

# Centrale effecten van endogeen GLP-1 en het GLP-1 analoog liraglutide op de in hersenen gelegen verzadigings- en beloningssystemen en eetgedrag in diabetes.

Gepubliceerd: 05-07-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Het doel van het onderzoek is om inzicht te krijgen in de rol van endogeen GLP-1 op voedselstimuli gerelateerde responsen in het CZS in de verzadigings- en beloningssystemen en welke veranderingen er zijn tussen slanke gezonde en individuen met...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening    |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON39550

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

LIBRA studie

### Aandoening

- Overige aandoening
- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

### Synoniemen aandoening

diabetes mellitus type 2, ouderdomssuikere ziekte

### Aandoening

obesitas

## **Betreft onderzoek met**

Mensen

## **Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Vrije Universiteit Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** bedrijven;farmacie

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** Diabetes, GLP-1, Hersenen, Verzadiging

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

- De effecten van endogeen GLP-1 op hersenactiviteit in het CZS belonings en verzadigingssystemen (incl. striatum, amygdala, orbitofrontale -cortex, insula, hypothalamus), gemeten met BOLD fMRI, gerepresenteerd door de signaal verandering tov de beginwaarden (%), als gevolg van voedselgerelateerde stimuli.
- Dit vergelijken tussen de verschillende groepen van individuen met obesitas en T2DM en normoglykemische slanke individuen.
- De effecten van de verhoogde GLP-1 spiegels na bariatrische chirurgie op hersenactiviteit in het CZS belonings en verzadigingssystemen.
- De effecten van GLP-1 analoog behandeling in T2DM patiënten in dezelfde CZS systemen hierboven beschreven, dit vergeleken met behandeling met insuline glargine

### **Secundaire uitkomstmaten**

- Eetgedrag, gemeten met kwantitatief (kcal) en kwalitatief (voedselcompositie: koolhydraten/vet/eiwitten), veranderingen in voedselkeuze gedurende behandeling met GLP-1 analoog, liraglutide
- Zelf gerapporteerd honger gevoel, verzadiging en voor toekomstig

voedselconsumptie (gemeten met een 100mm visuele analoge schaal) voor en na de maaltijd en het effect hierop van endogeen GLP-1 en behandeling met liraglutide.

- effecten van endogeen GLP-1 op cardiovasculaire autonomie functie in

patiënten met obesitas (vóór en na bariatrische chirurgie)

- effecten van endogeen GLP-1 op basaal metabolisme in patiënten met obesitas

(vóór en na bariatrische chirurgie)

- de effecten van GLP-1 analoog behandeling op cardiovasculaire autonomie

functies in patiënten met T2DM en obesitas.

- de effecten van GLP-1 analoog behandeling op basaal metabolisme in patiënten

met T2DM en obesitas.

- de effecten van GLP-1 analoog behandeling op microvasculaire functie in

patiënten met T2DM en obesitas.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Bij individuen met middelenverslaving worden veranderingen in het centraal zenuw stelsel (CZS) in de belonings- en verzadigings responsen. De hypothese is gevormd dat bij individuen met voedselgerelateerde obesitas, één van de belangrijkste factoren van de wereldwijde type2 diabetes pandemie, vergelijkbare veranderingen in het CZS in de belonings- en verzadigingssystemen op reactie van voedsel inname aanwezig zijn. De mechanismen die aan deze veranderde CZS responsen ten grondslag liggen, zij echter niet volledig verklaard.

Behandeling met een glucagon like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist (GLP-1RA), zoals het GLP-1 analoog liraglutide, versterkt de voedselgerelateerde insuline secretie, maar verminderd tevens de voedsel inname en het lichaamsgewicht in individuen met zowel obesitas als T2DM. Dit laatste is voornamelijk toegekend aan het feit dat GLP-1 de maagontlediging vertraagt, maar er zijn ook aanwijzingen dat GLP-1 een fysiologische rol in de regulatie in het CZS van verzadigings- en beloningssystemen.

Wij hebben de hypothese gevormd dat de activatie van GLP-1 receptoren deze

verzadigings- en beloningssystemen beïnvloedt, in de context van voedselstimuli, welke de eetlust reguleren, en dat deze processen mogelijk anders zijn in patiënten met obesitas en T2DM. Dientengevolge zou behandeling met een GLP-1 analoog, liraglutide, deze signalering kunnen herstellen, met gewichtsverlies als gevolg.

Tevens is het bekend dat de endogene GLP-1 productie na bariatrische chirurgie (gastric bypass) toeneemt (tot 10 maal hogere plasma spiegels). Na bariatrische chirurgie zijn reeds veranderingen in het CZS in de belonings- en verzadigings responsen aangetoond. Wij hebben tevens de hypothese gevormd dat de hoge endogene GLP-1 plasma spiegels mogelijke bijdrage aan veranderde CZS responsen na bariatrische chirurgie en dat deze GLP-1 spiegels - middels hun werking in het CZS - (mede) verantwoordelijke zijn voor de fenotypische veranderingen waargenomen na bariatrische chirurgie (d.w.z. gewichtsafname en veranderd eetpatroon.)

### Hypothesen

- 1) Voedsel gerelateerd endogeen GLP-1 is betrokken bij de activatie van CZS systemen, die verzadiging en beloning reguleren, en deze processen zijn veranderd in obesitas en T2DM, ten opzichte van gezonde, slanke personen.
- 2) De verhoogde endogene GLP-1 spiegels na bariatrische chirurgie zijn (mede) verantwoordelijke voor veranderingen in deze CZS systemen en dragen hierdoor bij aan de gewichtsafname na deze ingreep.
- 3) Behandeling met het GLP-1 analoog liraglutide, zou deze signalering in de context van voedsel stimuli kunnen herstellen in obese patiënten met T2DM en deze werking zou een bijdrage kunnen zijn aan de gewichtsvermindering die waargenomen wordt bij behandeling met GLP-RA.

### Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om inzicht te krijgen in de rol van endogeen GLP-1 op voedselstimuli gerelateerde responsen in het CZS in de verzadigings- en beloningssystemen en welke veranderingen er zijn tussen slanke gezonde en individuen met obesitas en T2DM. Daarnaast is er ook het doel om te onderzoeken of behandeling met een GLP-1 analoog, liraglutide, herstel in deze systemen bewerkstelligt, met hierdoor een aandeel in het gewichtsverlies bij deze behandeling. Tevens is het doel om te onderzoeken of de hoge GLP-1 plasma spiegels na een bariatrische ingreep - middels hun werking op het centraal zenuw stelsel - bijdraagt aan de waargenomen fenotypische veranderingen na deze ingreep (d.w.z. aanzienlijke en aanhoudende gewichtsafname en verandert eetpatroon).

### Onderzoekopzet

#### Studie 1A:

Gerandomiseerd, cross-sectioneel, enkel geblindeerde studie. 2 groepen worden vergeleken. We zullen voedsel stimuli (voedsel plaatjes en kleine vloeibare

slokjes) gerelateerde activiteiten in het CZS in de belonings- en verzadigingssystemen meten, met gebruik van 'blood-oxygen level dependent' (BOLD) functionele 'Magnetic Resonance Imaging' (fMRI). De rol van endogeen (maaltijd gestimuleerd) GLP-1 in het CZS zal worden gemeten door gebruik van een GLP-1 antagonist (exendin 9-39) infusie en van NaCl infusie als placebo.

#### Studie 1B:

Gerandomiseerd, enkel geblindeerde studie met een groep deelnemers (10 vrouwen) met obesitas en die bariatrische chirurgie zullen ondergaan. Zij zullen exact hetzelfde protocol als studie 1A ondergaan maar dan 2 maal (éénmaal 4 weken vóór de chirurgische ingreep en éénmaal 4 weken na de chirurgische ingreep). De dosering van de GLP-1 antagonist (exendin 9-39) en toedieningswijze hiervan, alsmede het MRI protocol, zijn identiek als in het protocol 1A. Daarnaast bestaat de mogelijkheid om optioneel deel te nemen aan het vervolg deel dat 4 maanden na de chirurgische ingreep plaats zal vinden. Dit betreft nogmaals het exact vergelijkbare studieprotocol van study 1A.

#### Studie 2:

Gerandomiseerd, cross-over studie, met alleen de groep van 20 T2DM patienten uit studie 1. Patiënten worden behandeld met liraglutide (met als getitreerde dosis 1.8mg/dg) en met insuline glargine (dosering gebaseerd op zelf-gemeten nuchter bloed glucose waarden) in gerandomiseerde volgorde, voor een periode van 12 weken elk. Er is een 12 weken behandelvrije periode (uitwasperiode) tussen de twee behandelperiodes, om de doorwerkende effecten te minimaliseren. We zullen voedselstimuli (voedsel plaatjes en kleine vloeibare slokjes) gerelateerde activiteiten in het CZS in de belonings- en verzadigingssystemen meten met liraglutide behandeling ten opzichte van insuline. fMRI zal uitgevoerd worden aan het begin en het eind van elke behandelperiode, en tevens na 10 dagen behandeling, voordat de gewichtsveranderingen al hebben plaatsgevonden.

### Onderzoeksproduct en/of interventie

We zullen alle deelnemers onderzoeken en vergelijken betreffende de voedselgerelateerde hersenactiviteit in de centrale belonings- en verzadigingssystemen met gebruik van een BOLD fMRI. De activiteit zal worden uitgedrukt in verschil van signaal ten opzichte van de beginwaarde (%) In studie 1A zullen we deze meting op 2 verschillende momenten uitvoeren, a) gedurende een NaCl infuus(placebo) en b) gedurende een GLP-1 antagonist infusie (exendin 9-39). De volgorde van deze visites zal worden gerandomiseerd. Herhaalde bloedafname zal plaatsvinden, voor, gedurende en na de maaltijd bij de fMRI, voor de bepaling van relevante biomarkers, metabolieten en (darm)hormonen. In studie 1B zullen we exact hetzelfde studieprotocol als studie 1A aanhouden, maar dan tweemaal (éénmaal vóór de bariatrische chirurgie en éénmaal na de bariatrische chirurgie). De dosering en toedieningswijze van de GLP-1 antagonist, alsmede het MRI protocol, zijn identiek aan het protocol van studie 1A. Als de deelnemer tevens deelneemt aan het optionele deel van de studie, dan zal 4 maanden na de chirurgie nogmaals het protocol zoals in studie 1A worden uitgevoerd. In studie 2 zullen we hetzelfde fMRI protocol uitvoeren, maar dan zonder infusie van de GLP-1 antagonist. De

T2DM deelnemers zullen behandeld worden met subcutane injecties met liraglutide, gedurende 12 weken, en 12 weken behandeling met insuline glargine. De maagontlediginstijd zal indirect worden berekend aan de hand van de kinetiek van absorptie van oraal toegediend paracetamol. Na de fMRI in studie 2, zal de deelnemers een keuze buffet gepresenteerd worden, na ongeveer 3 uur na het innemen van een vloeibare maaltijd in de MRI (zodat het buffet als lunch moment beschouwd kan worden en het innemen van de vloeibare maaltijd in de MRI als ontbijt). De deelnemers zullen er niet van bewust zijn dat hun voedselkeuze van het buffet bijgehouden wordt. Metabolisme ratio zal worden bepaald nuchter en postprandiaal met behulp van indirecte calorimetrie, wat een non-invasieve metingsmethode betreft. Microvasculaire functie zal gemeten worden met gebruik van een capillaire videomicroscoop. Cardiovasculaire autonome functies zullen worden gemeten met gebruik van een niet-invasieve methode met de Nexfin monitor. Hierbij wordt gebruik gemaakt van gestandaardiseerde testen, namelijk de Valsalva manoeuvre, diep en rustig ademhalings test en actieve orthostatische test, zodat de hartslag frequentie en variatie en de respons in bloeddruk gemeten kan worden en hiermee de cardiovasculaire autonome functies.

### **Inschatting van belasting en risico**

We beseffen ons dat deze studie een belasting voor patienten is. Na de visite voor de screening, zullen de gezonden deelnemers nog 2 maal, de deelnemers met obesitas (die bariatrische chirurgie zullen ondergaan) 4 of 6 maal en de T2DM deelnemers nog 7 maal naar het onderzoekscentrum komen. Voor de deelnemers met obesitas en de chirurgische ingreep zal dit verspreid zijn over 3 tot 5 maanden met een duur van de bezoeken van 5h, waarvan 60minuten in de MRI. Voor de T2DM deelnemers zullen de bezoeken verspreid zijn over een tijdsbestek van 9-10 maanden. Per bezoek zal dit 7h duren, waarvan 60minuten in de MRI. In totaal zal de hoeveelheid in volume aan bloedafnames voor studie 1A; 159mL (in 1-2 maanden tijd), studie 1B 301mL in 3 maanden tijd (of 443mL in 5 maanden tijd wanneer deelname aan optioneel deel van de studie van toepassing is) en voor studie 1A+2 528mL (in 9-10 maanden tijd) bedragen.

Diverse maatregelen zullen worden getroffen om de belasting van de deelnemers zoveel mogelijk te beperken.

Liraglutide is geregistreerd en reeds gebruikt in de behandeling van T2DM. De beschreven bijwerkingen zijn misselijkheid en braken. Om deze bijwerkingen tot een minimum te beperken, is een titratie fase geïncorporeerd, beginnend met 0.6mg/dag, na 1 week verhogen naar 1.2mg en na 2 weken naar 1.8mg. Bijwerkingen zullen worden gemonitord tijdens de bezoeken en met telefonisch contact.

Insuline glargine is een langwerkend insuline en is al jaren geregistreerd in Nederland voor de behandeling van diabetes. Risico's voor hypoglykemieën nemen toe met de behandeling met insuline. In deze study wordt gestart met een lage dosering van 10 eenheden/dag en gezien de glykemische controle van de deelnemers in deze study, worden er geen hypoglykemieën verwacht met deze dosering. Een eerder gebruikt titratie schema voor aanpassing van insuline dosering zal gebruikt worden, waarbij de nuchtere bloed glucose als wordt gebruikt als richtlijn voor de aanpassingen in de dosering, met stappen van 2 eenheden. Dit titratie schema is eerder in onze groep gebruikt zonder

bijwerkingen. Daarom zijn de verwachte risico's minimaal. Desalniettemin zal er een regelmatig contact met de deelnemers zijn. Daarnaast is de arts-onderzoeker dagelijks bereikbaar voor vragen etc.

We proberen deze studie zo goed mogelijk verdraagbaar te maken voor de deelnemers. Alle testen zullen door één onderzoeker uitgevoerd worden.

## Contactpersonen

### Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117  
Amsterdam 1081 HV  
NL

### Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117  
Amsterdam 1081 HV  
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 de gezonde, slanke individuen:

- Leeftijd 18-65 jaar
- Vrouwen: post menopauzaal
- Body-mass index (BMI) < 25 kg/m<sup>2</sup>
- Stabiel lichaamsgewicht (<5% verandering in de 3 maanden voorafgaand aan de screening)
- Normaal nuchtere glucose en 2-h na orale glucose belasting, gedurende een 75gram orale glucose tolerantie test (OGTT)
- Rechtshandige personen; Voor de obese individuen, die bariatrische chirurgie zullen ondergaan:
- Leeftijd 18-65 jaar
- Vrouwen: bij voorkeur postmenopauzaal
- Body-mass index (BMI) > 30kg/m<sup>2</sup>
- Stabiel lichaamsgewicht (<5% verandering in de 1 maanden voorafgaand aan de screening)
- Normaal of verhoogde (geen diabetes) nuchtere glucose en 2-h na orale glucose belasting, gedurende een 75gram orale glucose tolerantie test (OGTT) (gedefinieerd als normaal: nuchter < 5.6 mmol/l en na OGTT t=120min <7.8, verhoogd (geen diabetes) nuchter 5.7-7.1 mmol/l, en na OGTT t=120 7.9-11.0 mmol/l)
- Rechtshandige personen; Voor de obese individuen met type 2 diabetes:
- Leeftijd 18-65 jaar
- Vrouwen: post menopauzaal
- Body-mass index (BMI) > 25 kg/m<sup>2</sup>
- Stabiel lichaamsgewicht (<5% verandering in de 3 maanden voorafgaand aan de screening)
- Gediagnosticeerd met type 2 diabetes > 3 maanden vooraf aan de screening
- HbA1c 6.5-8.5% (48-69 mmol/mol).
- behandeling met metformine op een stabiele dosis gedurende de 3 maanden voorafgaand aan de screening
- Rechtshandige personen

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

- GLP-1, thiazolidinediones, sulphonylurea of insuline behandeling in de 3 voorafgaande maanden voor de screening
- Gewichtsverminderende middelen gebruik in de 3 voorafgaande maanden voor de screening
- Harfalen (NYHA II-IV)
- Chronisch nierfalen (GFR < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> per \*Modification of Diet in Renal Disease (MDRD))
- Leveraandoening
- Voorgeschiedenis aan maag-darm aandoeningen (incl. gastroparese, pancreatitis, cholelithiasis)
- Neurologische aandoening
- Maligniteit
- Ander type bariatrische chirurgie (Redo-GBP, sleeve, distal GBP, adj banding, Scopinaro)
- Voorgeschiedenis ernstige hartaandoening

- Voorgeschiedenis ernstige nierziekten
- Zwangerschap en/of borstvoeding
- Electronische en metalen implantaten.
- Middelen afhankelijkheid
- Verslaving
- Alcohol misbruik (gedefinieerd als: voor mannen > 21 eenheden/week, voor vrouwen >14 eenheden/week)
- Roken/nicotine misbruik (gedefinieerd als: dagelijks roken / dagelijks gebruik van nicotine)
- Contra-indicatie MRI, zoals claustrofobie en/of pacemaker
- Psychiatrische aandoening, incl. eetstoornissen en depressie
- Chronisch gebruik van centraal werkende middelen of glucocorticosteroïden in de 2 weken voorafgaand aan de screening.
- Gebruik van cytostatica of immuun modulerende middelen.
- In de voorgeschiedenis allergie voor acetaminophen.
- In de voorgeschiedenis allergie voor insuline analoog
- In de voorgeschiedenis allergie voor liraglutide of andere GLP-1 RA/analoog
- Deelname in andere studies
- medicatiegebruik, in de 30 dagen voorafgaand aan de screening, van een middel dat nog niet is geregistreerd.
- personeel dat direct betrokken is bij de studie, of directe familie.
- eerder deelname aan deze studie of een andere studie met GLP-1 receptor agonisten of dipeptidyl peptidase (DPP)-4 in de voorafgaande 6 maanden
- Links handig
- Individuen die, volgens de opinie van de onderzoeker, ongeschikt zijn voor deelname.
- Individuen die werkzaam zijn bij Novo Nordisk en directe familie zijn.
- slecht begrip van de Nederlandse taal of enig (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:        | Actieve controle groep |
| Doel:            | Behandeling / therapie |

## Deelname

Nederland  
Status: Werving gestopt  
(Verwachte) startdatum: 27-10-2011  
Aantal proefpersonen: 50  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Daro paracetamol vloeibaar voor kinderen  
Generieke naam: paracetamol vloeibaar  
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Exendin 9-39  
Generieke naam: Exendin 9-39  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Lantus  
Generieke naam: insuline glargine  
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: victoza  
Generieke naam: liraglutide  
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 05-07-2011  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC  
Goedgekeurd WMO  
Datum: 13-10-2011  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 24-03-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 26-03-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| 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            | EUCTR2011-000753-24-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT01363609            |
| CCMO               | NL35934.029.11         |