

9



Samenvatting

Dit proefschrift beschrijft de invloed van dieetsamenstelling op de effecten van het dampvormige anestheticum sevofluraan op de doorbloeding en pompfunctie van het hart, en de beschermende werking van sevofluraan op het hart tijdens zuurstoftekort. Om dit te onderzoeken is de doorbloeding, functie en schade ten gevolge van zuurstoftekort in het hart bestudeerd in ratten. Deze ratten hebben door blootstelling aan een vetrijk dieet met of zonder toegevoegde suikers glucose intolerantie of prediabetes ontwikkeld.

Het is een bekend gegeven dat patiënten die een operatie onder anesthesie ondergaan een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van complicaties aan het hart. Aandoeningen zoals ernstig overgewicht (obesitas) en type 2 diabetes mellitus vergroten dit risico op complicaties. **Hoofdstuk 1** geeft een algemene introductie over deze complicaties, het functioneren van het hart en de schade ten gevolge van zuurstoftekort tijdens anesthesie in combinatie met dieet-interventies en levensstijl veranderingen.

Dampvormige anesthetica hebben een beschermend effect op het hart tijdens zuurstoftekort. Recente literatuur toont aan dat deze beschermende effecten verminderd zijn in het obese en/of type 2 diabetische hart. Het lijkt er daarbij op dat deze beschermende effecten alleen worden waargenomen in het gezonde hart. Eén van de verklaringen hiervoor is dat de beschermende effecten van dampvormige anesthetica worden beïnvloed door het glucose en vetzuur metabolisme in het hart, en hier wordt uitgebreid op ingegaan in **Hoofdstuk 2**. Daarnaast wordt ook het belang van interventiemogelijkheden beschreven, waarbij de focus ligt op het herstel van de metabole flexibiliteit van het hart door het verbeteren van de insuline gevoeligheid. Dit kan bijdragen aan het verminderen van het perioperatieve risico op de complicaties van zuurstoftekort.

Doorbloeding van het hart tijdens dieetblootstelling en sevofluraan anesthesie

Dit proefschrift richt zich onder andere op het effect van glucose intolerantie en prediabetes op de doorbloeding van het hart. **Hoofdstuk 3** beschrijft het effect van een hoog vet dieet op de doorbloeding van het hart in rust en tijdens maximale vaatverwijding. Inname van een hoog vet dieet resulteerde in glucose intolerantie, maar had geen effect op de doorbloeding en pompfunctie van het hart. Tijdens maximale vaatverwijding tonen wij aan dat glucose intolerantie geassocieerd is met een verstoorde hartfunctie, maar dat de doorbloeding van het hart behouden blijft. Deze resultaten geven nieuwe inzichten in het effect van glucose intolerantie op de doorbloeding en functie van het hart tijdens maximale vaatverwijding.

Sevofluraan wordt geassocieerd met een verslechterde functie van het hart en deze effecten lijken versterkt aanwezig te zijn in obese en type 2 diabetische harten. **Hoofdstuk 4** focust op de invloed van een vet- en suikerrijk 'cafeteria' dieet

(westers dieet) op de doorbloeding en functie van het hart in combinatie met blootstelling aan sevofluraan. Inname van een westers dieet resulteerde in prediabetes en verslechterde de doorbloeding en functie van het hart. Blootstelling aan sevofluraan had geen effect op de doorbloeding, maar verslechterde wel de functie in gezonde en prediabetische harten. Deze bevindingen suggereren dat sevofluraan de doorbloeding en functie in het hart ontkoppelt, onafhankelijk van de metabole staat van het hart.

Effect van veranderingen in dieetsamenstelling

Dit proefschrift beschrijft het effect van dieetsamenstelling op de functie en op de schade ten gevolge van zuurstoftekort in het hart. De resultaten van **Hoofdstuk 5** tonen aan dat een westers dieet resulteerde in een prediabetisch fenotype en verslechtering van de hartfunctie. Daarnaast bleken de ongunstige effecten van sevofluraan op de functie van het hart versterkt te worden door prediabetes. Het verlagen van de calorie-inname verbeterde het prediabetische fenotype, de functie van het hart en verminderde de ongunstige effecten van sevofluraan op het hart. Hieruit concluderen we dat de negatieve effecten van sevofluraan op het hart versterkt worden in prediabetische harten. Verlaging van de calorie inname kunnen deze negatieve effecten herstellen. Deze resultaten suggereren dat veranderingen in dieet samenstelling van invloed is op de respons van het hart op sevofluraan.

Sevofluraan staat bekend om de beschermende werking op het hart tijdens zuurstoftekort. Obesitas en type 2 diabetes mellitus lijken deze beschermende effecten te verstoren. **Hoofdstuk 6** beschrijft of een verlaging van de calorie inname de effecten van sevofluraan op de schade van het prediabetische hart ten gevolge van zuurstoftekort beïnvloedt. Het hoog vet- en suikerrijke westers dieet beschermde het hart tegen de schade ten gevolge van zuurstoftekort en dit beschermende effect bleef behouden na verlaging van de calorie inname. Blootstelling aan sevofluraan resulteerde in bescherming van het gezonde hart tijdens zuurstoftekort, maar dit effect was verminderd in prediabetische harten. Insuline levels in het plasma suggereerden dat de beschermende effecten van het westers dieet en sevofluraan geïnduceerd worden door insuline. Hoge concentraties van insuline werkten beschermend op het gezonde hart tijdens zuurstoftekort. Dit suggereert dat insuline mogelijke een rol speelt bij de beschermende effecten van het westers dieet en sevofluraan.

De belangrijkste conclusies in dit proefschrift zijn 1) het dampvormige anestheticum sevofluraan verslechtert de functie, maar niet de doorbloeding van het hart; 2) de samenstelling van het dieet beïnvloedt de effecten van sevofluraan op de doorbloeding en functie van het hart; 3) een hoog vet- en suikerrijk dieet heeft een ongunstige invloed op de beschermende effecten van sevofluraan tijdens zuurstoftekort in het hart en 4) verlaging van de calorie inname herstelt de

verminderde functie van het prediabetische hart, maar niet de beschermende kenmerken van sevofluraan. In **Hoofdstuk 7** worden deze conclusies bediscussieerd en staat de toekomstige richting van dit onderzoek beschreven.

