



Universiteit
Leiden
The Netherlands

MR and CT evaluation of cardiovascular risk in metabolic syndrome

Sala, Michiel.

Citation

Sala, M. (2016, December 14). *MR and CT evaluation of cardiovascular risk in metabolic syndrome*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/45008>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/45008>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/45008> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Sala, Michiel

Title: MR and CT evaluation of cardiovascular risk in metabolic syndrome

Issue Date: 2016-12-14

NEDERLANDSE SAMENVATTING

In de afgelopen dertig jaar is de wereldwijde prevalentie van overgewicht en obesitas sterk toegenomen. Obesitas is volgens de Wereldgezondheidsraad gedefinieerd als een body mass index (BMI) tussen 25 en 30 kg/m², waarbij BMI word berekend als het lichaamsgewicht (in kilogram) gedeeld door het kwadraat van de lichaamslengte (in meter). Er is sprake van obesitas (ernstig overgewicht) bij een BMI van 30 kg/m² of meer. In 2014 waren er wereldwijd 1.8 miljard mensen met overgewicht, waarvan er 600 miljoen mensen zelfs ernstig overgewicht hadden. Parallel aan de toenemende prevalentie van overgewicht en gebrek aan lichamelijke activiteit is het metabool syndroom een belangrijk gezondheidsprobleem geworden. Metabool syndroom wordt gekenmerkt door verschillende, onderling met elkaar samenhangende metabolische afwijkingen, zoals insulineresistentie, dyslipidemie, hypertensie en abdominale obesitas. Deze afwijkingen liggen op hun beurt ten grondslag aan de ontwikkeling van verschillende gezondheidsproblemen. Patiënten die voldoen aan de criteria voor het metabool syndroom lopen een tweemaal zo groot risico op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten vergeleken met diegenen zonder het syndroom. Het risico op het ontwikkelen van type 2 diabetes is zelfs vijf keer zo hoog. Geschat wordt dat in de meeste landen, waaronder Nederland, metabool syndroom aanwezig is in 20 tot 30% van de volwassen bevolking. Patiënten met metabool syndroom vormen een heterogene populatie waarin het risico op ziekte varieert. Vroege identificatie van subklinische of asymptomatische ziektemanifestatie is van groot belang aangezien orgaanschade in deze patiënten mogelijk omkeerbaar is. Beeldvorming kan gebruikt worden voor risicofactoren en subklinische ziektemanifestatie te identificeren gerelateerd aan het metabool syndroom.

Familiaire langlevendheid wordt gekenmerkt door een uitzonderlijke metabole gezondheid en een lage prevalentie van hart- en vaatziekten. In **hoofdstuk 2** wordt de associatie tussen abdominaal vet en langlevendheid bestudeerd. Kinderen van langlevende Nederlanders, die een genetisch verhoogde kans hebben om zelf langlevend te worden, en hun echtgenoten, die wat betreft hun leeftijd en sociaal economische status een goede controlegroep vormen, werden geïnccludeerd in deze studie. Met behulp van CT scans werd de hoeveelheid abdominaal visceraal en subcutaan vet bepaald. De totale hoeveelheid abdominaal vet, en met name de hoeveelheid abdominaal visceraal vet in de mannelijke kinderen uit langlevende families was kleiner vergeleken met de controle groep. Deze verschillen waren onafhankelijk van verschillende factoren die depositie van buikvet kunnen beïnvloeden. Een tweede bevinding was dat in de bestudeerde groep de prevalentie van hypertensie en diabetes type 2 lager was in de groep met mannelijke kinderen uit langlevende families vergeleken met de controles. Deze bevinding is in lijn met een mogelijk verband tussen abdominaal visceraal vet en gezondheidsuitkomsten.

Mannen met een genetisch verhoogde kans om langlevend te worden zijn mogelijk beschermd tegen het ontwikkelen van hart- en vaatziekten door relatief weinig abdominaal visceraal vet.

In **hoofdstuk 3** wordt de associatie tussen leververvetting en langlevendheid beschreven. Uit eerdere studies is gebleken dat familiale langlevendheid wordt gekenmerkt door een relatief goede insulinegevoeligheid in het perifere weefsel (o.a. spier- en vetweefsel) maar een vergelijkbare insulinegevoeligheid in de lever ten opzichte van de algemene populatie. Aangezien de lever een belangrijke rol speelt in het ontstaan van hepatische insulineresistentie werd de hypothese opgesteld dat de mate van leververvetting vergelijkbaar zou zijn in kinderen uit langlevende families en controles. Om deze hypothese te testen werden niet-nuchtere leverenzymen bepaald in kinderen uit langlevende families en ook in controles. Daarnaast werden in twee kleinere subgroepen aanvullend nuchtere leverenzymen bepaald en werd een CT scan gemaakt om de mate van leververvetting te bepalen. Behalve iets verhoogde niet-nuchtere waarden van alanine transaminase in de kinderen uit langlevende families werden er geen verschillen gevonden in de mate van leververvetting tussen de twee groep. Deze bevindingen suggereren dat het gunstige glucometabolisme in langlevende families niet verklaard kan worden door relatief weinig leververvetting als vroeg metabool fenotype.

Overgewicht en obesitas zijn in eerdere studies gerelateerd aan structurele hersenafwijkingen. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat ophoping van vet in de lever een belangrijke determinant is van gezondheidsproblemen die samenhangen met overgewicht. In **hoofdstuk 4** wordt de mate van leververvetting gerelateerd aan de integriteit van het hersenweefsel in mensen van middelbare en oudere leeftijd. CT scans werden gebruikt om de hoeveelheid abdominaal visceraal vet alsmede de mate van leververvetting te bepalen. De totale hoeveelheid lichaamsvet werd geschat met bioelectrical impedance analysis. Met behulp van magnetization transfer imaging (MTI) werd de integriteit van het hersenweefsel bepaald. Leververvetting was geassocieerd met verminderde hersenintegriteit in studiedeelnemers met overgewicht. Deze associatie was onafhankelijk van de totale hoeveelheid lichaamsvet en van de hoeveelheid abdominaal visceraal vet. De geobserveerde relatie tussen leververvetting en hersenschade kan dus niet verklaard worden door gegeneraliseerde adipositas noch door verschillen in vetdepositie in het abdominale viscerele compartiment. Deze bevindingen kunnen mogelijk bijdragen aan een verbeterd inzicht in de mechanismen die ten grondslag liggen aan de relatie tussen overgewicht en dementie.

Hypertensie is geassocieerd met hersenschade op microstructuur niveau. De onderliggende mechanismen zijn nog niet volledig bekend, hoewel op basis van eerdere literatuur een vasculaire component verondersteld wordt in de pathogenese. Hypertensie is geassocieerd met een stijvere (niet elastische) aorta. Progressieve stijfheid van de aorta kan invloed hebben op de perfusie van verschillende eindorganen, waarbij de microcirculatie wordt blootgesteld aan hoge druk en aan drukfluctuaties. Het is mogelijk dat verstijving van de aorta een rol speelt in hypertensie gerela-

teerde hersenschade. MRI is in staat om pulse wave velocity, een gevalideerde surrogaat marker van vaatwandstijfheid, regionaal nauwkeurig te bepalen op verschillende locaties in de aorta. Diffusion tensor imaging (DTI) is een relatief nieuwe en gevalideerde techniek waarmee de microstructuur van hersenweefsel geëvalueerd kan worden en is gebaseerd op de mate van water diffusie. In **hoofdstuk 5** wordt de pulse wave velocity in de aortaboog gerelateerd aan DTI van de hersenen in patiënten met hypertensie zonder klinisch manifeste cerebrovasculaire ziekte. De stijfheid van de aortaboog was onafhankelijk geassocieerd met verschillende DTI maten voor hersenschade. Deze bevindingen suggereren dat verstijving van de aortaboog mogelijk een rol speelt in subklinische of asymptomatische hersenschade in hypertensie patiënten.

Vasculaire risicofactoren in het metabool syndroom kunnen leiden tot schade aan de kleine vaten in het brein. Bovendien kan vasculaire schade aanleiding geven tot hersenatrofie. Eerdere MRI studies hebben laten zien dat deze veranderingen gerelateerd zijn aan cognitieve achteruitgang. **Hoofdstuk 6** beschrijft de associatie tussen metabool syndroom en verschillende MRI maten voor hersenschade. In alle studiedeelnemers werden conventionele structurele MRI scans van het brein gemaakt. Daarnaast werd middels MTI en DTI de integriteit van het hersenweefsel bestudeerd. Metabool syndroom was niet geassocieerd met radiologische aanwijzingen voor ziekte van de kleine bloedvaten in het brein waaronder witte stof laesies, lacunaire infarcten of cerebrale microbloedingen. Er was ook geen associatie met hersenatrofie. Analyses met MTI en DTI data lieten zien dat metabool syndroom wel geassocieerd was met integriteitsverlies van het hersenweefsel op microstructuur niveau. Serum spiegels van high density lipoproteïne cholesterol en triglyceriden, BMI en diastolische bloeddruk bleken onafhankelijk factoren te zijn. Op basis van deze bevindingen kan de hypothese worden opgesteld dat er, nog voor er sprake is van openlijke structurele hersenschade, sprake kan zijn van integriteitsverlies van het hersenweefsel bij patiënten met metabool syndroom. Toekomstige studies zullen moeten aantonen of deze hersenveranderingen zich ontwikkelen tot meer uitgesproken structurele hersenveranderingen of cognitieverlies.

MTI wordt steeds vaker gebruikt voor het aantonen van veranderingen in integriteit van het hersenweefsel. Het is gebleken dat deze hersenveranderingen correleren met cognitieverlies bij verschillende neurodegeneratieve aandoeningen zoals bijvoorbeeld de ziekte van Alzheimer. Het is echter onbekend of er een longitudinale relatie bestaat tussen MTI maten voor hersenschade en cognitie bij mensen zonder dementie. **Hoofdstuk 7** beschrijft deze associatie in een groep niet-demente ouderen met een verhoogd vasculair risicoprofiel. MTI data werd verkregen in alle studiedeelnemers en op twee momenten werden cognitieve functietesten gedaan. De piekhoogte van het magnetization transfer ratio (MTR) histogram, een specifieke MTI maat voor hersenintegriteit, bleek geassocieerd met cognitie zowel op baseline als na 3.3 jaar follow-up. Op grond van deze bevindingen kan gesuggereerd worden dat de piekhoogte van het MTR histogram een potentieel nuttige maat voor cognitie is voor toekomstige klinische interventiestudies.

Pulse wave velocity (PWV) is een surrogaat marker voor arteriële stijfheid en een belangrijke voorspeller van eindorgaanschade en hart- en vaatziekten. Velocity-encoded MRI is een gevalideerde methode waarmee PWV nauwkeurig bepaald kan worden op verschillende locaties in de aorta. Hoewel adequate tijdsresolutie van belang is voor een accurate PWV bepaling is er een aanzienlijke variatie in de tijdsresolutie die gehanteerd wordt in verschillende klinische studies. In **hoofdstuk 8** wordt het effect van de tijdsresolutie op de accuraatheid van de PWV bepaling in de aorta middels velocity-encoded MRI beschreven. MRI scans werden gemaakt van vijf patiënten met een klinische indicatie voor een MRI scan van het hart. Daarnaast werden tien gezonde vrijwilligers gescand. Data met lage tijdsresolutie werd verkregen door herhaaldelijk reconstructies te maken van de referentie dataset met hoge tijdsresolutie. De reconstructies werden gemaakt met een gereduceerd aantal hartfasen. Daarnaast werden alle studiedeelnemers herhaaldelijk gescand waarbij de tijdsresolutie in een aantal stappen gereduceerd werd. Lage tijdsresolutie was geassocieerd met een toegenomen variatie en bias in de PWV bepaling in de aortaboog. De studie suggereert dat, wanneer een fout in de PWV bepaling wordt geaccepteerd die niet groter is dan de fysiologische variatie, een minimale tijdsresolutie van 20 ms vereist is.

CONCLUSIE

De studies beschreven in dit proefschrift tonen de potentie van CT en MRI voor het identificeren van risicofactoren en subklinische of asymptomatische ziekte gerelateerd aan metabool syndroom.

Zowel MRI als CT worden tegenwoordig regelmatig gebruikt om depositie van vet in verschillende compartimenten te onderscheiden en te quantificeren. Daarnaast kan met deze beeldvormende technieken de mate van leververvetting bepaald worden. Met behulp van CT onderzoek werd in dit proefschrift aangetoond dat mannen met een genetisch verhoogde kans om langlevend te worden mogelijk beschermd zijn tegen het ontwikkelen van hart- en vaatziekten door relatief weinig abdominaal visceraal vet. Daarnaast wordt beschreven hoe leververvetting geassocieerd is met hersenschade in mensen met overgewicht, onafhankelijk van gegeneraliseerde adipositas of verschillen in de hoeveelheid abdominaal visceraal vet.

Deze bevindingen onderstrepen het belang van verschillen in vetdistributie en kunnen mogelijk bijdragen aan een verbeterd inzicht in de mechanismen die ten grondslag liggen aan de relatie tussen overgewicht, hart- en vaatziekten en dementie. Middels velocity-encoded MRI kan PWV, een surrogaat marker voor arteriële stijfheid, nauwkeurig bepaald worden. In een technische evaluatie wordt beschreven dat een lage tijdsresolutie geassocieerd is met een toegenomen variatie en bias in PWV bepaling in de aortaboog. De

studie suggereert een minimale tijdsresolutie, waarbij een fout in de PWV bepaling wordt geaccepteerd die niet groter is dan de fysiologische variatie.

DTI en MTI zijn relatief nieuwe MRI technieken die gebruikt worden om subklinische hersenziekte gedetailleerd te bestuderen. In dit proefschrift wordt beschreven hoe verstijving van de aortaboog mogelijk een rol speelt in subklinische hersenschade bij hypertensie patiënten. Daarnaast wordt gerapporteerd dat metabool syndroom een risicofactor is voor hersenschade op microstructuur niveau is, nog voor er mogelijk sprake is van openlijke structurele hersenschade. Toekomstige studies zullen moeten uitwijzen of deze hersenveranderingen zich ontwikkelen tot structurele hersenschade en/of cognitieverlies.

Een aantal van de in dit proefschrift beschreven studies kan bijdragen aan een verbeterd inzicht in verschillende ziektemechanismen. De cross-sectionele opzet van de meeste studies beschreven in dit proefschrift biedt echter geen inzicht in eventuele veranderingen van biomarkers in de tijd. Longitudinaal onderzoek is nodig om de evolutie van de beschreven biomarkers te bestuderen. Daarnaast zullen toekomstige studies de bruikbaarheid van deze biomarkers moeten vaststellen. De potentiële waarde van de beschreven beeldvormende technieken zal liggen in vroege identificatie van patiënten die een verhoogd risico lopen op gezondheidsproblemen. Vroege identificatie is relevant voor interventies gericht op het reduceren van morbiditeit en mortaliteit. Vooral nog is de belangrijkste klinische implicatie bij het stellen van de diagnose metabool syndroom een verandering in leefstijl, gericht op afvallen en meer lichamelijke activiteit.

