

Microvascular actions of insulin : studies on the interaction with angiotensin II and on the postprandial state

Citation for published version (APA):

Jonk, A. M. (2011). *Microvascular actions of insulin : studies on the interaction with angiotensin II and on the postprandial state*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20111215aj>

Document status and date:

Published: 01/01/2011

DOI:

[10.26481/dis.20111215aj](https://doi.org/10.26481/dis.20111215aj)

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

Het metabool syndroom is een clustering van risicofactoren, zoals overgewicht/obesitas, verhoogd cholesterol, hoge bloeddruk (hypertensie) en metabole insulineresistentie (verminderde insulineafhankelijke glucoseopname), die in combinatie een sterk verhoogd risico geven op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten en type 2-diabetes. De prevalentie van het metabool syndroom is hoog en varieert afhankelijk van leeftijd en geslacht, tussen de 10 en 40%. De verwachting is dat de prevalentie de komende jaren verder zal toenemen door de te verwachte stijging in het aantal mensen met overgewicht/obesitas. Inzicht in de mechanismen die ten grondslag liggen aan deze clustering van risicofactoren is dus belangrijk om interventiestrategieën te kunnen ontwikkelen ter preventie of behandeling van hart- en vaatziekten en type 2-diabetes. In dit proefschrift veronderstellen we dat een verminderde werking van de kleine bloedvaten (de microcirculatie) een belangrijke rol speelt in het ontstaan van het metabool syndroom (**hoofdstuk 1**).

De microcirculatie bestaat uit alle vaten kleiner dan 150 μm , dit zijn de arteriolen, capillairen en venulen. De microcirculatie reguleert de aanvoer van zuurstof, hormonen en nutriënten (zoals insuline en glucose) naar de weefsels. Daarnaast reguleert de microcirculatie de bloeddruk via veranderingen in de perifere vaatweerstand. Het hormoon insuline, dat de bloedsuikerspiegel regelt, speelt hierbij een belangrijke rol. Insuline zorgt namelijk voor vaatverwijding via stikstofoxide (NO) productie in het endotheel. Insuline stimuleert de productie van NO in endotheelcellen door achtereenvolgens PI3-kinase en proteïnekinase B te activeren, hetgeen leidt tot activering van stikstofoxidesynthase. Interessant is dat dit insulinesignaaltransductiesysteem (PI3-kinasecomplex) eveneens van belang is voor glucoseopname in de skeletspier (GLUT-4 translocatie). Insuline veroorzaakt verwijding van de weerstandsvaten. Dit resulteert in een toename van de totale spierdoorbloeding. Daarnaast heeft insuline ook een verwijdend effect op de precapillaire arteriolen, met een toename van het aantal doorbloede capillairen (m.a.w. capillaire rekrutering) tot gevolg. 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 en hypertensie zich kenmerken door een afgenomen insulineafhankelijke microvasculaire doorbloeding (microvasculaire insuline resistentie) en verminderde glucoseopname in spierweefsel. Verbetering van microvasculaire insulineresistentie is daarom mogelijk een belangrijk therapeutisch doel ter voorkoming van het ontstaan van metabole insulineresistentie in hypertensieve patiënten.

Met de in dit proefschrift beschreven onderzoeken hebben wij getracht om meer inzicht te krijgen in de rol van insulineafhankelijke microvasculaire effecten in de glucoseopname.

Wij wilden ondermeer achterhalen of verhoogde activiteit van het renine-angiotensine systeem (RAS) een mogelijk pathofysiologisch mechanisme is voor het ontstaan van microvasculaire en daarmee metabole insulineresistentie in hypertensie. **Hoofdstuk 2** geeft een beschrijving van de verschillende technieken die in dit proefschrift gebruikt zijn voor het meten van microvasculaire functie. Tevens worden de verschillende technieken voor het meten van insulinegevoeligheid besproken, onder andere de hyperinsulinemische euglycemische clamp. Tijdens een hyperinsulinemische clamp krijgen personen een intraveneuze infusie met insuline. Als gevolg hiervan stijgt de insulineconcentratie en door deze 'hyperinsulinemie' zal de bloedglucoseconcentratie dalen. Om een normale bloedglucose te handhaven (euglycemie) wordt een tweede oplossing met glucose geïnfundeed. De hoeveelheid glucose die geïnfundeed moet worden om euglycemie te handhaven is een maat voor de insulinegevoeligheid.

Effecten van angiotensine II op insulineafhankelijke capillaire rekrutering als onderliggend mechanisme voor de relatie tussen het RAS en insulinegevoeligheid

Er is een aanzienlijke hoeveelheid bewijs dat het RAS een rol speelt in het reguleren van glucoseopname (i.e. insulinegevoeligheid). Studies hebben aangetoond dat het blokkeren van het RAS (blokkeren van de aanmaak of de effecten van angiotensine II (AngII)) in hypertensieve personen tot een toename in insulineafhankelijke glucoseopname leidt. Echter, studies hebben eveneens aangetoond dat niet het blokkeren, maar juist het toedienen van AngII in gezonde personen tot een toename in insulineafhankelijke glucoseopname leidt. De relatie tussen het RAS en glucoseopname lijkt dus veranderd in hypertensieve personen, mogelijk veroorzaakt door chronische activatie van het RAS in hypertensie. Omdat insulineafhankelijke capillaire rekrutering kan bijdragen aan de opname van glucose en omdat er duidelijke aanwijzingen zijn dat er een complexe interactie bestaat tussen AngII en het insulinesignaaltransductiesysteem voor de productie van NO in het endotheel, hebben wij in **hoofdstuk 3 en 4** onderzocht of er via het RAS veranderingen in insulineafhankelijke capillaire rekrutering kunnen optreden om zo tot veranderingen in glucoseopname te kunnen leiden. In **hoofdstuk 3** laten we zien dat intraveneuze infusie van insuline in gezonde personen zoals verwacht tot een toename in het aantal doorbloedde capillairen in de huid leidt. Net als in eerdere studies laten we ook zien dat AngII infusie tijdens een hyperinsulinemische euglycemische clamp tot een toename in insulineafhankelijke glucoseopname leidt. Echter deze stijging gaat niet gepaard met een stijging, maar met een daling in insulineafhankelijke capillaire rekrutering. In **hoofdstuk 4** laten wij zien dat de éénmalige inname van een dosis irbesartan (een AngII AT₁-receptorblokker (ARB)) tijdens een hyperinsulinemische euglycemische clamp in hypertensieve personen zoals verwacht tot een toename in insulineafhankelijke capillaire

rekrutering leidt. Echter deze éénmalige dosis ARB gaf geen significante effecten op de insulinegevoeligheid.

Dus wanneer we ons enkel richten op de effecten van AngII op de microcirculatie, blijkt dat AngII toediening in gezonde personen de insulineafhankelijke capillaire rekrutering doet afnemen, terwijl AngII blokkade in hypertensieve personen de insulineafhankelijke capillaire rekrutering doet toenemen. Uit deze gecombineerde data concluderen wij dat AngII een negatief effect heeft op insulineafhankelijke vaatverwijding. Dit is consistent met bevindingen in dierstudies waarin een direct negatief effect van AngII op het insulinesignaaltransductiesysteem in endotheelcellen gevonden is. In beide groepen vinden we echter wel een dissociatie tussen de microvasculaire en metabole effecten van AngII; AngII infusie resulteerde in een afname in insulineafhankelijke capillaire rekrutering en een toename in insulineafhankelijke glucoseopname in gezonde personen; AngII blokkade resulteerde in een toename in insulineafhankelijke capillaire rekrutering zonder verandering in glucoseopname in hypertensieve personen. Dit suggereert dat de kleine veranderingen (~5%) in insulineafhankelijke capillaire rekrutering in beide studies overstemd zijn door andere, compensatoire of tegenwerkende mechanismen die van belang zijn voor insulineafhankelijke glucoseopname.

Postprandiale microvasculaire functie

Bewijs voor een rol van insuline in het reguleren van microvasculaire doorbloeding is voornamelijk geleverd in studies waarin gebruik gemaakt is van de hyperinsulinemische euglycemische clamp techniek (m.a.w. langdurige intraveneuze toediening van insuline). Deze studies hebben aangetoond dat hyperinsulinemie in gezonde slanke personen een toename van het aantal doorbloede capillairen en een toename in endotheelafhankelijke vaatverwijding in de huid tot gevolg heeft. In spierweefsel van slanke personen is een toename in vasomotie (ritmische variatie in spierdoorbloeding) en microvasculair bloedvolume gevonden tijdens de hyperinsulinemische clamp. Daarnaast is met behulp van de hyperinsulinemische clamp aangetoond dat deze microvasculaire acties van insuline gestoord zijn in personen met obesitas. Echter een hyperinsulinemische clamp is een kunstmatige stimulus die niet geheel overeenkomt met een situatie zoals deze zich in het dagelijks leven voordoet. Om meer inzicht te krijgen in de microvasculaire effecten van insuline in een fysiologische situatie hebben we in **hoofdstuk 5 en 6** de effecten van een maaltijd drank en een glucosedrank op de microcirculatie in slanke en obese personen onderzocht (m.a.w. de postprandiale microvasculaire functie).

In tegenstelling tot bevindingen tijdens een hyperinsulinemische clamp vonden wij na de inname van de glucose- of maaltijd drank in gezonde slanke personen geen toename in endotheelafhankelijke vaatverwijding of het aantal doorbloede capillairen in de huid. Echter na de inname van beide dranken werd in slanke personen een toename

in microvasculaire vasomotie in de huid gevonden, met een sterker effect van de maaltijd drank. Dit laatste zou gerelateerd kunnen zijn aan de hogere insulineconcentraties in het bloed na de maaltijd drank in vergelijking met de glucosedrank. In vergelijking tot slanke personen werden obese personen in de postprandiale toestand gekenmerkt door een verminderde functie van de microcirculatie. Obese personen lieten namelijk geen maaltijdgeïnduceerde toename in microvasculaire vasomotie zien en toonden een verminderde endotheelafhankelijke dilatatie na inname van de maaltijd. Naast een gestoorde postprandiale microvasculaire respons werden obese personen gekenmerkt door langdurig verhoogde postprandiale glucoseconcentraties in het bloed (waarschijnlijk veroorzaakt door een gestoorde glucoseopname).

Aan de hand van de vasomotiedata in dit proefschrift en aan de hand van bevindingen van toegenomen spierdoorbloeding na een maaltijd in andere studies suggereren wij dat in gezonde personen inname van een maaltijd inderdaad een toename in microvasculaire doorbloeding tot gevolg heeft. Bovendien hebben we via de studies beschreven in **hoofdstuk 5 en 6** aangetoond dat deze postprandiale microvasculaire respons gestoord is in obese personen. Echter, het feit dat we na een maaltijd niet met alle technieken veranderingen in microvasculaire functie konden aantonen, terwijl dit tijdens een hyperinsulinemische clamp wel aangetoond is, wijst er sterk op dat de microvasculaire respons tijdens postprandiale hyperinsulinemie anders is dan tijdens een hyperinsulinemische clamp. Dit zou verband kunnen houden met de lagere plasma insulineconcentraties die bereikt worden met een maaltijd in vergelijking met een hyperinsulinemische clamp, maar ook met het feit dat een maaltijd voor een korte piek in plasmaconcentraties zorgt terwijl de insuline spiegels tijdens een hyperinsulinemische clamp langdurig hoog worden gehouden. Aanvullend onderzoek is nodig om de microvasculaire effecten tijdens een maaltijd beter in kaart te brengen en deze te vergelijken met de respons na een hyperinsulinemische clamp. Daarnaast is het van belang om te achterhalen of inderdaad endogeen geproduceerd insuline (i.e. insuline geproduceerd door de alvleesklier in reactie op de verhoogde glucoseconcentraties) verantwoordelijk is voor de microvasculaire effecten na een maaltijd, of dat andere aspecten van de complexe neuronendocriene reflex na een maaltijd hier aan ten grondslag liggen.

Algemene conclusie

Hoofdstuk 7 is een algemene beschouwing van de bevindingen in dit proefschrift. Hierin staat onder meer beschreven dat aan de hand van de studies in dit proefschrift geconcludeerd kan worden dat insulineafhankelijke microvasculaire functie niet altijd direct één op één verband houdt met de metabole effecten van insuline. Dit betekent allerm minst dat de microvasculaire effecten van insuline onbelangrijk zijn voor glucoseopname, zonder toevoer van insuline en glucose naar de spierweefsels is opname

in spiercellen immers niet mogelijk. Echter in de studies beschreven in dit proefschrift zijn andere factoren naar alle waarschijnlijkheid belangrijkere determinanten voor de opname van glucose. Hierbij valt bijvoorbeeld te denken aan het transport van insuline door het endotheel (van plasma naar interstitium) en opname van glucose in de spiercel (door translocatie van de glucosetransporter GLUT-4). Het is dan ook belangrijk om te realiseren dat insulineresistentie een complexe aandoening is en dat insulineresistentie (in bijvoorbeeld hypertensie of obesitas) vaak veroorzaakt wordt door een combinatie van factoren die gedeeltelijke insulineresistentie in sommige, maar niet noodzakelijkerwijs in alle insulinesignaaltransductiesystemen veroorzaken. Afhankelijk of insulineresistentie primair veroorzaakt wordt door verminderde toevoer van insuline en glucose naar de weefsels, gestoorde insulinesignaaltransductie in het endotheel, of overwegend het gevolg is van een gestoorde actie van insuline in de spiercellen, zou je kunnen verwachten dat therapeutische strategieën gericht op het verbeteren van microvasculaire functie meer of minder effect hebben op het verbeteren van de glucoseopname.