

op zoek naar niet-invasieve op magnetische resonantie gebaseerde marker voor de CrAT-eiwitactiviteit en beschikbaarheid van carnitine in skeletspieren

Gepubliceerd: 10-10-2018 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Hoofddoelstelling: Het onderzoeken van de correlatie tussen skeletspier phosphocreatine (PCr) aan-kinetiek bij het begin van inspanning en het aantal of de activiteit van het CrAT-eiwit bij gezonde jonge mannen gekenmerkt door een breed scala aan...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48547

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Markers voor CrAT-eiwitactiviteit en carnitine beschikbaarheid

Aandoening

- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

Phosphocreatine kinetiek en inspanningsmetabolisme

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acetylcarnitine, Carnitine, Inspanningsmetabolisme, Skeletspier

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Phosphocreatine aan-kinetiek in de skeletspier (pmol / kg weefsel) voor de inspanning gemeten door middel van MRS techniek

- Eiwitgehalte en activiteit van carnitine acetyltransferase (CrAT) bepaald in spierbiopten

Secundaire uitkomstmaten

- Acetylcarnitine waarden in de skeletspier tijdens en na inspanning gemeten met behulp van MRS-techniek (mmol/kg wet weight)

- Spierweefseloxygenatie gemeten door middel van Blood Oxygen level-dependent (BOLD) MRI techniek

- Ex vivo mitochondriële functie in de skeletspier uitgedrukt als O₂-consumptie in pmol/mg/min, bepaald aan de hand van spierbiopt monsters

-Totale carnitine beschikbaarheid en eiwitgehalte, expressie/activiteit van regulerende enzymen die betrokken zijn bij de skeletspier acetylcarnitine

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Eerdere studies hebben aangetoond dat de mitochondriale functie essentieel is bij de overgangen van rust naar steady-state oefeningen, en een korte activeringsvertraging vertoont om ATP te leveren voor spiercontractie. Een vertraagde mitochondriële activeringssnelheid bij het begin van de oefening is geassocieerd met spiermetabolische instabiliteit, slechte inspanningstolerantie en vroege spierversmoeidheid. Een tekort aan een acetylgroep, aangeduid als metabole inertie, wordt voorgesteld als waarschijnlijk onderliggend mechanisme. Hierbij wordt acetylcarnitine aangewezen als sleutelfactor, omdat de afbraak van acetylcarnitine (gereguleerd door de werking van het CrAT-eiwit) acetyl-CoA-groepen kan leveren aan de tricarbonzuurcyclus (TCA-cyclus) onder omstandigheden van grote vraag; bijvoorbeeld bij het begin van een sportoefening (acetylcarnitine aan-kinetiek).

Verhogingen van acetylcarnitine gehalte in rusttoestand in aanvang voor fysieke inspanning moduleert de mitochondriële activatie snelheid en CrAT activiteit kan mogelijk de duur van de metabole inertie bepalen. Tot op heden is de enige mogelijkheid om informatie over de CrAT-activiteit te verkrijgen om een spierbiopsie en ex vivo enzym activiteit analyses uit te voeren. Door middel van dynamische MRS-scans kan het mogelijk zijn informatie af te leiden die de CrAT-activiteit weerspiegelt, waardoor het nemen van biopsies niet nodig is. Er wordt verwacht dat CrAT-eiwitactiviteit mitochondriële activatie tijdens fysieke inspanning moduleert. Aangezien phosphocreatine (PCr) kinetiek aan het begin van fysieke inspanning mogelijk mitochondriële activatie reflecteert, wordt evenzo verwacht dat de activiteit van het CrAT-eiwit correleert met PCr aan-kinetiek bij het begin van fysieke inspanning.

Hiernaast, een andere interessante metabole parameter die mogelijk mitochondriële activatie kan beïnvloeden is spierweefseloxygenatie en intrinsieke mitochondriële functie. Deze parameters zullen dan ook geëvalueerd worden in het huidige voorstel. Wij veronderstellen dat spierweefseloxygenatie correleert met mitochondriële activatie. Tenslotte zal er getest worden of de CrAT-eiwitactiviteit en carnitine beschikbaarheid in skeletspieren de maximale acetylcarnitine formatie bij inspanning bepalen.

Doel van het onderzoek

Hoofddoelstelling:

Het onderzoeken van de correlatie tussen skeletspier phosphocreatine (PCr)

aan-kinetiek bij het begin van inspanning en het aantal of de activiteit van het CrAT-eiwit bij gezonde jonge mannen gekenmerkt door een breed scala aan maximale aërobe capaciteit.

Secundaire doelstellingen:

Het onderzoeken van de correlatie tussen CrAT-eiwit en spierweefseloxygenatie in gezonde jonge mannen met een breed scala aan maximale aërobe capaciteit.

Het onderzoeken of de phosphocreatine (PCr) aan-kinetiek bij het begin van inspanning en CrAT-eiwit geassocieerd is met ex vivo skeletspier mitochondriële functie in gezonde jonge mannen met een breed scala aan maximale aërobe capaciteit.

Het onderzoeken of de maximale acetylcarnitine formatie na inspanning correleert met de CrAT-eiwit activiteit/gehalte en carnitine beschikbaarheid verkregen middels spierbiopten.

Onderzoeksopzet

In deze cross-sectionele studie zullen 13 proefpersonen de universiteit op 3 verschillende dagen bezoeken; voor de screening en voor de inspanning testdagen.

Screening wordt uitgevoerd om te kijken of de participant in aanmerking komt om deel te nemen:

- Geïnformeerde toestemming dient ondertekend te worden
- Invullen van een vragenlijst over de medische geschiedenis
- Invullen van een MRI contra-indicaties formulier
- Metabole bloedwaardes tijdens nuchtere toestand om metabole gezondheid te bepalen
- Meting van maximale aerobe capaciteit
- Meting van maximale extensie van één been
- Electrocardiogram meting tijdens rust

MRS + Inspanning testdag 1:

- Lichaamssamenstelling door middel van de Bod pod techniek
- Spierweefseloxygenatie bepaling tijdens rust en na inspanning

Inspanning testdag 2:

- Acetylcarnitine waarden tijdens rust en na inspanning
- Gestandaardiseerde fietstest van 30 minuten totaal; 10 minuten op 30% Wmax, 10 minuten op 50% Wmax en 10 minuten op 70% Wmax
- PCr-kinetiek tijdens en na inspanning
- Maximale acetylcarnitine formatie tijdens inspanning
- Een spierbiopsie voor de inspanning
- Indirecte calorimetrie gedurende de fietstest
- 4 bloedafnames tijdens inspanning en 4 bloedafnames tijdens de herstelperiode

na de inspanning (8 bloedafnames in totaal; ~10 mL per afname)

Inschatting van belasting en risico

De resultaten van dit onderzoek zullen een nieuwe benadering bieden voor het meten van de CrAT-eiwitactiviteit en de beschikbaarheid van carnitine door middel van een niet-invasieve methode op basis van magnetische resonantie bij de mens. Het meten van de kinetiek van phosphocreatine (PCr) tijdens inspanning kan mogelijk informatie bieden over mitochondriële activatie, een proces waarbij CrAT-eiwitactiviteit mogelijk een cruciale rol speelt voor de bepaling van inspanningstolerantie en vroege spierversmoeidheid tijdens inspanning in mensen.

Het risico dat aan dit onderzoek verbonden is, is beperkt. Bijwerkingen zullen nauwelijks voorkomen.

De inspanningstestdagen omvatten niet-invasieve en invasieve metingen. De gebruikte technieken zijn veilig, maar de spierbipten kunnen wat ongemak veroorzaken en mogelijk resulteren in een lokale blauwe plek of hematoom. Ook kan een bloedafname een lokaal hematoom veroorzaken. Het risico op infectie en of langdurige bloeding is zeer laag vanwege de modernste techniek en steriliteit maatregelen. Magnetic Resonance Imaging kan resulteren in onverwachte medische bevindingen.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 60
Maastricht 6229 ER
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 60
Maastricht 6229 ER
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)

- Mannen
- Gezond (geen cardiovasculaire aandoeningen)
- Leeftijd tussen 18-40 jaar
- BMI tussen 18-28 kg/m²
- Geen gebruik van medicatie dat de doelstellingen en uitkomsten van dit onderzoek beïnvloedt.
- Stabiel niveau van dagelijkse lichamelijke activiteit of training voor ten minste 6 maanden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Reguliere rokers, drugsgebruik
- Onstabiel lichaamsgewicht (gewichtsverlies of toename van >3kg in de afgelopen zes maanden)
- Contra-indicaties voor de MRI/MRS scan
- Vegetarisch eetgedrag
- Deelname in andere onderzoeken
- Vrouwen

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 21-03-2019

Aantal proefpersonen: 13

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-10-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	NL63005.068.18