

# Het aangrijpen het van het secundaire galzout glycodeoxycholaat als therapeutische strategie in type 2 diabetes mellitus.

Gepubliceerd: 26-06-2017 Laatst bijgewerkt: 15-04-2024

Het doel van het onderzoek is om te onderzoeken wat het effect is van gDCA op postprandiale GLP-1 secretie, ontstekingsreacties en hyperlipidemie in gezonde slanke mannelijke vrijwilligers en in mannelijke patienten met T2D. Het tweede doel van het...

|                             |                                                         |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                         |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                         |
| <b>Type aandoening</b>      | Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                   |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON55800

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

TRADE

### Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

### Synoniemen aandoening

type 2 diabetes mellitus

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Academisch Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** ZONMW en diabetes fonds

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Cholesterol metabolisme, Diabetes Mellitus type 2, Ezetimibe, Galzoutmetabolisme

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat van fase 1 TRADE studie: veiligheid van herhaalde dosering van (maagsapresistente) gDCA in gezonde vrijwilligers.

De primaire uitkomst maat van de hele studie:

Het effect van gDCA en maagsapresistente gDCA in gezonde vrijwilligers en T2D patiënten op:

- GLP-1 en insuline waarden (uitgedrukt in AUC)
- Postprandiale ontstekingsreacties
- Postprandiale hyperlipidemie

### Secundaire uitkomstmaten

Het effect van gDCA in gezonde vrijwilligers en T2D patiënten op:

- Galzout metabolisme
- Glucoregulerende- en darmhormonen
- Energie verbruik in rust
- Lichaamssamenstelling
- Microbioom
- Eetlust

- Total faecale sterol concentratie + faecale galzouten concentratie
- (maagsap resistente) gDCA biobeschikbaarheid en farmacokinetiek

Het vergelijken van het effect van (maagsapresistent) gDCA tussen gezonde vrijwilligers en T2D patiënten.

Het effect van maagsapresistent gDCA op de gDCA biobeschikbaarheid door het meten van gDCA concentraties in het plasma.

In fase 3 primaire eindpunt: effect van gDCA in combinatie met ezetimibe op cholesterol eliminatie (gemeten door totale faecale sterol concentratie en faecale galzout concentratie) en op postprandiale hyperlipidemie.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Galzouten en zijn receptoren (TGR5, Takeda G-coupled protein 5 en VDR, vitamine D receptor) hebben interesse gewekt in de ontwikkeling voor behandelingsopties voor type 2 diabetes mellitus (T2D). Postprandiale hyperglycemie, ontsteking en hyperlipidemie zijn belangrijke risicofactoren voor het ontstaan van hart- en vaatziekten. Vroege onderzoeksresultaten laten zien dat postprandiale portale secundaire galzouten een hoge affiniteit hebben voor de TGR5/VDR receptoren met belangrijke consequenties voor glucagon like peptide-1 (GLP-1) secretie en de ontstekingsreactie. Ook lijken galzouten de cholesterol eliminatie via de ATP binding cassette (ABC) half transporters G5 en G8 (ABCG5/G8) te bevorderen. In deze studie willen we onderzoeken of het secundaire galzout glycodeoxycholaat (gDCA) na de maaltijd de GLP-1 secretie verhoogt, ontsteking en hyperlipidemie verlaagt.

### Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om te onderzoeken wat het effect is van gDCA op

postprandiale GLP-1 secretie, ontstekingsreacties en hyperlipidemie in gezonde slanke mannelijke vrijwilligers en in mannelijke patienten met T2D. Het tweede doel van het onderzoek is om het effect te evalueren van gDCA en ezetimibe op cholesterol eliminatie. Het tweede doel wordt onderzocht door de totale faecale sterol concentratie en plasma lipiden in het bloed te meten. Als laatste onderzoeken we het effect van verschillende samenstellingen voor de biobeschikbaarheid van gDCA. Het hoofddoel van fase 1 van de TRADE studie is het onderzoeken van de veiligheid van herhaald gDCA doseren in gezonde vrijwilligers.

## **Onderzoeksopzet**

De onderzoeksopzet van fase 1 van de studie is een investigator initiated, single center, proof of concept studie. De onderzoeksopzet van fase 2 en 3 van de studie is een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerd cross-over, proof of concept studie.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

De TRADE studie bestaat uit 3 fasen. Fase 1 (N=20): Studie naar veiligheid in gezonde mannelijke vrijwilligers. Tien gezonde vrijwilligers zullen 30 dagen 10 mg/kg lw/dag gDCA innemen. De andere 10 gezonde vrijwilligers zullen 30 dagen 10 mg/kg/dag maagsapersistent gDCA innemen. Fase 2 (N=10): Tien mannelijke patienten met T2D zullen in gerandomiseerd volgorde 10 mg/kg lw/dag gDCA, maagsapersistent gDCA en placebo krijgen. Elke behandeling duurt 4 weken. Tussen elke behandelperiode volgt een wash-out periode van 4 weken. Fase 3 (N=10). Tien mannelijke patienten zullen in gerandomiseerde volgorde 10mg/ kg lw/dag gDCA, maagsapersistent gDCA en placebo krijgen. Elke behandeling duurt 4 weken. Tussen elke behandelperiode volgt een wash-out periode van 4 weken. Daarnaast zullen ze dagelijks 20 mg ezetimibe innemen. Tevens ondergaan alle deelnemers (fase 1,) 3 gemengde maaltijdtesten op dag 1, dag 15 en dag 31 gedurende de studieperiode. In fase 2 en 3 ondergaan alle deelnemers 4 gemengde maaltijdtesten. De maaltijdtesten van fase 2 en 3 vinden plaats voor en na een behandelperiode. De gemengde maaltijdtest wordt uitgevoerd met Nutridrink compact (Nutricia, Zoetermeer, Nederland), een commercieel verkrijgbare vloeibare maaltijd die een mix van belangrijke macronutrienten bevat. Voor en na de gemengde maaltijdtest zal het energie gebruik gemeten worden middels indirecte calorimetrie. Tijdens de maaltijdtesten zal de lichaamssamenstelling worden gemeten middels >Air Displacement Plethysmografie> (BOD POD). Ook zal 24 uren ontlasting + ochtend ontlasting worden verzameld om de faecale sterol concentratie en veranderingen in het microbiom te onderzoeken. We vragen deelnemers drie dagen voor de studiedagen een eetdagboek (online of geschreven) bij te houden om de stabiliteit van het microbiom te waarborgen. Na elke gemengde maaltijdtest zal de eetlust worden gemeten met de Universal Eating Scale.

## **Inschatting van belasting en risico**

De lasten van deze studie zijn een screeningsbezoek en gevast 3 keer (fase 1)

of 4 keer (fase 2 en 3) 6 uur een ziekenhuisbezoek (AMC). Toediening van (maagsap resistent) gDCA voor 30 dagen, placebo voor 30 dagen (fase 2 en 3) en ezetimibe 20mg/dag voor 30 dagen (in fase 3) en drie (fase 2) of vier (fase 3) gemengde maaltijdtesten. Er zullen meerdere bloedafnames plaatsvinden via een infuus. Ook zal er in fase 1 1 week na de start van de inname van de gDCA een extra bloedonderzoek voor de controle van leverwaarden plaatsvinden. Het totaal aantal bloed dat wordt afgenomen gedurende de studie is 316 ml (fase 1) of 433 ml (fase 2 en 3) Het inbrengen van het infuus kan een hematoom of flebitis veroorzaken.

gDCA is in eerdere studie als enkele dosis gegeven waar proefpersonen geen bijwerkingen hebben ervaren. Ook wordt een patiënte (22 jaar) met 3 $\beta$ -hydroxy-delta 5-C27-steroid-oxidoreductase deficiency (3 $\beta$ -HSD) succesvol behandeld met 10mg/kg/day gDCA voor 7 dagen per week. De patiënte ervaart geen bijwerkingen van deze dosering. De onderzoeker moet rekening houden met de bijwerkingen (gastro-intestinale klachten en leverenzymstoornissen) die eerder zijn beschreven in de literatuur bij DCA gebruik. Echter, zoals al eerder beschreven, zijn er geen klinische studies uitgevoerd met herhaalde dosering van (maagsapresistente) gDCA m.b.t. veiligheid en effectiviteit. Vandaar dat wij dit eerst gaan uitzoeken in fase 1 van de TRADE studie. Tevens hebben wij een step-down procedure voor de gDCA dosering opgenomen in het protocol die beschreven staat bij punt E9 in het ABR formulier en in het protocol pagina 25.

De belangrijkste risico's van monotherapie ezetimibe zijn verhoogde ALAT, ASAT, CK en GGT. Het risico van het ontwikkelen van deze adverse events wordt als erg laag geschat in onze studie populatie (0.1%-1%). Een hoger risico (1-10%) bestaat voor het ontwikkelen van vermoeidheid en gastrointestinale klachten zoals buikpijn, diarree en flatulentie.

## Contactpersonen

### Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9  
Amsterdam 1105 AZ  
NL

### Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9

## 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)

Algemene inclusie criteria:

- In staat om informed consent te geven
- Leeftijd: 18 jaar of ouder tijdens het moment van tekenen informed consent
- Mannelijke geslacht, Specifieke inclusie criteria gezonde vrijwilligers
- BMI tussen 18,5 en 25 kg/m<sup>2</sup> of een BMI tussen 25 en 30 kg/m<sup>2</sup> en een buikomtrek tussen de 79 en 94 cm.
- HOMA-IR index < 2.0 (gemeten als nuchter insuline (pmol/L) x nuchter glucose (mmol/L))/135 , Specifieke inclusie criteria patiënten met diabetes mellitus type 2
- T2D behandeld met dieet en/of medicatie alleen (medicatie niet gewijzigd in de afgelopen 3 maanden)
- HbA1c 53-65 mmol/mol
- BMI >25 kg/m<sup>2</sup>

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

Exclusie criteria:

- Gebruik van medicatie dat interfereert met galzouten metabolisme (colesevelam, colestimide, ursodeoxycholzuur)
- Diabetes behandeling met dipeptidyl peptidase-4 remmers, GLP-1 receptor agonisten of insuline

- Hypercholesterolemie behandeling met statinen of fibraten, behalve wanneer er een stabiele dosering is tenminste 3 maanden voor de screening
- Gebruik van nicotine zuur of derivaten van nicotinezuur binnen 4 weken voor de screening
- Gebruik van andere medicatie zoals vitamine K antagonisten, ciclosporine en antacida die aluminium hydroxide of aluminium oxide bevatten
- Cholecystectomie
- Gastrointestinale ziekten, inclusief galsteenlijden
- Nefropathie bevestigd met bloedonderzoek (ASAT, ALAT, GGT, AF en bilirubine)
- Gewichtstoename of -afname meer dan 10% in de voorgaande 3 maanden
- Alcohol gebruik > 3 eenheden per dag
- Tabak gebruik
- XTC, cannabis, cocaïne of opioïden gebruik
- Grote kans stoppen met studie voordat deze is afgelopen
- Deelname aan andere interventie studies

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                           |
|------------------|---------------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek     |
| Onderzoeksmodel: | Cross-over                |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd            |
| Blindering:      | Dubbelblind               |
| Controle:        | Placebo                   |
| Doel:            | Algemeen wetenschappelijk |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 18-06-2018            |
| Aantal proefpersonen:   | 40                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|           |              |
|-----------|--------------|
| Soort:    | Geneesmiddel |
| Merknaam: | Ezetrol      |

Generieke naam: Ezetimibe  
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 26-06-2017         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 22-01-2018         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 24-05-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 31-05-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 06-12-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 21-12-2018         |
| 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  | EUCTR2017-002079-24-NL |
| CCMO     | NL61855.018.17         |