

Het effect van GLP-1 receptor activatie op centrale belonings- en verzadigingscircuits in reactie op voedsel stimuli bij obesitas en diabetes.

Gepubliceerd: 15-03-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Doel van het onderzoek is om de hypothese te testen dat GLP-1 receptor activatie van CNS belonings- en verzadigingscircuits ontstaat, in de context van voedsel(gerelateerde) stimuli, en dat dit effect veranderd is bij individuen met obesitas en T2DM...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36430

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Braini-Ex

Aandoening

- Overige aandoening
- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen

Synoniemen aandoening

diabetes mellitus type 2, ouderdomssuiker

Aandoening

obesitas

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Eli Lilly, universiteit en industrie (Eli Lilly)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: beloning, exenatide, GLP-1, verzadiging

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verschillen in neuronale activiteit in CNS belonings- en verzadigingscircuits (inclusief striatum, amygdala, orbitofrontale cortex, insula, hypothalamus), zoals gerepresenteerd door BOLD fMRI signaal verandering ten opzichte van de baseline (%) in reactie op voedsel(-gerelateerde) stimuli, tussen obese T2DM patienten, normoglycemische obese individuen en normoglycemische gezonde slanke controles.

Secundaire uitkomstmaten

-Verschillen in neuronale activiteit in CNS belonings- en verzadigingscircuits (inclusief striatum, amygdala, orbitofrontale cortex, insula, hypothalamus), zoals gerepresenteerd door BOLD fMRI signaal verandering ten opzichte van de baseline (%) in reactie op voedsel(-erelateerde) stimuli, tussen de infusie van exenatide en de infusie van exenatide in combinatie met een GLP-1 receptor antagonist.

-Voedingsgedrag, gemeten door quantitative (kcal) en kwalitatieve (energie dichtheid en voedingssamenstelling; koolhydraat/vet/eiwit) veranderingen in

voedsel keuze gedurende een keuze-buffet lunch, zal worden vergeleken tussen de verschillende groepen en condities.

-Zelf-gerapporteerde honger, verzadiging en verwacht voedsel consumptie, zal worden gescoord door middel van een 100 mm visueel analoge schaal, voor en na de maaltijd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vergelijkbaar met de rol van belonings- en verzadigingscircuits in het centrale zenuwstelsel (CNS) bij drugsverslaving, bestaat de hypothese dat excessief eten door veranderingen in centrale belonings- en verzadigingsreacties op het consumeren van voedsel cruciaal is bij het ontwikkelen van overgewicht en type 2 diabetes (T2DM). Voedselinname activeert de secretie van verschillende darmhormonen, onder andere het incretine hormoon glucagon-like peptide 1 (GLP-1). GLP-1 receptor agonisten, zoals exenatide, worden inmiddels succesvol gebruikt bij de behandeling van patiënten met T2DM. Exenatide verbetert de glucoseregulatie en is geassocieerd met een toegenomen verzadigingsgevoel, verminderde voedselintake en gewichtsverlies. We veronderstellen dat GLP-1 en zo ook exenatide invloed heeft op centrale belonings- en verzadigingscircuits en dat exenatide op deze manier bijdraagt aan het geobserveerde gewichtsverlies. Het is eerder geobserveerd dat er verschillen tussen slanke en obese/diabetische individuen bestaan in de activiteit van CNS circuits betrokken bij verzadiging en beloning na voedselinname; het is onbekend of verschillen in GLP-1 receptor activatie een rol spelen hierbij. Verschillen in GLP-1 receptor activatie zouden kunnen ontstaan als gevolg van een verminderde gevoeligheid voor GLP-1 (receptor agonist) en/of door verminderde GLP-1 spiegels bij personen met obesitas en type 2 diabetes.

Doel van het onderzoek

Doel van het onderzoek is om de hypothese te testen dat GLP-1 receptor activatie van CNS belonings- en verzadigingscircuits ontstaat, in de context van voedsel(gerelateerde) stimuli, en dat dit effect veranderd is bij individuen met obesitas en T2DM.

Tevens zal onderzocht worden of de exenatide-geïnduceerde effecten op de neuronale activiteit van CNS belonings- en verzadigingscircuits veroorzaakt worden door de GLP-1 receptor agonist per se (onafhankelijk van andere postprandiale metabole en hormonale veranderingen).

Ten derde zal worden gekeken of de exenatide-geïnduceerde effecten op de neuronale activiteit van CNS belonings- en verzadigingscircuits receptor gemedieerd zijn.

Ten vierde zal onderzocht worden hoe de GLP-1 receptor agonist gerelateerde CNS veranderingen gecorreleerd zijn met quantitative en kwalitatieve aspecten van voedselintake, inclusief zelf-gerapporteerd honger gevoel, verzadiging, verwachte voedselinname en stemming, gedurende een keuze-buffet bij deze obese T2DM patienten, normoglycemische obese individuen en normoglycemische slanke deelnemers.

Onderzoekopzet

Dit is een gerandomiseerde, enkel blinde, cross-over mechanistische studie bij mensen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers zullen worden onderzocht en vergeleken met betrekking tot voedsel(-gerelateerde) neuronale activiteit in centrale belonings- en verzadigingscircuits met behulp van blood oxygen level-dependent (BOLD) fMRI op 3 verschillende testdagen. Neuronale activiteit zal worden uitgedrukt als signaalverandering ten opzichte van de baseline (%) in reactie op voedsel(-gerelateerde) stimuli. BOLD fMRI zal worden verricht gedurende intraveneuze infusie van a) de GLP-1 receptor agonist exenatide b) de GLP-1 receptor agonist exenatide in combinatie met een GLP-1 receptor antagonist (exendin 9-39) of c) zoutoplossing. Deze 3 infusies zullen worden verricht in gerandomiseerde volgorde, op 3 verschillende dagen. Om de exacte rol van de GLP-1 receptor agonist te onderzoeken, onafhankelijk van andere postprandiale metabole en hormonale invloeden op het CNS, zullen de fMRI metingen worden verricht tijdens een somatostatine geïnduceerde pancreas clamp. Somatostatine onderdrukt de afgifte van pancreashormonen; insuline, glucagon en groeihormoon zullen exogeen worden toegediend op levels die vergelijkbaar zijn met de postprandiale staat. Om te onderzoeken of de exenatide-geïnduceerde effecten op de CNS circuits receptor gemedieerd zijn, zullen we BOLD fMRI signaal verandering meten tijdens infusie van exenatide en een GLP-1 receptor antagonist (exendin 9-39). Ten slotte om de veranderingen in hersenactiviteit te correleren met erop volgend eetgedrag, zullen we quantitative en kwalitatieve voedsel intake meten inclusief zelf-gerapporteerde honger, verzadiging, verwachte voedsel consumptie en stemming, gedurende een keuzebuffet direct na de fMRI.

Inschatting van belasting en risico

We beseffen dat deze studie een belasting voor patiënten is. In totaal zullen zij 4 maal naar het onderzoekscentrum komen, waarbij de gemiddelde duur van een bezoek 3 uur is. In totaal zal 477.5 bloed worden afgenomen tijdens de gehele studie (verdeeld over 3 maanden). Diverse voorzorgsmaatregelen worden getroffen om de belasting van de deelnemers zo veel mogelijk te beperken. Alle onderzoeken zullen worden uitgevoerd door dezelfde onderzoeker. De risico's van het onderzoek zijn de risico's veroorzaakt door venapunctie of het inbrengen van intraveneuze cannules.

Exenatide is een middel met een mild bijwerkingenprofiel. Bij een exenatide infusie zijn als bijwerkingen misselijkheid en braken beschreven bij hoge doseringen, echter in deze studie blijven de infusiesnelheden onder deze grens.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
1007MB
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
1007MB
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)

Voor alle 3 de studie groepen:

1. leeftijd 18-70 jaar
2. mannen en postmenopauzale vrouwen
3. rechtshandige personen; Gezonde slanke controles:
 1. body-mass index (BMI) < 25 kg/m²
 2. stabiel lichaamsgewicht (< 5% verandering in de afgelopen 3 maanden)
 3. normale nuchtere bloedsuiker en 2-h na orale glucose belasting, gedurende een 75 gram orale glucose tolerantie test (OGTT);Voor de normoglycemische obese individuen:
 1. body-mass index (BMI) > 30 kg/m²
 2. stabiel lichaamsgewicht (< 5% verandering in de afgelopen 3 maanden)
 3. normale nuchtere bloedsuiker en 2-h na orale glucose belasting, gedurende een 75 gram orale glucose tolerantie test (OGTT);Voor de obese type 2 diabetes:
 1. gediagnosticeerd met type 2 diabetes > 3 maanden voor de screening
 2. body-mass index (BMI) > 30 kg/m²
 3. Hb A1c 6.5-8.5% (48-69 mmol/mol)
 4. behandeling met metformine op een stabiele dosis gedurende minimaal 3 maanden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor de obese T2DM patienten: geen bloedglucose verlagende middelen, behalve metformine, in de 3 maanden voorafgaand aan de screening.

Voor de normoglycemische slanke en de obese individuen: geen gebruik van bloedglucose verlagende middelen in het verleden.; Exclusiecriteria (voor alle groepen):

1. hartfalen (NYHA II-IV)
2. chronisch nierfalen (glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73m²) of ernstig leverfalen
3. voorgeschiedenis van gastro-intestinale stoornissen zoals gastro-parese, pancreatitis en cholelithiasis
4. neurologische ziekten
5. maligniteit
6. zwangerschap of borstvoeding
7. elektronische en metalen implantaten
8. middelenmisbruik
9. verslaving
10. contra-indicatie voor MRI, zoals claustrofobie of pacemaker
11. psychiatrische ziekte, zoals eetstoornis of depressie
12. overgevoeligheid voor 1 van de gebruikte medicijnen of bestanddelen
13. chronisch gebruik van glucocorticoiden of centraal werkende medicatie in de 2 weken voorafgaand aan de screening

14. gebruik van cytostatica of immuunmodulerende stoffen
15. deelname aan andere studies
16. medicatiegebruik, in de 30 dagen voorafgaand aan deelname aan de studie, van een middel dat nog niet is geregistreerd
17. personeel dat direct betrokken is bij de studie, of directe familie
18. eerdere deelname aan deze studie of een andere studie met GLP-1 receptor agonisten of dipeptidyl peptidase (DPP)-4 in de voorafgaande 6 maanden
19. individuen die, volgens de opinie van de onderzoeker, ongeschikt zijn voor deelname
20. individuen die werkzaam zijn bij Eli Lilly of directe familie van hen
21. slecht begrip van de Nederlandse taal of enige (mentale) stoornis waardoor volledig begrip van het onderzoek, instructie en daardoor participatie niet mogelijk is.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-07-2011
Aantal proefpersonen:	48
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Byetta
Generieke naam:	exenatide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	Exendin 9-39
Generieke naam:	Exendin 9-39
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Genotropin
Generieke naam:	groeihormoon
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	glucagen
Generieke naam:	glucagon
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	somatostatine
Generieke naam:	somatostatine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2010-023635-42-NL
CCMO	NL34552.029.11