

Microvascular effects of aldosterone and salt in health, obesity and hypertension

Citation for published version (APA):

Schütten, M. T. J. (2019). *Microvascular effects of aldosterone and salt in health, obesity and hypertension: consequences for blood pressure and insulin sensitivity*. Ipskamp Printing BV. <https://doi.org/10.26481/dis.20190620ms>

Document status and date:

Published: 01/01/2019

DOI:

[10.26481/dis.20190620ms](https://doi.org/10.26481/dis.20190620ms)

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.

8.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Introductie

Obesitas is een risicofactor voor hart- en vaataandoeningen, en is daarmee een belangrijke oorzaak voor ziekte en sterfte wereldwijd. Obesitas verhoogt het risico op hart- en vaatziekten, omdat het kan leiden tot onder andere hoge bloeddruk (hypertensie) en een verminderde gevoeligheid van onder andere spiercellen voor het hormoon insuline (insuline resistentie). Daarnaast is het bloeddrukverhogend effect van zout groter bij mensen met obesitas (zoutgevoeligheid). Meer inzicht in de manier waarop obesitas hoge bloeddruk en insuline resistentie kan veroorzaken is cruciaal, omdat dit aanleiding kan zijn voor het ontwikkelen van nieuwe behandelingen, en ook de preventie van hart- en vaatziekten verbeterd kan worden.

Een verminderde functie van de kleinste bloedvaatjes (microvasculaire dysfunctie) blijkt samen te hangen met het ontstaan van hypertensie, zoutgevoeligheid en insuline resistentie, maar het precieze mechanisme hiervan is nog niet geheel opgehelderd. Wat wel duidelijk is, is dat het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS) hierin een rol lijkt te spelen. Dit is een hormoonsysteem dat belangrijk is voor bloeddrukregulatie, door het verhogen van de vaatweerstand en het vasthouden van zout. Wanneer het overactief is, bijvoorbeeld bij mensen met obesitas, kan het niet alleen hypertensie veroorzaken, maar ook insuline resistentie en microvasculaire dysfunctie. Dit geldt in ieder geval voor angiotensine II, waarvan lang gedacht is dat dit het belangrijkste hormoon van het RAAS is. Van aldosteron, een ander hormoon dat deel uitmaakt van het RAAS, is de laatste jaren duidelijk geworden dat het ook allerlei negatieve effecten heeft wanneer het in overmate aanwezig is. Dit geldt niet alleen voor bloeddruk, maar ook voor insulinegevoeligheid en de functie van de kleinste bloedvaatjes. Deze negatieve gevolgen van aldosteron zijn niet alleen verklaarbaar door het vasthouden van meer zout, maar zouden ook veroorzaakt kunnen worden door directe effecten van aldosteron op de kleinste bloedvaatjes. Het eten van te veel zout op zich lijkt echter ook in verband te staan met insuline resistentie en microvasculaire dysfunctie, naast de alom bekende bloeddrukverhoging.

Studies hebben aangetoond dat mensen met ernstige obesitas te veel aldosteron lijken aan te maken, en dat dit gepaard gaat met hypertensie en insuline resistentie. Er zijn echter weinig gegevens bij mensen (met obesitas) over de relatie tussen aldosteron en de functie van de kleinste bloedvaatjes, en dan met name het vaatverwijdende effect van insuline op de kleinste bloedvaatjes (insuline-gemedieerde microvasculaire functie). Dit is belangrijk voor de toevoer van insuline en glucose naar de spiercellen, en heeft waarschijnlijk ook een gunstige invloed op de vaatweerstand en daarmee bloeddruk. Ook weten we niet of personen met overgewicht of een mindere mate van obesitas ook te veel aldosteron aanmaken.

Daarnaast is onbekend of het verband tussen te veel zout, hypertensie en insulineresistentie te verklaren is door een negatief effect van zout op de insuline-gemedieerde microvasculaire functie, en of de effecten van aldosteron op insuline-gemedieerde microvasculaire functie, bloeddruk en insulinegevoeligheid afhangen van de hoeveelheid zout die een persoon binnenkrijgt (**Hoofdstuk 1**). Deze vragen hebben we dan ook proberen te beantwoorden in dit proefschrift.

Het RAAS in vetweefsel en obesitas-gerelateerde hypertensie

De laatste jaren is duidelijk geworden dat het RAAS meer hormonen en enzymen omvat dan angiotensinogeen, renine, angiotensin-converting-enzyme (ACE), angiotensine II, en aldosteron, die mogelijk een gunstig effect hebben op de bloeddruk, namelijk ACE2 en angiotensine 1-7, met de bijbehorende Mas-receptor. In ieder geval een deel van deze hormonen en enzymen kan worden aangemaakt in het vetweefsel, en een dysbalans hierin zou verantwoordelijk kunnen zijn voor het ontstaan van obesitas-gerelateerde hypertensie. In **Hoofdstuk 2** hebben we daarom eerst de belangrijkste gegevens die hierover bekend zijn samengevat, evenals de mechanismen verantwoordelijk voor het ontstaan van hoge bloeddruk in het geval van een dysbalans in het RAAS. We kunnen concluderen dat er belangrijke aanwijzingen zijn dat een overmaat aan angiotensine II en aldosteron in mensen met obesitas in ieder geval gedeeltelijk wordt veroorzaakt door aanmaak van deze hormonen in vetweefsel. Via effecten op de nier, het sympathisch zenuwstelsel, en de kleinere en grotere bloedvaten kan dit leiden tot hoge bloeddruk en tevens bijdragen aan het ontstaan van insuline resistentie. Medicatie die de aanmaak en/of binding aan de receptor van angiotensine II en aldosteron voorkomt lijkt dus cruciaal in de behandeling van obesitas-gerelateerde hypertensie, en kan gunstige effecten hebben op de insuline-gevoeligheid. Over de rol van ACE2 en angiotensine 1-7 is weinig bekend in mensen (met obesitas), maar gezien eerdere veelbelovende resultaten uit dierstudies zou dit wel een potentieel aangrijpingspunt kunnen zijn voor nieuwe medicijnen.

Aldosteron

De kleinste bloedvaatjes in de nier (renale microcirculatie) zijn onder andere belangrijk voor het regelen van de water- en zouthuishouding in het lichaam. Een verminderde functie van de renale microcirculatie, zich onder andere uitend in een afgenomen

nierdoorbloeding, kan dan ook bijdragen aan de verergering of het ontstaan van hoge bloeddruk, en daarnaast leiden tot achteruitgang van de nierfunctie. Uit eerder onderzoek is gebleken dat bij mensen met hypertensie de nierdoorbloeding vaak niet in gelijke mate verminderd is in de linker- en de rechternier, en dat de linkernier vaak het slechtst doorbloed is. Ook is er een verband tussen hogere aldosteronwaarden en slechtere totale (links + rechts) nierdoorbloeding vastgesteld, maar dit is nooit bekeken per nier afzonderlijk. In **Hoofdstuk 3** onderzochten we het verband tussen de aldosteronconcentratie in het bloed en doorbloeding van de linker- en de rechternier, zonder en met correctie voor angiotensine II (omdat angiotensine II ook effecten heeft op de nierdoorbloeding). Dit onderzoek hebben we verricht in mensen met therapieresistente hypertensie (hoge bloeddruk die onvoldoende reageert op 3 of meer verschillende soorten medicijnen). Nierdoorbloeding werd gemeten met behulp van de $^{133}\text{Xenon}$ washout techniek, waarbij het radioactieve gas $^{133}\text{Xenon}$ rechtstreek in de nierarterie wordt gespoten, en de verandering van radioactiviteit wordt bepaald met een zogenaamde gammacamera. Uit deze verandering van radioactiviteit is af te leiden hoeveel mL bloed er per minuut door de nier stroomt. We vonden geen verband tussen de ongecorrigeerde aldosteronwaarden en nierdoorbloeding aan beide kanten, maar wel een relatie tussen een hogere gecorrigeerde aldosteronwaarde (ARR) en slechtere doorbloeding van de linkernier. Er was geen verband tussen ARR en doorbloeding van de rechternier. Deze bevindingen zouden kunnen betekenen dat de kleinste bloedvaatjes van de linkernier meer gevoelig zijn voor stoffen die de vaatweerstand kunnen beïnvloeden, waaronder aldosteron. Als ook de doorbloeding van de rechternier verminderd raakt, zou dit dus een negatief effect op de bloeddruk, en op de nierfunctie kunnen hebben.

Zoals eerder beschreven is de veronderstelling dat de aldosteronconcentratie in het bloed verhoogd is bij mensen met obesitas voornamelijk gebaseerd op onderzoeken die proefpersonen met ernstige obesitas vergeleken met slanke proefpersonen. In **Hoofdstuk 4** hebben we onderzocht of dit ook geldt voor mensen met overgewicht of een mindere mate van obesitas (met voornamelijk toegenomen buikomtrek; ook wel abdominale obesitas), vergeleken met slanke mensen, en of de aldosteronconcentratie daalt door afvallen. Daarnaast hebben we bekeken of er een verband is tussen aldosteronspiegels enerzijds en insuline-gemedieerde microvasculaire vaatverwijding in de skeletspier, insulinegevoeligheid en bloeddruk in de totale studiepopulatie. Deze insuline-gemedieerde microvasculaire vaatverwijding hebben we bepaald door het meten van de doorbloeding in de spieren van de onderarm door middel van contrastecho, voor en na een infuus met insuline. Hiervoor hebben we gebruik gemaakt van een zogenaamde contrastvloeistof met microbelletjes. Deze microbelletjes gaan kapot door echogeluid, en het signaal dat hierbij vrijkomt is een maat voor het

bloedvolume in de microcirculatie van de spieren in de onderarm. Door toediening van insuline kan ook de insulinegevoeligheid worden bepaald, aan de hand van de hoeveelheid suiker per kg lichaamsgewicht die gelijktijdig met de insuline moet worden toegediend om de bloedsuikerspiegel constant te houden. Er was geen verschil in aldosteronconcentratie tussen slanke proefpersonen en proefpersonen met abdominale obesitas, maar in de laatste groep was er een minder sterke omgekeerde relatie tussen de zoutconcentratie in het bloed en de aldosteronspiegel. Dit zou kunnen betekenen dat de regulatie van de aldosteronconcentratie door zout gestoord is in abdominaal obese mensen, en dit hebben we inderdaad bevestigd in een andere studiepopulatie met en zonder abdominale obesitas. Deze proefpersonen hebben een week lang een laag zout dieet, en een week lang een hoog zout dieet gevolgd, in willekeurige volgorde, en bij de mensen met abdominale obesitas was de aldosteronspiegel minder goed onderdrukt bij het eten van meer zout. Uiteindelijk zou dit dus wel kunnen leiden tot een verhoogde aldosteronconcentratie bij de abdominaal obese proefpersonen. In de oorspronkelijke studie daalde de aldosteronspiegel ook niet door afvallen, en was er geen verband met insuline-gemedieerde microvasculaire vaatverwijding in de skeletspier, insulinegevoeligheid en bloeddruk. Mogelijk waren de absolute aldosteronwaarden te laag om schadelijke gevolgen te hebben. Er zijn echter ook aanwijzingen dat de bloeddrukverhogende effecten van aldosteron afhankelijk zijn van zoutinname. Of dit ook geldt voor insuline-gemedieerde microvasculaire functie en insuline gevoeligheid, en of dit verschilt in mensen met en zonder (abdominale) obesitas is niet bekend. Daarom hebben we in **Hoofdstuk 6** de relatie tussen de aldosteronconcentratie en insuline-gemedieerde microvasculaire vaatverwijding in de skeletspier, insulinegevoeligheid en bloeddruk opnieuw bekeken in slanke en abdominaal obese proefpersonen met een zoutinname variërend van 1.2 tot 23.5 g per 24 uur, en onderzocht of er een interactie is met zoutinname of al dan niet abdominaal obese zijn. Een deel van de proefpersonen had zowel een laag zout dieet (2.9 g per 24 uur) als een hoog zout dieet (14.6 g per 24 uur) gebruikt gedurende een week, in willekeurige volgorde. Binnen het gehele bereik aan zoutinname was er geen verband tussen de aldosteronspiegel en microvasculaire functie, insulinegevoeligheid en bloeddruk. Er bleek echter wel een relatie te bestaan tussen hogere aldosteronwaarden en lagere bloeddruk in geval van lage zoutinname, terwijl er bij hoge zoutinname een relatie was tussen hogere aldosteronwaarden en hogere bloeddruk. Hoewel deze relaties niet statistisch significant waren, zijn ze wel te verklaren. Hogere aldosteronwaarden in combinatie met een hogere zoutinname zullen beide bloeddrukverhogend werken. Als de zoutinname echter laag is en hierdoor de bloeddruk daalt, zal de aldosteronconcentratie stijgen om een te sterke bloeddrukdaling te voorkomen.

In slanke proefpersonen vonden we een verband tussen hogere aldosteronwaarden en een betere insulinegevoeligheid, terwijl dit verband omgekeerd was in abdominaal obese proefpersonen. Ook deze verbanden waren niet statistisch significant. In de slanke proefpersonen zou dit verband kunnen wijzen op een goede responsiviteit van het RAAS, wat net als een goede insulinegevoeligheid een teken kan zijn van gezond zijn. In de abdominaal obese proefpersonen daarentegen kunnen hogere aldosteronwaarden een ongunstig effect hebben op de insulinegevoeligheid. Hoewel de absolute aldosteronconcentratie niet extreem hoog was, zijn zij wellicht gevoeliger voor dit effect omdat er bij hen al sprake was van enige insuline resistentie, vergeleken met de slanke proefpersonen.

Zout

Mensen met obesitas lijken gevoeliger te zijn voor de bloeddrukverhogende effecten van zout, en zijn daarnaast vaak minder insulinegevoelig. Te veel zout lijkt ook een ongunstige invloed te hebben op de insuline-gemedieerde microvasculaire vaatverwijding in de skeletspier in dierstudies, en op microvasculaire functie in het algemeen in mensen. In **Hoofdstuk 5** hebben we onderzocht wat het effect van een laag zout dieet (2.9 g per 24 uur) en hoog zout dieet (14.6 g per 24) gedurende zeven dagen in willekeurige volgorde is op de insuline-gemedieerde microvasculaire vaatverwijding in de skeletspier in mensen zonder en met abdominale obesitas, en we hebben bekeken hoe dit samenhangt met de gevolgen hiervan voor de bloeddruk en insulinegevoeligheid. Na een laag, vergeleken met een hoog zout dieet daalde de bloeddruk en verbeterde de insuline-gemedieerde microvasculaire vaatverwijding in de skeletspier, maar de insulinegevoeligheid verslechterde in zowel de slanke als abdominaal obese proefpersonen, en alleen in de slanke proefpersonen was er een verband tussen een betere insuline-gemedieerde microvasculaire vaatverwijding in de skeletspier en een lagere bloeddruk na een laag zout dieet. Een laag zout dieet lijkt dus een gunstig effect op de bloeddruk te hebben door verbetering van de insuline-gemedieerde microvasculaire functie in de spier, in slanke mensen. Het onderliggende mechanisme hiervoor zal een verbetering van de insuline-gemedieerde stikstofoxide (NO) productie zijn, wat ten grondslag ligt aan het vaatverwijdende effect van insuline. In mensen met abdominale obesitas zijn er waarschijnlijk zelfs na een laag zout dieet nog bloeddruk-verhogende mechanismen actief, die de verbetering van microvasculaire functie tenietdoen. Er was zowel na het laag als na het hoog zout dieet geen verband tussen insuline-gemedieerde microvasculaire functie in de spier en insulinegevoeligheid. Eerdere studies hebben laten zien dat dit verband er wel is bij normale

zoutinname. Hoe de afwezigheid van deze relatie te verklaren is, is niet geheel duidelijk. Het is mogelijk dat de mechanismen die leiden tot een verbetering van microvasculaire functie, tegelijk de insulinegevoeligheid doen afnemen en andersom, bijvoorbeeld een toename in epinefrine spiegels bij een laag zout dieet, verandering in angiotensine II-spiegels en verdeling van de receptoren, of toegenomen ureum-productie bij een hoog zout dieet.

Algemene discussie

In **Hoofdstuk 7** worden de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift besproken en in een breder perspectief geplaatst.

Het feit dat er wel een verband was tussen ARR en nierdoorbloeding links in mensen met therapie-resistente hypertensie, maar niet tussen aldosteron en insuline-gemedieerde microvasculaire functie in de skeletspier in proefpersonen zonder en met abdominale obesitas, ongeacht de zoutinname, kan verschillende oorzaken hebben. Zo zullen de absolute aldosteronwaarden in de eerste groep hoger zijn, en zal bij deze mensen het endotheel (de binnenste laag cellen in een bloedvat, die onder andere belangrijke is voor een goede reactiviteit) al meer beschadigd zijn door de hoge bloeddruk. Verder hebben we twee verschillende maten voor microvasculaire functie gebruikt, namelijk basale doorbloeding en reactie op een stimulus, die beide op een andere manier beïnvloed kunnen worden door aldosteron. Tenslotte is het maar de vraag of aldosteronspiegels in het bloed altijd de beste weerspiegeling zijn van wat er op weefselniveau gebeurt. Voor toekomstig onderzoek zou het dan ook interessant zijn om te kijken of er wel een relatie is tussen dichtheid van de mineralocorticoid receptor in nieren en skeletspier, en functie van het betreffende microvasculaire bed, zowel basale doorbloeding als reactie op een stimulus. Ook zou bekeken kunnen worden wat het effect van een laag en hoog zout dieet is op mineralocorticoid receptor dichtheid, aangezien deze in dierstudies leek te veranderen door een aanpassing van zoutinname. Tenslotte zou het nuttig zijn de microvasculaire respons op mineralocorticoid receptor blokkade te onderzoeken. Een kanttekening is echter dat voor het beantwoorden van deze vragen soms invasieve handelingen nodig zijn, wat de praktische uitvoering kan bemoeilijken.

Een andere intrigerende bevinding in dit proefschrift is dat zoutbeperking gunstige effecten heeft op de bloeddruk en microvasculaire functie in de skeletspier, maar juist nadelige effecten op insulinegevoeligheid. Verder lijkt insuline-gemedieerde microvasculaire dilatatie in de skeletspier zowel na een laag als hoog zout dieet geen determinant te zijn van insuline-geïnduceerde glucose opname, wat bij normale

zoutinname wel het geval is. Om deze onverwachte bevindingen te kunnen verklaren zou het nuttig zijn een indruk te krijgen van wat er op moleculair niveau gebeurt met de insuline-signalerings cascade in endotheelcellen en skeletspiercellen. Uit studies in ratten is namelijk gebleken dat na een hoog zout dieet PI3-kinase/Akt activatie (wat deel uitmaakt van de insuline-signalerings cascade) optreedt in lever, spier en vetweefsel, ondanks een afname van de insuline-gemedieerde glucose opname. Ook zou het interessant zijn te weten hoe de basale doorbloeding in de skeletspier verandert onder invloed van een laag en hoog zout dieet, omdat dit ook bepaalt hoeveel ruimte er (nog) is voor de vaatverwijdende effecten van insuline. Wederom zijn hier echter weer invasieve handelingen voor nodig. Een nieuw concept is dat van nonosmotische zoutopslag in de endotheliale glycocalyx (een laag proteoglycanen gebonden aan het endotheel), huid en skeletspier, wat wellicht een rol speelt in de tegengestelde effecten van verandering in zoutinname op microvasculaire functie en insulinegevoeligheid. Dit is in beeld te brengen met microscopische en MRI-technieken, die als voordeel hebben dat ze weinig invasief zijn, maar mogelijk wel een ander licht op deze bevindingen kunnen werpen.