



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Quantitative MRI in obesity & reno-cardiovascular function

Dekkers, I.A.

Citation

Dekkers, I. A. (2020, June 18). *Quantitative MRI in obesity & reno-cardiovascular function*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/119365>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/119365>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/119365> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Dekkers, I.A.

Title: Quantitative MRI in obesity & reno-cardiovascular function

Issue Date: 2020-06-18

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Het doel van het onderzoek, zoals beschreven in dit proefschrift, was het verkennen van de toepassing van kwantitatieve magnetische kernspinresonantie (magnetic resonance imaging, MRI) in reno-cardiovasculaire beeldvorming. Daarnaast was het doel om door middel van kwantitatieve MRI maten de link tussen obesitas en reno-cardiovasculaire functie te bestuderen. De **algemene inleiding (Hoofdstuk 1)** van dit proefschrift geeft achtergrondinformatie over het concept kwantitatieve MRI, en de toepassing hiervan in epidemiologisch onderzoek op het gebied van obesitas en reno-cardiovasculaire functie. Daarnaast worden verschillende aspecten van de veiligheid van gadoliniumhoudende contrastmiddelen toegelicht. Aansluitend op de algemene inleiding wordt in **Hoofdstuk 2** een **overzicht** gegeven van de klinische toepassing en de technische overwegingen van kwantitatieve MRI door middel van T1 en T2(*) mapping in cardiale en renale beeldvorming.

Deel 1 (Hoofdstuk 3-6) van dit proefschrift is gefocust op de reproduceerbaarheid en klinische validatie van T1 mapping en proton-magnetische resonantiespectroscopie (¹H-MRS) van de nier. **Deel 2 (Hoofdstuk 7-10)** beschrijft meerdere populatiestudies die met behulp van verschillende kwantitatieve MRI-maten de associaties tussen obesitas en reno-cardiovasculaire functie in kaart brengen. In de **appendix (Hoofdstuk 11)** worden tenslotte de recente ontwikkelingen op het gebied van de veiligheid van gadoliniumhoudende contrastmiddelen besproken.

DEEL 1. REPRODUCEERBAARHEID EN KLINISCHE VALIDATIESTUDIES

Door middel van MRI is het mogelijk om de morfologie van de nier met hoge resolutie in beeld te brengen en de weefselcompositie van de nier te kwantificeren. Voor de klinische toepassing hiervan is naast een goede beeldkwaliteit ook een hoge reproduceerbaarheid noodzakelijk.

In **Hoofdstuk 3** hebben wij de intra- en inter-reproduceerbaarheid van native T1 mapping van de nier onderzocht bij 15 gezonde vrijwilligers en 11 patiënten met diabetische nefropathie. De gemiddelde T1 waarden van de gezonde vrijwilligers waren 1418 ± 73 ms in de nierschors en 1886 ± 86 ms in het merg. Bij patiënten met diabetische nefropathie was dit 1445 ± 81 ms in de nierschors en 1840 ± 79 ms in het merg. De intra-class correlatiecoëfficiënten voor nierschors en merg kwamen overeen met een goede tot sterke intra- en inter-reproduceerbaarheid (0.83-0.89) bij zowel gezonde vrijwilligers als patiënten met diabetische nefropathie. Deze bevindingen tonen aan dat T1 mapping van de nier een reproduceerbare techniek is voor weefselkarakterisatie van de nier.

In **Hoofdstuk 4** wordt een Delphi-studie beschreven, waarbij expert-consensus aanbevelingen voor het scanprotocol van T1 en T2 mapping van de nier zijn geformuleerd. Dit is het eerste initiatief om technische aanbevelingen te formuleren met betrekking tot de acquisitie en beeldanalyse van T1 en T2 mapping van de nier met als doel om scanprotocollen tussen verschillende centra te harmoniseren.

Hoofdstuk 5 beschrijft de reproduceerbaarheid van $^1\text{H-MRS}$ voor het kwantificeren van triglyceriden in de nier bij 23 gezonde vrijwilligers en 15 patiënten met diabetische nefropathie. Steatose van de nier of 'fatty kidney' is een potentiële biomarker voor obesitas-gerelateerde nierziekten, echter het non-invasief meten van vet in de nier blijft een technische uitdaging door de lage signaal-ruisverhouding en beweging van de nier tijdens de ademhaling. Wij hebben aangetoond dat $^1\text{H-MRS}$ van de nier, alhoewel technisch uitdagend, een reproduceerbare methode is voor het meten van triglyceriden in de nier. Gezonde vrijwilligers hadden een mediaan van 0.12% [0.08, 0.22; 25^{ste} percentiel, 75^{ste} percentiel] triglyceriden in de nier vergeleken met 0.20% [0.13, 0.22] bij patiënten met diabetische nefropathie.

In **Hoofdstuk 6** worden de resultaten beschreven van een experimenteel onderzoek, waarbij patiënten met type 2 diabetes mellitus zijn gerandomiseerd in een behandelarm met liraglutide of placebo toegevoegd aan standaard glucoregulatie. Bij aanvang van de studie en na 26 weken follow-up werd met behulp van $^1\text{H-MRS}$ de hoeveelheid triglyceriden in de nier gemeten. In deze studie maten wij na 26 weken glucoregulatie een afname van de hoeveelheid triglyceriden in de nier, met name voor liraglutide, echter in hoeverre deze bevindingen berusten op een daadwerkelijk effect van glucoregulatie op steatose van de nier is vooralsnog niet geheel duidelijk.

DEEL 2. POPULATIEONDERZOEK MET BEHULP VAN BEELDVORMING

Binnen populatiestudies kan kwantitatieve MRI een bijdrage leveren aan het bestuderen van de associaties tussen obesitas en reno-cardiovasculaire gezondheid. Voorbeelden van dergelijke populatiestudies die gebruik maken van gekwantificeerde MRI maten, zijn de Nederlandse Epidemiologie van Obesitas (NEO) studie en de UK Biobank.

In **Hoofdstuk 7** hebben wij de associaties onderzocht tussen normal range albuminurie, nierfunctie en cardiovasculaire functie, waarbij we gebruik hebben gemaakt van MRI gekwantificeerde hartfunctiemetingen bij 6.503 deelnemers van de NEO studie. In deze studie hebben wij gevonden dat normal-range albuminurie een positieve associatie had met de linker ventrikel massa-index, de linker ventrikel cardiac-index, de vaatwanddikte en de vaatstijfheid. Onze bevindingen ondersteunen de hypothese dat ook albuminurie binnen de range van het normale een marker is van cardiovasculaire gezondheid.

In **Hoofdstuk 8** hebben wij in de NEO studie onderzocht of determinanten van verminderde nierfunctie en vaatfunctie (op basis van albumine-creatine ratio in de urine en MRI pulse-wave velocity) waren geassocieerd met hogere stollingswaarden in het bloed. Uit deze studie is gebleken dat zowel verminderde nierfunctie als -vaatfunctie waren geassocieerd met hogere stollingswaarden in het bloed, wat de mogelijke rol van de nierfunctie en de vaatfunctie bij het ontwikkelen van veneuze trombose verder ondersteunt.

Hoofdstuk 9 beschrijft de onafhankelijke bijdrage van visceraal vet en levervet op verscheidene uitkomstmaten gerelateerd aan chronische nierschade in de NEO studie. Uit de observationele analyses is gebleken dat visceraal vet geassocieerd is met microalbuminurie, maar niet met levervet. Resultaten van de aanvullende Mendeliaanse randomisatie analyses leverden geen ondersteunend bewijs voor de hypothese dat levervet causaal is gerelateerd aan micro-albuminurie of een verminderde nierfunctie.

In **Hoofdstuk 10** hebben wij onderzocht of het totale lichaamsvetpercentage geassocieerd is met verschillende kwantitatieve MRI maten van de hersenen, inclusief de microstructuur van de witte stof. Deze studie bij 12.053 deelnemers van de UK Biobank liet zien dat het totale lichaamsvetpercentage negatief geassocieerd is met subcorticale grijze stof volumes in mannen en met globus pallidus volume in vrouwen. Ten aanzien van de witte stof microstructuur, vonden wij positieve verbanden tussen lichaamsvetpercentage en globale fractionele anisotropie (fractional anisotropy), en negatieve verbanden voor globale gemiddelde diffusiviteit (mean diffusivity). Deze bevindingen ondersteunen de hypothese dat obesitas geassocieerd is met subcorticaal grijze stof volumes en witte stof microstructuur.

APPENDIX. DE VEILIGHEID VAN CONTRASTMIDDELEN

De afgelopen jaren zijn er belangrijke nieuwe ontwikkelingen geweest op het gebied van de veiligheid van gadoliniumhoudende contrastmiddelen. In **Hoofdstuk 11** geven wij een overzicht van het veiligheidsprofiel van gadoliniumhoudende contrastmiddelen en reflecteren wij op de aanbevelingen van de Europese Geneesmiddelen Autoriteit ten aanzien van vier gadoliniumhoudende contrastmiddelen. Hierbij moet echter wel worden opgemerkt dat het beschikbare wetenschappelijke bewijs voor gadoliniumstapeling aan meerdere belangrijke methodologische tekortkomingen onderhevig is en dat de klinische relevantie hiervan nog onduidelijk is.

CONCLUSIES

Dit proefschrift beschrijft de toepassing van kwantitatieve MRI van de nier en het hart voor het analyseren van verbanden tussen obesitas en reno-cardiovasculaire gezondheid. Dit proefschrift laat zien dat T1 mapping van de nier en ¹H-MRS beide reproduceerbare technieken zijn, die gebruikt kunnen worden voor respectievelijk weefselkarakterisatie van de nier en het meten van triglyceriden in de nier. Daarnaast is dit proefschrift voorzien van expert-consensus aanbevelingen ten aanzien van het scanprotocol voor nier T1 en T2 mapping, wat bijdraagt aan de kennisvalorisatie van kwantitatieve beeldvorming van de nier. Verder hebben wij in dit proefschrift laten zien hoe kwantitatieve MRI-maten in vier verschillende populatiestudies worden gebruikt voor het bestuderen van reno-cardiovasculaire gezondheid en obesitas. Kwantitatieve MRI is een ideale techniek om obesitas te bestuderen via een holistische benadering, waarbij de relatie tussen verschillende organen, zoals hart, lever, nier en hersenen, met behulp van een enkele scansessie kunnen worden gevisualiseerd en gekwantificeerd. Tenslotte beschrijft dit proefschrift meerdere veiligheidsaspecten van contrastmiddelen, in het bijzonder in relatie tot het gebruik van gadolinium. Het is de verwachting dat kwantitatieve MRI-technieken een toenemende rol zullen gaan spelen in zowel wetenschappelijke als klinische toepassingen, en zo een nieuwe dimensie zal geven aan de radiologie.

