

Effecten van koemelk consumptie op oestrogeen niveaus in mannelijke vrijwilligers

Gepubliceerd: 01-04-2010 Laatste bijgewerkt: 10-08-2024

Het doel van deze studie is om te onderzoeken of de opname van oestrogenen via koemelkconsumptie de systemische oestrogeenconcentraties verhoogt. Hiervoor worden oestrogeenniveaus gemeten in urinemonsters van vrijwilligers. In de urinemonsters...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34786

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Oestrogenen opname uit koemelk

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

niet van toepassing

Aandoening

humane blootstelling aan estrogenen via melkconsumptie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Utrecht

Overige ondersteuning: Voedsel en Waren Autoriteit

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: blootstelling, koemelk, oestrogenen, risico inschatting

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veranderingen in niveaus van oestrogenen, testosteron en metabolieten in urine door koemelkconsumptie.

Secundaire uitkomstmaten

Hormoon extracten uit de urine monsters worden getest in twee in vitro bio-assays voor de detectie van oestrogeniteit en androgeniteit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vanuit de wetenschappelijke literatuur is al geruime tijd bekend dat in koemelk een groot aantal hormonen, waaronder oestrogenen, progesteron en groeifactoren voorkomen. De hormoonniveaus in commerciële melk zijn echter gestegen omdat nieuwe koeienrassen gedurende bijna de volledige zwangerschap worden gemolken. De vraag is of de voorkomende hormoon niveaus in koemelk zo hoog zijn dat deze een endocrinologische verandering in het menselijke lichaam te weeg kunnen brengen door het Nederlands consumptiepatroon. Naast de mogelijk effecten op groei en ontwikkelingsprocessen van in koemelk voorkomende hormonen is ook een relatie gesuggereerd tussen zuivelconsumptie en het verhoogd optreden van diverse tumors (bijv. prostaat en borstkanker). Epidemiologisch onderzoek heeft tot nu toe niet een eenduidige relatie tussen bepaalde tumoren en zuivelconsumptie kunnen vast stellen. Indien een dergelijke relatie bestaat is het eveneens de vraag welke hormonen in zuivelproducten hiervoor verantwoordelijk kunnen zijn. Hierbij wordt veelal als eerste gedacht aan oestrogenen, omdat deze hormonen zowel een sleutelrol spelen bij de ontwikkeling als bij het optreden van hormoon afhankelijke tumoren, zoals die in de borst en prostaat. Enerzijds kunnen oestrogenen zelf via interactie met

de oestrogeenreceptor aanzetten tot celdeling en tumorvorming in daarvoor gevoelig weefsel. Anderzijds, kunnen ook de metaboliëten van oestrogenen een interactie met de oestrogeen receptor en het DNA aangaan (genotoxiciteit). Via beide mechanismen kunnen hierdoor de kankerverwekkende eigenschappen van deze vrouwelijke hormonen mechanistisch verklaard worden. Een recente Japanse studie suggereert dat systemische oestrogeen niveaus toenemen kort na een eenmalige consumptie van 600 ml melk.

In de Nederlandse situatie moet verondersteld worden dat via de consumptie van zuivelproducten een additionele opname van oestrogenen plaatsvindt. De vraag is echter of deze opname via de voeding ook inderdaad kan leiden tot veranderingen in systemische (interne) concentraties, en of dit verantwoordelijk kan zijn voor veranderingen in de waargenomen effecten op groei en ontwikkeling van jonge mensen en de hogere incidentie van hormoonafhankelijke tumoren. De relatie tussen de hoge zuivelconsumptie in ons land en bovengenoemde veranderingen in de groei of ontwikkeling en hogere tumor incidentie is momenteel alleen gebaseerd op speculatie. Andere leefstijlfactoren, voedingsfactoren en verbeterde medische zorg gedurende laatste vijftig jaar zouden eveneens een rol van betekenis kunnen hebben bij de gesignaleerde effecten.

Als het gaat om een causaal verband aan te tonen tussen oestrogenen en versnelde ontwikkeling c.q. verhoogde tumor incidentie dient allereerst bekend te zijn of Nederlandse zuivelconsumptie inderdaad kan leiden tot een verhoogde concentratie in het lichaam. Als de interne concentraties niet worden beïnvloed door melkconsumptie, kan het risico van deze hormonen dan als verwaarloosbaar worden beschouwd in deze specifieke situatie. Vanuit de farmacologie is bekend dat oestrogenen in hun natuurlijke vorm na orale inname slecht door het lichaam worden opgenomen. Het is niet ondenkbaar dat een potentiële verhoging van systemische concentraties na orale opname geremd wordt door een *first pass* metabolisme in de lever. Hierbij worden fase II sulfaat en glucuronide metaboliëten gevormd, die een snelle uitscheiding uit het lichaam kunnen bevorderen. Het is echter ook niet uit te sluiten, dat vanuit de darmen via de entero-hepatische circulatie alsnog oestrogenen kunnen worden opgenomen en mogelijk een systemische verhoging in bloed en weefsel veroorzaken. Daarnaast is het de vraag of deze opgenomen *koemelk* oestrogenen in de lever niet verder gemetaboliseerd worden tot hydroxy-metaboliëten. Sommige van deze metaboliëten zijn eveneens oestrogeen actief en/of potentieel kankerverwekkend.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om te onderzoeken of de opname van oestrogenen via koemelkconsumptie de systemische oestrogeenconcentraties verhoogt. Hiervoor worden oestrogeenniveaus gemeten in urinemonsters van vrijwilligers. In de urinemonsters worden de oestrogeenconcentraties (oestron en 17 β -oestradiol) gemeten bij de afdeling Veterinary and Public Health (VPH) bij het Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) van de Universiteit van Utrecht (Faculteit Diergeneeskunde). Oestrogeenmetaboliëten worden ook gemeten. Vanwege de relatie tussen oestrogenen en androgenen, worden testosteronniveaus ook gemeten. Om de

totale hoeveelheid oestrogene stoffen te onderzoeken in de urinemonsters, wordt de oestrogene activiteit van urine-extracten in vitro onderzocht (zie hieronder bij onderzoeksopzet).

Onderzoeksopzet

Van de vrijwilligers wordt gevraagd of zij gedurende een week tijdens de maaltijd dagelijks drie maal een halve liter halfvolle melk willen drinken. De resulterende dagelijkse consumptie van 1.5 l wordt beschouwd als een *worst-case* scenario, terwijl de gemiddelde dagelijkse consumptie van koemelk in Nederland wordt geschat op 270 ml (jongvolwassenen). Vóór de studie moet een screenings-vragenlijst en een *informed consent* formulier worden ingevuld. De vrijwilligers wordt gevraagd om gedurende een periode van 3 dagen voor de studie oestrogeenhoudende voedingsmiddelen te vermijden (gespecificeerd in de informatie voor vrijwilligers), omdat verwacht wordt dat binnen die tijd dieetgerelateerde oestrogenen zijn afgebroken in het lichaam. Geschikte maaltijdrecepten worden verstrekt aan de vrijwilligers. Tijdens de studie (in totaal 31 dagen) moet dagelijks een vragenlijst over het dieet worden ingevuld. Op 8 dagen tijdens de studie wordt aan de vrijwilligers gevraagd om ochtendurine te verzamelen, op deze dagen worden de vrijwilligers 's ochtends op het IRAS uitgenodigd. Op deze bijeenkomsten worden urine-verzamelpotjes en de melk uitgedeeld, en urinemonsters ingeleverd. De vrijwilligers krijgen een simpel ontbijt om mee te nemen. De vrijwilligers worden gevraagd hun lengte en lichaamsgewicht aan de onderzoekers door te geven.

Excretie van hormonen via de urine wordt in deze studie gebruikt om veranderingen in interne concentraties te onderzoeken. In de urine zullen ten minste 17 β -oestradiol en oestron gemeten worden als maat voor de systemische blootstelling. Om mogelijke effecten op de oestrogeen/androgeen balans te onderzoeken, wordt ook testosteron gemeten in de urine monsters. Voor de metingen van 17 β oestradiol, oestron en testosteron in urine wordt in eerste instantie gebruik gemaakt van LC-MS/MS techniek, welke voorhanden is bij de divisie Veterinaire Volksgezondheid van het IRAS. Hormoon extracten uit de urine monsters worden daarnaast ook getest in twee bio-assays voor de detectie van oestrogeniteit en androgeniteit. Deze methodes betreffen de ER-Calux en AR-Calux methodes met een genetisch gemodificeerde zoogdier cellijn. Daarnaast zullen in het onderzoek de analyses van metabolieten van oestrogenen in urine worden meegenomen.

De resultaten van dit onderzoek zullen vrij publiceerbaar zijn in de open wetenschappelijke literatuur. De meetresultaten zullen eveneens door het IRAS beschikbaar worden gesteld aan het RIVM voor eventuele farmacokinetische modellering. Hiervoor worden de vrijwilligers gevraagd hun lengte en lichaamsgewicht aan de onderzoekers door te geven.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Van de vrijwilligers wordt gevraagd of zij gedurende een week tijdens de maaltijd dagelijks drie maal een halve liter halfvolle melk willen drinken. De vrijwilligers wordt gevraagd om gedurende 3 dagen en tijdens de interventie oestrogeenhoudende voedingsmiddelen te vermijden. Tijdens de studie (in totaal 31 dagen) moet dagelijks een vragenlijst over het dieet worden ingevuld. Op 8 dagen tijdens de studie verzamelen de vrijwilligers ochtendurine, en worden de vrijwilligers 's ochtends op het IRAS uitgenodigd. Op deze bijeenkomsten worden urine-verzamelpotjes en de melk uitgedeeld, en urinemonsters ingeleverd. De vrijwilligers krijgen op deze bijeenkomsten een simpel ontbijt om mee te nemen. Aan de vrijwilligers zal een vergoeding van 150 € worden gegeven na de studie. De melk zal door het onderzoeksteam verstrekt worden aan de vrijwilligers. De vrijwilligers worden ook gevraagd hun lengte en lichaamsgewicht aan de onderzoekers door te geven.

Inschatting van belasting en risico

De inclusie- en exclusiecriteria zorgen voor een zeer laag risico voor gezondheidsproblemen door de consumptie van melk (voornamelijk allergische reacties). Voor en tijdens de interventie (in totaal 10 dagen) wordt aan de vrijwilligers gevraagd zich aan een laag-oestrogeen/zuivelvrij dieet te houden. De te vermijden voedingsmiddelen worden aangegeven in de informatie voor vrijwilligers en geschikte recepten worden ook verstrekt. De vrijwilligers vullen dagelijks gedurende de studie vragenlijsten in over hun dieet (31 dagen). In dit onderzoek wordt alleen urine monsters verzameld (niet-invasief).

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Utrecht

Yalelaan 2
3584CM Utrecht
Nederland

Wetenschappelijk

Universiteit Utrecht

Yalelaan 2
3584CM Utrecht
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)

Vrijwilligers (20) worden gerecruteerd op de Uithof (campus Universiteit Utrecht, woonachtig binnen 30 min reistijd). Er is gekozen voor gezonde jong-volwassen mannen om mogelijke confounding te voorkomen (zie exclusiecriteria). Een vrijwilliger wordt gezond beschouwd als hij geen gezondheidsproblemen, zoals aangegeven onder de exclusiecriteria, heeft. Alleen Nederlandse (Kaukasisch) mannen worden geselecteerd omdat zij waarschijnlijk reeds veelvuldig zuivelproducten hebben geconsumeerd, waardoor gezondheidsproblemen tijdens de studie door melkallergie of lactose intolerantie onwaarschijnlijk zijn. In mannen zijn estrogeen niveaus relatief laag, waardoor subtiele veranderingen hierin makkelijker te meten zijn in urine. Bovendien moeten de deelnemers de Nederlandse taal beheersen, om taalproblemen bij het invullen van de vragenlijsten te voorkomen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Vrijwilligers met zuivel allergie of lactose intolerantie zijn uitgesloten van deze studie. Vrijwilligers met een aandoening in lever metabolisme of hormonale aandoeningen zijn uitgesloten van deze studie om confounding van hormoon niveaus in urine door deze aandoeningen te vermijden. Vegetariërs zijn uitgesloten van deze studie vanwege een mogelijke hoge inname van phytoestrogenen. Rokers zijn uitgesloten vanwege inductie van cytochrome P450 enzymen. Deelname aan meerdere medisch-wetenschappelijke vrijwilligersstudies kan confounding in alle betrokken onderzoeken veroorzaken. Vrouwen zijn uitgesloten van deelname aan deze studie vanwege maandelijkse menstruatie-gerelateerde variatie in systemische estrogeen niveaus. Om ethisch redenen is het niet wenselijk om voor de selectie kinderen te nemen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 12-04-2010

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-04-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-05-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-11-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	NL29765.041.10