

Het effect van sitagliptine op bruin vet en metabolisme in pre-diabetische mannen met overgewicht

Gepubliceerd: 15-10-2014 Laatst bijgewerkt: 21-04-2024

Onderzoeken of STG leidt tot activatie van BAT, leidend tot een toename in energieverbruik en verbranding van vetzuren (afkomstig uit TG), resulterend in verlaging van plasma TG levels en lichaamsgewicht.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Glucosemetabolestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44534

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Sitagliptine en bruin vet

Aandoening

- Glucosemetabolestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

suikerziekte, Type 2 diabetes

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: De studie wordt gefinancierd door MSD

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bruin vet, Energieverbruik, GLP-1, Glucosemetabolisme

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het effect van sitagliptine onderzoeken op bruin vet activiteit (gemeten via koude-geïnduceerde 18F-FDG PET-CT scans)

Secundaire uitkomstmaten

Het effect van sitagliptine onderzoeken op 1) energieverbruik in rust, 2) glucosemetabolisme in spier, 3) vetmassa, 4) glucosemetabolisme en 5) plasma lipiden in mannen met overgewicht en pre-diabetes.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De obesitas epidemie heeft geleid tot een exponentiële toename in obesitas-gerelateerde aandoeningen zoals type 2 diabetes, dyslipidemie en hart- en vaatziekten. De hiermee geassocieerde morbiditeit en mortaliteit hebben grote consequenties, zowel op individueel als socio-economisch niveau. Dus, de ontwikkeling van nieuwe therapieën die tot doel hebben de ontwikkeling van obesitas te verlagen zijn zeer nodig. Bruin vet (BAT) is laatst geïdentificeerd als een nieuwe speler in energieverbruik in mensen aangezien het vetzuren verbrandt tot hitte. Interessant is dat obese mensen minder BAT hebben in vergelijking met slanke mensen. Tevens leidt activatie van BAT door middel van intermitterende koude blootstelling tot een vermindering van vetmassa. Daarom wordt BAT beschouwd als een veelbelovende nieuwe therapie voor het verlagen van obesitas en aanverwante stoornissen. Aangezien koudeblootstelling niet te meest ideale therapie is om in mensen toe te passen richt huidig preklinisch onderzoek zich op farmacologische activatie van BAT.

Interessant is dat wij recent hebben laten zien dat centrale agonisme van de receptor voor het incretine hormoon glucagon-like peptide-1 (GLP-1) leidt tot activatie van BAT in muizen. Het is tevens zo dat het verhogen van GLP-1 beschikbaarheid momenteel een behandelstrategie is voor type 2 diabetes in mensen aangezien het onder andere de insulinesecretie verhoogt. Een van de huidig gebruikte anti-diabetes middelen die GLP-1 beschikbaarheid verhoogt is

Sitagliptine (STG). STG verhoogt GLP-1 beschikbaarheid door remmen van de afbraak van dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), het enzym dat GLP-1 afbreekt en dus zorgt dat GLP-1 normaal gesproken maar een korte halfwaardetijd heeft (ongeveer 1.5 minuut). Interessant is dat STG ook lichaamsgewicht en plasma triglyceride (TG) niveaus in patiënten met type 2 diabetes. Het mechanisme hiervoor is nog onbekend.

Doel van het onderzoek

Onderzoeken of STG leidt tot activatie van BAT, leidend tot een toename in energieverbruik en verbranding van vetzuren (afkomstig uit TG), resulterend in verlaging van plasma TG levels en lichaamsgewicht.

Onderzoeksopzet

We zullen een gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie uitvoeren waarin 30 Nederlandse Caucasische mannen van 35-50 jaar met overgewicht en pre-diabetes geïnccludeerd worden. De proefpersonen zullen gedurende 12 weken worden behandeld met STG of placebo. Voor en na de behandeling zullen we BAT volume en totale BAT activiteit bepalen door middel van koude-geïnduceerde ¹⁸F-FDG PET-CT scans, energieverbruik in rust via indirecte calorimetrie door middel van ventilated hoods, lichaamsgewicht, en tevens lichaamssamenstelling door middel van DEXA scan. Verder zullen voor en na behandeling bloedsamples worden afgenomen voor meting van plasma lipiden, glucose en insulinelevels. Na 4 en 8 weken is een terugkombezoek waarbij tevens energieverbruik in rust wordt gemeten via indirecte calorimetrie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Sitagliptine (100 mg/dag p.o.) gedurende 12 weken. De medicatie uitgifte zal in één keer plaatsvinden.

Inschatting van belasting en risico

- Er is een risico dat de proefpersoon een hematoom ontwikkeling na het spierbiopt als het biopt niet goed is uitgevoerd
- Er is een risico dat de proefpersoon een hematoom krijgt bij het plaatsen van het infuus
- De meest voorkomende bijwerking van Sitagliptine zijn bovenste luchtweginfecties en hoofdpijn. Verder zou hypoglycaemie kunnen optreden, maar dit is meestal alleen het geval wanneer tegelijkertijd andere glucoseverlagende middelen worden gebruikt. Dat is niet het geval in onze proefpersonen. We zullen ervoor zorgen dat onze proefpersonen klachten van hypoglycaemie herkennen, regelmatig glucose meten (vingerprik) en zo nodig ingrijpen.
- Mogelijk worden er onverwachte bevindingen gevonden bij de PET-CT scan
- De effectieve dosis van de PET-CT scan en DXA-scans 9.38 mSv. Dit wordt

beschouwd als een laag risico. Door deelname aan deze studie kunnen de proefpersonen niet deelnemen aan een andere studie waarin straling wordt gebruikt.

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 3 39
Haarlem 2003 PC
NL

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 3 39
Haarlem 2003 PC
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)

- Mannelijke vrijwilligers, 30 Caucasiers geboren in Nederland
- Leeftijd: 35-55 jaar

- BMI * 25 en * 35 kg/m²
- Plasma glucose levels 2 uur na OGTT tussen 7.8 en 11 mM of nuchter glucose >5.6 mM (oftewel verminderde glucosetolerantie)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Diabetes mellitus (bepaald op basis van een orale glucose tolerantietest (OGTT) zoals gedefinieerd door de ADA criteria
- BMI > 35 kg/m² of < 25 kg/m²
- Plasma glucose levels 2 uur na OGTT < 7.8 mM of > 11.1 mM
- Gebruik van medicatie die invloed heeft op glucose en/of lipidenmetabolisme of BAT activiteit (bijv. beta blockers)
- elke significante chronische ziekte
- Nier, lever of endocriene ziekte
- Roken
- Deelname aan intensief gewichtsverlies programma of actief sportprogramma gedurende het afgelopen jaar voor de start van de studie
- Moeilijkheden met het inbrengen van een intraveneuze katheter
- Recente deelname aan een ander onderzoek (binnen 3 maanden), deelname in 2 of meer projecten in 1 jaar
-

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 04-02-2015
Aantal proefpersonen: 30
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Januvia
Generieke naam: Sitagliptine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-10-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-11-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-12-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-02-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-08-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-04-2016
Soort: Amendement

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	EUCTR2014-003532-39-NL
CCMO	NL50531.058.14