

Samenvatting voor de geïnteresseerde leek

Glucose is een belangrijke energiebron voor het lichaam welke ons in staat stelt de dagelijkse dingen te ondernemen. Het hormoon insuline reguleert de opname van glucose in de verschillende lichaamscellen. Nu reguleert insuline niet alleen de uiteindelijke opname in de cellen zelf, het optimaliseert ook de bloedaanvoer, met in het bloed de glucose en andere voedingsstoffen, naar de verschillende doelorganen toe. Het zijn met name de kleinste bloedvaten, verzameld in de microcirculatie, waar insuline zijn effecten uitoefent. Door het laten contraheren of dilateren van strategisch geplaatste arteriolen (*vasomotie*) kan de bloedstroom preferentieel worden 'gestuurd' richting die capillaire netwerken (*flowmotie*) in weefsels die behoefte hebben aan brandstof of juist opgehoopte afvalstoffen willen afvoeren. Wanneer dit mechanisme gestoord is spreken we van *insuline resistentie*. Klassiek doelde men bij insuline-resistentie op een gestoorde werking van insuline op celniveau (*metabole insuline resistentie*). Wanneer specifiek de vaatwandeffecten gestoord zijn betreft het *vasculaire insuline resistentie*.

De microcirculatie is ook de plek in de vaatboom waar perifere vaatweerstand wordt opgebouwd. Dit is een belangrijke determinant voor de systemische bloeddruk. Een verstoorde vaatreactiviteit (*microvasculaire dysfunctie*) resulteert doorgaans dan ook in een verhoogde bloeddruk of zelfs hypertensie.

In **hoofdstuk 1** wordt de centrale rol van de microcirculatie in het bepalen van insuline-gevoeligheid en bloeddrukregulatie besproken. Middels microvasculaire dysfunctie kan het opvallende samengaan van verschillende cardio-metabole risicofactoren zoals overgewicht, insuline resistentie en hypertensie worden verklaard. In de resterende hoofdstukken wordt getracht openstaande vragen rond dit pathofysiologische paradigma te beantwoorden.

Alhoewel het al vaker is gesuggereerd was er vooralsnog geen directe relatie aangetoond tussen vasomotie en het 'sturen' van de bloedstroom naar daarvoor nog niet geperfundeerde weefsels (*microvasculaire rekrutering*). In **hoofdstuk 2** hebben we dit kunnen aantonen. De verandering in vasomotie, en het door het sympathische zenuwstelsel aangestuurde aandeel in het bijzonder, was direct gerelateerd aan de verandering in capillaire rekrutering tijdens een hoge insulinespiegel in het bloed (hyperinsulinemie). Tevens waren deze beide veranderingen individueel gerelateerd aan insuline gevoeligheid zoals gemeten via de gouden standaard, de hyperinsulinemische euglycemische clamp.

De enige beschikbare methode om individuele capillairen functioneel te beoordelen is middels videomicroscopie in de huid en wel de nagelriem. De vraag of dergelijke metingen in de huid wel representatief zijn voor systemische effecten kent van oudsher vóór- en tégenstanders. In **hoofdstuk 3a** laten we zien dat veranderingen in microvasculaire/capillaire rekrutering in de huid direct gerelateerd zijn aan veranderingen in microvasculaire rekrutering in skeletspieren. Ook hier bleken beide parameters individueel gerelateerd aan insuline gevoeligheid. Microvasculair dysfunctie beperkt zich binnen een individu niet tot één type weefsel of orgaan, maar is een gegeneraliseerd fenomeen.

Microvasculaire rekrutering in skeletspieren hebben we bepaald met behulp van contrast echografie (CEU). CEU is een nieuwe techniek die de mogelijkheid biedt om op een relatief weinig invasieve manier de doorbloeding van skeletspieren te meten. In **hoofdstuk 3b** tonen we de mogelijkheden van deze methode in onderzoek naar de rol van de microcirculatie in bloeddrukregulatie, naast insuline gevoeligheid de tweede pijler van ons interessegebied. Zoals verwacht bleek de doorbloeding van skeletspieren (als uiting van perifere vaatweerstand) negatief gerelateerd aan bloeddruk in gezonde deelnemers.

Het tweede gedeelte van het proefschrift richt zich op de rol van de microcirculatie in de regulatie van bloeddruk. Er is inmiddels veel literatuur die laat zien dat een gestoorde microvasculaire functie niet enkel het gevolg kan zijn van een verhoogde bloeddruk, maar deze ook vooraf kan gaan, resulterend in een vicieuze cirkel. Het merendeel van deze data is epidemiologisch of mathematisch van aard. In **hoofdstukken 4a** en **4b** hebben we een unieke mogelijkheid gekregen om tijdens een geplande interventie, met hoge bloeddruk als gevolg, de microcirculatie te bestuderen. Een behandelvorm voor patiënten met gemetastaseerde niercelkanker is het remmen van vasculaire

groeifactoren (oa. VEGF). Naast het beoogde effect, het remmen van de vorming van tumor-bloedvaten, stijgt bij de meeste patiënten de bloeddruk. Het aantal capillairen in de huid bleek bij deze patiënten te zijn afgenomen tijdens de behandeling. Deze verandering in capillaire dichtheid was direct gerelateerd aan de verandering in bloeddruk. Deze veranderingen waren reversibel na het staken van de behandeling. Tenslotte bleek de mate van afname in capillaire dichtheid de tumor-progressievrije overleving van de patiënten te kunnen voorspellen. Deze resultaten onderbouwen een functionele en dynamische relatie tussen microvasculaire functie en bloeddruk.

In **hoofdstuk 5** bestuderen we een bepaald aspect van bloeddruk, de zout-gevoeligheid. Dit is, wanneer aanwezig, het resultaat van microvasculaire schade in de nieren. Al eerder is aangetoond dat de mate van deze renale microvasculaire schade samenhangt met microvasculaire functie gemeten in de huid. In deze studie blijkt de mate van renale microvasculaire schade ook samen te hangen met het geboortegewicht van de gezonde, inmiddels volwassen, deelnemers. Des te lager het geboortegewicht (tot op zekere hoogte gepaard gaande met een gestoorde ontwikkeling van onder andere nieren en bloedvaten), des te zout-gevoeliger de bloeddruk. Uit epidemiologische studies is gebleken dat mensen met een laag geboortegewicht vaker een hoge bloeddruk blijken te hebben op volwassen leeftijd. Deze resultaten onderbouwen een traject van microvasculaire veranderingen voorafgaande aan de ontwikkeling van een hoge bloeddruk..

Zoals genoemd komen cardio-metabole risicofactoren zoals overgewicht, hypertensie en insuline resistentie vaker samen voor binnen één individu. Naast overgewicht wordt ook hypertensie beschouwd als een insuline resistente staat. De meeste literatuur over dit onderwerp beperkt zich echter tot metabole insuline resistentie en vaak blijken de hypertensieve deelnemers fors van postuur. Het was derhalve nog niet geheel duidelijk in hoeverre de relatie van insuline resistentie bij hypertensie los staat van overgewicht. In **hoofdstuk 6** karakteriseren we 4 groepen vrijwilligers met betrekking tot hun vasculaire en metabole insuline gevoeligheid. De 4 groepen worden gevormd door mensen met een normale bloeddruk en een normaal postuur, een hoge bloeddruk en een normaal postuur, een normale bloeddruk en overgewicht en tenslotte een hoge bloeddruk en overgewicht. Zowel voor vasculaire als metabole insuline gevoeligheid was er een afnemende trend van de 'gezonde' groep richting de groep met beide cardio-metabole risicofactoren; hypertensie en overgewicht hebben een additief negatief effect.

De laatste 2 hoofdstukken richten zich de verder op vaatreactiviteit, en in het bijzonder op de potentieel modulerende rol van het door vetweefsel uigescheiden eiwit adiponectine en diens substraat/effectoreiwit AMPK. In hoofdstuk 7 hebben we wederom vasomotie bepaald, nu in een, voor de algemene bevolking representatief cohort van gezonde deelnemers. De mate van vasomotie (en opnieuw het door het sympathische zenuwstelsel aangestuurde aandeel in het bijzonder) bleek geassocieerd met het postuur van de deelnemers. Ditzelfde aandeel van vasomotie was ook geassocieerd met de hoeveelheid circulerend adiponectine. Regressieanalyse suggereerde een mogelijkheid voor een modulerende rol van adiponectine op het verband tussen postuur en vasomotie.

Deze mogelijke modulerende rol van adiponectine op vaatreactiviteit wordt verder mechanistisch ontleed in hoofdstuk 8. Middels verschillende invalshoeken, variërend van het bepalen van eiwitexpressie in geïsoleerde cellen uit de binnenzijde van de vaatwand (in-vitro) tot het gebruik van CEU en de hyperinsulinemische euglycemische clamp bij genetisch aangepaste muizen (in-vivo), wordt het effect van globulair adiponectine op insuline gemedieerde vaatreactiviteit bestudeerd. Globulair adiponectine remt – via AMPK – het door insuline gestimuleerde vasoconstrictoire eiwit endotheline-1. Het uiteindelijke resultaat is minder vaatvernauwing (of zelfs vaatverwijding) onder invloed van insuline, met meer doorbloeding van de weefsels en doelorganen als gevolg. De bestuurdde AMPKa2-deplete muizen kun je beschouwen als een model voor het obese fenotype waar een tekort aan adiponectine resulteert in minder beschikbaar AMPKa2.

De resultaten uit de verschillende hoofdstukken onderbouwen een centrale rol voor de microcirculatie binnen de regulatie van bloeddruk en insulinegevoeligheid. Het niet goed functioneren van deze bloedvaatjes, zoals bij obesitas, resulteert in een dysregulatie met onder andere hypertensie en insuline resistentie tot gevolg.