

# Unraveling obesity's road to diabetes and cardiovascular disease

## Citation for published version (APA):

Kusters, Y. H. A. M. (2020). *Unraveling obesity's road to diabetes and cardiovascular disease: contributors to insulin resistance, beta-cell dysfunction and vascular dysfunction*. Ipskamp Printing BV. <https://doi.org/10.26481/dis.20200220yk>

## Document status and date:

Published: 01/01/2020

## DOI:

[10.26481/dis.20200220yk](https://doi.org/10.26481/dis.20200220yk)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Nederlandstalige samenvatting

Wereldwijd lijden steeds meer mensen aan overgewicht en obesitas, waardoor er tevens meer mensen ziektes als diabetes (type 2) en hart- en vaatziekten ontwikkelen. Deze ziekten leiden op hun beurt weer tot veel ziektelast, ziektekosten en overmatige sterfte. Eerdere onderzoeken hebben getoond dat er een aanzienlijke overlap is tussen de risicofactoren voor diabetes en hart- en vaatziekten.

Wanneer iemand diabetes ontwikkelt, zijn er vaak twee cruciale veranderingen in het lichaam. Enerzijds raakt het lichaam ongevoelig voor de werking van het hormoon insuline, hetgeen men insulineresistentie noemt. Anderzijds kunnen de bètacellen in de alvleesklier onvoldoende insuline aanmaken om de glucosewaarde in het bloed (de “bloedsuiker”) onder controle te houden.

Deze twee processen houden nauw verband met elkaar. Insuline is immers nodig om voedingsstoffen als glucose te verplaatsen van het bloed naar andere organen, zoals het hart, spieren en vetweefsel. In het geval van insulineresistentie is er meer insuline nodig om dit effect te bereiken, waardoor de bètacellen in de alvleesklier meer insuline moeten aanmaken. Als de bètacellen echter onvoldoende aan die verhoogde vraag kunnen voldoen, zal diabetes ontstaan. Het onvoldoende aanmaken van insuline door bètacellen (hetgeen men bètaceldisfunctie kan noemen) is echter niet zwart-wit, het ontstaat waarschijnlijk geleidelijk. Het is echter onduidelijk of bij mensen met obesitas er reeds sprake is van enige vorm van bètaceldisfunctie. Bijkomend probleem is dat het moeilijk is om bètaceldisfunctie te onderscheiden van de noodzakelijke compensatie voor insulineresistentie.

Bij de ontwikkeling van hart- en vaatziekten zijn er een aantal welbekende risicofactoren als hoge bloeddruk (hypertensie), hoog cholesterol (hypercholesterolemie), roken en oudere leeftijd. Bij de algemene bevolking zijn enkele risicofactoren minder bekend die wel belangrijk zijn, zoals insulineresistentie en verslechterde functie van de bloedvaten (vaatdisfunctie). Op zijn beurt kan vaatdisfunctie zich op verschillende niveaus manifesteren. Zo kan de werking van de binnenste laag cellen van de bloedvaten, het endotheel, verminderd zijn (endotheeldisfunctie), maar ook de elasticiteit van de grote slagaders kan afnemen (vaatverstijving). Endotheeldisfunctie kan ook in de kleinste bloedvaten (de microcirculatie) van spieren voorkomen en leiden tot insulineresistentie. Dit mechanisme, alsook andere functies van de microcirculatie in de spieren, worden in hoofdstuk twee verder beschreven en hieronder beknopt besproken.

### *Microcirculatie van de spier*

In de skeletspieren lopen de allerkleinste bloedvatjes (de capillairen) parallel aan de spiervezels, waardoor deze optimaal voedingsstoffen (zoals glucose, aminozuren en vetzuren) en zuurstof aan spiercellen kunnen aanbieden en afvalstoffen kunnen afvoeren. In rust is slechts een deel van de bloedvatjes van de spier doorbloed. Er is dus een grote reservecapaciteit die benut kan worden, zoals bijvoorbeeld tijdens sporten. Ook een stijging in insuline – zoals na het eten van een maaltijd – leidt tot doorbloeding van meer bloedvatjes. Hierdoor wordt het contactoppervlak voor (glucose)transport sterk vergroot. Dit is mogelijk doordat het endotheel van de allerkleinste aanvoerende bloedvaten, de terminale arteriolen, stikstofoxide produceren als de insulinespiegel in het bloed stijgt. Stikstofoxide zorgt voor vaatverwijding van de terminale arteriolen, waardoor er meer capillairen doorbloed worden; dit wordt microvasculaire rekrutering genoemd (grafisch weergegeven in figuur 2.1). Enerzijds wordt door microvasculaire rekrutering een normale glucosespiegel in het bloed hersteld en anderzijds wordt er energie opgeslagen in de spieren voor toekomstige inspanningen. Bij mensen met obesitas is er vaak sprake van onvoldoende microvasculaire rekrutering als gevolg van endotheeldisfunctie: er wordt minder stikstofoxide geproduceerd en er ontstaat weinig tot geen vaatverwijding. Hierdoor kan het lichaam voedingsstoffen als glucose niet goed opslaan, stijgt de glucosespiegel in het bloed tot hogere waarden en blijft deze glucosespiegel ook gedurende langere tijd verhoogd. Mede hierdoor kan op den duur onherstelbare schade ontstaan, bijvoorbeeld aan slagaders in het hele lichaam en de microcirculatie van bijvoorbeeld ogen en nieren.

### Doelstellingen van dit proefschrift

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift had diverse doelstellingen, te weten:

1. Welke mechanismen leiden, onafhankelijk van elkaar, tot insulineresistentie? (hoofdstukken vier en vijf)
2. Is er reeds sprake van veranderde bètacelfunctie bij mensen met obesitas en draagt vervetting van de alveesklier hieraan bij? (hoofdstuk zes)
3. Leidt gewichtsverlies tot verbeterde insulinegevoeligheid, bètacelfunctie, vaatfunctie en een gunstiger cardiovasculair risico? (hoofdstukken vier, zes en zeven)
4. Hoe betrouwbaar en nauwkeurig zijn de meetmethodes die we hebben gebruikt om bovenstaande te onderzoeken (hoofdstuk drie)?

Een verschil in aanpak ten opzichte van voorgaande onderzoeken is dat wij gebruik hebben gemaakt van een statistische methode genaamd meervoudige mediatie-analyse. Hiermee konden meerdere alternatieve hypothesen in één statistisch model getoetst worden, met onder andere als doel om de onafhankelijkheid van bepaalde

mechanismen te onderzoeken. Onafhankelijkheid is essentieel, als er immers verschillende manieren zijn om ziek te worden, zijn er ook verschillende behandelingen mogelijk én noodzakelijk. In het vervolg van deze Nederlandstalige samenvatting worden de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift beschreven.

## Belangrijkste bevindingen van dit proefschrift

### *Onderliggende mechanismen van insulineresistentie*

Als obesitas ontstaat, kunnen er diverse veranderingen in het lichaam optreden. Zowel onderhuids (subcutaan) vet als vet in de buikholte (visceraal vet) nemen toe, er kan leververvetting optreden en er kan sprake zijn van verminderde microvasculaire rekrutering in de spieren. Ieder van deze veranderingen zou kunnen leiden tot insulineresistentie. Echter, of dit onafhankelijke bijdragen zijn, was niet eerder onderzocht. In hoofdstuk vier hebben wij laten zien, mede met behulp van meervoudige mediatie-analyses, dat subcutaan en visceraal vet, leververvetting en microvasculaire rekrutering – onafhankelijk van elkaar – een deel van de insulineresistentie in obesitas kan verklaren. Dit betekent dus dat ieder een separaat behandeldoel vormt in de preventie en behandeling van insulineresistentie. Bovendien hebben we, door een deel van de mensen met obesitas af te laten vallen, onderzocht of veranderingen in subcutaan en visceraal vet, leververvetting en microvasculaire rekrutering leiden tot minder insulineresistentie. Het bleek dat veranderingen in leververvetting en microvasculaire rekrutering onafhankelijk van elkaar de verbetering in insulineresistentie kunnen verklaren. Hoewel gewichtsreductie ook tot vermindering van subcutaan en visceraal vet leidde, droegen zij niet statistisch significant bij aan de vermindering van insulineresistentie.

Als we verder inzoomen naar de wijze waarop een overmaat aan visceraal vet kan leiden tot insulineresistentie, dan blijkt dit deels verklaard te worden door een laaggradige ontstekingsreactie (inflammatie) die ontstaat in het viscerale vetcompartiment. In het viscerale vet zijn macrofagen (een type witte bloedcel) verantwoordelijk voor de productie van inflammatoire signaalmoleculen (cytokines), zoals tumor necrosis factor. Wat ertoe leidt dat macrofagen aanwezig zijn in visceraal vet en deze ontstekingsreactie op gang brengen, is onduidelijk in mensen. In hoofdstuk vijf hebben wij in vier onafhankelijke studies onderzocht of een toename van natural killer cellen (NK-cellen; een ander type witte bloedcel) in visceraal vet kan leiden tot een toename van inflammatoire macrofagen in visceraal vet, laaggradige inflammatie en insulineresistentie.

Onze volgende bevindingen ondersteunen de betrokkenheid van NK-cellen:

1. mensen met obesitas hadden meer NK-cellen in hun visceraal vet;
2. de hoeveelheid NK-cellen in visceraal vet was geassocieerd met inflammatoire veranderingen van macrofagen;
3. als NK-cellen en macrofagen buiten het lichaam samengebracht worden, zorgen NK-cellen afkomstig van mensen met obesitas ervoor dat macrofagen inflammatoire veranderingen ondergaan;
4. de mate van CD11B (een eiwit aan het celoppervlak) expressie op NK-cellen in het bloed was geassocieerd met de hoeveelheid NK-cellen in visceraal vet;
5. CD11B expressie was geassocieerd met tumor necrosis factor productie door NK-cellen, bloedspiegels van inflammatoire cytokines en insulineresistentie;
6. meervoudige mediatie-analyses ondersteunen de hypothese dat meer NK-cellen in visceraal vet leiden tot laaggradige inflammatie en insulineresistentie;
7. al deze observaties waren specifiek voor visceraal vet en werden niet gevonden in subcutaan vet;
8. de associatie tussen CD11B expressie, laaggradige inflammatie en insulineresistentie werd bevestigd in een groot onderzoek uitgevoerd bij bewoners van de regio Maastricht (de Maastricht Studie).

In eerdere onderzoeken in muizen werd het mechanisme hoe NK-cellen macrofagen beïnvloeden en tot inflammatie en insulineresistentie leiden reeds gedetailleerd beschreven. Derhalve zijn wij van mening dat onze onderzoeksbevindingen een sterke aanwijzing zijn dat NK-cellen ook in mensen betrokken zijn bij het ontstaan van insulineresistentie.

#### *Onderliggende mechanismen van bètaceldisfunctie*

Als insulineresistentie ontstaat, produceren de bètacellen in de alvleesklier meer insuline als reactie op de stijgende glucosespiegel in het bloed. Bij mensen met diabetes is er sprake van een gestoorde bètacelfunctie: de insulineproductie kan de insulinebehoefte niet meer bijbenen. Het is plausibel dat er reeds in een vroeger stadium, bijvoorbeeld bij mensen met overgewicht of obesitas, een zekere mate van maladaptie van bètacellen is.

Tevens kan er bij mensen met obesitas vervetting van de alvleesklier ontstaan. Een dergelijke vervetting van de alvleesklier zou de werking van de bètacellen kunnen belemmeren; wellicht dat zo een subtiele vorm van bètaceldisfunctie kan ontstaan. In hoofdstuk zes hebben wij onderzocht of er – rekening houdend met de mate van insulineresistentie – aanwijzingen zijn voor bètaceldisfunctie bij mensen met obesitas. Een van de eigenschappen van bètacelfunctie (de zg. potentiatie factor) bleek te zijn veranderd bij mensen met obesitas. Door gewichtsreductie bij mensen met obesitas

herstelde deze bètacelfunctie zich tot het niveau van slanke mensen. Bovendien kon, met behulp van meervoudige mediatio-analyses, een mogelijke betrokkenheid van alvleeskliervervetting meer aannemelijk gemaakt worden. In onze studie kon de exacte locatie van de vetstapeling in de alvleesklier niet vastgesteld worden. Naar aanleiding van deze studieresultaten en eerdere observaties van de microcirculatie in de spier hebben wij de hypothese geformuleerd dat vetcellen die zich in de nabijheid van de kleine bloedvaten van de alvleesklier bevinden, aldaar via endotheeldisfunctie leiden tot afname van vasodilatatie en bètaceldisfunctie.

### *Effecten van gewichtsverlies*

In de meerderheid van de hoofdstukken in dit proefschrift zijn de effecten van gewichtsreductie bij mensen met obesitas onderzocht. In hoofdstuk vier hebben wij laten zien dat gewichtsreductie leidt tot een verbeterde microvasculaire rekrutering in spier en een afname van subcutaan vet, visceraal vet, leververvetting en insulineresistentie. Vervolgens werd in hoofdstuk zes beschreven dat gewichtsreductie leidt tot een herstel van bètacelfunctie, mogelijk door afname van alvleeskliervervetting. Tot slot laten wij in hoofdstuk zeven zien dat traditionele risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals hypertensie en hypercholesterolemie, verbeteren door gewichtsreductie. Anderzijds werden diverse aspecten van vaatfunctie onderzocht, hetgeen wisselende resultaten opleverde. Door gewichtsreductie verbeterde de microcirculatie van het netvlies (de retina): de verhouding tussen de diameters van retinale arteriolen en venulen werd genormaliseerd tot het niveau van slanke mensen. Bovendien daalde de bloedspiegel van sE-selectine, een maat voor endotheeldisfunctie. Echter, een andere veelgebruikte uitkomstmaat voor endotheeldisfunctie (flow-mediated dialation) verschilde in onze studie niet tussen mensen met of zonder obesitas en verbeterde ook niet door gewichtsreductie. Tevens zorgde gewichtsreductie niet voor een statistisch significante verbetering in vaatstijfheid van de grote lichaamsslagaders. Dit is ook niet te verwachten, aangezien de verstijving van bloedvaten een langdurig proces is, waarvan de reversibiliteit door een kortdurende interventiestudie (een gewichtsreductieprogramma van acht weken in ons geval) waarschijnlijk zeer beperkt is.

Samenvattend toont onze interventiestudie dat gewichtsreductie bij mensen met obesitas enerzijds leidt tot een verbetering van de processen die leiden tot diabetes (insulineresistentie en bètaceldisfunctie), alsook verbeteringen van traditionele risicofactoren voor hart- en vaatziekten (hypertensie en hypercholesterolemie). Anderzijds zagen wij dat gewichtsreductie leidde tot een verbetering van enkele vaatfunctiemetingen (bijv. microvasculaire rekrutering, vaatdiameters in de retina, sE-selectine), doch niet alle (bijv. flow-mediated dilation en vaatstijfheid). Hoewel het

reeds duidelijk was dat gewichtsreductie bij mensen met obesitas leidt tot minder diabetes, blijft het onduidelijk of het ook leidt tot minder hart- en vaatziekten.

## Conclusie

Samenvattend laat dit proefschrift zien dat:

1. visceraal vet, subcutaan vet, leververvetting en microvasculaire rekrutering in de spier onafhankelijk van elkaar bijdragen aan insulineresistentie en verbeteren door gewichtsreductie bij mensen met obesitas;
2. NK-cellen in visceraal vet geassocieerd zijn met inflammatoire veranderingen van macrofagen, laaggradige inflammatie en insulineresistentie;
3. er veranderingen in bètacelfunctie zijn bij mensen met obesitas, welke herstellen na gewichtsreductie en mogelijk ten dele verklaard worden door veranderingen in alvleeskliervervetting;
4. gewichtsreductie leidt tot verbetering van traditionele risicofactoren voor hart- en vaatziekten en enkele, doch niet alle, vaatfunctiemetingen; en
5. de in dit proefschrift gebruikte meetmethodes betrouwbaar en nauwkeurig waren.

De bevindingen beschreven in dit proefschrift kunnen enerzijds leiden tot het formuleren en testen van gerichte preventie- en behandelstrategieën en anderzijds aanleiding geven tot gericht vervolgonderzoek naar de rol van bovengenoemde processen. Tot slot illustreert dit proefschrift de meerwaarde van intensieve samenwerking tussen diverse disciplines, alsmede het simultaan onderzoeken van diverse hypothesen.