

Microvascular dysfunction and diabetes: a vicious cycle?

Citation for published version (APA):

Muris, D. M. J. (2015). *Microvascular dysfunction and diabetes: a vicious cycle?* [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20150513dm>

Document status and date:

Published: 01/01/2015

DOI:

[10.26481/dis.20150513dm](https://doi.org/10.26481/dis.20150513dm)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting

SAMENVATTING

Diabetes mellitus, ofwel suikerziekte, is een veelvoorkomende stofwisselingsziekte die gekenmerkt wordt door hyperglykemie (verhoogde bloedsuikerspiegels) als gevolg van gebreken in de productie en/of de werking van insuline. Op dit moment lijden wereldwijd ongeveer 346 miljoen mensen aan diabetes en naar verwachting zal dit aantal toenemen naar 552 miljoen in 2030. In Nederland is er ook een stijging van het aantal mensen met diabetes te verwachten, van ongeveer 740.000 in 2007 naar 1,3 miljoen in 2025. De meeste mensen (ongeveer 90%) met diabetes hebben diabetes type 2, waarbij weefsels minder gevoelig worden voor de metabole effecten van insuline, ofwel insulineresistentie. Obesitas wordt beschouwd als één van de belangrijkste risicofactoren voor het ontstaan van diabetes type 2. Het is echter niet helemaal duidelijk hoe obesitas diabetes type 2 veroorzaakt. In dit proefschrift veronderstellen we dat een verminderde werking van de kleine bloedvaten (de microcirculatie) een belangrijke rol speelt in het ontstaan van diabetes type 2.

De microcirculatie bestaat uit alle vaten kleiner dan 150 μm , dit zijn de arteriolen (kleine slagaders), capillairen (haarvaten) en venulen (kleine aders). De microcirculatie speelt een onmisbare rol in het transport en de afgifte van zuurstof, hormonen en nutriënten naar de weefsels. Het hormoon insuline, dat de opname van glucose in de weefsels stimuleert, speelt hierbij een belangrijke rol. Insuline zorgt namelijk voor vaatverwijding, dat resulteert in een verwijdend effect op de precapillaire arteriolen, met een toename van het aantal doorbloede capillairen (m.a.w. capillaire rekrutering) en een toename van de totale spierdoorbloeding. Hierdoor wordt het transport en de afgifte van zuurstof, hormonen en nutriënten naar de weefsels makkelijker gemaakt. Studies hebben aangetoond dat de insulineafhankelijke verwijding van de weerstandsvaten nauw verband houdt met de perifere weerstand terwijl capillaire rekrutering belangrijk is voor de aanvoer van insuline en glucose en daarmee de opname van glucose in spierweefsel. Verder zijn er aanwijzingen dat patiënten met obesitas gekenmerkt worden door een afgenomen insulineafhankelijke microvasculaire doorbloeding en verminderde glucoseopname in spierweefsel. Dit alles heeft geleid tot de hypothese dat een verminderde werking van de microcirculatie (ofwel microvasculaire disfunctie) een belangrijke rol speelt in het ontstaan van diabetes type 2.

Bovenstaand bewijs is voornamelijk gebaseerd op kleine studies met sterk geselecteerde patiëntengroepen. Het blijft daarom onduidelijk hoe deze bevindingen zich verhouden in de doorsnee bevolking. Met de in dit proefschrift beschreven onderzoeken hebben wij getracht om meer inzicht te krijgen in de rol van de microcirculatie in diabetes type 2 en in personen met een verstoorde glucosehuishouding in de doorsnee bevolking.

Hiervoor hebben we gebruik gemaakt van verschillende epidemiologische studies, waarvan de Maastricht Studie de belangrijkste epidemiologische studie is. **Hoofdstuk 2** geeft een beschrijving van de populatie van de Maastricht Studie en geeft een beschrijving van de verschillende technieken die in dit proefschrift gebruikt zijn voor het meten van de microvasculaire functie. Het meten van de microvasculaire functie is een moeilijke en tijdrovende procedure, in het bijzonder de metingen van de capillaire dichtheid en rekrutering in de huid. Als gevolg hiervan wordt deze techniek vooral gebruikt in relatief kleine experimentele studies. Voor het gebruik van deze techniek in de Maastricht Studie hebben we daarom eerst een semiautomatisch programma ontwikkeld voor de ondersteuning van de bepalingen van de capillaire dichtheid en rekrutering in de huid. Mede door dit programma kan deze techniek eenvoudiger worden ingezet in grotere epidemiologische studies. Het nieuw ontwikkelde programma wordt beschreven in **hoofdstuk 2.3**.

Ondanks het feit dat het bewijs voor de rol van microvasculaire disfunctie in het ontstaan van diabetes type 2 vooral gebaseerd is op kleine studies, wordt deze hypothese steeds meer onderzocht in grote epidemiologische studies. In deze studies wordt gekeken of het hebben van microvasculaire disfunctie aan de start van de studie, gemeten met relatief makkelijke maten zoals plasmamarkers van endotheeldisfunctie, diameters van de microcirculatie in het oog en microalbuminurie, een verhoogde kans geeft op het ontstaan van diabetes type 2 na een bepaalde tijd. Om meer inzicht te krijgen in de rol van microvasculaire disfunctie in het ontstaan van diabetes type 2 in de doorsnee bevolking, hebben we in de literatuur gezocht naar alle epidemiologische studies die deze hypothese hebben onderzocht. In **hoofdstuk 3** worden deze studies (in totaal 23) samengevoegd zodat een totaalbeeld gekregen wordt van de resultaten. In deze zogenaamde meta-analyse bleek dat microvasculaire disfunctie geassocieerd is met een 10 tot 49% hogere incidentie van diabetes type 2 en met een 8 tot 15% hogere incidentie op een voorstadium van diabetes type 2 (pre-diabetes). Deze studies bevestigen een belangrijke rol voor een verminderde werking van de microcirculatie in het ontstaan van diabetes type 2.

In **hoofdstuk 4** is onderzocht of microvasculaire disfunctie aanwezig is in deelnemers met diabetes type 2. Om deze hypothese te toetsen is gebruik gemaakt van de capillaire dichtheid (als maat voor microvasculaire structuur) en capillaire rekrutering (als maat voor microvasculaire functie) in de huid van de deelnemers van de Maastricht Studie. De deelnemers met diabetes type 2 bleken een verminderde capillaire dichtheid en rekrutering te hebben ten opzichte van deelnemers zonder diabetes type 2. Verder bleek een verstoorde glucose huishouding geassocieerd te zijn met een verminderde capillaire dichtheid en rekrutering. Wanneer de deelnemers met diabetes type 2 en microvasculaire complicaties (nefropathie [nieraandoening] en neuropathie [zenuw schade]) uit de analyses werden gehaald, bleven de resultaten hetzelfde. Hieruit

blijkt dat diabetes type 2 en een gestoorde glucosehuishouding geassocieerd zijn met een verminderde capillaire dichtheid en rekrutering, zelfs als er geen sprake is van zichtbaar aanwezige diabetische complicaties.

Een belangrijke component van de microcirculatie is de microvasculaire vasomotie, ofwel de ritmische veranderingen van de pre-capillaire arteriolaire diameter. Microvasculaire vasomotie reguleert door deze ritmische veranderingen in diameter de bloedstroming naar weefsels. Verder hebben vaatjes met een veranderende diameter een lagere vasculaire weerstand dan vaatjes met een statische diameter. Samengevat wordt aangenomen dat microvasculaire vasomotie een belangrijke component is van de microcirculatie, dat zorgt voor een optimale distributie van voedingsstoffen en zuurstof naar de weefsels (middels de regulatie van de bloedstroming) en voor een optimale regulatie van de lokale weerstand. De ritmische veranderingen in de pre-capillaire arteriolaire diameter veroorzaken een periodieke fluctuatie van de bloedstroom, beter bekend als microvasculaire flowmotie. Microvasculaire flowmotie kan gemeten worden in de huid via laser-Dopplerflowmetingen. In **hoofdstuk 5** is onderzocht of cardiovasculaire risicofactoren, te weten leeftijd, buikomtrek, de ratio van totaal en HDL cholesterol en roken, geassocieerd zijn met microvasculaire flowmotie. Leeftijd en 24-uurs systole bloeddruk waren positief geassocieerd met microvasculaire flowmotie, terwijl buikomtrek negatief geassocieerd was met microvasculaire flowmotie in de totale populatie van de Maastricht Studie. Wanneer de analyses herhaald werden in de meest gezonde deelnemers van de Maastricht Studie (zonder diabetes type 2 en pre-diabetes, hoge bloeddruk, overgewicht of obesitas en medicatiegebruik), bleven de resultaten hetzelfde. Hoewel de exacte onderliggende mechanismen van deze bevindingen niet bekend zijn, kan de hypothese worden gesteld dat microvasculaire flowmotie een belangrijke component is van de microcirculatie, die zorgt voor een optimale distributie van voedingsstoffen en zuurstof naar de weefsels (middels de regulatie van de bloedstroming) en voor een optimale regulatie van de lokale weerstand onder fysiologische omstandigheden, maar ook onder pathofysiologische omstandigheden wanneer de microvasculaire perfusie verminderd is, zoals gebeurt met een toenemende leeftijd of een hoge bloeddruk. Overgewicht of obesitas heeft negatieve effecten op deze component van de microcirculatie.

Kort samengevat bestaat in de doorsnee bevolking een belangrijk verband tussen microvasculaire disfunctie en diabetes type 2 en een gestoorde glucosehuishouding. Tevens is er bewijs voor een temporaal verband tussen microvasculaire disfunctie en de ontwikkeling van incidentie diabetes type 2. Dit suggereert een vicieuze cirkel (Figuur 6.1; pagina 128) van progressieve microvasculaire disfunctie, waarschijnlijk veroorzaakt door obesitas, dat bijdraagt aan de ontwikkeling van diabetes type 2 (**hoofdstuk 3**). Het hebben van diabetes type 2 resulteert uiteindelijk in een verdere verslechtering van de microvasculaire functie (**hoofdstuk 4**) en uiteindelijk het ontstaan van microvasculaire

complicaties. Verder kan worden gesteld dat microvasculaire flowmotie een belangrijke component is van de microcirculatie, die zorgt voor een optimale distributie van voedingsstoffen en zuurstof naar de weefsels en voor een optimale regulatie van de lokale weerstand onder fysiologische en pathofysiologische omstandigheden. Overgewicht of obesitas heeft negatieve effecten op deze component van de microcirculatie wat uiteindelijk weer bijdraagt aan een verslechterde microvasculaire functie en dus diabetes type 2 (**hoofdstuk 5**).

Er moet echter worden benadrukt dat we geen causaal verband hebben kunnen aantonen met de studies beschreven in dit proefschrift. Om een beter inzicht te krijgen in dit mogelijke causale verband zijn meer experimentele studies nodig. Het is belangrijk dat deze studies andere determinanten voor de opname van glucose in acht nemen, zoals het transport van insuline door het endotheel (van plasma naar interstitium) en de opname van glucose in de spiercel door de translocatie van de glucosetransporter GLUT-4. Verder is de Maastricht Studie, met een intensieve fenotypering van de microcirculatie van de deelnemers, een uitgelezen kans om de rol van de microcirculatie in het ontstaan van diabetes type 2 te ontrafelen.

Kijkend naar verschillende onderzoeken in de literatuur en de studies beschreven in dit proefschrift stel ik dat verbeteringen van de microvasculaire functie mogelijk een belangrijk therapeutisch doel kunnen vormen ter voorkoming van het ontstaan van diabetes type 2. Buiten deze therapeutische behandelingen moet in het achterhoofd gehouden worden dat een gezonde leefstijl altijd aangemoedigd moet worden bij de bevolking om obesitas en subsequeante obesitas gerelateerde microvasculaire disfunctie en diabetes type 2 te voorkomen. Verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat verbeteringen van de leefstijl (afvallen, verbeteringen van voedingspatronen en meer fysieke activiteit) geassocieerd zijn met een verbeterde microvasculaire functie, dat mogelijk zorgt voor een verminderde kans op het ontstaan van diabetes type 2.