

Regulatie van het oxidatieve fenotype van de skeletspier onder invloed van hypoxie bij COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) en chronisch hartfalen.

Gepubliceerd: 06-10-2008 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Doel van dit onderzoek is het identificeren van directe markers van spierhypoxie en vethypoxie in COPD en chronisch hartfalen in relatie tot het veranderde oxidatieve fenotype in de spier en in relatie tot de mogelijke mediators HIF-1alpha en PPARs...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON33801

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Regulatie van het oxidatieve fenotype van de spier

Aandoening

- Falen van de hartfunctie
- Spieraandoeningen
- Luchtwegaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

chronic obstructive pulmonary disease (COPD), longemfyseem/chronische bronchitis; hartfalen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COPD, hypoxie, metabolisme, spier

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Expressie van HIF-1alpha, PGC-1 en PPARs, gemeten op eiwit- en mRNA-niveau.

Expressie van hypoxie markers zoals vascular endothelial growth factor (VEGF), carbonic anhydrase-9 (CA-9) en heme oxygenase-1 (HO-1). Activiteit van metabole enzymen zoals citrate synthase, beta-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase en phosphofructokinase. Bepaling van vezeltypes.

Secundaire uitkomstmaten

Uitkomsten gegenereerd uit onderzoeken van het vetweefsel worden beschouwd als secundaire uitkomsten. Het aantal vetcellen zal geteld worden en de oppervlakte van de vetcellen zal bepaald worden. Expressie van markers voor hypoxie in vetweefsel, zoals HIF-1alpha en GLUT-1, zullen bepaald worden, evenals expressie van inflammatoire mediators zoals TNF-alpha, IL-6, leptine en adiponectine. Secundaire uitkomstmaten zijn tevens skeletspierfunctie en inspanningscapaciteit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) en chronisch hartfalen zijn wereldwijd verantwoordelijk voor een hoge morbiditeit en mortaliteit en verwacht wordt dat dit de komende jaren zal toenemen. Deze chronische aandoeningen worden niet alleen gekarakteriseerd door symptomen die direct gerelateerd zijn aan de long- en cardiale problematiek, respectievelijk. Patiënten zijn in toenemende mate geïnvaleerd door een verminderde inspanningscapaciteit. Perifere skeletspierdysfunctie speelt hierbij een rol. Een beter begrip van de onderliggende oorzaken van deze dysfunctie kan bijdragen aan een betere behandeling van patiënten met COPD en chronisch hartfalen. Een verminderde oxidatieve capaciteit en een verandering in vezeltype (slow-to-fast) zijn kenmerken van de spierdysfunctie in zowel COPD als chronisch hartfalen. Hypoxie speelt hierbij mogelijk een grote rol aangezien hypoxemie en een verminderde perfusie kenmerken zijn van COPD en hartfalen. HIF-1alpha is een stimulator van het glycolytisch metabolisme dat wordt opgereguleerd bij hypoxie. PPARs en PGC-1 zijn positieve regulatoren van het oxidatieve fenotype. Wij denken dat spierhypoxie, chronisch of intermitterend (inspanningsgerelateerd), verantwoordelijk is voor het veranderde oxidatieve fenotype in COPD en chronisch hartfalen via de mediators HIF-1alpha en PPARs/PGC-1. Inzicht in deze mechanismen kan leiden tot nieuwe interventie strategieën om spierzwakte in COPD en chronisch hartfalen te behandelen. Een ander mogelijk mechanisme waardoor hypoxie de oxidatieve capaciteit in de spier zou kunnen beïnvloeden is via een cross-talk met vetweefsel. Vetweefsel is een actieve producent van inflammatoire mediators, zoals TNF- α , IL-6, leptine en adiponectine. Het is tevens beschreven dat hypoxie in vetweefsel, ofwel als een direct effect van hypoxie ofwel als effect van veranderingen in morfologie van het vetweefsel, resulteert in een verhoogde pro-inflammatoire status. Recente ongepubliceerde data van ons lab laten duidelijk zien dat TNF- α leidt tot een verlies van oxidatieve capaciteit in gekweekte spiercellen en in COPD bleek verhoogde TNF- α expressie in skeletspiercellen geassocieerd te zijn met een verminderde oxidatieve capaciteit van deze cellen. Omdat zowel COPD als chronisch hartfalen geassocieerd zijn met systemische inflammatie, is onze hypothese dat een verhoogde productie van pro-inflammatoire mediators uit vetweefsel door hypoxie kan leiden tot een verminderde oxidatieve capaciteit van skeletspiercellen in COPD en chronisch hartfalen.

Doel van het onderzoek

Doel van dit onderzoek is het identificeren van directe markers van spierhypoxie en vethypoxie in COPD en chronisch hartfalen in relatie tot het veranderde oxidatieve fenotype in de spier en in relatie tot de mogelijke mediators HIF-1alpha en PPARs/PGC-1. Deze bevindingen zullen bijdragen aan het ontrafelen van de rol van hypoxie in skeletspierdysfunctie en vetweefsel dysfunctie in patiënten met COPD en chronisch hartfalen.

Onderzoeksopzet

Deze klinische studie maakt deel uit van een groter project. Middels een in vitro model wordt de rol van HIF-1alpha en PPARs/PGC-1 in de verandering van het oxidatieve fenotype onder invloed van hypoxie, bestudeerd in C2C12 spiercellen. Om te bepalen of spierhypoxie daadwerkelijk optreedt in patiënten met COPD en chronisch hartfalen en om te bepalen of dit in verband staat met het verlies van oxidatief fenotype via de mediators HIF-1alpha en PPARs/PGC-1, zullen spierbiopsies van deze patiënten onderzocht worden, die worden afgenomen voor en na inspanning. Patiënten en proefpersonen die participeren aan dit onderzoek krijgen tevens een vetbiopsie. Het vetweefsel zal morfologisch onderzocht worden, en markers van hypoxie en inflammatie zullen bepaald worden. Daarnaast ondergaan de proefpersonen enkele andere onderzoeken (oa longfunctie onderzoek) ten behoeve van de standaard karakterisatie.

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen die deelnemen aan deze studie, zullen tweemaal naar het ziekenhuis moeten komen. Zij zullen longfunctie onderzoek ondergaan, meting van lengte, gewicht en vetvrije massa. Arterieel bloed zal worden afgenomen ten behoeve van het bepalen van de arteriële zuurstofspanning, veneus bloed zal worden afgenomen bij de COPD patiënten ten behoeve van de bepaling van 'brain natriuretic peptide' (BNP). Spierfunctie zal getest worden en er wordt voor en na een inspanningstest een spierbiopsie genomen. Een vragenlijst dient ingevuld te worden, en de proefpersonen dienen een week lang een accerelometer (bewegingsmeter) te dragen. Het spierbiopsie is geassocieerd met een klein risico op nabloeding, spierpijn en infectie. Ook het vetbiopsie is geassocieerd met een klein risico op nabloeding en infectie. Proefpersonen hebben geen persoonlijk voordeel door deel te nemen aan dit onderzoek, maar dit onderzoek zal in de toekomst bijdragen aan een verbeterde behandeling van grote groepen patiënten.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Postbus 616
6200 MD Maastricht
Nederland

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Postbus 616

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)

- COPD: diagnose COPD volgens GOLD criteria.
- hartfalen: diagnose hartfalen, ejectiefractie van minder dan 40%.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

COPD: maligniteit, hartfalen, distale arteriopathie, recente chirurgische ingreep, ernstige endocriene aandoening, ernstige lever- of nieraandoening, zuurstoftherapie, recent deelgenomen aan een revalidatieprogramma (afgelopen 6 maanden).

Hartfalen: niet-stabiele ziekte, niet-stabiele angina pectoris, behandelbare vorm van hartfalen of kleplijden, restrictieve of hypertrofische cardiomyopathie, hypoxemie, maligniteit, longaandoening, distale arteriopathie, recente chirurgische ingreep, ernstige endocriene aandoening, ernstige lever- of nieraandoening, recent deelgenomen aan een revalidatieprogramma (afgelopen 6 maanden).

Patienten met kunstkleppen, bekende linker ventrikel thrombus en mitraalstenose worden ook geexcludeerd.

Onderzoekopzet

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:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-03-2009
Aantal proefpersonen:	90
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2009
Soort:	Amendement

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	NL22183.068.08
Ander register	NTR1402 (Nederlands Trial Register)