

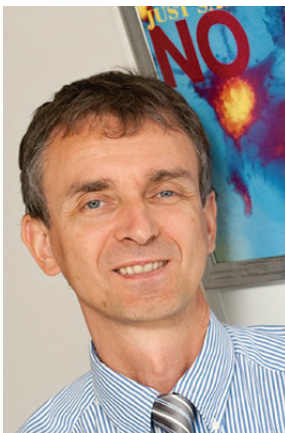


Bèta-3-adrenerge receptoragonisten: therapeutisch potentieel bij de behandeling van prediabetes en hartfalen

Lauriane Y.M. Michel¹, Jean-Luc Balligand^{1,2}

1. Pool farmacologie en behandeling, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), UCLouvain, Brussel

2. Afdeling en dienst interne geneeskunde, Cliniques Universitaires Saint-Luc, UCLouvain, Brussel



Jean-Luc Balligand



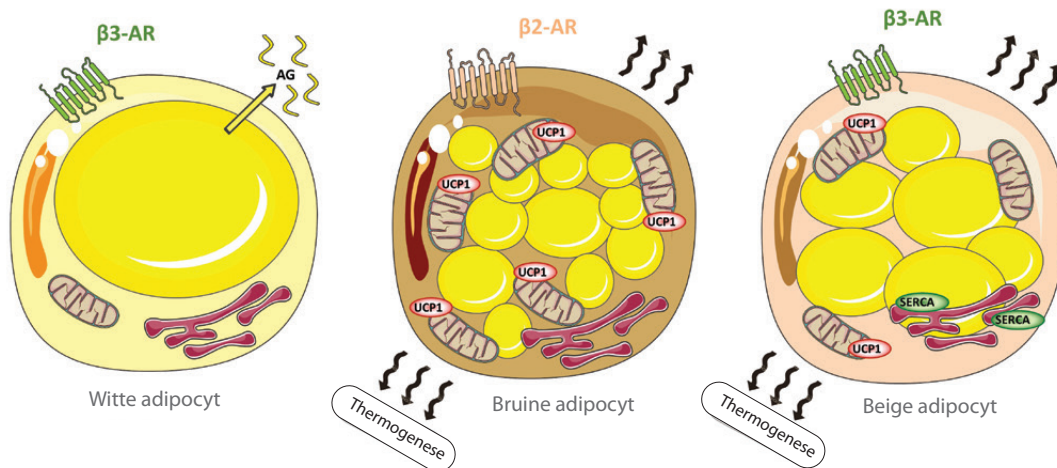
Lauriane Michel

De laatste jaren wordt weer meer onderzoek verricht naar een derde isotype van de bèta-adrenerge receptoren ($\beta 3$ -AR) bij de preventie en de behandeling van metabole afwijkingen. Die hernieuwde belangstelling is te danken aan de registratie van een nieuwe familie van agonisten die specifiek inwerken op de humane receptor. $\beta 3$ -AR-agonisten zijn door de gezondheidsautoriteiten goedgekeurd bij de behandeling van een overactieve blaas, maar hun effect op de $\beta 3$ -AR van de adipocyten blijkt veelbelovend te zijn bij de behandeling van metabole ontregelingen en in het bijzonder bij patiënten met prediabetes. Ze zorgen immers voor een significante verbetering van de glucosetolerantie en de insulinegevoeligheid. Volgens preklinische gegevens heeft stimulering van de $\beta 3$ -AR van de cardiomyocyten heilzame effecten bij patiënten die hartfalen dreigen te ontwikkelen. We bespreken de recente klinische resultaten en de mechanismen die ten grondslag liggen aan de signalisatie van de $\beta 3$ -AR in de verschillende cellen.



Figuur 1:

Mechanismen van thermogenese van de verschillende vetweefsels bij de mens: enerzijds stimulering van de β -adrenerge receptoren en daardoor lipolyse van de vetdruppeltjes (in het geel) en anderzijds ontkoppeling van de mitochondriale ademhaling door UCP1 en opname van Ca^{2+} door het endoplasmatische reticulum (in het roze) door SERCA. In witte adipocyten leidt stimulering van β 3-AR enkel tot lipolyse met afgifte van niet-veresterde vetzuren zonder warmteproductie.



Rol van β 3-AR in vetweefsel

In de jaren tachtig werd β 3-AR ontdekt in het vetweefsel in preklinische modellen van knaagdieren (1), vooral in de bruine adipocyten die zorgen voor thermogenese. Vandaar de interesse voor die receptoren. Stimulering van β 3-AR zou zo immers obesitas kunnen tegengaan (2). Onderzoeken hebben aangetoond dat de expressie en de rol van de β 3-AR verschillen naargelang van het type vetweefsel (wit, bruin, beige) en het preklinische model (**Figuur 1**).

In humane **witte adipocyten** verwekt stimulering van β 3-AR lipolyse via activering van de cAMP/PKA-signalisatieweg met translocatie van lipasen op het oppervlak van de vetdruppels (3). Dat leidt tot lipolyse van de opgeslagen triglyceriden en afgifte van glycerol en niet-veresterde vetzuren in de bloedbaan (**Figuur 1**).

Het **bruine vetweefsel** geeft energie af in de vorm van warmte en beschermt het lichaam tegen hypothermie. Bruin vetweefsel bevindt zich hoofdzakelijk tussen de schouderbladen en wordt geactiveerd bij blootstelling aan koude door plaatselijke afgifte van noradrenaline door het sympathische zenuwstelsel. De warmteproductie zonder rillingen door het bruine vetweefsel wordt gemedieerd door activering van de cAMP/PKA-weg. Die verhoogt de lipolyse via activering van lipasen,

maar leidt ook tot activering en verhoging van de hoeveelheid UCP1 (*uncoupling protein-1*), dat zorgt voor een ont koppeling van de mitochondria. Recente onderzoeken schrijven het thermogene vermogen van humane bruine adipocyten toe aan de β 2-adrenerge receptor (4), in tegenstelling tot specifieke activering van β 3-AR bij knaagdieren. Dat verklaart meteen ook de zwakke resultaten die in klinische studies werden behaald bij het stimuleren van humaan bruin vetweefsel.

Beige adipocyten werden in de jaren 2000 ontdekt in afzettingen van witvetweefsel (5). Die adipocyten kunnen warmte opwekken, ontstaan uit een precursorel van witte adipocyten en verwerven dan kenmerken die het midden houden tussen bruine en witte adipocyten qua grootte, aantal vetdruppeltjes en hoeveelheid mitochondria (**Figuur 1**). Het 'beige worden' van een subpopulatie van witte adipocyten kan in preklinische modellen en bij de mens worden verkregen door stimulering van de β 3-AR. Een andere eigenschap van de beige adipocyten is dat ze warmte produceren via twee aparte processen: een UCP1-afhankelijke thermogenese zoals in bruine adipocyten en een niet-canonische weg: thermogenese door ont koppeling van het Ca^{2+} -transport van het ATPase SERCA2b (6). Dat laatste proces wordt voor 70% gemedieerd door activering van β 3-AR en de resterende 30% door β 2-AR.

β 3-AR-agonisten: werkzaamheid en veiligheid

De mogelijkheid tot farmacologische stimulering heeft veel belangstelling opgewekt. De β 3-AR is immers een interessante target, waarvan de gevoeligheid niet vermindert in tegenstelling tot de andere β -AR die wel desensibilisering vertonen, en de expressie ervan blijft beperkt tot enkele organen (vetweefsel, blaas, myocard, endotheel). Dat biedt uitzicht op een doeltreffende farmacologische werking op lange termijn met minder bijwerkingen.

In de jaren tachtig werden in preklinische modellen van obesitas veelbelovende resultaten behaald met β 3-AR-agonisten, maar dat was niet het geval in klinische studies. Sommige agonisten werden opgegeven omdat ze weinig selectief waren voor de humane β 3-AR en ook β 1-2AR activeerden met tal van bijwerkingen als gevolg. De andere agonisten werden ook opzijgeschoven omdat het primaire eindpunt in klinische studies (stimulering van bruin vetweefsel, vermindering van obesitas, daling van het lichaamsgewicht) niet werd bereikt. Die zwakke resultaten werden aanvankelijk toegeschreven aan de kleine hoeveelheid bruin vetweefsel bij ouderen en/of zwaarlijvigen, maar recente studies stellen de rol van β 3-AR in het bruine vetweefsel bij de mens ter discussie (4). In het begin van de jaren 2000 is vastgesteld dat β 3-AR de belangrijkste receptor is bij relaxatie

Tabel 1:

Metabole effecten in klinische studies met $\beta 3$ -AR-agonisten (n.m.: niet gemeten).

		NCT02596776 (10)	NCT03049462 (9)	NCT02919176 (11)
Interventie	Agonist	mirabegron	mirabegron	mirabegron
	Aantal patiënten	6	14	13
	Type patiënten	Zwaarlijvige mensen	Gezonde mensen	Zwaarlijvige ouderen
	Duur behandeling	10 weken	4 weken	12 weken
	Dosering/dag	50mg	100mg	50mg
Lichaamsgewicht	Gewicht	=	=	=
Activering bruin vetweefsel	^{18}FDG	n.m.	↗	= (8 zonder bruin vetweefsel)
	Volume bruin vetweefsel	n.m.	↗	=
Cardiovasculaire effecten	Hartfrequentie	=	↗ 6.4 ± 2.3	=
	Systolische bloeddruk	=	↗ 8.2 ± 2.5	=
	Diastolische bloeddruk	=	=	=
Activering wit vetweefsel	Niet-veresterde vetzuren	n.m.	↗	↗
	Adiponectine	n.m.	↗	=
Beige worden	UCP1	↗	n.m.	↗
	Cidea	↗	n.m.	↗
Metabole parameters	Insulinegevoeligheid	n.m.	↗	↗
	Glucosetolerantie	n.m.	↗	↗

van de m. detrusor bij de mens. **Mirabegron**, een nieuwe $\beta 3$ -AR-agonist met een hogere specificiteit voor de humane $\beta 3$ -AR, werd getest en gevalideerd bij de behandeling van hyperactieve blaas. In 2012 heeft mirabegron een vergunning gekregen voor het in de handel brengen in Europa. De cardiovasculaire veiligheid van mirabegron werd zorgvuldig geëvalueerd (vooral gezien de expressie van $\beta 3$ -AR in het vaatendotheel en het myocard). Met de huidige aanbevolen dosering van 50mg/d stijgt de hartfrequentie met ongeveer 1/min. en stijgt de systolische bloeddruk < 1mmHg. Het QTc-interval neemt enkel toe met een supratherapeutische dosering van 200mg. Momenteel loopt een fase III-studie met **vibegron**, een tweede $\beta 3$ -AR-agonist, bij de behandeling van hyperactieve blaas (EM-POWUR).

Effect van $\beta 3$ -AR-agonisten op het vetweefsel

Gezien de ontwikkeling van nieuwe $\beta 3$ -AR-agonisten zoals mirabegron en de

(her)ontdekking van het beige vetweefsel bij volwassenen werden nieuwe klinische studies op touw gezet om metabole afwijkingen te voorkomen en/of af te remmen.

In geen enkele van de klinische studies is een gewichtsddaling of een verandering van vetmassa vastgesteld. Alle studies die het effect van eenmalige toediening van mirabegron (7, 8) of toediening van mirabegron gedurende 4 weken (9) hebben onderzocht bij gezonde proefpersonen besluiten nochtans tot een hoger energieverlies in rust en stimulering van het witte én het bruine vetweefsel in doseringen van 100mg of hoger. Het is moeilijk om uit te maken of in welke mate mirabegron specifiek het bruine vetweefsel stimuleert. Soms werd immers een dosering toegediend die tot 4-maal hoger was dan de aanbevolen dosering van 50mg/d. In klinische studies die het effect van de aanbevolen dosering (50mg/d) gedurende 10-12 weken hebben onderzocht bij zwaarlijvige en/of oudere patiënten, werden geen cardiovasculaire bijwerkingen waargenomen (10, 11)

(Tabel 1). Met die dosering werd noch een toename van het energieverlies, noch een activering van het bruine vetweefsel waargenomen bij patiënten met bruin vetweefsel (zwaarlijvige mensen en bejaarden hebben minder bruin vetweefsel). Dat alles treedt het idee bij dat **enkel supratherapeutische doseringen cardiale bijwerkingen hebben door aspecifieke activering van $\beta 1$ -AR en $\beta 2$ -AR en de warmteproductie door het bruine vetweefsel verhogen door aspecifieke stimulering van $\beta 2$ -AR.**

Met een therapeutische dosering van 50mg/d worden de witte en beige adipocyten significant geactiveerd (10, 11) en wordt het witte vetweefsel significant meer 'beige' dan na blootstelling aan koude of behandeling met het antidiabeticum pioglitazon in een dosering van 30mg/d (12). Stimulering van de adipocyten door mirabegron **verbetert de glucosetolerantie en de insulinegevoeligheid significant** bij gezonde en zwaarlijvige mensen (9-11), hoewel de



Tabel 2:

β3-AR-agonisten in klinische studies bij hartfalen.

		BEAT-HF I	BEAT-HF II	SPHERE-HF	BETA3-LVH
Beschrijving	Patiënten	70	56	80	296
	Aandoening	Hartfalen met verminderde LVEF ($\leq 40\%$) NYHA-klasse II-III	Hartfalen met verminderde LVEF ($< 35\%$) NYHA-klasse III-IV	Chronische pulmonale hypertensie door hartfalen	Structurele hartziekte met een hoog risico op ontstaan of verergering van hartfalen met een gevrijwaarde LVEF NYHA-klasse II max.
	Informatie van preklinische studies	Minder oxidatieve stress en minder ophoping van Na^+ in de myocyten Verbetering van de ejectiefractie bij hartfalen	Minder oxidatieve stress en minder ophoping van Na^+ in de myocyten Verbetering van de ejectiefractie bij hartfalen met een LVEF $< 35\%$	Verbetering van de hemodynamiek, de longen, de remodellering en de prestaties van het RV	Betere diastolische relaxatie van het LV, minder hypertrofie en minder myocardi-fibrose
Interventie	Agonist	Mirabegron	Mirabegron	Mirabegron	Mirabegron
	Dosering/dag	25-300mg	300mg	50-200mg	50mg
	Duur	6 maanden	6 maanden	4 maanden	12 maanden
	Aanvullende behandeling	β1/β2-AR-antagonisten	β1/β2-AR-antagonisten	-	-
Onderzochte parameters	Primaire	Linkerventrikel-ejectiefractie	Linkerventrikel-ejectiefractie	Pulmonale vaatweerstand	LV-massa-index (bij MRI) Diastolische functie (E/e')
	Secundaire	Diastolische functie Parameters van remodellering van het myocard	Diastolische functie Parameters van remodellering van het myocard	Parameters van remodellering van het myocard RV-ejectiefractie	Parameters van remodellering van het myocard en fibrose van het hart (MRI) Systemisch effect op de endotheelfunctie Activering van het vetweefsel (PET-CT-scan) Metabole parameters
Resultaten		Geen verbetering van de linkerventrikel-ejectiefractie Mogelijk heilzame effecten bij patiënten met een ernstige linkerventrikel-disfunctie	Verwacht in 2021	Verwacht in 2021	Verwacht in 2022

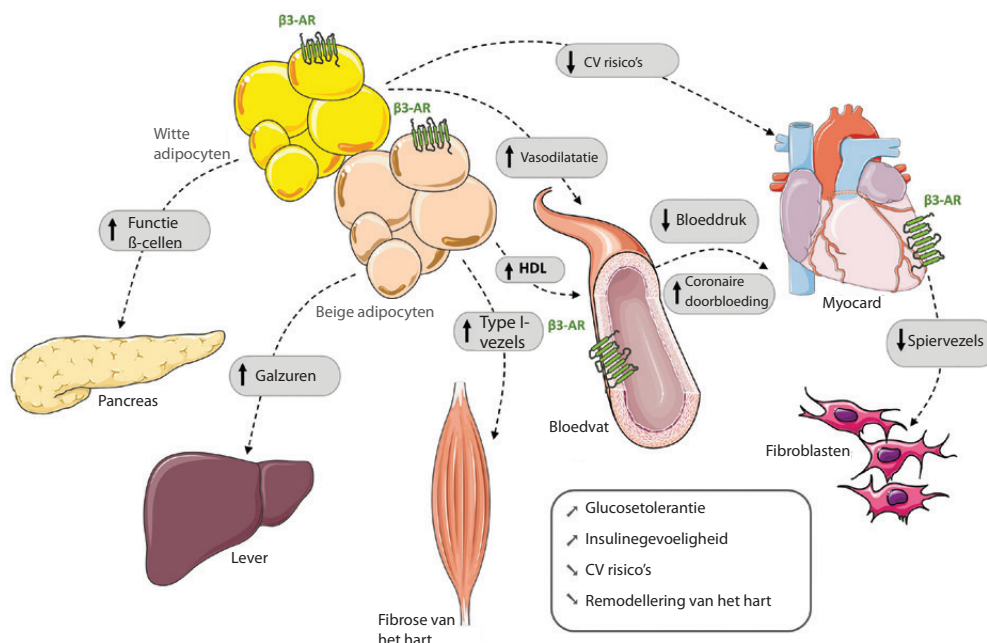
nuchtere glykemie en de insulinespiegel niet duidelijk veranderen. Het zijn weliswaar geen placebogecontroleerde studies, maar de resultaten zijn toch veelbelovend: 5 van de 9 patiënten met prediabetes in één van de stu-

dies hadden op het einde van de behandeling (50mg/d – 10 weken) geen prediabetes meer volgens de criteria van de *American Diabetes Association* (11). De verbetering is naar alle waarschijnlijkheid toe te schrijven aan een

effect op het witte en het beige vetweefsel. De metaboliëten en/of adipokines die zorgen voor de communicatie met de perifere weefsels (o.a. pancreas, spieren, hart) die het metabolisme regelen, zijn nog niet bekend.

Figuur 2:

Systemische effecten van β_3 -AR-agonisten. Weergave van de effecten van agonisten: directe effecten op de weefsels die β_3 -adrenerge receptoren tot expressie brengen, en indirecte effecten via afgifte van mediators (nog te identificeren) die op afstand inwerken op andere organen.



Het effect van systemische toediening van β_3 -AR-agonisten op de vetweefsels verschilt mogelijk naargelang van de hoeveelheid beige adipocyten, de lipolytische capaciteit en de mate van expressie van β_3 -AR. Stimulering van β_3 -AR in het perivasculaire vetweefsel resulteert in een cAMP-afhankelijke afgifte van NO, waardoor de contracties van de arteriae mesentericae en de aorta bij knaagdieren verminderen (13, 14). Volgens een recente studie **bevat het viscerale vetweefsel bij de mens meer beige adipocyten dan het subcutane** (15). Dat is een belangrijke vaststelling, want **'beige worden' van visceraal vetweefsel zou invloed kunnen hebben op de gezondheid. Te veel visceraal wit vetweefsel verhoogt immers het risico op diabetes, hypertensie en atherosclerose (16) en op veroudering van het hart** door secretie van profibrotisch adipokine (17). Vetweefsel kan dus invloed hebben op de biologie van perifere weefsels en organen die zelf geen β_3 -AR tot expressie brengen.

Systemische effecten van stimulering van adipocyten

Er is een effect op de regeling van de

glykemie. In klinische studies verbeterde mirabegron de glucosetolerantie en de insulinegevoeligheid. Dat wijst op een betere glucoseopname in de perifere weefsels. Mirabegron heeft geen effect op de indices van insulinegevoeligheid Matsuda en HOMA-IR, maar verhoogt wel degelijk het effect van insuline tijdens een hyperinsulinemische euglykemische clamp (11). Een verbetering van de glucosetolerantie wijst ook op een betere werking van de β -cellen van de langerhanseilandjes. De insulinespiegel stijgt pas significant met een dosering van 100mg/d (9), maar de insulinogene index en de dispositie-index nemen toe vanaf een dosering van 50mg/d, wat wijst op een betere insulinesecretie en een betere werking van de β -cellen van de pancreas (9, 11). Die resultaten stroken met die van recente studies, die hebben aangetoond dat stimulering van het vetweefsel met β_3 -AR-agonisten de insulinesecretie verhoogt (18). Dat zou gedeeltelijk toe te schrijven zijn aan lipolyse in het witte vetweefsel met afgifte van niet-veresterde vetzuren, die inwerken op de GPR40-receptor van de β -cellen (19).

Mirabegron werkt ook in op de **hepato-biliaire as**: mirabegron 100mg/d gedurende 4 weken verhoogt de galzuren met 49% (9). Dat strookt ook met de observatie van een **hogere turnover van de HDL (+8%)**, die wordt toegeschreven aan de thermogenese in het bruine vetweefsel met die dosering. De HDL-partikels worden dan geabsorbeerd en in de lever omgezet in galzuren. Verder onderzoek is nodig om na te gaan of β_3 -AR-agonisten het risico op atherosclerose verminderen, zoals onlangs is geopperd (20). Bij behandeling met mirabegron 50mg/d gedurende 12 weken werd een significante conversie van het type skeletvezel waargenomen in bipten van de m. vastus lateralis met een **hogere hoeveelheid type I-spiegervezels**. Die trekken traag samen en hebben een meer oxidatief metabolisme (11). De factoren die ten grondslag liggen aan dat effect van het vetweefsel op afstand zijn nog niet bekend.

β_3 -AR-agonisten in het hart- en vaatstelsel

Toediening van β_3 -AR-agonisten heeft ook invloed op het hart- en vaatstelsel gezien de



expressie van $\beta 3$ -AR in het myocard en het endotheel. **Stimulering van de $\beta 3$ -AR in de cardiale myocyten en de endotheelcellen mondt uit in activering van enzymen die stikstofmonoxide (NO) synthetiseren**, de NOS (i). In fysiologische omstandigheden vermindert NO in de cardiale myocyten de toegenomen contractiliteit bij stimulering van de $\beta 1$ -AR en bevordert het de **relaxatie van het myocard** door activering van het proteïne kinase G (PKG). PKG fosforyleert meerdere stroomafwaarts gelegen targets, wat invloed heeft op de excitatie-contractiekoppeling, de gevoeligheid van de myofilamenten voor Ca^{2+} en de rigiditeit van de myocyten (wordt in detail beschreven in 21). **In pathologische situaties kan $\beta 3$ -AR-signalisatie op korte termijn het inotropisme verminderen** (net zoals $\beta 1$ -blokkers). **Misschien zullen ooit $\beta 3$ -AR-antagonisten worden gebruikt bij acuut hartfalen. Op lange termijn gaat activering van de $\beta 3$ -AR de schadelijke effecten van overstimulering van de $\beta 1$ -AR tegen. Dat beschermt de remodellering van het hart via remming van hypertrofie en fibrose** [22, 23]. Die bescherming wordt toegeschreven aan de antioxidatieve effecten van NOS, die fibrose tegengaan door de afgifte van profibrotische paracrine stoffen door de myocyten te verminderen [22]. Er wordt dan ook meer Na^+ uit de cellen gepompt, waardoor de schadelijke overbelasting van Na^+ in de cellen vermindert, en het door AMP geactiveerde proteïne kinase (AMPK) wordt dan lang geactiveerd [24], wat resulteert in meer autofagie. Die

bescherming neemt nog toe door de hogere expressie van $\beta 3$ -AR in het myocard in pathologische omstandigheden, meer bepaald bij ischemisch hartfalen, gedilateerde cardiomyopathie, sepsis en diabetes [25, 26].

De beschermende effecten van de $\beta 3$ -AR in de cardiomyocyten worden versterkt door de werking van de endotheliale $\beta 3$ -AR. De daaruit voortvloeiende vasodilatatie verhoogt de doorbloeding van het myocard (via al dan niet NO-afhankelijke fenomenen) en door paracrine afgifte van NO, waardoor de ventrikels beter relaxeren [27].

In preklinische studies werden veelbelovende resultaten behaald met $\beta 3$ -AR-agonisten bij de behandeling en de preventie van hartfalen [28, 29]. Daarom zijn meerdere klinische studies op touw gezet om na te gaan of mirabegron het optreden van cardiale remodellering voorkomt en/of afremt. Gereguleerde activering van de NOS-oplosbaar guanylaatcyclase-weg door $\beta 3$ -AR-agonisten zou een betere strategie kunnen zijn dan niet-selectieve activering van die weg in alle weefsels door activerende geneesmiddelen ('ciguats'), die soms limiterende bijwerkingen veroorzaken zoals hypotensie. Momenteel lopen drie klinische studies (Tabel 2) bij patiënten die dreigen een hartfalen met gevrijwaarde LVEF te ontwikkelen (BETA3-LVH-studie), patiënten met pre- en postcapillaire pulmonale hypertensie als gevolg van hartfalen (SPHERE-HF-

studie) [30] en patiënten met hartfalen met een sterk verminderde ejectiefraction (BEAT-HF II-studie). De resultaten van die drie klinische studies worden verwacht tegen 2021-22.

Het is nog niet bewezen dat chronische toediening van een $\beta 3$ -AR-agonist invloed heeft op de hartfunctie van patiënten met type 2-diabetes of een metabool syndroom die risico lopen om hartfalen te ontwikkelen. Een verbetering van de metabole toestand, waardoor de cardiovasculaire risicofactoren verminderen, en een vermindering van de cardiale remodellering door mirabegron zouden de incidentie van hartfalen bij die patiënten kunnen verlagen. Dat wordt momenteel onderzocht in de BETA3-LVH-studie, die een hoog aantal van dergelijke patiënten rekruteert.

Conclusies

Sinds kort beschikken we over $\beta 3$ -AR-agonisten, die via hun systemische (Figuur 2) of plaatselijke effecten in de witte en de beige adipocyten en de cardiale myocyten interessant zouden kunnen zijn bij de behandeling van metabole disfuncties, met name bij patiënten met prediabetes, en van verschillende vormen van hartfalen. We krijgen stilaan een beter inzicht in de kruissignalisatie tussen de verschillende organen waar $\beta 3$ -AR-agonisten op inwerken, maar verder onderzoek is vereist om het hele therapeutische potentieel van die geneesmiddelen te beschrijven, vooral via de effecten van de $\beta 3$ -AR in de adipocyten op de perifere weefsels.

Referenties

1. S. Tan, P. B. Curtis-Prior, Characterization of the beta-adrenoceptor of the adipose cell of the rat. *Int J Obes* 7, 409-414 (1983).
2. J. R. Arch et al., Atypical beta-adrenoceptor on brown adipocytes as target for anti-obesity drugs. *Nature* 309, 163-165 (1984).
3. B. A. Evans, J. Merlin, T. Bengtsson, D. S. Hutchinson, Adrenoceptors in white, brown, and brite adipocytes. *Br J Pharmacol* 176, 2416-2432 (2019).
4. D. P. Blondin et al., Human Brown Adipocyte Thermogenesis Is Driven by beta2-AR Stimulation. *Cell Metab* 32, 287-300 e287 (2020).
5. J. Himmis-Hagen et al., Multilocular fat cells in WAT of CL-316243-treated rats derive directly from white adipocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 279, C670-681 (2000).
6. K. Ikeda et al., UCP1-independent signaling involving SERCA2b-mediated calcium cycling regulates beige fat thermogenesis and systemic glucose homeostasis. *Nat Med* 23, 1456-1465 (2017).
7. A. S. Baskin et al., Regulation of Human Adipose Tissue Activation, Gallbladder Size, and Bile Acid Metabolism by a beta3-Adrenergic Receptor Agonist. *Diabetes* 67, 2113-2125 (2018).
8. A. M. Cyress et al., Activation of human brown adipose tissue by a beta3-adrenergic receptor agonist. *Cell Metab* 21, 33-39 (2015).
9. A. E. O'Mara et al., Chronic mirabegron treatment increases human brown fat, HDL cholesterol, and insulin sensitivity. *J Clin Invest* 130, 2209-2219 (2020).
10. B. S. Finlin et al., Human adipose beigeing in response to cold and mirabegron. *JCI Insight* 3, (2018).
11. B. S. Finlin et al., The beta3-adrenergic receptor agonist mirabegron improves glucose homeostasis in obese humans. *J Clin Invest* 130, 2319-2331 (2020).
12. B. S. Finlin et al., Pioglitazone does not synergize with mirabegron to increase beige fat or further improve glucose metabolism. *JCI Insight* 6, (2021).
13. C. E. Bussey et al., beta3-Adrenoceptor stimulation of perivascular adipocytes leads to increased fat cell-derived NO and vascular relaxation in small arteries. *Br J Pharmacol* 175, 3685-3698 (2018).
14. C. G. Barp, P. O. Benedet, J. Assreuy, Perivascular adipose tissue phenotype and sepsis vascular dysfunction: Differential contribution of NO, ROS and beta 3-adrenergic receptor. *Life Sci* 254, 117819 (2020).
15. M. A. Zuriaga, J. J. Fuster, N. Gokce, K. Walsh, Humans and Mice Display Opposing Patterns of «Browning» Gene Expression in Visceral and Subcutaneous White Adipose Tissue Depots. *Front Cardiovasc Med* 4, 27 (2017).
16. T. Tchikonia et al., Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. *Cell Metab* 17, 644-656 (2013).
17. D. Sawaki et al., Visceral Adipose Tissue Drives Cardiac Aging Through Modulation of Fibroblast Senescence by Osteopontin Production. *Circulation* 138, 809-822 (2018).
18. M. Heine et al., Lipolysis Triggers a Systemic Insulin Response Essential for Efficient Energy Replenishment of Activated Brown Adipose Tissue in Mice. *Cell Metab* 28, 644-655 e644 (2018).
19. Z. Pang et al., GPR40 is partially required for insulin secretion following activation of beta3-adrenergic receptors. *Mol Cell Endocrinol* 325, 18-25 (2010).
20. J. F. Berbee et al., Brown fat activation reduces hypercholesterolemia and protects from atherosclerosis development. *Nat Commun* 6, 6356 (2015).
21. C. Farah, L. Y. M. Michel, J. L. Balligand, Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol* 15, 292-316 (2018).
22. N. Hermida et al., Cardiac myocyte beta3-adrenergic receptors prevent myocardial fibrosis by modulating oxidant stress-dependent paracrine signaling. *Eur Heart J* 39, 888-898 (2018).
23. C. Belge et al., Enhanced expression of beta3-adrenoceptors in cardiac myocytes attenuates neurohormone-induced hypertrophic remodeling through nitric oxide synthase. *Circulation* 129, 451-462 (2014).
24. E. Dubois-Deruy et al., Beta 3 adrenoceptors protect from hypertrophic remodelling through AMP-activated protein kinase and autophagy. *ESC Heart Fail* 7, 920-932 (2020).
25. S. Moniotte et al., Upregulation of beta(3)-adrenoceptors and altered contractile response to inotropic amines in human failing myocardium. *Circulation* 103, 1649-1655 (2001).
26. U. D. Dincer et al., The effect of diabetes on expression of beta1-, beta2-, and beta3-adrenoceptors in rat hearts. *Diabetes* 50, 455-461 (2001).
27. C. Dessy et al., Endothelial beta3-adrenoceptors mediate vasorelaxation of human coronary microarteries through nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization. *Circulation* 110, 948-954 (2004).
28. X. Niu et al., Cardioprotective effect of beta-3 adrenergic receptor agonism: role of neuronal nitric oxide synthase. *J Am Coll Cardiol* 59, 1979-1987 (2012).
29. H. Bundgaard et al., beta(3) adrenergic stimulation of the cardiac Na+-K+ pump by reversal of an inhibitory oxidative modification. *Circulation* 122, 2699-2708 (2010).
30. A. Garcia-Alvarez et al., Beta-3 adrenergic agonists reduce pulmonary vascular resistance and improve right ventricular performance in a porcine model of chronic pulmonary hypertension. *Basic Res Cardiol* 111, 49 (2016).
31. A. C. Pouleur et al., Rationale and design of a multicentre, randomized, placebo-controlled trial of mirabegron, a Beta3-adrenergic receptor agonist on left ventricular mass and diastolic function in patients with structural heart disease Beta3-left ventricular hypertrophy [Beta3-LVH]. *ESC Heart Fail* 5, 830-841 (2018).