol%)	85,07 (1,26)	83,39 (1,73)	78,16 (1,52)	80,33 (2,36)
molaire ratio cholesterol-galzuren (maal 100)	4,96 (0,33)	5,96 (0,60)	8,04 (0,84)‡	5,96 (0,36)
cholesterolsaturatie-index	1,05 (0,09)	1,11 (0,12)	1,19 (0,17)	0,97 (0,14)

*p ≤ 0,05 voor het verschil met controlepatiënten.

†p ≤ 0,05 voor het verschil met hypertriglyceridemische patiënten in de uitgangsfase.

‡p ≤ 0,05 voor het verschil met hypertriglyceridemische patiënten tijdens visoliegebruik.

RESULTATEN

Kenmerken van de groepen. Leeftijd en BMI waren vergelijkbaar voor HTG-patiënten en controlepersonen. Door selectie hadden HTG-patiënten hogere serum-TG- en cholesterolconcentraties dan controlepersonen (tabel).

Effecten van bezafibraat en visolie op serumlipiden bij HTG-patiënten. Zowel bezafibraat als visolie verminderte de concentraties totaal-TG en -cholesterol (zie de tabel). De lipideverlagende effecten van bezafibraat verschilden niet van die van visolie.

CCK-geïnduceerde galblaasleiding. Bij de uitgangsfase verschilden de nuchtere galblaasvolumen, CCK-spiegels en geïntegreerde toename van CCK-secretie niet tussen controlepersonen en HTG-patiënten. CCK-geïnduceerde galblaasleiding, gemeten over 45 min, was significant lager bij HTG-patiënten dan bij controlepersonen (-22%) (figuur 1).

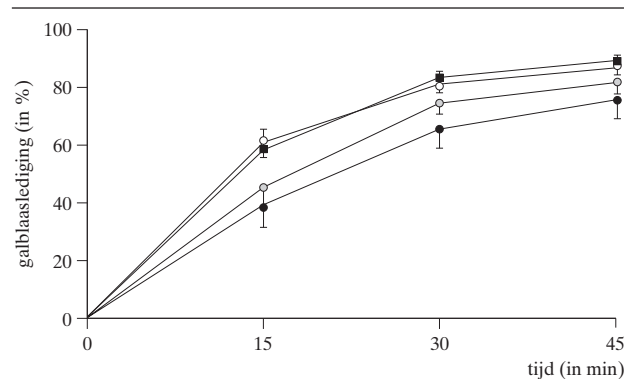
Vergeleken met de uitgangsfase verbeterde zowel bezafibraat als visolie de CCK-geïnduceerde galblaasleiding, gemeten over 45 min (+29%; p < 0,001 en +13%; p = 0,07). Vergeleken met visolie resulteerde bezafibraat in een grotere galblaasleiding na exogeen CCK (+14%; p = 0,02; zie figuur 1).

Postprandiale galblaasmotoriek. Nuchtere galblaasvolumen en CCK-spiegels verschilden niet tussen controlepersonen en HTG-patiënten tijdens de uitgangsfase. Vergelijking tussen beide groepen toonde hogere postprandiale CCK-spiegels gedurende 120 min (gemiddelde CCK-spiegel: 2,18 pmol/l (0,09) voor patiënten en 1,29 (0,11) pmol/l voor controlepersonen; p = 0,045) (figuur 2). Tegelijkertijd werd bij HTG-patiënten een lagere postprandiale galblaasleiding gedurende 120 min gezien in vergelijking met de controlepersonen (-37%; p < 0,001) en een lagere maximale galblaasleiding (-44%; p < 0,01) (figuur 3). Postprandiale CCK-spiegels stegen tijdens bezafibraattherapie: de gemiddelde CCK-spiegels bij HTG-patiënten waren 2,18 pmol/l (0,09) in de uitgangsfase en 2,57 pmol/l (0,09) tijdens bezafibraat-

therapie (p = 0,001; zie figuur 2). Visolie beïnvloedde de postprandiale CCK-waarden niet.

Vergeleken met HTG-patiënten tijdens de uitgangsfase resulteerde zowel bezafibraat als visolie in een toegenomen postprandiale galblaasleiding gedurende 120 min (+47% respectievelijk +25%; beide p < 0,02) en in een toegenomen maximale galblaasleiding (+74% respectievelijk +43%; beide: p < 0,05). Vergeleken met visolie verbeterde bezafibraat de postprandiale galblaasleiding (+17%; p = 0,035) en neigde bezafibraattherapie tot een hogere maximale galblaasleiding (61% (14) versus 50% (7) voor bezafibraat en visolie; zie figuur 3).

Galblaasgevoeligheid voor CCK. Regressieanalyse toonde correlaties tussen postprandiale galblaasleiding en geïntegreerde toename van CCK-secretie bij contro-



FIGUUR 1. Cholecystokinine(CCK)-geïnduceerde galblaasleiding bij normolipidemische controlepersonen (■) en bij patiënten met hypertriglyceridemie (HTG) vóór therapie (●) dan wel na 6 weken therapie met bezafibraat (○) of geraffineerde visolie (◻); p = 0,001 voor het verschil tussen controlepersonen en HTG-patiënten in de uitgangsfase; p < 0,01 voor het verschil tussen HTG-patiënten tijdens gebruik van bezafibraat en de uitgangsfase; p = 0,02 voor het verschil tussen HTG-patiënten tijdens gebruik van bezafibraat of visolie.

lepersonen en HTG-patiënten tijdens de uitgangsfase, bezafibraat- en visoliegebruik (alle: $p < 0,001$). De helling van deze lijn, die de galblaasgevoeligheid voor CCK weergeeft, was significant steiler bij controlepersonen dan bij HTG-patiënten tijdens de uitgangsfase ($\beta = +0,10\%/pmol/min$ (0,04) versus HTG-patiënten; $p < 0,01$; figuur 4). Vergeleken met de uitgangsfase verbeterde zowel bezafibraat als visolie de galblaasgevoeligheid voor CCK ($\beta = +0,10\%/pmol/min$ (0,02) en $\beta = +0,05\%/pmol/min$ (0,02) versus uitgangsfase, respectievelijk; beide: $p \leq 0,05$). Vergeleken met visolie verbeterde bezafibraat de galblaasgevoeligheid voor CCK ($\beta = +0,05\%/pmol/min$ (0,02) versus visolie; $p = 0,01$; zie figuur 4).

Galsamenstelling. De cholesterolsaturatie-index (CSI) was groter dan 1 voor zowel HTG-patiënten als controlepersonen, hetgeen duidt op de aanwezigheid van oververzadigde gal met cholesterol. Er werden geen significante verschillen gevonden in biliare lipidesamenstelling tussen beide groepen (zie de tabel).

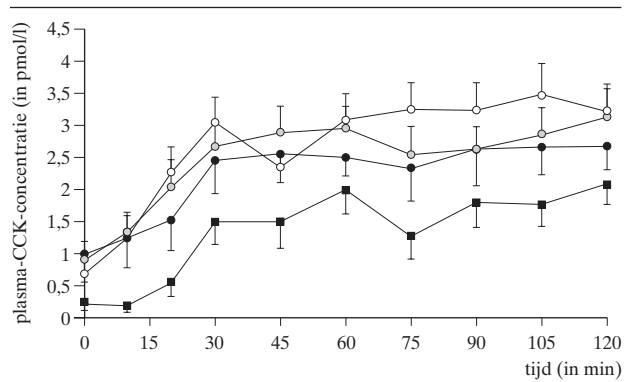
Bezafibraat verhoogde het molaire percentage cholesterol en verlaagde het molaire percentage galzouten ten opzichte van de uitgangswaarde ($p = 0,05$ en $p = 0,06$), hetgeen resulteerde in een hogere molaire ratio cholesterol-galzouten (+35% versus uitgangswaarde; $p < 0,05$). Vergeleken met visolie resulteerde bezafibraat in een toegenomen molaire percentage cholesterol en molaire ratio cholesterol-galzouten (+32% en +35%; beide: $p \leq 0,05$). De CSI veranderde niet significant.

Het gebruik van visolie liet geen veranderingen in de biliare lipiden zien. Vergeleken met de uitgangsfase vergrootte visolie de omega-3-fosfolipidevetzuurfracties (C20:5; C22:5; C22:6) ten koste van de linolzuur(C18:2)-fractie.²⁰

BESCHOUWING

Deze studie toont een vergelijkbare biliare lipidesamenstelling bij HTG-patiënten en controlepersonen. In tegenstelling tot bezafibraat verhoogt visolie niet de hoeveelheid biliair cholesterol bij HTG-patiënten. HTG-patiënten hebben een verminderde galblaasmotoriek, zowel tijdens exogene CCK-toediening als postprandiaal, ten opzichte van controlepersonen, die verbetert door behandeling met bezafibraat en visolie.

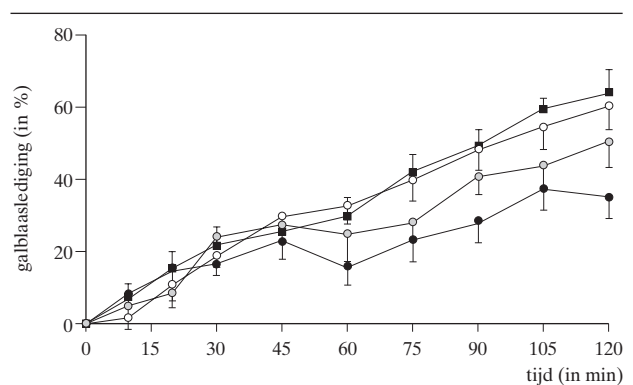
In overeenstemming met eerdere studies hadden HTG-patiënten in deze studie oververzadigde gal met cholesterol.⁷⁻⁸ Echter, in tegenstelling tot deze studies vonden wij geen verschil in CSI tussen HTG-patiënten en controlepersonen. Deze discrepantie zou het gevolg kunnen zijn van een significant lagere BMI van de bestudeerde controlegroepen in vergelijking met de HTG-patiënten,⁷⁻⁸ terwijl in onze studie HTG-patiënten en controlepersonen een vergelijkbare BMI hadden. Een hoge BMI hangt samen met toegenomen cholesterolverzadiging van de gal.⁹ Op basis van deze data lijkt de aanwezigheid van oververzadigde gal bij HTG-patiënten eerder te moeten worden toegeschreven aan obesitas dan aan hypertriglyceridemie.



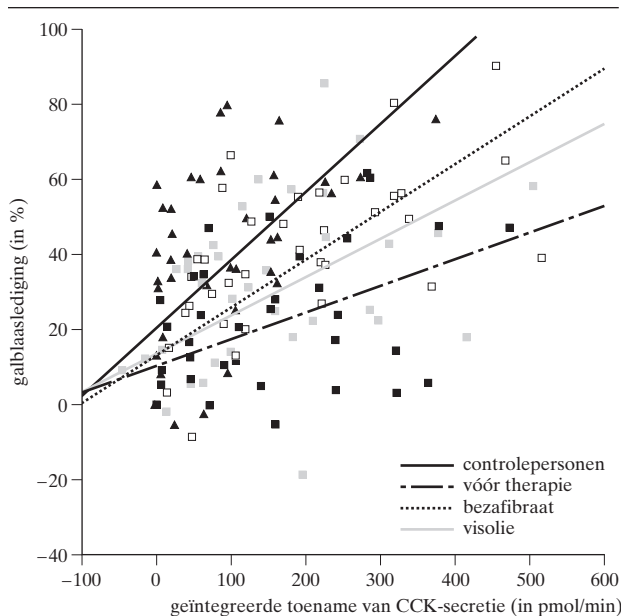
FIGUUR 2. Postprandiale cholecystokinine(CCK)-spiegels bij normolipidemische controlepersonen (■) en bij patiënten met hypertriglyceridemie (HTG) vóór therapie (●) dan wel na 7 weken therapie met bezafibraat (○) of geraffineerde visolie (◻); $p < 0,05$ voor het verschil tussen controlepersonen en HTG-patiënten in de uitgangsfase; $p = 0,001$ voor het verschil tussen HTG-patiënten tijdens bezafibraatgebruik en de uitgangsfase.

Fibraten verhogen het risico op galsteenvorming door de cholesterolverzadiging in de gal te vergroten, door toegenomen biliare cholesterolsecretie en verminderde galzoutsynthese.^{15-21,22} Wij zagen een significante toename in de molaire ratio cholesterol-galzouten tijdens bezafibraatgebruik. Deze toegenomen molaire ratio leidde echter niet tot een significant toegenomen CSI, mogelijk door de tegelijkertijd opgetreden toename van biliare fosfolipideconcentraties.

Visolie verminderde niet-significant de biliare cholesterolverzadiging, hetgeen een eerdere studie, van Berr et al., ondersteunt.¹⁷ Deze waarneming zou samen kunnen hangen met de door visolie geïnduceerde verandering in de vetzuurverdeling van biliare fosfoli-



FIGUUR 3. Postprandiale galblaasmotoriek bij normolipidemische controlepersonen (■) en bij patiënten met hypertriglyceridemie (HTG) vóór therapie (●) dan wel na 7 weken therapie met bezafibraat (○) of geraffineerde visolie (◻); $p < 0,001$ voor het verschil tussen controlepersonen en HTG-patiënten in de uitgangsfase; $p < 0,02$ voor het verschil tussen HTG-patiënten tijdens gebruik van bezafibraat en de uitgangsfase; $p < 0,02$ voor het verschil tussen HTG-patiënten tijdens gebruik van visolie en de uitgangsfase; $p = 0,035$ voor het verschil tussen HTG-patiënten tijdens gebruik van bezafibraat of visolie.



FIGUUR 4. Galblaasgevoeligheid voor cholecystokinine (CCK) bij normolipidemische controlepersonen (\blacktriangle) en bij patiënten met hypertriglyceridemie (HTG) vóór therapie (\blacksquare) dan wel na 7 weken therapie met bezafibraat (\square) of geraffineerde visolie (\bullet). De helling van de lijnen geeft de correlatie aan tussen de geïntegreerde toename van de CCK-secretie en de postprandiale galblaaslediging, dus de galblaasgevoeligheid voor CCK. HTG-patiënten hadden een verminderde galblaasgevoeligheid voor CCK in vergelijking met controlepersonen ($p < 0,01$). Zowel bezafibraat als visolie verbeterde de galblaasgevoeligheid voor CCK bij HTG-patiënten vergeleken met de uitgangsfase ($p < 0,001$ respectievelijk $p < 0,05$). De galblaasgevoeligheid voor CCK was groter bij HTG-patiënten tijdens bezafibraat- dan tijdens visoliegebruik ($p = 0,01$).

piden: de omega-3-vetzuurfracties namen toe, deels ten koste van de linolzuurfractie. Ook zouden verschillen in de studiepopulatie bijgedragen kunnen hebben tot de verschillende studie-uitkomsten: Berr et al. bestudeerden patiënten met galstenen met een hoog gemiddelde CSI (1,7), terwijl wij HTG-patiënten bestudeerden zonder 'sludge' of galstenen met een gemiddelde CSI van 1,1.¹⁷

Naast oververzadigde gal met cholesterol, draagt ook een verminderde galblaasmotoriek bij tot galsteenvorming.⁶ Wij zagen een verslechterde galblaasmotoriek bij HTG-patiënten, die verbeterde door behandeling met zowel bezafibraat als visolie. Nuchtere galblaasmotoriek wordt hormonaal en neuraal gereguleerd, terwijl de postprandiale galblaasmotoriek met name gereguleerd wordt door CCK.²³⁻²⁵ Nuchtere serum-CCK-spiegels waren vergelijkbaar, terwijl HTG-patiënten een hogere postprandiale CCK-secretie hadden dan controlepersonen, hetgeen aantoont dat verminderde CCK-afgifte niet de oorzaak is van de verminderde galblaasmotoriek bij HTG. Daarentegen wijzen zowel de resultaten van de exogene CCK-geïnduceerde galblaaslediging als de resultaten van de regressieanalyse op een verminderde gevoeligheid van de galblaas voor CCK als reden voor de

verminderde galblaasmotoriek bij HTG. De betrokkenheid van triglyceriden in dit proces wordt verder ondersteund door de waargenomen relatie tussen de grootte van de TG-verlaging en de toename in galblaasgevoeligheid voor CCK tijdens TG-verlagende therapie: bezafibraat veroorzaakte een grotere TG-daling met een tegelijkertijd grotere galblaasgevoeligheid voor CCK dan visolie. Het onderliggende mechanisme hiervan is onduidelijk. Een veranderde samenstelling van de galblaaswand of verandering van de binding van CCK aan de CCK-receptor zou een rol kunnen spelen.

De waarneming dat TG-verlagende therapie de galblaasmotoriek verbetert, lijkt beperkt te zijn tot HTG-patiënten: zowel behandeling met bezafibraat bij diabetes²⁶ als behandeling met visolie bij patiënten met galstenen¹⁷ had geen effect op de galblaasmotoriek. Mogelijk vermindert alleen uitgesproken HTG de galblaasmotoriek en verbetert TG-verlagende therapie alleen de galblaasmotoriek na verlaging van prominente hoge serum-TG-concentraties.

De waarneming dat bezafibraat de galblaasmotoriek van HTG-patiënten verbetert, is van klinisch belang. Eerdere studies toonden een toegenomen incidentie van galstenen tijdens therapie met fibraten.¹²⁻¹⁴ In deze studies was de meerderheid van de behandelde patiënten hypercholesterolemisch en niet hypertriglyceridemisch. Deze studie toont aan dat bezafibraat de galblaasmotoriek verbetert en, ondanks een toename van het molaire percentage cholesterol, niet leidt tot oververzadigde gal met cholesterol bij HTG.

De huidige resultaten tonen aan dat visolie bij een dosis van 5 g/d een therapeutisch alternatief is voor bezafibraat bij HTG-patiënten. Visolie heeft vergelijkbare TG-verlagende capaciteiten en verbetert de galblaasmotoriek, terwijl die, in tegenstelling tot bezafibraat, de biliaire hoeveelheid cholesterol niet verhoogt. Grotere prospectieve studies met klinische uitkomstmaten (cardiovasculaire sterfte, galsteenlijden, pancreatitis) zijn echter nodig voordat visolie een therapeutisch alternatief wordt voor fibraten bij HTG-patiënten.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: Stichting Gastrostart, waarin de firma Glaxo Wellcome participeert.

ABSTRACT

Gall-bladder dysmotility – a risk factor for gall-stone formation in hypertriglyceridaemia and reversal on triglyceride-lowering therapy with bezafibrate and fish oil

Objective. To unravel the mechanisms responsible for the increased risk of gall-stone disease in hypertriglyceridaemia (HTG) and to compare the effects of triglyceride-lowering therapy with bezafibrate and fish oil on determinants of cholelithiasis (biliary-lipid composition and gall-bladder motility) in HTG patients.

Design. Randomised cross over.

Patients and methods. Gall-bladder motility (ultrasonography) was studied postprandially and during infusion of cholecystokinin (CCK). Determinants of cholelithiasis and serum lipids were compared between 9 HTG patients and 10 age, sex

and body-mass index matched normolipidaemic controls. The effects of bezafibrate and purified omega-3-oil ('fish oil') in HTG patients were studied.

Results. HTG patients showed 14-fold higher serum-triglyceride (TG) levels than controls. Biliary-lipid composition, fasting gall-bladder volumes, and CCK levels did not differ between HTG patients and controls. Gall-bladder emptying was reduced in HTG patients compared with controls during CCK infusion (-22%) as well as in response to a meal (-37%; both $p < 0.001$). Postprandial CCK levels were significantly higher in HTG patients. Both bezafibrate and fish oil reduced serum TG levels (-68 and -51% versus baseline, respectively; both $p < 0.01$). Fasting CCK levels were not affected whereas CCK-induced gall-bladder emptying increased during bezafibrate (+29%; $p < 0.001$) and tended to increase upon fish-oil therapy (+13%; $p = 0.07$). Postprandial gall-bladder motility improved at least partly with bezafibrate and fish oil (+47 and +25% versus baseline, respectively; both $p < 0.02$) due to increased gall-bladder sensitivity to CCK (both $p < 0.05$ versus baseline). Bezafibrate but not fish oil increased the molar ratio of cholesterol to bile acids (+40%; $p \leq 0.05$), but no effects on the cholesterol-saturation index were seen with either treatment.

Conclusions. We suggest that impaired gall-bladder motility occurs in HTG patients due to decreased sensitivity to CCK, which may add to the enhanced risk of gall-stone disease in HTG patients. Triglyceride-lowering therapy by both fish oil and bezafibrate improves gall-bladder dysmotility without adversely affecting biliary-cholesterol saturation.

LITERATUUR

- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-9.
- Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:783-91.
- Einarsson K, Hellstrom K, Kallner M. Gallbladder disease in hyperlipoproteinaemia. *Lancet* 1975;1(7905):484-7.
- Ahlberg J, Angelin B, Einarsson K, Hellstrom K, Leijd B. Prevalence of gallbladder disease in hyperlipoproteinemia. *Dig Dis Sci* 1979;24:459-64.
- Carey MC, Small DM. The physical chemistry of cholesterol solubility in bile. Relationship to gallstone formation and dissolution in man. *J Clin Invest* 1978;61:998-1026.
- Everson GT. Gallbladder function in gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1991;20:85-110.
- Duane WC. Abnormal bile acid absorption in familial hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 1995;36:96-107.
- Ahlberg J, Angelin B, Einarsson K, Hellstrom K, Leijd B. Biliary lipid composition in normo- and hyperlipoproteinemia. *Gastroenterology* 1980;79:90-4.
- Ahmed HA, Jazrawi RP, Goggin PM, Dormandy J, Northfield TC. Intrahepatic biliary cholesterol and phospholipid transport in humans: effect of obesity and cholesterol cholelithiasis. *J Lipid Res* 1995;36:2562-73.
- Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998;81:18B-25B.
- Fruchart JC, Brewer jr HB, Leitersdorf E. Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease. *Fibrate Consensus Group. Am J Cardiol* 1998;81:912-7.
- Cooper J, Geizerova H, Oliver MF. Clofibrate and gallstones. *Lancet* 1975;1(7915):1083.
- Bateson MC, Maclean D, Ross PE, Bouchier IA. Clofibrate therapy and gallstone induction. *Am J Dig Dis* 1978;23:623-8.
- Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975;231:360-81.
- Palmer RH. Effects of fibric acid derivatives on biliary lipid composition. *Am J Med* 1987;83:37-43.
- Nestel PJ. Fish oil and cardiovascular disease: lipids and arterial function. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1Suppl):228S-31S.
- Berr F, Holl J, Jungst D, Fischer S, Richter WO, Seifferth B, et al. Dietary N-3 polyunsaturated fatty acids decrease biliary cholesterol saturation in gallstone disease. *Hepatology* 1992;16:960-7.
- Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993;269:3015-23.
- Hopman WP, Rosenbusch G, Jansen JB, Jong AJ de, Lamers CB. Gallbladder contraction: effects of fatty meals and cholecystokinin. *Radiology* 1985;157:37-9.
- Jonkers IJ, Smelt AH, Ledebuer M, Hollum ME, Biemond I, Kuiper F, et al. Gall bladder dysmotility: a risk factor for gall stone formation in hypertriglyceridaemia and reversal on triglyceride lowering therapy by bezafibrate and fish oil. *Gut* 2003;52:109-15.
- Bergmann K von, Leiss O. Effect of short-term treatment with bezafibrate and fenofibrate on biliary lipid metabolism in patients with hyperlipoproteinaemia. *Eur J Clin Invest* 1984;14:150-4.
- Stahlberg D, Reihner E, Rudling M, Berglund L, Einarsson K, Angelin B. Influence of bezafibrate on hepatic cholesterol metabolism in gallstone patients: reduced activity of cholesterol 7 alpha-hydroxylase. *Hepatology* 1995;21:1025-30.
- Jebbink MC, Masclee AA, Kleij FG van der, Schipper J, Rovati LC, Jansen JB, et al. Effect of loxigiumide and atropine on erythromycin-induced reduction in gall bladder volume in human subjects. *Hepatology* 1992;16:937-42.
- Fisher RS, Rock E, Malmud LS. Cholinergic effects on gallbladder emptying in humans. *Gastroenterology* 1985;89:716-22.
- Froehlich F, Gonvers JJ, Fried M. Role of nutrient fat and cholecystokinin in regulation of gallbladder emptying in man. *Dig Dis Sci* 1995;40:529-33.
- Wilson IR, Hurrell MA, Pattinson NR, Chapman BA. The effect of simvastatin and bezafibrate on bile composition and gall-bladder emptying in female non-insulin-dependent diabetics. *J Gastroenterol Hepatol* 1994;9:447-51.

Aanvaard op 17 oktober 2003

100 jaar geleden

Behulpzame familie

Londen. – Reeds geruimen tijd was in beginsel besloten, University College met zijn ruime gelegenheid en leerkrachten voor geneeskundig onderwijs te verbinden aan de universiteit van Londen, doch de praktische uitvoering van dit plan stuitte af op de onmacht van laatstgenoemd lichaam, om de noodige nieuwe inrichtingen voor het geneeskundig onderwijs te bekostigen. Sir DONALD CURRIE heeft nu de onderhandelende partijen uit de verlegenheid geholpen door 80.000 P. St. aan te bie-

den voor genoemde inrichtingen en nog 20.000 P. St. voor een zusterhuis, terwijl zijn drie dochters te zamen 2500 P. St. ten beste geven voor een bibliotheek in het zusterhuis. Verder heeft de universiteit ten geschenke gekregen het polytechnisch instituut, door de 'Goldsmiths Company' in 1892 gesticht in Zuid-Londen. De waarde van dit instituut wordt geschat op 100.000 P. St.

(Berichten Buitenland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1904;48I:768.)