

Het effect van Mirabegron op bruin vet in gezonde jonge mannen van Kaukasische en Hindoestaanse afkomst.

Gepubliceerd: 11-02-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Onderzoek naar de effecten van een α_3 receptor agonist op activiteit van bruin vet en energieverbruik in Hindoestanen versus blanke Kaukasiërs.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46185

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Mirabegron en bruin vet

Aandoening

- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

dyslipidemie, Overgewicht

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Het onderzoek wordt gefinancierd met behulp van beurzen en prijzen uitgekeerd aan de onderzoekers.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: b3 receptor agonist, Bruin vet, Hindoestanen, MRI

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bruin vet activiteit gemeten met een MRI scan.

Secundaire uitkomstmaten

Energie verbruik, verandering in supraclaviculaire huid temperatuur, parameters van vet en glucose metabolisme en sympathische activatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hindoestanen hebben een verhoogd risico op een ongunstig metabool fenotype. Dit metabole fenotype bestaat uit de trias van obesitas, dislipidemie en insulineresistentie. Als gevolg hiervan hebben Hindoestanen een verhoogde predispositie op de ontwikkeling van type 2 diabetes vergeleken met blanke Kaukasiërs. Bovendien ontstaat type 2 diabetes in deze populatie vaak al op een jongere leeftijd en bij een lager BMI. Het mechanisme achter deze verhoogde predispositie is nog niet bekend maar heeft mogelijk, in ieder geval deels, te maken met een verlaagde stofwisseling (lager basaal energieverbruik).

Uit onze eerdere onderzoeken is gebleken dat het energieverbruik in rust bij Hindoestanen ongeveer 30% lager is vergeleken met blanke Kaukasiërs. Daarnaast hebben wij recent middels 18F-FDG-PET-CT scans aangetoond dat Hindoestanen een lagere activiteit van bruin vet hebben (Bakker & Boon et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2014). Dit is een interessante bevinding want sinds een aantal jaar is bruin vet geïdentificeerd als een belangrijke schakel in de energiehuishouding. In tegenstelling tot wit vet, dat voornamelijk triglyceriden opslaat, bevat bruin vet veel mitochondriën en kan het triglyceriden verbranden voor de productie van warmte. Dit proces heet thermogenese. Bruin vet is vooral gelokaliseerd bij de schouderbladen en langs de aorta waar het de geproduceerde warmte snel door het lichaam kan verspreiden. Zo functioneert het bruine vet als een soort kachel die je lichaam warm houdt. Daarnaast heeft activatie van bruin vet ook gunstige metabole effecten; het verhoogt het energieverbruik en verlaagt plasma glucose en triglyceriden.

In lijn met zijn functie wordt bruin vet geactiveerd door blootstelling aan kou. Via het centraal zenuwstelsel worden sympathische zenuwen aangestuurd die zorgen voor het vrijkomen van noradrenaline in de synapsspleet. Daar kan noradrenaline binden aan de α_3 receptoren op de bruine vetcel en vervolgens een intracellulaire cascade activeren. Deze cascade leidt uiteindelijk tot verhoging en activatie van een specifiek ontkoppelingseiwit (uncoupling protein 1; UCP1) in de binnenmembraan van de mitochondriën. UCP1 zorgt voor ontkoppeling van de ademhalingsketen waardoor er warmte wordt gegenereerd in plaats van ATP zoals in spieren en het hart.

Het idee van dit onderzoeksvoorstel is dat als we het bruine vet kunnen activeren in Hindoestanen dit mogelijk kan leiden tot een verbetering van hun metabole fenotype. Vanuit de literatuur weten we al dat bruin vet geactiveerd kan worden door kou, maar blootstelling aan kou is en nogal Spartaanse behandelingsstrategie voor mensen. Daarom zijn wij op zoek naar andere manieren om bruin vet te activeren.

α_3 receptor agonisten zijn mogelijk een veelbelovend medicijn om bruin vet te activeren. Zij kunnen de sympathische innervatie van de bruine vetcel nabootsen door direct de α_3 receptor te stimuleren. Onze eerdere studies in muizen hebben laten zien dat behandeling met een α_3 receptor agonist de vetmassa kan verlagen, dislipidemie kan verbeteren en de insulinegevoeligheid kan verhogen. Ook humane studies hebben recent aangetoond dat een α_3 receptor agonist bruin vet kan activeren. Daarom is ons doel in dit project te onderzoeken of deze compound ook in Hindoestanen bruin vet kan activeren en daarmee het metabole fenotype kan verbeteren.

Daarnaast is uit recent onderzoek in onze onderzoeksgroep gebleken dat Lipoproteïn lipase (LPL) een belangrijke rol speelt bij de werking van bruin vet en het lipoproteïnen metabolisme. Daarom onderzoeken wij ook een in een groep patiënten met een hetero- of homozygote LPL deficiency wat het effect van deze deficiency is op het energieverbruik, de vetstofwisseling en de activiteit van bruin vet.

Doel van het onderzoek

Onderzoek naar de effecten van een α_3 receptor agonist op activiteit van bruin vet en energieverbruik in Hindoestanen versus blanke Kaukasiërs.

Onderzoeksopzet

Om deze hypothese te testen zullen we een studie uitvoeren met 20 gezonde jonge, slanke mannen (BMI < 25 kg/m²) waarvan 10 Hindoestanen en 10 blanke Kaukasiërs. Iedere proefpersoon zal 3 behandelingen krijgen. Eenmaal zullen zij een enkele dosis van de α_3 receptor agonist krijgen, eenmaal een placebo en eenmaal zullen zij blootgesteld worden aan milde kou. Enkele uren na de

interventie worden metingen gedaan om het energieverbruik te meten middels indirecte calorimetrie en de bruin vet activiteit te bepalen middels een MRI scan. Daarnaast zal regelmatig een kleine hoeveelheid bloed af worden genomen om te onderzoeken wat het effect is op het lipoproteïne metabolisme.

Daarnaast zal er een groep van 3 tot 10 mensen met een bekende LPL deficiency participeren in onderzoeksdag 1 (milde kou). Onze hypothese is dat LPL belangrijk is voor het activeren van bruin vet en de vorming van HDL. Daarom verwachten wij dat deze patiënten minder bruin vet activiteit hebben en minder HDL vorming na blootstelling aan milde kou.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Occasion 1: blootstelling aan milde kou gedurende 2 uur. Occasion 2 en 3: inname van eenmalig een dosis Mirabegron (200 mg) en eenmalig een dosis placebo.

Inschatting van belasting en risico

Er is een risico dat de deelnemer een blauwe plek krijgt op de plek van het infuus of dat er een ontsteking ontstaat.

De meest voorkomende bijwerking van mirabegron is een versnelde hartslag en misselijkheid. Wij zullen de eerste 3 uur na de inname van de medicatie de hartslag en bloeddruk nauwkeurig monitoren met een finapres nova.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
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)

- Gezonde mannen, Kaukasische en Hindoestaanse komaf.
- 18-30 jaar
- BMI $\leq$ 25 kg/m²; Voor de patiënten groep zijn de inclusie criteria:
- Man of vrouw
- Leeftijd: 20-50 jaar
- BMI 18-40 kg/m²
- Hetro- of homozygote mutatie in LPL of high density lipoprotein-binding protein 1 (HDL-binding protein 1))

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * BMI $>$ 25 kg/m²
- * Recent veel gewichtsverlies of deelname aan intensief afvalprogramma
- * Alcohol en/ of drugs misbruik
- * Overmatig roken ($>$ 10 sigaretten/dag)
- * Chronische ziekte, waaronder diabetes, nier, lever, endocriene ziekten
- * Hartaandoeningen of ritmestoornissen
- * Schildklieraandoening of schildkliermedicatie
- * Hypertensie
- * Gebruik van medicatie dat glucose en/of lipiden metabolisme of BAT activiteit beïnvloed
- * Gebruik van medicijnen die hartie of QT tijd beïnvloeden.
- * Gebruik van MAO remmer
- * Gebruik van systemische corticosteroiden de afgelopen 6 weken.
- * Recente deelname aan ander onderzoek ($<$ 3 maanden) of deelname in 2 of meer onderzoeken in 1 jaar.

- * Contraindicaties voor MRI scan; Voor de patienten zijn de exclusiecriteria:
- * Recente deelname aan ander onderzoek (<3 maanden) of deelname in 2 of meer onderzoeken in 1 jaar.
- * Contraindicaties voor MRI scan

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-06-2016
Aantal proefpersonen:	23
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Betmiga
Generieke naam:	Mirabegron
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2016
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2016-000237-48-NL
CCMO	NL56521.058.16