

Mitochondriële disfunctie in skelet spier van mens: het relateren van macroscopische in vivo observaties aan begrip van de mechanismen op moleculair niveau

Gepubliceerd: 16-11-2011 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het belangrijkste doel van de studie is het kwantificeren van mitochondriële dysfunctie in vivo en veranderingen van de mitochondria op moleculair niveau. Het wiskundig model zal worden gebruikt om de in vivo metingen en de analyse van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39110

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

systeembioologie van mitochondriële disfunctie

Aandoening

- Overige aandoening
- Diabetescomplicaties

Synoniemen aandoening

suikerziekte, veroudering

Aandoening

veroudering, mitochondriële myopathie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Maxima Medisch Centrum

Overige ondersteuning: CTMM (center for translational molecular medicine) project: predicct (Prediction and Early Diagnosis of Diabetes and Diabetes-related Cardiovascular Complications)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: energiemetabolisme, mitochondriële disfunctie, skeletspier, systeembiology

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Mitochondriële functie zal worden gemeten doormiddel van ³¹P magnetische resonantie spectroscopie (herstijltijd van PCr recovery na submaximale inspanning) in M. vastus lateralis. Verschillen in het moleculaire fenotype van de spiercellen zal worden verkregen door analyse van spierbiopt voor:

- State 3, 4, U respiratie
- Complex I, II, III, IV, ATPase, ANT, UCP3 hoeveelheid
- Mitochondrial DNA copy number
- Vezel type compositie, vascularisatie

Secundaire uitkomstmaten

- VO₂max en Qmax bepaald op een gecalibreerde fietsergometer
- relatie tussen zuurstofverbruik en geleverde vermogen (Watts) op een gecalibreerde fietsergometer

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mitochondriële dysfunctie in skeletspier is in verband gebracht met metabole ziektes zoals type 2 diabetes, maar ook het verouderingsproces. Wij willen onderzoeken wat op moleculair niveau dit verschil in mitochondriële functie veroorzaakt. Hierbij willen we verschillende groepen patienten en proefpersonen vergelijken, namelijk, mitochondriële myopathie, type 2 diabetes, ouderen met inactieve levensstijl, ouderen met actieve levensstijl en gezonde controle personen. Op dit moment is het mogelijk om mitochondrial functie in vivo te meten door middel van ³¹P MRS. Verschillen in de moleculaire samenstelling van de mitochondria kunnen worden bepaald door analyse van spierbiopten. Wat op dit moment nog niet duidelijk is, is wat de relatie is tussen de veranderingen in moleculaire samenstelling van de mitochondria en het functioneren van deze organellen zoals in vivo gemeten. Om meer inzicht te krijgen in deze relatie is op de Technische Universiteit Eindhoven een computermodel van skeletspiermetabolisme ontwikkeld. In dit onderzoek willen we dit model gaan gebruiken om de relatie tussen in vivo gemeten mitochondriële disfunctie aan de oorzaken op molulair niveau. Door het combineren van het wiskundig model en een uitgebreide nieuwe dataset verwachten wij dat we nieuw inzicht kunnen krijgen in de oorzaak van mitochondriële disfunctie in type 2 diabetes en veroudering.

Doel van het onderzoek

Het belangrijkste doel van de studie is het kwantificeren van mitochondriële dysfunctie in vivo en veranderingen van de mitochondria op moleculair niveau. Het wiskundig model zal worden gebruikt om de in vivo metingen en de analyse van de moleculaire samenstelling van de mitochondria aan elkaar te relateren. De simulaties van het model zullen de link vormen tussen de macroscopische in vivo meting an de resultaten van de analyse van het spierbiopt. Het tweede doel van dit onderzoek is om te testen of inname van 8.5mg/dag/kg lichaamsgewicht inorganisch nitraat als toevoeging aan een normaal dieet het zuurstof verbruik tijdens inspanning bij patienten met mitochondriële myopathie kan verlagen.

Onderzoeksopzet

case - control studie

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen zullen Máxima Medical Center, Erasmus Medical Center or Eindhoven University of Technology 3 of 4 keer bezoeken in een periode van 3 of 4 weken. Tijdens deze bezoeken zullen de proefpersonen een VO₂max test op een gecalibreerde fietsergometer ondergaan, tweemaal een inspanningstest in een MRI scanner, afname van een bloedsample in gevaste toestand, en afname van een spierbiopsy. Daarnaast zullen alle proefpersonen gevraagd worden een

vragenlijst in te vullen om hun dagelijkse activiteit te quantificeren.

De VO2max test en het afnemen van een bloedsample zijn routine handelingen in de kliniek en de risico's van deze metingen worden laag ingeschat. 31P MRS spectroscopy wordt minder frequent toegepast, maar de risico's op complicaties tijdens het gebruik van deze technologie zijn ook zeer laag. Het afnemen van een spierbiopsie van in sommige gevallen pijnlijk zijn. Infecties en bloedingen achteraf kunnen optreden, maar dit vindt slechts zelden plaats.

De mitochondriële myopathie patiënten en gezonde controles zullen 8 dagen inorganisch nitraat innemen als voedingssupplement en zullen de kliniek op 3 extra dagen bezoeken voor 2 extra inspanningstesten op de hometrainer (50%Wmax), een inspanningstest in de MRI scanner en de afname van een spierbiopsie. Het innemen van 8.5 mg/kg body wt/dag inorganisch nitraat is in een tiental andere studies ook al gedaan en is gelijk aan de hoeveelheid nitraat die een persoon binnenkrijgt bij een grote portie spinazie of rode bieten. Het risico op complicaties ten gevolge van de inname van de beoogde dosis inorganisch nitraat wordt dus zeer laag ingeschat.

Contactpersonen

Publiek

Technische Universiteit Eindhoven

Ds. Th. Fliednerstraat 1
Eindhoven 5600 PD
NL

Wetenschappelijk

Technische Universiteit Eindhoven

Ds. Th. Fliednerstraat 1
Eindhoven 5600 PD
NL

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)

Alle proefpersonen:

- ondertekend informed consent; Mitochondriële myopathie:
- patiënten gediagnosticeerd met mitochondriële myopathie
- leeftijd: 18+; Type 2 diabetes:
- patiënten gediagnosticeerd met type 2 diabetes voor minimaal 2 jaar
- leeftijd: 18+
- BMI 26 - 42 kg/m²
- sedentaire leefstijl bevestigd op basis van ingevulde vragenlijst over dagelijks inspanningsniveau
- geslacht: mannelijk; ouderen met sedentaire leefstijl:
- leeftijd: 50 - 75 jaar
- sedentaire leefstijl bevestigd op basis van ingevulde vragenlijst over dagelijks inspanningsniveau
- geslacht: mannelijk; ouderen met actieve leefstijl:
- leeftijd: 50 - 75 jaar
- actieve leefstijl bevestigd op basis van ingevulde vragenlijst over dagelijks inspanningsniveau
- geslacht: mannelijk; controle personen:
- leeftijd: 20 - 30 jaar
- gemiddeld actieve leefstijl bevestigd op basis van ingevulde vragenlijst over dagelijks inspanningsniveau
- geslacht: mannelijk

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Alle proefpersonen:

- pacemaker / geïmplanteerde cardioverter defibrillator (ICD)
- metalen prothesen
- geïmplanteerde apparaten
- vasculaire clips
- beroep (huidig of in het verleden) als lasser of metaalbewerker (risico op metaalsplinters in het oog)
- claustrofobie

- gebruik van bloedverdunners
- gebruik van inorganisch nitraat
- cardio-vasculaire ziekten (decompensatio cordis, agina pectoris, myocardial infarct of andere positieve tekenen van zuurstoftekort in de hartspeer op het ECG tijdens de inspanningstest op de fietsergometer)
- cerebro-vascular disease (CVA)
- neurologische aandoeningen
- vasculaire aandoeningen

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:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-03-2012
Aantal proefpersonen:	52
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2012
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 26686

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL36927.015.11
OMON	NL-OMON26686