

GLP-1 receptor imaging in type 2 diabetes and obesity



S. Tokgöz

29 april 2026

Radboud Universiteit, Nijmegen

Promotors:

prof. Martin Gotthardt, MD, PhD

prof. Bastiaan de Galan, MD, PhD

Copromotors:

Marti Boss, PhD

Rick Meijer, MD, PhD

De prevalentie van type 2 diabetes blijft toenemen en is sterk geassocieerd met obesitas. Het begrijpen van deze complexe ziekte is cruciaal voor preventie, optimaal management en voor de verbetering en ontwikkeling van behandelingen. We hebben veel kennis opgedaan over de functie van insuline-producerende bètacellen. Echter ontbreekt kennis over de totale hoeveelheid aan bètacellen (bètacelmasse), wat gelimiteerd wordt door de invasieve methode van de huidige technieken om bètacelmasse te bepalen. [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT beeldvorming biedt

mogelijkheden om bètacelmasse te bepalen onder verschillende condities van diabetes en obesitas (figuur 1). Deze bètacellen hebben namelijk de GLP-1 receptor waar deze tracer aan kan binden. Dit is belangrijk om het mechanisme van type 2 diabetes en obesitas te onderzoeken en dit kan bijdragen aan nieuwe potentiële behandelopties of het kan de huidige behandelopties verbeteren. GLP-1 receptor agonisten worden breed ingezet voor de behandeling van type 2 diabetes en obesitas. Deze medicatie is effectief in het verbeteren van de glucosespiegels en het leidt ook tot gewichtsverlies door de vermindering van hongergevoel in de hersenen. Een andere toepassing van [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT beeldvorming is het visualiseren en kwantificeren van GLP-1 receptoren in de hypofyse (figuur 2). Dit zou zowel de verschillen in respons op de behandeling als de geslachtsgebonden verschillen kunnen verklaren. De focus van dit proefschrift ligt op metabole beeldvorming met de [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 tracer in type 2 diabetes en obesitas. Het doel was om te bepalen in hoeverre veranderingen in bètacelmasse bijdragen aan de pathofysiologie van ziekte-specifieke condities, zoals remissie van type 2 diabetes of post-bariatrische hypoglykemie. Daarnaast was ons doel ook om de rol van GLP-1 receptoren in de hypofyse te onderzoeken in mensen met type 2 diabetes.

Validatie van de exendin tracer

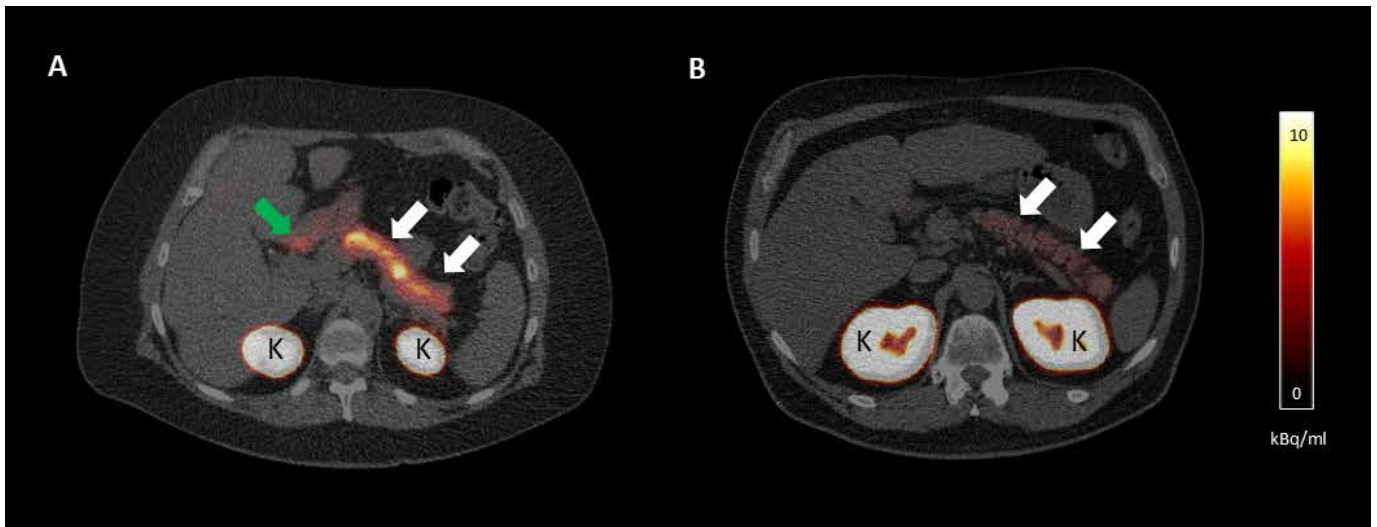
Het eerste doel was om de specificiteit van de exendin tracer voor bètacellen te bepalen in ex vivo humane

pancreas. Dit onderzoek liet een duidelijke overlap zien tussen insuline en GLP-1 receptor positieve regio's en het signaal van de tracer, en toonde daarmee aan dat de exendin tracer goed bruikbaar is om bètacellen aan te tonen (1). Daarnaast hebben we een protocol geschreven over het gebruik van deze tracer in de klinische praktijk (2). Deze techniek kan gebruikt worden om het beloop van bètacellen in verschillende condities van metabole aandoeningen, zoals diabetes, te bepalen. Dit zal onze kennis over de pathofysiologie van type 2 diabetes en obesitas verbreden.

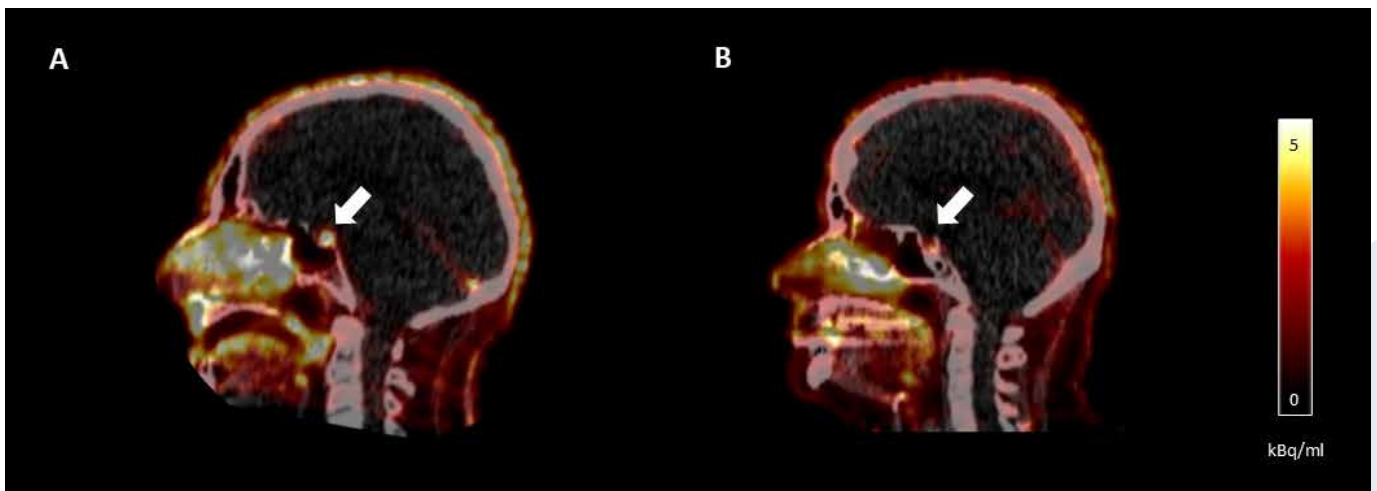
Type 2 diabetes en obesitas

We hebben met behulp van [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT scans onderzocht of veranderingen in het volume van de pancreas en in pancreasvet, bètacelmasse kan beïnvloeden in mensen met en zonder type 2 diabetes. Uit dit onderzoek bleek dat een grote alvleesklier met een laag vetgehalte cruciaal kan zijn voor optimale bètacelmasse en -functie.

Daarnaast hebben we onderzoek gedaan of veranderingen in bètacelmasse remissie na een Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) operatie kan verklaren (3). Mensen met en zonder remissie van type 2 diabetes na RYGB werden met een [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT scan onderzocht. Met een suikertest (glucose tolerantie test) en een arginine stimulatie test konden we de functie van de bètacellen bepalen door te meten hoeveel insuline werd afgegeven. Onze resultaten lieten zien dat bètacelmasse gelijk was in beide groepen, maar bètacel functie was beter in mensen die geen type



Figuur 1. [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT beeldvorming wordt gebruikt om traceropname in de pancreas te bepalen als maat voor bètacelmasse. In panelen A en B zijn PET/CT scans van deelnemers met type 2 diabetes met respectievelijk hoge (A) en lage (B) traceropname in de pancreas te zien, wat duidt op meer of minder bètacelmasse. Daarnaast is er traceropname zichtbaar in het proximale gedeelte van het duodenum (groene pijl) en een hoge traceropname in de nieren vanwege excretie van de tracer, aangegeven met de letter "K".



Figuur 2. [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT beeldvorming wordt ook ingezet om GLP-1 receptoren in de hypofyse te bepalen. In panelen A en B zijn PET/CT scans van deelnemers met type 2 diabetes met hoge (A) en lage (B) traceropname in de hypofyse te zien. (witte pijl) Een hoge traceropname duidt op meer GLP-1 receptoren in de hypofyse.

2 diabetes meer hadden vergeleken mensen die niet van type 2 diabetes afkwamen na de maagverkleining. Dit onderzoek toont aan dat bètacelmasse geen stimulerend effect heeft op remissie van type 2 diabetes na RYGB. Eén van de nadelen van een RYGB is dat sommige mensen ernstige

hypo's (lage bloedsuikers) kunnen ontwikkelen, wat post-bariatrische hypoglykemie wordt genoemd. Er zijn aanwijzingen dat dit probleem het gevolg is van een toename aan bètacellen. We hebben dit onderzocht bij mensen met en zonder deze aandoening na RYGB die een

[⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT scan kregen (4). Uit dit onderzoek bleek dat mensen met en zonder post-bariatrische hypoglykemie evenveel bètacelmasse hadden. We kunnen concluderen dat post-bariatrische hypoglykemie niet verklaard kan worden door een toename aan bètacellen.

Type 2 diabetes en de hersenen

Sommige mensen reageren niet goed op de behandeling met GLP-1 receptor agonisten en het is onduidelijk waarom. Ook blijkt uit de praktijk dat vrouwen met type 2 diabetes meer afvallen bij deze behandeling dan mannen. Er zijn aanwijzingen dat interacties van deze medicatie in de hersenen leidt tot afvallen, maar wat er precies gebeurt is nog onbekend en dit wilden wij onderzoeken. Naast het visualiseren van bètacelmasse, kunnen we ook opname van [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 in de hypofyse in de hersenen zichtbaar maken (figuur 2). We hebben onderzocht of activatie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier as via GLP-1 receptoren in de hypofyse de negatieve respons op GLP-1 receptor agonisten kan verklaren (5). Mensen met en zonder een adequate respons op GLP-1 receptor agonisten kregen een [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT scan, een suikertest (glucose tolerantie test) en een stimulatie test van de hypothalamus-hypofyse-bijnier as. Wij vonden geen verschillen in tracer opname in de hypofyse in responders en niet-responders op GLP-1 receptor agonist behandeling, wat betekent dat beide groepen evenveel GLP-1 receptoren in de hypofyse

hadden. Daarnaast, hadden beide groepen dezelfde gehalten aan stresshormonen na stimulatie met een GLP-1 receptor agonist. In dit onderzoek hebben we geen relatie gevonden tussen GLP-1 receptoren in de hypofyse, activatie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier as en de verschillen in respons op GLP-1 receptor agonist behandeling in type 2 diabetes. Wel vonden we een hogere tracer opname in de hypofyse van mannen dan in die van vrouwen met type 2 diabetes. Dit hebben we verder onderzocht in een grotere groep van mensen met type 2 diabetes (6). Hieruit bleek inderdaad dat mannen een hogere tracer opname, dus meer GLP-1 receptoren, hadden dan vrouwen met type 2 diabetes. Meer onderzoek is nodig om de functie van GLP-1 receptoren in de hypofyse beter te begrijpen.

Conclusie

In mijn proefschrift beschrijven we hoe het gebruik van [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT beeldvorming bijdraagt aan nieuwe inzichten in de pathofysiologie van type 2 diabetes en obesitas. Deze nieuwe inzichten zijn relevant voor de ontwikkeling van nieuwe behandelingen en voor het monitoren van de behandelrespons in de toekomst. ♦

Referenties

1. Jansen TJP, Tokgöz S, Buitinga M, et al. Validation of radiolabelled exendin for beta cell imaging by ex vivo autoradiography and immunohistochemistry of human pancreas. *EJNMMI Res.* 2024;14(1):96
2. Tokgöz S, Boss M, Prasad S, et al. Protocol for Clinical GLP-1 Receptor PET/CT Imaging with [(68)Ga]Ga-NODAGA-Exendin-4. *Methods Mol Biol.* 2023;2592:143-53
3. Tokgöz S, Deden LN, Hofboer A, et al. Beta cell function and mass in individuals with and without remission of type 2 diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia.* 2026;69(5):1295-300
4. Tokgöz S, Deden LN, Hofboer A, et al. β -Cell Mass in Individuals With and Without Postbariatric Hypoglycemia After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Diabetes.* 2025;74(12):2301-6
5. Tokgöz S, Boss M, Jansen TJP, et al. Activation of the HPA Axis Does Not Explain Nonresponsiveness to GLP-1R Agonist Treatment in Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2025;74(2):212-22
6. Tokgöz S, Boss M, Meijer RI, et al. Sex Differences in [(68)Ga]Ga-NODAGA-Exendin-4 Uptake in the Pituitary of Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2026;28(5):4387-90