

# Stimulatie van de bèta-2-adrenerge receptor voor de activatie van humaan bruin vetweefsel

Gepubliceerd: 13-01-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

1. Het onderzoeken van het acute effect van ADRB2 activatie, door middel van intraveneuze toediening van salbutamol (250 µg), op 18F-FDG opname door bruin vetweefsel. 2. Het onderzoeken van het acute effect van ADRB2 activatie, door middel van...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON54946

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

De bèta-2-adrenerge receptor in humaan BAT

### Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Lipidenmetabolismestoornissen

### Synoniemen aandoening

Obesitas, overgewicht

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Leids Universitair Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** Deze studie wordt gefinancierd door persoonsgebonden beurzen van het diabetes fonds voor dr. M.R. Boon (grant 2015.81.1808).

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Bèta-2-adrenerge receptor, Bruin vetweefsel, Energiemetabolisme, PET/CT scan

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

- Glucose opname door bruin vetweefsel, gemeten door middel van dynamische  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT

### Secundaire uitkomstmaten

- Rust energiemetabolisme, gemeten door middel van indirecte calorimetrie
- Serum markers voor lipiden metabolisme (triglyceriden (TG), totaal cholesterol (TC), hoog dens lipoproteïne-cholesterol (HDL-C), laag dens lipoproteïne cholesterol (LDL-C), vrije vetzuren)
- Lipiden pathway analyse door middel van lipidomic analyse in plasma monsters
- Serum markers voor glucose metabolisme (glucose, insuline)
- Circulerende plasma BAT markers (microRNAs)

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

De prevalentie van obesitas en geassocieerde metabole ziekten groeit snel. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) en cardiovasculaire ziekten (CVZ) zijn momenteel de leidende doodsoorzaak wereldwijd. Obesitas is het resultaat van een hogere energie intake dan energieverbruik. Bruin vetweefsel draagt voor een belangrijk deel bij aan de energiestofwisseling en is daarmee een mogelijk target om deze energiebalans in evenwicht te brengen. Bruin vetweefsel is een warmte producerend orgaan dat vetzuren en glucose om kan zetten tot warmte. Koude zorgt voor activatie van bruin vetweefsel, door een signaal van het sympathisch zenuwstelsel naar bèta-adrenerge receptoren op bruin vetweefsel. In muizen is de bèta-3-adrenerge receptor (ADRB3) voornamelijk aanwezig op bruin en wit vetweefsel en activatie van de ADRB3 activeert bruin vetweefsel effectief en verbetert (cardio)metabole uitkomsten.

In mensen zorgt de ADRB3 agonist mirabegron alleen een hoge dosis van 200mg (therapeutische dosis is 50 mg) voor verhoogde 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) opname door bruin vetweefsel, verhoogde lipolyse en verhoogd energie verbruik. Aangezien in deze dosis ook cardiovasculaire bijwerkingen voorkomen is het aannemelijk dat mirabegron in deze dosering óók bindt aan de ADRB1 en ADRB2. Daarnaast laat RNA sequencing analyses op humaan bruin vetweefsel zien dat, in tegenstelling tot in muizen, een verwaarloosbaar ADRB3 expressie aanwezig is en hoge ADRB2 expressie. In vitro studies laten inderdaad zien dat ADRB2 verantwoordelijk is voor activatie van humaan bruin vetweefsel: 1) mirabegron verhoogt zuurstof consumptie door humane bruine vetcellen, dit wordt geïnhibeerd door een specifieke ADRB2 antagonist, 2) de ADRB2 agonist formoterol activeert zuurstof consumptie door humane bruine vetcellen, 3) specifieke knock-down van de ADRB2, en niet ADRB1 of ADRB3, verlaagt zuurstof consumptie door humane bruine vetcellen. Of een ADRB2 agonist ook in vivo in staat is humaan bruin vetweefsel te activeren is nog niet onderzocht, maar het feit dat meerdere studies laten zien dat energieverbruik, lipolyse en lipiden oxidatie is verhoogd na intraveneuze toediening van ADRB2 agonist salbutamol is veelbelovend.

Alles bij elkaar is onze hypothese dat de sympathische activatie van human bruin vetweefsel primair gemedieerd wordt door de ADRB2, in plaats van de ADRB3 zoals tot dusver aangenomen.

## **Doel van het onderzoek**

1. Het onderzoeken van het acute effect van ADRB2 activatie, door middel van intraveneuze toediening van salbutamol (250 µg), op 18F-FDG opname door bruin vetweefsel.
2. Het onderzoeken van het acute effect van ADRB2 activatie, door middel van intraveneuze toediening van salbutamol (250 µg), op rust energiemetabolisme, serum markers voor lipiden- en glucosemetabolisme en plasma bruin vetweefsel markers.
3. Bevestigen dat het stimulerende effect van salbutamol op 18F-FDG opname voor bruin vetweefsel niet gemedieerd is door de ADRB3, door te laten zien dat het acute effect van i.v. salbutamol (250 µg) op bruin vetweefsel verdwenen is door gelijktijdige administratie van de ADRB1/2-blokker propranolol.

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een gerandomiseerde dubbelblinde cross-over trial, die uitgevoerd zal worden in het Leiden Universitair Medisch Centrum (LUMC). Deze studie bestaat uit een keuring en twee studiedagen.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Voor alle deelnemers op beide studiedagen zal de interventie bestaan uit intraveneuze injectie (bolus) van salbutamol. Dit zal gecombineerd worden met ofwel placebo, ofwel

propranolol in capsules. Daarnaast, om het bruine vetweefsel te visualiseren, zullen alle deelnemers op beide studiedagen een dynamische 18F-FDG PET/CT scan ondergaan.

### **Inschatting van belasting en risico**

Deze studie bestaat uit drie studievizites: één screening (~1 uur) en twee studiedagen (~3,5 uur per dag). Een totale hoeveelheid van 87,5 ml bloed zal worden afgenomen, verspreid over de drie bezoeken. Daarbij zullen alle deelnemers op beide studiedagen een 18F-FDG PET/CT scan ondergaan, met een stralingsbelasting van 8,4 mSv in totaal. Voorafgaand aan de PET/CT scan zullen alle deelnemers 250 µg salbutamol toegediend krijgen via i.v. injectie, ofwel in combinatie met placebo, ofwel in combinatie met 80 mg propranolol in capsules. Meerdere voorzorgsmaatregelen zullen getroffen worden om ernstige bijwerkingen van i.v. salbutamol te voorkomen.

Deelnemers zullen niet direct een voordeel hebben van deelname aan deze studie. Resultaten van deze studie zijn wel onmisbaar voor het verder ontrafelen van het werkingsmechanisme van humaan bruin vetweefsel. Daarnaast zullen resultaten van deze studie kunnen leiden tot nieuwe therapieën om humaan bruin vetweefsel te activeren. Daarmee kan dit onderzoek bijdragen aan de strijd om de wereldwijde obesitas epidemie tegen te gaan. De risico's van dit onderzoek zijn daarom verdedigbaar.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2  
Leiden 2333ZA  
NL

### **Wetenschappelijk**

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2  
Leiden 2333ZA  
NL

## **Locaties**

## Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Kaukasische mannen

Leeftijd tussen 18-35 jaar oud

Slank (BMI  $\geq 18$  and  $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup>)

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

- Diabetes mellitus
- Aanwezigheid van een andere endocriene ziekte
- Cardiale ziekte
- Eerstegraads familielid met plotse hartdood
- Een chronische nier- of leverziekte
- Gebruik van bèta-adrenerge receptor agonisten
- Gebruik van medicatie die invloed heeft op glucose- of lipidenmetabolisme of bruin vet activiteit (zoals bèta-blokkers, anti-depressiva, corticosteroiden)
- Medicatie die een verhoogd risico geven op een hypokaliemie na salbutamol toediening (zoals xanthine derivaten, steroïden, diuretica)
- Elke andere contra-indicatie voor het gebruik van salbutamol of propranolol
- Misgebruik van alcohol of andere middelen
- Roken
- Deelname aan een intensief programma om af te vallen of bewegingsprogramma gedurende het laatste jaar voor start van de studie
- Deelname in een ander WMO-plichtig onderzoek of onderzoek dat het huidige onderzoek beïnvloedt
- Deelname aan een ander onderzoek met het gebruik van een PET/CT scan binnen één jaar voor de start van de huidige studie.
- Klinisch relevante afwijkingen in bloedonderzoek of ECG tijdens de screening.

# Onderzoeksopzet

## Opzet

|                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek |
| Onderzoeksmodel: | Cross-over            |
| Blinding:        | Dubbelblind           |
| Controle:        | Geen controle groep   |
| Doel:            | Preventie             |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Beëindigd             |
| (Verwachte) startdatum: | 28-06-2021            |
| Aantal proefpersonen:   | 10                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Propranolol                                      |
| Generieke naam: | Propranololhydrochloride                         |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Ventolin                                         |
| Generieke naam: | Salbutamol                                       |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                     |
|---------------------|-------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                     |
| Datum:              | 13-01-2021                          |
| Soort:              | Eerste indiening                    |
| Toetsingscommissie: | METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                     |
| Datum:              | 25-02-2021                          |

|                     |                                     |
|---------------------|-------------------------------------|
| Soort:              | Eerste indiening                    |
| Toetsingscommissie: | METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                     |
| Datum:              | 17-11-2021                          |
| Soort:              | Amendement                          |
| Toetsingscommissie: | METC Leiden-Den Haag-Delft (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  | EUCTR2020-004059-34-NL |
| CCMO     | NL75061.058.20         |

## Resultaten

|                          |            |
|--------------------------|------------|
| Einddatum onderzoek:     | 24-02-2022 |
| Datum resultaten gemeld: | 12-02-2023 |

### Datum eerste publicatie onderzoek

13-01-2023