

Birth weight, microvascular function and cardiovascular risk factors.

Dissertatie dr. R.G. IJzerman, promotiedatum 09-06-2004

Hart- en vaatziekten zijn nog steeds de belangrijkste doodsoorzaak in westerse landen. Daarnaast komen hart- en vaatziekten in andere delen van de wereld steeds vaker voor. Bekende risicofactoren voor hart- en vaatziekten zijn een verhoogde bloeddruk en een verhoogd LDL-cholesterol (het "slechte" cholesterol). Ook diabetes (suikerziekte) en een verminderd effect van het hormoon insuline (insulineresistentie) verhogen het risico op hart- en vaatziekten. Een verhoogd HDL-cholesterol (het "goede" cholesterol) beschermt juist tegen het optreden van hart- en vaatziekten. Deze risicofactoren kunnen slechts een klein deel van het voorkomen van hart- en vaatziekten verklaren. Daarnaast is het niet goed bekend wat de oorsprong is van deze risicofactoren. Recent is gesuggereerd dat een verminderde functie van de microcirculatie en een laag geboortegewicht een belangrijke rol spelen in het ontstaan van hart- en vaatziekten.

De microcirculatie is de verzamelnaam voor de kleinste bloedvaatjes in het lichaam. Een verminderde functie van deze bloedvaatjes zorgt ervoor dat het hart tegen een hogere weerstand moet pompen, waardoor de bloeddruk omhoog kan gaan. Daarnaast zorgt een verminderde functie van de microcirculatie er mogelijk voor dat insuline niet goed wordt aangevoerd naar de cellen, waardoor het niet goed zijn werk kan doen en insulineresistentie optreedt. Dit kan uiteindelijk resulteren in diabetes (suikerziekte).

Grote epidemiologische onderzoeken hebben laten zien dat personen met een laag geboortegewicht meer kans hebben op hart- en vaatziekten. Een laag geboortegewicht hangt ook samen met risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals hoge bloeddruk, een hoog LDL-cholesterol, een laag HDL-cholesterol, insulineresistentie en diabetes. Personen met een laag geboortegewicht zijn op latere leeftijd ook kleiner dan personen met een hoger geboortegewicht.

Deel 1

Een aantal onderzoeken in volwassenen heeft laten zien dat een laag geboortegewicht samenhangt met een verminderde functie van de microcirculatie. Maar in deze onderzoeken hing een laag geboortegewicht ook samen met een hogere bloeddruk en/of een verminderde gevoeligheid voor insuline. Daardoor is niet te zeggen of de verminderde functie van de microcirculatie oorzaak of gevolg is van de verhoogde bloeddruk en/of een verminderde gevoeligheid voor insuline. We ontdekten in een groep prepuberale kinderen dat de kinderen met een laag geboortegewicht wel een verminderde functie van de microcirculatie hadden maar nog geen verhoogde bloeddruk en ook nog geen verminderde gevoeligheid voor insuline. Dit suggereert dat de verminderde functie van de microcirculatie een primaire stoornis is in personen met een laag geboortegewicht. Deze verminderde functie van de microcirculatie zou een verklaring kunnen zijn voor het verband van een laag geboortegewicht met een verhoogde bloeddruk en verminderde gevoeligheid voor insuline.

Deel 2

Er is verondersteld dat insuline zelf ook vaatverwijdende effecten heeft. Als deze effecten verminderd zijn, kan daardoor de aanvoer van insuline naar de weefsels verminderd raken. We onderzochten het effect van insuline op de microcirculatie. Insulinetoediening via een infuus gaf duidelijke toename van de functie van de microcirculatie. Ook plaatselijke toediening van insuline gaf verbetering van de microcirculatie.

Een verminderde functie van de microcirculatie zou ook de verklaring kunnen zijn voor de verhoogde bloeddruk en verminderde gevoeligheid voor insuline bij sigarettenrokers. We vonden dat na het roken van een sigaret de functie van de microcirculatie verminderd was. Deze bevinding past dus goed bij de hypothese dat een verminderde microcirculatie de oorzaak is van de verhoogde bloeddruk en de verminderde gevoeligheid voor insuline bij sigarettenrokers.

De ontstekingsstof TNF- α hangt ook samen met een verminderde gevoeligheid voor insuline. Het is niet goed duidelijk wat het mechanisme hiervan is. Het zou kunnen dat TNF- α een verminderde functie van de microcirculatie geeft, waardoor de aanvoer van insuline naar de weefsels verminderd raakt. We vonden in een groep volwassenen dat TNF- α inderdaad samenhang met een verminderde functie van de microcirculatie. Dit ondersteunt de hypothese dat een verminderde functie van de microcirculatie van belang is in het verband tussen TNF- α en een verminderde insulinegevoeligheid. In prepuberale kinderen was dit verband echter niet aanwezig. Mogelijk ontstaat dit verband dus pas op latere leeftijd.

Verminderde doorbloeding van de hartspier kan uiteindelijk leiden tot een hartinfarct en hartfalen. Ook hier zou een verminderde functie van de microcirculatie een rol kunnen spelen. De microcirculatie in het hart is erg moeilijk te onderzoeken. De functie van de microcirculatie in de huid zou een afspiegeling kunnen zijn van de functie van de microcirculatie in andere organen. In ons onderzoek vonden we dat mensen met een verhoogde kans op hart- en vaatziekten een verminderde functie van de microcirculatie in de huid hadden. Dit suggereert dat de meting van de microcirculatie een goed model is voor het onderzoeken van het verband tussen risicofactoren voor hart- en vaatziekten en de functie van de microcirculatie.

Deel 3

Het verband tussen een laag geboortegewicht en hart- en vaatziekten is vaak aangetoond. Over het algemeen wordt aangenomen dat dit verband veroorzaakt wordt door een verminderde groei in de baarmoeder waardoor organen niet goed worden aangelegd en op latere leeftijd eerder ziektes ontstaan. Verbetering van de groei in de baarmoeder zal volgens deze hypothese leiden tot beter aangelegde organen en minder ziekten in het latere leven. Een alternatieve hypothese is echter dat het verband verklaard wordt door genetische factoren die samenhangen met zowel een laag geboortegewicht als hart- en vaatziekten. Anders gezegd, het genotype voor hart- en vaatziekten heeft ook effect op het geboortegewicht. Als deze alternatieve hypothese juist is, zal verbetering van de groei in de baarmoeder niet leiden tot minder hart- en vaatziekten.

Om onderscheid te maken tussen omgevingsfactoren en genetische factoren analyseerden we een groep twee-eiige en eeneiige tweelingparen. We onderzochten of de helft van de tweeling met het laagste geboortegewicht ook degene was met het hoogste niveau van de risicofactor. De verschillen binnen twee-eiige tweelingparen kunnen, in het algemeen, verklaard worden door zowel omgevingsfactoren als genetische factoren. Omdat eeneiige tweelingen genetisch identiek zijn, kunnen verschillen tussen eeneiige tweelingen echter alleen verklaard worden door omgevingsverschillen. Het effect van genen is dus als het ware geëlimineerd door te kijken naar verschillen binnen eeneiige tweelingparen.

In de twee-eiige tweelingen was de helft van de tweeling met het laagste geboortegewicht gemiddeld ook degene met de hoogste bloeddruk. In eeneiige tweelingen was er echter geen verschil in bloeddruk tussen de helft van een tweeling met het hoogste geboortegewicht en degene met het laagste geboortegewicht. Na eliminatie van genetische factoren was het

verband tussen geboortegewicht en bloeddruk dus verdwenen. Blijkbaar zijn de genetische factoren nodig voor het verband tussen geboortegewicht en bloeddruk.

Het onwillekeurige zenuwstelsel, met name het sympathische deel daarvan, zou belangrijk kunnen zijn in het ontstaan van hoge bloeddruk in personen met een laag geboortegewicht. We vonden dat het sympathische zenuwstelsel sterk samenhangt met geboortegewicht. Dit verband was echter afwezig als gekeken werd naar verschillen binnen de eeneiige tweelingparen. Ook het verband tussen geboortegewicht en het sympathische zenuwstelsel is blijkbaar afhankelijk van genetische factoren.

Eenzelfde patroon werd gevonden voor het verband tussen geboortegewicht en LDL-cholesterol (het "slechte" cholesterol) en fibrinogeen (een eiwit belangrijk voor de stolling van het bloed). Ook bij deze verbanden spelen genetische factoren mee.

Een heel ander patroon werd gevonden voor het verband van geboortegewicht met insulinegevoeligheid, HDL-cholesterol (het "goede" cholesterol) en lichaamslengte. Deze verbanden werden ook gevonden in de analyses van verschillen binnen de eeneiige tweelingparen. Dus de helft van de tweeling met het laagste geboortegewicht had, gemiddeld, een verminderde insulinegevoeligheid, HDL-cholesterol en lichaamslengte vergeleken met degene met het hoogste geboortegewicht. Bij deze verbanden speelt de omgeving dus wel een aantoonbare rol. Verbetering van de groei in de baarmoeder zou derhalve inderdaad een positief effect kunnen hebben op deze factoren.

Het onderzoek in dit proefschrift draagt bij aan het begrip van de verbanden tussen geboortegewicht, de functie van de microcirculatie en risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Deze verbanden zijn erg complex. Zowel omgevingsfactoren als genetische factoren hebben effect. Omdat de functie van de microcirculatie een belangrijke rol lijkt te spelen in het ontstaan van risicofactoren voor hart- en vaatziekten, kunnen behandelstrategieën gericht op de verbetering van de microcirculatie nuttig zijn. Daarnaast kunnen er strategieën ontworpen worden voor het verbeteren van de groei in de baarmoeder. Hierbij is het belangrijk te weten dat de effecten hiervan op hart- en vaatziekten beperkt kunnen zijn door de aangetoonde invloeden van genetische factoren.