

GLP-1 receptor expressie en bètacel massa in patiënten met type 2 diabetes

Gepubliceerd: 12-07-2018 Laatst bijgewerkt: 12-04-2024

Het doel van ons onderzoek is om aan te tonen hoe nauwkeurig onze methode de hoeveelheid betacellen kan bepalen. Daarnaast willen wij onderzoeken of de mate van glucoseregulatie invloed heeft op deze bepaling. Dit is belangrijk om te weten voordat...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON55656

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GLP1R-T2D

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

Diabetes Mellitus type 2, Suikerziekte type 2

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMw, Diabetes Fonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bètacel massa, exendin, GLP1 receptor, type 2 diabetes

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Het vaststellen van de relatie tussen opname van exendin en bètacel massa onder verschillende levels van glycemische controle.
- Het vaststellen van de specificiteit van opname van exending gedurende progressie van type 2 diabetes

Secundaire uitkomstmaten

- De relatie tussen bètacel massa en bètacel functie in patiënten met type 2 diabetes vaststellen
- exendin opname in GLP1R positieve weefsels correleren aan GLP1R genexpressie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is weinig bekend over de hoeveelheid insuline-producerende betacellen die verloren gaat tijdens de ontwikkeling en progressie van type 2 diabetes (T2D). Op dit moment is het niet mogelijk om de hoeveelheid betacellen te bepalen zonder de alvleesklier te verwijderen. In het RadboudUMC hebben wij een nieuwe methode ontwikkeld waarmee wij denken de hoeveelheid betacellen te kunnen bepalen met een scan. Patiënten krijgen hiervoor een stof (exendin) ingespoten die aan de betacellen bindt. Door aan deze stof een radioactief stofje te koppelen, kan de straling met een scanner zichtbaar worden gemaakt. Aan de hand van de afbeeldingen kunnen wij vervolgens de hoeveelheid betacellen bepalen. Wij hebben al enkele teststudies uitgevoerd met gezonde proefpersonen en patiënten met T1D en wij hebben laten zien dat de straling specifiek aanwezig is in de alvleesklier. Het is alleen nog niet bekend hoe nauwkeurig onze methode de hoeveelheid betacellen kan bepalen in mensen en of hoge bloedglucosewaarden de bepaling kunnen beïnvloeden. Om onze methode te valideren, gaan wij onze bepaling vergelijken met de werkelijke hoeveelheid betacellen in patiënten met T2D waarbij de alvleesklier verwijderd moet worden.

Doel van het onderzoek

Het doel van ons onderzoek is om aan te tonen hoe nauwkeurig onze methode de hoeveelheid bètacellen kan bepalen. Daarnaast willen wij onderzoeken of de mate van glucoseregulatie invloed heeft op deze bepaling. Dit is belangrijk om te weten voordat wij deze methode kunnen toepassen in de kliniek.

Onderzoeksopzet

Proefpersonen met of zonder T2D waarbij de alvleesklier geheel of gedeeltelijk verwijderd wordt, worden gerekruteerd via het Radboudumc in Nijmegen. De proefpersonen worden eerste door hun behandelend arts gevraagd of ze eventueel deel willen nemen aan dit onderzoek. Als een proefpersoon geïnteresseerd is, zal de onderzoeker deze proefpersoon verdere informatie over dit onderzoek verstrekken.

Voor dit onderzoek is 1 extra bezoek nodig naast de geplande opname voor de operatie. Bij een eerste bezoek wordt de proefpersoon nogmaals geïnformeerd over het onderzoek. Tevens wordt de functie van de bètacellen getest met een arginine stimulatietest. Hierbij wordt na het toedienen van arginine via een infuus op een aantal tijdstippen bloed via datzelfde infuus afgenomen voor de bepaling van een aantal specifieke labwaarden. Daarna zal er een glucosesensor onder de huid worden geplaatst voor het monitoren van bloedglucoselevels voor een periode van 7 dagen. Een dag voor de operatie wordt er kort lichamelijk onderzoek gedaan door een gekwalificeerde arts. Daarna krijgt de patiënt radioactief exendin toegediend. Een dag later is de operatie en tijdens deze operatie verwijdert de chirurg een gedeelte, of de gehele alvleesklier, afhankelijk van de grootte van de kanker. Speciaal voor deze studie neemt de chirurg ook twee kleine stukjes vet uit; één uit de buik en één net onder de huid bij de rand van de incisie. Wij gaan vervolgens de weefsels verder analyseren en gaan bijvoorbeeld onderzoeken hoeveel straling de weefsels bevatten en waar de straling zich precies bevindt. Daarnaast gaan wij de hoeveelheid bèta-cellen bepalen en gaan wij kijken of deze waarde overeenkomt met de hoeveelheid straling die wij meten.

Inschatting van belasting en risico

Alle proefpersonen zullen een lichamelijk onderzoek ondergaan, en er zal bloed afgenomen worden voor het bepalen van standaard lab parameters. Verder zullen ze een pleister met een onderhuidse glucosesensor dragen voor maximaal 7 dagen. Om deze te plaatsen zal er een kleine naald onder de huid gebracht worden met daar overheen een pleister.

Wanneer de fysieke status van de proefpersoon goed genoeg is zal hij of zij een arginine stimulatie test ondergaan. De nacht voor deze test mag er de 12 uur voor het onderzoek alleen water gedronken worden en niet gegeten worden. Tijdens deze test wordt bloed afgenomen middels een infuus.

Injectie van exendin kan leiden tot misselijkheid en hoofdpijn zoals gerapporteerd is voor (veel hogere doseringen van) Byetta in therapie studies. In de studie waar wij beta-cell grafts hebben gemeten in T1D patienten

(NL52630.091.15) werden 2 proefpersonen misselijk en zij moesten overgeven. Deze patienten hadden echter eerder hoge doseringen van Byetta gebruikt, wat de verhoogde sensitiviteit voor het middel kan verklaren. Verder zijn er enkele gevallen bekend waarbij verlaging in bloeddruk en bloed glucose levels na overdosering van Byetta plaatsvond. In eerdere studies met ¹¹¹In-DTPA-[K40]-Exendin-4 hebben wij dit echter nooit gezien. Blootstelling aan radioactiviteit zal niet boven de 10 mSv uit komen en dit wordt daarom als minimaal tot klein gezien. Het klinische eindpunt dat we voor ogen hebben met deze studie is de volledige validatie van GLP1R imaging voor BCM kwantificatie in patiënten met type 2 diabetes. Het product zijn protocollen en richtlijnen voor interpretatie van klinische exendin scans. Omdat bètacel dysfunctie, dedifferentiatie en celdood als centrale gebeurtenissen gezien worden in de pathogenese van zowel type 1 als 2 diabetes, kan dit imaging platform helpen in het bepalen van de rol van beta cellen gedurende de ontwikkeling van type 1 en type 2 diabetes.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert-grooteplein zuid 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert-grooteplein zuid 10
Nijmegen 6525 GA
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)

- Leeftijd ≥ 18 jaar
- Geplande gedeeltelijke of gehele pancreatectomie of Whipple operatie
- Vermogen om informed consent te tekenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere behandeling met synthetisch Exendin (Exenatide, Byetta) or Dipeptidyl-Peptidase IV inhibitors in de afgelopen 3 maanden
- Geven van borstvoeding
- Zwangerschap of the wens om zwanger te worden binnen 6 maanden
- Creatinine klaring onder 40 ml/min
- Leverziekte, gedefinieerd als aspartaat aminotransferase of alanine aminotransferase waarden van meer dan 3 keer de bovengrens van de normaalwaarde
- Leeftijd < 18 jaar

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-02-2021
Aantal proefpersonen:	28
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	111In-DTPA-AHX-Lys40-Exendin-4
Generieke naam:	111In-DTPA-AHX-Lys40-Exendin-4
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	800CW-Lys40-Exendin-4
Generieke naam:	800CW-Lys40-Exendin-4

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-08-2022

Soort: Amendement

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	EUCTR2017-004615-40-NL
CCMO	NL63933.091.17