

De effecten van statines op de mitochondria in de skeletspieren

Gepubliceerd: 12-06-2015 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

primair doel: Het detecteren van verschillen in de mitochondriale energie genererende capaciteit van de spier in statinegebruikers met spierklachten in vergelijking met statinegebruikers zonder spierklachten en controles die geen statines gebruiken...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42199

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Statines en mitochondria

Aandoening

- Overige aandoening
- Spieraandoeningen

Synoniemen aandoening

de effecten van statines op het aerobe energie metabolisme, de effecten van statines op spier mitochondriale functie

Aandoening

skeletspier mitochondriale functie, algemene spierfunctie en fitheid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Integrative fysiologie

Overige ondersteuning: NWO ZONMW veni

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: mitochondria energie metabolism, skelet spier, statines

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten van dit onderzoek zijn:

1. de oxidatieve en energie-genererende werking van de mitochondria
2. spierfunctie (spierkracht, contractie efficiëntie, spierversmoedigheid)
3. cardiorespiratoire fitheid

Deze metingen zullen vergeleken worden tussen de drie groepen.

Secundaire uitkomstmaten

1. Mitochondriaal aantal (in spierbiopt),
2. Bloed paramters:Lipiden profiel (Totaal cholesterol, HDL-, LDL-cholesterol, triglycerides), lever enzymes (ASAT, ALAT, gamma-GT), creatine kinase, pyruvaat en lactaat.
3. Statine concentratie in spier en bloed
4. Vragenlijsten over spierpijnen (Short-form McGill pain questionnaire and Short-form Brief Pain Inventory)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Statines zijn effectieve geneesmiddelen in de strijd tegen hartaanvallen en dringen het aantal sterftes door cardiovasculaire aandoeningen terug. Maar statines worden ook geassocieerd met milde bijwerkingen in de spieren zoals vermoeidheid, krampen, myalgie en zwakte. Het optreden van bijwerkingen in de spier leidt tot een vermindering in kwaliteit van leven en heeft vaak tot gevolg dat patiënten hun statines stopzetten. Omdat cholesterol verlagende medicatie bedoeld is voor lange-termijn gebruik, leidt stopzetting van deze medicatie tot een toename in cardiovasculair risico en mortaliteitsrisico.

De oorzaak van deze spier-specifieke bijwerkingen blijft tot op vandaag onopgehelderd, maar wetenschappelijke literatuur geeft aan dat statines mogelijk interfereren met het mitochondriaal energie genererend systeem. Prof Frans Russel heeft recentelijk aangetoond in spierbiopten van statinegebruikers met spierklachten dat statines kunnen stapelen in de spier en leiden tot een vermindering van de activiteit van complex III van de mitochondriale ademhalingsketen. Deze nieuwe bevindingen ondersteunen de hypothese dat statines de werking van de mitochondria verstoren. Maar vergelijking met data verkregen uit spierbiopten van statinegebruikers zonder spierklachten en personen zonder statine medicatie ontbreekt. Daarom is het primaire doel van deze studie om te onderzoeken of we verschillen kunnen detecteren in de mitochondriale energie genererende capaciteit van de spier in statinegebruikers met spierklachten in vergelijking met statinegebruikers zonder spierklachten en controles die geen statines gebruiken of spierklachten hebben.

De bijwerkingen van statines op spierniveau zijn ook geassocieerd met een afname in aerobe capaciteit. Aangezien aerobe fitness een sterke voorspeller is van mortaliteit is het belangrijk of er een relatie bestaat tussen de statine gerelateerde spierklachten en spierfunctie. Daarom is het secundaire doel van de studie om te onderzoeken of we een verschil in spierfunctie en fitheid kunnen detecteren in statinegebruikers met spierklachten in vergelijking met statinegebruikers zonder spierklachten en controles en valt dit te relateren aan de mitochondriaal energie genererende capaciteit van de spieren.

Het is belangrijk om gebruik-makend van een translationale, fysiologische aanpak te onderzoeken hoe statines nu precies inwerken op spiercel- en mitochondriaal niveau, en hoe dit samenhangt met veranderingen in spierfunctie en cardiovasculaire fitheid op lichaamsniveau. Dit onderzoek zal bijdragen aan de kennis hoe statines spierfunctie beïnvloeden.

Doel van het onderzoek

primair doel:

Het detecteren van verschillen in de mitochondriale energie genererende capaciteit van de spier in statinegebruikers met spierklachten in vergelijking met statinegebruikers zonder spierklachten en controles die geen statines gebruiken of spierklachten hebben.

secundaire doel:

kunnen we een verschil in spierfunctie en fitheid detecteren in statinegebruikers met spierklachten in vergelijking met statinegebruikers zonder spierklachten en controles en valt dit te relateren aan de mitochondriaal energie genererende capaciteit van de spieren.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek betreft een enkelblinde interventie met placebo voor een periode van 12 weken waarin symptomatische en asymptomatische statinegebruikers in een parallel design zullen worden vergeleken wat betreft hun mitochondriaal energie metabolisme, spierfunctie en fitheid. Zowel asymptomatisch als symptomatische statinegebruikers zullen baseline metingen ondergaan op hun huidige statine medicatie. Vervolgens zullen beide groepen statinegebruikers van hun statinemedicatie gehaald worden een enkelblinde placebo interventie ondergaan van 12 weken waarna dezelfde metingen als op baseline worden herhaald.

Inschatting van belasting en risico

De patiënten die deelnemen aan dit onderzoek wordt geen ontzegging gedaan wat betreft standaard medische behandeling, want de statine medicatie wordt niet stopgezet, en het aantal metingen is beperkt tot het minimum.

De afname van een spierbiopt is niet geassocieerd met een belangrijk gezondheidsrisico. Mogelijke complicaties zijn een infectie, bloeding of de vorming van een hematoom (<2%), en deze complicaties verdwijnen binnen 2 weken. The biopt procedure zorgt niet voor ongemak of een functionele beperking. De contra-indicaties voor een spierbiopt zullen zorgvuldig nagekeken worden door een ervaren arts tijdens de medische screening. Na afname van het spierbiopt worden proefpersonen geadviseerd om geen inspanning te verrichten gedurende de eerste 12 uur na afname en niet in bad te gaan gedurende de eerste 48 uur na afname. Deze adviezen zullen de proefpersonen ook als geschreven instructie meekrijgen.

Bij het afnemen van een veneus bloed sample kan lokaal een hematoom optreden (<5%). Dit hematoom verdwijnt binnen 2 weken en zorgt niet voor blijvende schade.

Samenvattend, zijn de risico's en de belasting van de verschillende metingen in

deze studie beperkt.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Philips van Leydenlaan 15
Nijmegen 6525EX
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Philips van Leydenlaan 15
Nijmegen 6525EX
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)

- o Leeftijd: 18-70 jaar oud
- o Huidige statine gebruiker: (groep 1-2) gedurende minimaal 3 maanden
- o Mentaal in staat / gerechtigd om informed consent te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- o familiale hypercholesterolemie
- o patiënten die een cardiovasculair event gehad hebben binnen 1 jaar van studie participatie
- o verstoorde lever functie (ALAT, ASAT, gamma-GT > 3x ULN)
- o bekende erfelijke spierziekte; creatine kinase > 5x ULN
- o bekende mitochondriale aandoening
- o het gebruik van medicatie die het metabolisme van de spieren kan beïnvloeden (fibraten, beta blokkers, laxeermiddelen, diuretica, bronchodilatoren)
- o verstoorde nierfunctie: creatinine <50 of >100 umol/l
- o diabetes mellitus
- o deelname aan een sportprogramma voor meer dan 2 uur per week
- o contraïndicaties voor inspanningstest (as aangeven in het protocol en de SOP) of spierbiopsie (SOP)

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-11-2015
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	12-06-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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
EudraCT	EUCTR2015-000462-62-NL
CCMO	NL52337.091.15

Resultaten

Einddatum onderzoek:	25-03-2016
Totaal aantal deelnemers:	30