

Skeletespier metabolisme gedurende rust, inspanning en herstel in patienten met VLCADD en gezonde controles

Gepubliceerd: 18-10-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Onderzoeken of het energiemetabolisme in de spier van VLCADD patienten afwijkt ten opzichte van die van gezonde controles.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Aangeboren metabolismestoornissen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON37550

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VLCADD spier metabolisme

Aandoening

- Aangeboren metabolismestoornissen
- Spieraandoeningen

Synoniemen aandoening

Beta-oxidatiestoornis; vetzuurverbrandingsstoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Roorda foundation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: metabolisme, MRS, spier, VLCADD

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- o Bloed parameters: glucose, lactaat, creatine kinase (CK)
- o Rust en FATMAX inspannings fosfocreatine (PCr)
- o Rust en FATMAX inorganisch fosfaat (Pi)
- o Rust en FATMAX pH
- o Rust en FATMAX fosfaat potentiaal (delta GP)
- o Rust en FATMAX hexose monophosphates (HMP)
- o Rust en FATMAX IMCL content
- o Slagvolume
- o Urine: myoglobine

Secundaire uitkomstmaten

- o Piek workload (Wpeak)
- o Rust en piek zuurstof consumptie (VO_{2peak}/kg (ml/min/kg))
- o Rust en piek minuut ventilatie (VE_{peak}) (L/min)
- o Rust en piek ademhaling uitwisselingsratio ($RER = VCO_2/VO_2$)
- o Rust en piek hartslag (HR; bpm)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

VLCADD is een zeldzame aandoening waarbij de mitochondriële beta-oxidatie van lang keten vetzuren verstoord is. Klinische symptomen zijn hypoglycaemie en

(cardio)myopathie, vaak geïnitieerd tijdens katabole situaties (zoals ziekte of vasten). De leeftijd waarop de ziekte manifest wordt, de klinische symptomen en de ernst verschillen sterk tussen patiënten. Een dieet is tot op heden de enige therapeutische optie. Dit dieet voorkomt hypoglycemische episoden, maar vermindert de myopathie niet.

Een van de meest prominente symptomen van patiënten met VLCADD is myopathie geïnduceerd door de afbraak van myocyten (rhabdomyolyse). Rhabdomyolyse bij deze patiënten wordt geïnduceerd door vasten, koorts, kou, medicatie en/of inspanning. De pathofysiologie achter deze episoden van rhabdomyolyse is onduidelijk. De symptomen zouden veroorzaakt kunnen worden door: 1) een energie tekort door het vetzuurverbrandingsdefect and/or 2) toxiciteit van de ophoping van langeketenvetzuur intermediären of 3) door meta-flammatie: inflammatie veroorzaakt door abnormale metabolieten.

Recent onderzoek heeft uitgewezen dat ³¹P fosfaat en ¹H proton magnetic resonance spectroscopy (³¹P/¹H MRS) niet invasief in-vivo spiermetabolisme kan meten gedurende rust, inspanning en herstel. In de voor gestelde studie zullen de ³¹P MRS and ¹H proton MRS metingen worden gecombineerd met een cardiopulmonaire inspanningstest (CPET) op een fiets ergometer.

Doel van het onderzoek

Onderzoeken of het energiemetabolisme in de spier van VLCADD patiënten afwijkt ten opzichte van die van gezonde controles.

Onderzoeksopzet

Case-control studie, gebruik makend van een nieuwe MRS techniek.

Inschatting van belasting en risico

In de kliniek vragen ouders van kinderen met VLCADD en volwassenen met VLCADD zich af hoe ver zij kunnen gaan tijdens sporten. Deze studie geeft inzicht in de fysieke mogelijkheden en onmogelijkheden van kinderen en volwassenen met VLCADD. Dit inzicht wordt gebruikt om patiënten advies te geven over hoe ver zij kunnen gaan met sporten. Daarnaast zien wij vaker episoden met rhabdomyolyse bij kinderen dan bij volwassenen. Kinderen reageren fysiologisch gezien anders op inspanning dan volwassenen. Daarom is het belangrijk ook bij kinderen het spiermetabolisme te bestuderen in rust, tijdens inspanning en herstel (groepsgebondenheid). Bovendien verschaft inzicht in het spiermetabolisme van de VLCADD patiënt inzicht in het ontstaan van de spierpijn. Deelname aan de eerste test duurt in totaal 45 minuten, inclusief een 8-12 min durende maximale inspanningstest. De tweede test duurt 270 min, inclusief een 45 min durende submaximale (~30% van max.) inspanningstest. Beide testen worden uitgevoerd op twee aparte test sessies op twee verschillende dagen. De last voor controles is zeer klein, aangezien er voor de maximale inspanningstest energie nodig is welke via de anaerobe weg wordt verkregen en

de submaximale test energie nodig is welke via de aerobe weg wordt verkregen. Beide systemen zijn bij controles niet aangedaan. Er wordt daarom geen spierpijn verwacht bij controles. Patienten met VLCADD hebben eveneens geen problemen in hun anaerobe verbranding, waardoor de last voor de maximale inspanningstest ook zeer klein is. De inspanningstest op submaximaal niveau kan bij patienten met VLCADD echter spierpijn induceren, omdat vetverbranding via het aerobe systeem verloopt. Hierdoor schatten wij de last voor deze patienten als minimaal in. Daarom monitoren wij de patienten met een rhabdomyolyse checklist na de submaximale inspanningstest en bellen wij ze een dag na de inspanningsduurtest op om te vragen hoe het met ze gaat. Daarnaast wordt bloed afgenomen bij patienten van 12-45 jaar met behulp van een infuus. De last hiervan is minimaal. Bij controle kinderen wordt geen bloed afgenomen, alleen bij volwassenen controles, om zo de last voor controle kinderen zo laag mogelijk te houden.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patienten met VLCADD

- diagnose moet zijn bevestigd door enzym assay en mutatie analyse
- tussen 12 en 45 jaar

Gezonde controles

- tussen 12 en 45 jaar
- vrij van beperkingen in het doen van een maximale inspanningstest

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten met VLCADD:

- die niet in staat zijn om een inspanningstest uit te voeren
- zwangerschap
- die op het moment van het onderzoek een exacerbatie doormaken van de spierpijn
- ernstige cardiomyopathie
- niet vertrouwd met de Nederlandse taal
- aanwezigheid van contra-indicaties voor 31P/1H MRS metingen (blijkend uit standaard vragenlijst zoals eerder gebruikt in METC 10-468)

Gezonde controles:

- die geen maximale inspanningstest kunnen uitvoeren (blijkend uit standaard vragenlijst zoals eerder gebruikt in METC 10-468)
- die niet bekend zijn met de Nederlandse taal
- waarbij contra-indicaties voor 31P/1H MRS metingen aanwezig zijn (blijkend uit standaard vragenlijst zoals eerder gebruikt in METC 10-468)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-11-2012
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2012
Soort:	Eerste indiening
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

CCMO

ID

NL38965.041.12