

De gecombineerde effecten van SGLT2 inhibitie en GLP-1 receptor agonisme op voedsel inname, lichaamsgewicht en centrale verzadigings- en beloningscircuits in obese T2DM patiënten

Gepubliceerd: 03-08-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Het doel van het onderzoek is onderzoeken wat de effecten zowel los, als in combinatie van de SGLT2 remmer dapagliflozine en de GLP1 receptor agonist exenatide zijn op de activiteit in de centrale belonings- en verzadigingscircuits zijn als reactie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48777

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DECREASE

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

'obesitas', 'overgewicht', 'suikerziekte', 'Type 2 Diabetes Mellitus'

Aandoening

obesitas

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Astra Zeneca, industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: brein, gewicht, GLP1 RA, SGLTi

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verschillen in neuronale activiteit in CNS centrale belonings- en verzadigings circuits als reactie op voedsel gerelateerde stimuli door BOLD fMRI signaal verandering ten opzichte van de baseline en na 16 weken behandeling tussen de exenatide+dapagliflozine, exenatide + placebo, dapagliflozine +placebo en dubbel placebo groepen.

Secundaire uitkomstmaten

* Verschillen in neuronale activiteit in CNS centrale belonings- en verzadigings circuits als reactie op voedsel gerelateerde stimuli door BOLD fMRI signaal verandering ten opzichte van de baseline in reactie op voedsel gerelateerde stimuli na 10 dagen behandeling en 10 dagen in vergelijking met 16 weken behandeling tussen de exenatide+dapagliflozine, exenatide + placebo, dapagliflozine +placebo en dubbel placebo groepen

* voedingsgedrag, gemeten door kwantitatieve en kwalitatieve veranderingen in

voedsel keuze gedurende een keuze-lunch buffet zal worden vergeleken tussen de verschillende groepen (baseline en 1,5 week, baseline en 16 weken, 1,5 week en 16 weken)

- * zelf gerapporteerde honger, verzadiging en volheid door middel van visuele analoge sschalen (VAS)

- * verandering in lichaamsgewicht (kg) en Body mass index(kg/m²) tussen de vier groepen (baseline en week 16, baseline en 1,5 week en tussen 1,5 en 16 weken)

- * verschil in energieverbruik, gemeten door middel van indirecte calorimetrie meting tussen de vier groepen (baseline en week 16, baseline en 1,5 week en tussen 1,5 en 16 weken)

- * verschil in lichaamssamenstelling zal worden gemeten door middel van bio elektrische impedantie analyse en andere lichaamsmetingen zoals middel-en heup omtrek vergeleken tussen de 4 groepen (baseline en week 16, baseline en 1,5 week en tussen 1,5 en 16 weken)

- * het verschil in hersenactiviteit in rust gemeten door middel van fMRI: resting state metingen

- * effect op cardiovasculaire autonome balans door middel van cardiovasculaire reflex testen middels vinger plethysmografie [Nexfin] (Bloeddruk, hartfrequentie, ECG) en het effect op arteriële stijfheid; pulse wave analysis wordt gemeten door gebruik te maken van de SphygmoCor een non-invasief systeem dat applanation tonometrie gebruikt.

- * bloeddruk in rust

- * renale metingen door middel van portie en 24 uren urine; glucose excretie

(tussen 0-1,5, 0-16, 1,5-16 weken) , creatinineklaring (tussen 0-1,5, 0-16, 1,5-16 weken) tubulaire functie; Na excretie en urine pH(tussen 0-1,5, 0-16, 1,5-16 weken) renale schade markers; alb/creatinine ratio (tussen 0-1,5 week en 0-16 weken)

*Verskil in de plasma/serum biomarkers van metabolisme, leverfunctie, geschatte nierfunctie (eGFR), elektrolyten en hematocriet (0-1,5, 0-8, 0-16, 1,5-16 weken)

Er zal naar de volgende veiligheidsvariabelen worden gekeken:

* Door de patiënt zelf gerapporteerde bijwerkingen, vanaf informed consent tot 30 dagen na laatste dosis studiemedicatie

* Vitale gegevens

* laboratorium uitslagen oa. glucose, hBA1C, cholesterol, LDL, HDL, Natrium, creatinine, Hematocriet

* Ecg's

Exploratief:

* Cerebrale perfusie door middel van Arterial Spin Labeling

* bloedonderzoek op mogelijke verandering in hormonen zoals oa. leptine, cortisol en ghreline.

* Mogelijk in de toekomst effecten van genetische variatie

* Invloed van exenatide en dapagliflozine op het microbioom

* Verandering in voedselinname gemeten door het bijhouden van een

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

SGLT2 remmers zorgen voor de renale excretie van glucose en verlagen de verhoogde bloedglucose waarden in patiënten met type2 diabetes mellitus (T2DM), onafhankelijk van de werking van insuline. Bovendien zijn SGLT2 remmers geassocieerd met afname in lichaamsgewicht, veroorzaakt door het chronische calorie verlies. Het geobserveerde gewichtsverlies is echter consistent lager dan verwacht op basis van de hoeveelheid glucose excretie in de urine. Recentelijk is aangetoond dat er een gemiddeld gewichtsverlies van 3 kg is tijdens behandeling met een SGLT2 remmer, terwijl het geobserveerde calorieverlies door glucosurie een gewichtsverlies van 11 kg voorspelde. Studies hebben aangetoond dat acute of chronische behandeling met een SGLT2 remmer het energieverbruik niet veranderen, waardoor de discrepantie tussen het geobserveerde en verwachte gewichtsverlies impliceert dat patiënten hun energie inname verhogen. Deze bevindingen worden gesteund door dierstudies waar er een compensatoire hyperfagie werd gevonden als reactie op SGLT2 inhibitie. Het is belangrijk om de mechanismes hoe glucosurie mogelijk eetlust en voedselinname beïnvloedt te begrijpen. Daarnaast is het interessant om te onderzoeken of de effecten van SGLT2 inhibitie op gewicht verbeterd zouden kunnen worden wanneer SGLT2 inhibitie gecombineerd zou worden met interventies die zich richten op afname in eetlust en voedselinname. Er bestaat de hypothese dat excessief eten door veranderingen in de centrale belonings- en verzadigingsreacties op het consumeren van voedsel cruciaal is bij het ontwikkelen van overgewicht en T2DM. Aangetoond zijn veranderde reacties in het centrale zenuwstelsel (CNS) binnen de verzadigings- en beloningscircuits (inclusief striatum, amygdala, orbitofrontale cortex, anterieure cingulate cortex, insula, hypothalamus) in obese en T2DM patiënten ten op zichten van niet obese individuen en deze reacties konden toekomstig gewichtstoename voorspellen. SGLT2 remmers zouden mogelijk eetlust en voedsel inname beïnvloeden door middel van directe of indirecte effecten op het CNS, de effecten van SGLT 2 remmers op deze belonings- en verzadigingscircuits zijn echter nog nooit onderzocht. Interessant is dat GLP-1 receptor agonisten een afname laten zien in eetlust, voedsel inname en lichaamsgewicht door effecten op de belonings- en verzadigingscircuits. Voorlopige data laten zien dat wanneer SGLT2 remmers gecombineerd worden met GLP1 receptor agonisten, de verhoogde voedsel inname tijdens de behandeling met SGLT2 remmers mogelijk voorkomen wordt. De effecten van de gecombineerde toediening van SGLT2 remmers en GLP-1 receptor agonisten op de belonings- en verzadigingscircuits, voedsel inname en lichaamsgewicht zijn nog nooit onderzocht.

Hypothese: behandeling met SGLT2 remmers is geassocieerd met veranderingen in de centrale belonings- en verzadigingscircuits in reactie op voedsel gerelateerde stimuli, wat leidt tot een verhoogde eetlust en voedsel inname. Daarnaast veronderstellen wij dat het toevoegen van een GLP-1 receptor agonist aan de behandeling met een SGLT2 remmer mogelijk gewichtsverlies doen toenemen en de verhoogde voedsel inname tijdens de behandeling met SGLT2 remmers kunnen voorkomen, door effecten op neuronale activiteit in de belonings- en verzadigingscircuits als reactie op voedsel gerelateerde stimuli in obese patiënten met T2DM.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is onderzoeken wat de effecten zowel los, als in combinatie van de SGLT2 remmer dapagliflozine en de GLP1 receptor agonist exenatide zijn op de activiteit in de centrale belonings- en verzadigingscircuits zijn als reactie op voedsel gerelateerde stimuli in obese patiënten met T2DM.

Tevens zal onderzocht worden wat de effecten zowel los, als in combinatie van de SGLT2 remmer dapagliflozine en de GLP1 receptor agonist exenatide zijn op onder andere kwantitatieve en kwalitatieve aspecten van voedsel inname, energieverbruik, antropometrie, breinactiviteit in rust, cardiovasculaire autonome zenuw functie, nierfunctie en plasma/serum biomarkers.

Ten derde zal de veiligheid en verdraagzaamheid van de gecombineerde effecten van de SGLT2 remmer dapagliflozine en de GLP1 receptor agonist exenatide geëvalueerd worden.

Onderzoeksopzet

Het betreft een dubbelblinde placebo gecontroleerde gerandomiseerde studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen gerandomiseerd worden in een van de volgende groepen: 1) SGLT2 remmer dapagliflozine 10 mg/dag in combinatie met placebo GLP-1 receptor agonist exenatide twee maal daags 2) GLP-1 receptor agonist exenatide twee maal daags in combinatie met placebo dapagliflozine, 3) combinatie van dapagliflozine 10 mg/dag en exenatide twee keer per dag 4) placebo van dapagliflozine en placebo exenatide twee keer per dag Alle groepen zullen bij de start van de studie, na 10 dagen en na 16 weken een functionele MRI krijgen.

Inschatting van belasting en risico

We beseffen dat deze studie een belasting voor patiënten is. Na het screeningsonderzoek zullen deelnemers vier keer naar de studie locatie komen. De totale duur van de drie testdagen is ongeveer 4 uur, het screeningsonderzoek

duurt ongeveer 2 uur, het controle bezoek duurt ongeveer 1 uur en de telefonische consulten ongeveer 15 min. De totale hoeveelheid bloed die afgenomen zal worden bedraagt 150 ml in de gehele studie (verdeeld over 4 maanden).

De fMRI, calorimetrie test en de cardiovasculaire autonome zenuw fuctie test worden veilig geacht en tijdens deze test zullen er geen invasieve procedures plaatsvinden. Deelnemers kunnen discomfort ervaren bij het platliggen tijdens deze testen. Tijdens de cardiovasculaire autonome zenuwfunctie test kan er kortdurend duizeligheid ontstaan bij het snelle opstaan.

Beide studiemedicamenten zijn goedgekeurd voor bloedglucose verlagende therapie in T2DM patiënten en worden op basis van de beschikbare data veilig geacht.

Bijwerkingen van exenatide kunnen hypoglycemie (met name in combinatie met een SU-derivaat) zijn, misselijkheid, braken en diarree. Deze zijn gewoonlijk mild, dosisafhankelijk en voorbijgaand van aard. Bijwerkingen van dapagliflozine zijn genitale (schimmel infecties) en hypoglycemie (met name in combinatie met SU-derivaat). Ook deze bijwerkingen zijn gewoonlijk mild en voorbijgaand van aard.

Drie van de vier interventie groepen zullen mogelijk voordeel hebben bij de behandeling. Dit voordeel bestaat uit mogelijk gewichtsverlies en betere glucoseregulatie. De placebogroep zal geen voordelig effect hebben in deze studie.

We hebben verschillende voorzorgsmaatregelen getroffen om de belasting van de deelnemers zoveel mogelijk te beperken, waaronder heldere, herhaaldelijke communicatie, 24 uur bereikbaarheid van het onderzoeksteam, reisvergoeding en een maaltijd na de fMRI.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
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 vier de studiegroepen

- leeftijd 18-75 jaar
- BMI 25*40 kg/m²
- stabiel lichaamsgewicht (5% verschil in afgelopen 3 maanden)
- > 3 maanden voor screening gediagnosticeerd met T2DM
- behandeling met metformine en/of sulfonyluremderivaat op een stabiele dosis ten minste gedurende 3 maanden
- HbA1C 7.0*10% voor patiënten die behandeld worden met metformine
- HbA1C 7.5*10% voor patiënten die behandeld worden met metformine en/of SU derivaat
- mannen en vrouwen; voor vrouwen: post menopauzaal

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor alle vier de studiegroepen

- Therapie met GLP-1 analogen, DPP-4 remmers, thiazolidinedionen of insuline 3 maanden voorafgaand aan screening
- gebruikt van gewichtsreducerende middelen 3 maanden voorafgaand aan screening
- congestief hartfalen (NYHA II-IV)
- glomerulaire filtratie < 45 mL/min/1.73m² per Modification of Diet in Renal Disease (MDRD))
- Leverziekte
- Geschiedenis van gastro-intestinale ziekten (inclusief gastroparese, pancreatitis en cholelithiasis)
- patiënten met MEN2 syndroom of medische (familie) geschiedenis met medullair thyroid carcinoom
- neurologische ziekten

- maligniteit (behalve basaalcel carcinoom)
- medische geschiedenis met belangrijke hart ziekte
- medische geschiedenis met belangrijke nierziekte
- zwangerschap of borstvoeding
- implanteerbare medische apparaten
- middelen misbruik
- 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-indicaties voor MRI, zoals claustrofobie of (niet mri compatible) pacemaker
- Psychiatrische stoornissen; stemmingsstoornissen, eetstoornissen, angststoornissen, schizofrenie en andere psychotische stoornissen, dissociatieve stoornissen, somatoforme stoornissen, delier, dementie en andere cognitieve stoornissen.
- chronisch gebruik van centraal werkende middelen of glucocorticoïden 2 weken voorafgaand aan screening
- gebruik van cytostatica of immuun modulerende middelen
- geschiedenis van allergie of overgevoelighedsreactie voor exenatide of andere GLP-1 RA
- gelijktijdige deelname in andere studie
- medicatiegebruik, in de 30 dagen voorafgaand aan de studie, van een middel dat nog niet geregistreerd is
- Personen die werkzaam zijn op de onderzoeksafdeling, direct betrokken bij de studie, of familie (partner, ouder kind, broer of zus, of biologisch of wettelijk vastgestelde) van personeel op de onderzoeksafdeling
- personen die eerder hebben afgemaakt of zich hebben terug getrokken van deze of elke andere studie die GLP-1 RA of dipeptidyl peptidase (DDP-4) onderzochten binnen de afgelopen 6 maanden
- visuele beperking welke niet te corrigeren is met een bril of contact lenzen
- Personen die volgens de mening van de onderzoeker op een andere manier niet geschikt zijn om deel te nemen in de studie
- slecht begrip van de Nederlandse taal of elke (mentale) stoornis waardoor volledig begrip van het onderzoek, instructie en daardoor participatie niet mogelijk is.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind

Controle:	Placebo
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-08-2017
Aantal proefpersonen:	64
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:	Forxiga
Generieke naam:	dapagliflozine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	26-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2019
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	EUCTR2017-000841-28-NL
CCMO	NL62025.029.17