



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Obesity and type 2 diabetes : cardiovascular and cerebral aspects

Widya, R.L.; Widya R.L.

Citation

Widya, R. L. (2017, September 5). *Obesity and type 2 diabetes : cardiovascular and cerebral aspects*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/54684>

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/1887/54684>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/54684> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Widya, Ralph Lennart

Title: Obesity and type 2 diabetes : cardiovascular and cerebral aspects

Issue Date: 2017-09-05

Chapter 10

Summary

Nederlandse samenvatting

This thesis describes cardiovascular and cerebral features in people with obesity and type 2 diabetes.

Chapter 1 provides a general introduction about the burden of obesity and type 2 diabetes in relation to cardiovascular disease, brain activity, and structural brain changes. Several imaging techniques used in this thesis are briefly discussed.

CARDIOVASCULAR SYSTEM

Chapter 2 describes the associations between hepatic triglyceride content and left ventricular diastolic heart function. Many studies have shown a relationship between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. This study was designed to further investigate the relationship between fatty liver and cardiovascular disease while taking several potential confounding factors into account. In 714 participants aged 45-65 years who underwent magnetic resonance spectroscopy and imaging to assess hepatic triglyceride content and left ventricular diastolic heart function (ratio of peak filling rates of the early filling phase and atrial contraction), the association between hepatic triglyceride content and decreased left ventricular diastolic function was largely explained by confounding factors, including the metabolic syndrome. Only in persons with obesity could an association independent of the metabolic syndrome and abdominal visceral adiposity be demonstrated significantly. Therefore, fatty liver itself could, at least in obesity, pose a risk of myocardial dysfunction above and beyond known cardiovascular risk factors that are clustered within the metabolic syndrome. Future studies with larger sample sizes should reveal to what extent associations between hepatic triglyceride content and diastolic function exist and differ in normal-weight, overweight, and obese persons.

Chapter 3 evaluates the associations between hepatic triglyceride content and central arterial stiffness and subclinical atherosclerosis. In a large population-based cohort of 1899 individuals aged 45-65 years, magnetic resonance spectroscopy, magnetic resonance imaging, and ultrasound were used to assess hepatic triglyceride content, aortic pulse wave velocity, and carotid intima-media thickness, respectively. After adjustments for several possible confounding factors, including all individual components of the metabolic syndrome and visceral adiposity, hepatic triglyceride content was associated with aortic pulse wave velocity, and more in particular with the pulse wave velocity of the abdominal aortic segment. In addition, hepatic triglyceride content was associated with carotid intima-media thickness after adjustments for several cardiometabolic risk factors, including all individual components of the metabolic syndrome. These results suggest a unique contribution of fatty liver to subclinical vascular impairment. Prospective follow-up research is required to study the effect of hepatic steatosis on incident cardiovascular events.

Chapter 4 focuses on the right ventricle in type 2 diabetes. Subclinical left ventricular dysfunction in the absence of significant coronary artery disease and hypertension in type 2 diabetes is called diabetic cardiomyopathy. However, the right ventricle is largely overlooked in studies on diabetic cardiomyopathy. Right ventricular involvement in diabetic cardiomyopathy might be of importance because the right ventricle has a substantial contribution to overall myocardial contractility. The study described in this chapter was conducted to compare magnetic resonance-derived right ventricular dimensions and function between 78 male type 2 diabetic patients and 28 male healthy subjects. Main findings were right ventricular remodeling and impaired systolic and diastolic functions in men with uncomplicated type 2 diabetes, in a similar manner as changes in left ventricular dimensions and functions. These results suggest that right ventricular impairment might be a component of the diabetic cardiomyopathy phenotype and that both ventricles are influenced by the metabolic abnormalities characterizing diabetes.

Chapter 5 reports on the effects of two nutritional interventions on right ventricular function in lean healthy men. Unlike the effects on left ventricular function, little is known about possible changes of the right ventricle. The study investigated the effects of increased plasma nonesterified fatty acid levels in two different conditions: the first was a physiological model created by a short-term caloric restriction; the second was a pathophysiological model created by a short-term high-fat diet. Fifteen healthy men underwent magnetic resonance scanning at three different occasions. Before every visit, subjects were instructed to follow different dietary regimes: a 3-day normal diet, a 3-day very low-calorie diet, and a 3-day high-fat high-energy diet. The sequence of the nutritional interventions was randomly assigned. Right ventricular diastolic function was impaired after a short-term very low-calorie diet. The concomitant decrease of left ventricular diastolic function, increase of plasma nonesterified fatty acid levels and increase of myocardial triglyceride content suggest that myocardial lipotoxicity may be of importance in decreased right ventricular diastolic function after short-term caloric restriction. A short-term high-fat high-energy diet also induced decreased right ventricular diastolic function, whereas left ventricular diastolic function remained similar. These results were accompanied by increased hepatic triglyceride content and plasma cholesteryl ester transfer protein levels, suggesting that systemic inflammation reflecting local macrophage infiltration in the heart may be involved in right ventricular dysfunction. An alternative hypothesis includes anomalous blood flow in the inferior vena cava caused by reduced compliance of the hepatic parenchyma in fatty liver. Further studies need to be initiated combining assessment of right ventricular function and blood flow in the hepatic veins and inferior vena cava in patients with fatty liver.

Chapter 6 evaluates the effects of an exercise intervention on ectopic fat compartments in 12 patients with type 2 diabetes. All patients underwent a 6-month individualized training program followed by a 12-day trekking expedition to Mount Toubkal in Morocco. Patients underwent MR examinations on two occasions: at 7 days before the start of training

and 200 days after the start of training. Self-reported caloric intake did not change during the exercise period, nor did the composition of the diet over the exercise period. Mean weight loss was 5% (88.0 ± 3.9 vs. 83.7 ± 3.4 kg). After the 6-month exercise intervention a greater than 20% decrease in visceral abdominal fat, hepatic triglyceride content, and paracardial fat was observed. No changes in subcutaneous abdominal fat, myocardial or intramyocellular triglyceride content, epicardial fat volume, or cardiac function were seen. This study demonstrated tissue-specific exercise-induced changes in ectopic fat compartments in patients with type 2 diabetes, and dietary interventions or substantial weight loss did not seem to be a requisite for beneficial reductions in visceral abdominal, paracardial, and hepatic fat volume. Future studies should aim to investigate the biochemical properties of these fat compartments and how they relate to cardiovascular risk.

BRAIN

Chapter 7 describes the effect of a very low calorie diet on hypothalamic neuronal activity after glucose ingestion measured by blood oxygen level-dependent (BOLD) functional magnetic resonance imaging. The hypothalamus plays a key role in the regulation of feeding, and previous studies have shown a significant dose-dependent decrease of the BOLD signal in the hypothalamus after glucose ingestion in healthy lean volunteers, and an absent BOLD signal decrease after glucose ingestion in patients with type 2 diabetes. Restoration of the energy balance by reduction of the caloric intake and subsequent weight loss are important therapeutic strategies in type 2 diabetes. Therefore the hypothesis of the study described in this chapter was that caloric restriction normalizes the hypothalamic response to a nutrient load. Ten male patients with type 2 diabetes completed a very low calorie diet of 4 days. They underwent functional magnetic resonance imaging before and after the diet. During scanning a glucose solution was ingested. Pre-diet scans showed no response of the hypothalamus to glucose intake (i.e., no signal decrease after glucose intake was observed). Post-diet scans showed a prolonged signal decrease after glucose ingestion with an order of magnitude similar to that in healthy subjects. These results show that short-term caloric restriction normalizes hypothalamic responsiveness to glucose ingestion in patients with type 2 diabetes. The fundamental mechanism behind the hypothalamic response to glucose ingestion is yet unclear, as is the effect of very low calorie diet in this study, and therefore requires further research.

Chapter 8 is an explorative cross-sectional study investigating the anatomy of subcortical structures that play a role in human food regulation. Other studies have demonstrated associations of obesity with whole-brain atrophy and loss of cortical gray matter, but it is unknown whether the subcortical brain structures that are actually involved in feeding behavior also show volume changes. In 471 elderly subjects magnetic resonance imaging of

the brain was performed. Automatic segmentation was used to measure the volumes of the basal ganglia, hippocampus, and thalamus. Obese subjects had larger left and right amygdalar volumes and a larger left hippocampal volume than did normal-weight subjects. None of the other subcortical structures differed in size between normal-weight, overweight and obese subjects. After correction for possible confounding factors, BMI was associated with left and right amygdalar volumes and with left hippocampal volume, but not with any of the other investigated brain structures. The amygdala and hippocampus relate memory to pleasure, respectively, by establishing the reward value of food and food-related stimuli or situations and by consolidating pleasure memories. The results of this study may indicate that hedonic memories could be of major importance in the regulation of feeding. However, the mechanisms behind the enlargement of the amygdala and hippocampus in obesity are speculative and therefore further study is needed to identify possible pathways.

Chapter 9 reveals that abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue relate differently to microstructural brain tissue damage. Magnetization transfer imaging was used to measure subtle microstructural changes in the brain in 243 elderly subjects. Increased abdominal visceral adipose tissue rather than subcutaneous adipose tissue was associated with microstructural brain tissue damage. This association could not be accounted for by body mass index, which is an easily obtainable measure of obesity but does not discriminate different fat compartments. The outcome of this study strengthens the concept that visceral adipose tissue, as opposed to subcutaneous adipose tissue, plays a key role in the deleterious effects of obesity. The pathophysiological pathways linking obesity and structural brain changes are not completely understood, but systemic low-grade inflammation associated with inflamed and expanded visceral adipose tissue has been a proposed mechanism. Awareness of differences in the underlying mechanisms between body fat patterns and brain damage may offer more focused individual advice or treatment than considering body mass index only.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Dit proefschrift beschrijft cardiovasculaire en cerebrale kenmerken van mensen met obesitas en diabetes type 2.

Hoofdstuk 1 geeft een algemene introductie over de ongewenste gevolgen van obesitas en diabetes type 2 wat betreft hart- en vaatziekten, hersenactiviteit en structurele veranderingen in het brein. Meerdere beeldvormende technieken, zoals magnetic resonance imaging (MRI) en magnetic resonance spectroscopy (MRS), die in dit proefschrift zijn gebruikt worden kort besproken.

CARDIOVASCULAIRE SYSTEEM

Hoofdstuk 2 beschrijft de associaties tussen het triglyceridegehalte in de lever en de diastolische hartfunctie van de linker ventrikel. Veel studies hebben een relatie aangetoond tussen leververvetting en hart- en vaatziekten. Deze studie was ontworpen om de relatie tussen leververvetting en hart- en vaatziekten verder te onderzoeken, waarbij rekening werd gehouden met meerdere factoren die deze relatie zouden kunnen verstoren. Bij 714 deelnemers met een leeftijd van 45-65 jaar werden MRS en MRI verricht om respectievelijk het triglyceridegehalte in de lever en de diastolische hartfunctie van de linker ventrikel te bepalen. Het bleek dat de relatie tussen deze twee parameters voor het grootste deel werden veroorzaakt door versturende factoren, zoals het metabool syndroom. Alleen in mensen met obesitas kon een associatie onafhankelijk van het metabool syndroom en visceraal buikvet significant worden aangetoond. Een vervette lever zou dus, in ieder geval in obesitas, een risico met zich mee kunnen dragen op disfunctie van de hartspier bovenop de cardiovasculaire risicofactoren die in het metabool syndroom zijn geclusterd. Toekomstige studies met grotere studiepopulaties zouden moeten uitwijzen in hoeverre de associaties tussen het triglyceridegehalte in de lever en diastolische hartfunctie bestaat en verschilt tussen mensen met een normaal gewicht, overgewicht en obesitas.

Hoofdstuk 3 evalueert de associaties tussen het triglyceridegehalte in de lever, de stijfheid van de aorta en subklinische atherosclerose. In een groot cohort gebaseerd op de algemene bevolking van 1.899 mensen met een leeftijd van 45-65 jaar werden MRS, MRI en echo verricht om respectievelijk het triglyceridegehalte in de lever, de pulse wave velocity (maat voor stijfheid) van de aorta, en de wanddikte van de halsslagader te meten. Na correcties voor meerdere mogelijke versturende factoren, inclusief alle individuele componenten van het metabool syndroom en visceraal buikvet, was het triglyceridegehalte in de lever geassocieerd met de pulse wave velocity van de aorta, en meer specifiek met de pulse wave velocity van de aorta in de buik. Tevens was het triglyceridegehalte in de lever geassocieerd met de wanddikte van de halsslagader na correcties voor meerdere cardiale en metabole

risicofactoren, inclusief alle individuele componenten van het metabool syndroom. Deze resultaten suggereren een unieke bijdrage van leververvetting aan subklinische verslechtering van de vaten. Prospectief vervolgonderzoek is nodig om het effect van leververvetting op nieuwe gevallen van hart- en vaatziekten te bestuderen.

Hoofdstuk 4 richt zich op de rechter ventrikel in diabetes type 2. Subklinische dysfunctie van de linker ventrikel in afwezigheid van significante kransslagadervernauwing en hoge bloeddruk in diabetes type 2 wordt ook wel diabetische cardiomyopathie genoemd. De rechter ventrikel wordt echter grotendeels over het hoofd gezien in studies gericht op diabetische cardiomyopathie. Betrokkenheid van de rechter ventrikel in diabetische cardiomyopathie zou van belang kunnen zijn omdat de rechter ventrikel een substantiële bijdrage levert aan de algehele pompfunctie van het hart. De in dit hoofdstuk beschreven studie werd uitgevoerd om de dimensies en functie van de rechter ventrikel, gemeten met MRI, te vergelijken tussen 78 mannelijke diabetes type 2 patiënten en 28 mannelijke gezonde vrijwilligers. De belangrijkste bevindingen waren veranderingen in dimensie en verslechtering van de systolische en diastolische functie van de rechter ventrikel in mannen met ongecompliceerde diabetes type 2. Deze veranderingen waren vergelijkbaar met veranderingen van de linker ventrikel. Deze resultaten suggereren dat de rechter ventrikel betrokken is bij diabetische cardiomyopathie, en dat beide ventrikels vermoedelijk worden beïnvloed door de afwijkingen in stofwisseling die karakteristiek zijn voor de ziekte diabetes.

Hoofdstuk 5 rapporteert over de effecten van twee voedingsinterventies op de rechter ventrikel in gezonde mannen. In tegenstelling tot de linker ventrikel is er weinig bekend over de mogelijke veranderingen in functie van de rechter ventrikel. Deze studie onderzocht de effecten van een verhoogde bloedspiegel van vrije vetzuren in twee verschillende omstandigheden: de eerste was een fysiologisch model gecreëerd door een kortdurend zeer laag calorisch dieet; de tweede was een pathofysiologisch model gecreëerd door een kortdurend vetrijk dieet. Vijftien gezonde mannen ondergingen een MRI op drie tijdstippen. Voorafgaand aan elk bezoek werden de deelnemers geïnstrueerd om een dieet te volgen: een 3-daags normaal dieet, een 3-daags zeer laag calorisch dieet, en een 3-dags vet- en energierijk dieet. De volgorde van de dieetinterventies werd willekeurig aangewezen. De diastolische functie van de rechter ventrikel was verslechterd na een kortdurend zeer laag calorisch dieet. De bijkomende afname van diastolische functie van de linker ventrikel, de toegenomen bloedspiegel van vrije vetzuren, en het toegenomen triglyceridegehalte in de hartspier suggereren dat 'myocardiale lipotoxiciteit' van belang kan zijn in de afname van diastolische functie van de rechter ventrikel na een kortdurende caloriebeperking. Een kortdurend vet- en energierijk dieet verlaagde ook de diastolische functie van de rechter ventrikel, terwijl de diastolische functie van de linker ventrikel hetzelfde bleef. Deze resultaten gingen gepaard met een verhoogd triglyceridegehalte in de lever en een verhoogde spiegel van het eiwit 'cholesteryl ester transfer protein'. Hiermee kan worden gesuggereerd dat systemische ontsteking, mede gekenmerkt door lokale infiltratie van macrofagen in het

hart, betrokken is bij dysfunctie van de rechter ventrikel. Een alternatieve hypothese betreft een afwijkende bloedstroom in de onderste holle ader, veroorzaakt door een verminderde compliantie van het leverweefsel bij leververvetting. Nadere studies moeten worden verricht die zowel de functie van de rechter ventrikel meten als de bloedstroom in de levervenen en onderste holle ader in patiënten met leververvetting.

Hoofdstuk 6 evalueert de effecten van een trainingsprogramma op ectopische vetdeposities in 12 patiënten met diabetes type 2. Alle patiënten ondergingen een geïndividualiseerde training van 6 maanden gevolgd door een 12-daagse expeditie naar de berg Toubkal in Marokko. De patiënten ondergingen MRI onderzoek op twee momenten: 7 dagen vóór en 200 dagen na de start van de training. Zowel de zelf-gerapporteerde calorie-inname als de inhoud van het dieet veranderde niet tijdens het trainingsprogramma. Het gemiddelde gewichtsverlies was 5% (88.0 ± 3.9 vs. 83.7 ± 3.4 kg). Na de training van 6 maanden was het viscerale buikvet, het triglyceridegehalte in de lever en het paracardiale vet met meer dan 20% gedaald. Er werden geen verschillen waargenomen in het subcutane buikvet, het triglyceridegehalte in het hart of in de beenspier, het epicardiale vetvolume of hartfunctie. Deze studie laat weefsel-specifieke trainings-geïnduceerde veranderingen zien in ectopische vetdeposities in patiënten met diabetes type 2, en dieetinterventies of substantieel gewichtsverlies leken niet een voorwaarde te zijn om gunstige reducties te bewerkstelligen van visceraal buikvet, paracardiaal vet en levervet. Toekomstige studies zouden zich moeten richten op de biochemische eigenschappen van deze vetcompartimenten en op welke wijze deze relateren aan cardiovasculair risico.

HERSENEN

Hoofdstuk 7 beschrijft het effect van een zeer laag calorisch dieet op de activiteit van de hypothalamus na glucose-inname, gemeten door middel van blood oxygen level-dependent (BOLD) functionele MRI. De hypothalamus speelt een belangrijke rol in de regulering van voeding, en eerdere studies hebben aangetoond dat een significante afname van het BOLD signaal optreedt na glucose-inname bij gezonde vrijwilligers, en dat deze afname afwezig is bij patiënten met diabetes type 2. Herstel van de energiebalans door reductie van calorie-inname en het hieruit volgende gewichtsverlies zijn belangrijke therapeutische strategieën in diabetes type 2. Daarom was de hypothese van de in dit hoofdstuk beschreven studie dat een caloriebeperking de respons van de hypothalamus op een voedingsstofbelasting normaliseert. Tien mannelijke patiënten met diabetes type 2 volgden een zeer laag calorisch dieet van 4 dagen. Zij ondergingen een functionele MRI vóór en na het dieet. Tijdens de scan werd een glucoseoplossing ingeslikt. De scans vóór het dieet lieten geen respons van de hypothalamus zien (met andere woorden, er werd geen signaalafname na de glucose-inname gezien). De scans na het dieet lieten een langdurige signaalafname zien

na de glucose-inname, met een vergelijkbare orde van grootte als in gezonde vrijwilligers. Deze resultaten laten zien dat een kortdurende caloriebeperking de reactie van de hypothalamus op een glucose-inname bij patiënten met diabetes type 2 normaliseert. Zowel het fundamentele mechanisme achter deze reactie als het effect van het zeer laag calorische dieet is nog onduidelijk, en behoeft daarom meer onderzoek.

Hoofdstuk 8 is een exploratieve cross-sectionele studie over de anatomie van subcorticale structuren die een rol spelen in de regulatie van voeding in de mens. Andere studies hebben aangetoond dat obesitas is geassocieerd met hersenatrofie en verlies van grijze stof. Het is echter onbekend of de hersenstructuren die een rol spelen in voedingsgedrag ook volumeveranderingen vertonen. Bij 471 oudere mensen werd een MRI van het brein verricht. Er werd gebruik gemaakt van automatische segmentatie om de volumina van de basale kernen, hippocampus en thalamus te meten. Obese mensen hadden een groter volume van de linker en rechter amygdala en een grote volume van de linker hippocampus vergeleken met mensen met een normaal gewicht. Geen van de andere subcorticale structuren verschilde in grootte tussen mensen met een normaal gewicht, overgewicht en obesitas. Na correctie voor mogelijke versturende factoren was BMI geassocieerd met de volumina van de linker en rechter amygdala en de linker hippocampus, echter niet met de andere onderzochte hersenstructuren. De amygdala en hippocampus relateren geheugen aan plezier door respectievelijk de beloningswaarde van voedsel en voedsel-gerelateerde stimuli of situaties vast te stellen, en plezierige herinneringen vast te houden. De resultaten van deze studie zouden erop kunnen wijzen dat hedonistische herinneringen van groot belang zijn in de regulatie van voeding. De mechanismen achter de vergroting van de amygdala en hippocampus in obesitas zijn echter speculatief en daarom is meer onderzoek nodig om mogelijke ontstaanswijzen te achterhalen.

Hoofdstuk 9 brengt aan het licht dat visceraal en subcutaan buikvet op een andere manier gerelateerd zijn aan microstructurele hersenschade. Magnetization transfer imaging werd gebruikt om subtiele microstructurele veranderingen in het brein van 243 oudere mensen te meten. Eerder een verhoogde hoeveelheid aan visceraal buikvet dan subcutaan buikvet was geassocieerd met microstructurele hersenschade. Deze associatie kon niet toegeschreven worden aan de body mass index, wat een eenvoudig te verkrijgen maat is voor obesitas maar niet de verschillende vetcompartimenten kan onderscheiden. De uitkomst van deze studie versterkt het concept dat visceraal vetweefsel, in tegenstelling tot subcutaan vetweefsel, een belangrijke rol speelt in de schadelijke effecten van obesitas. De pathofysiologische link tussen obesitas en structuurveranderingen in de hersenen zijn nog niet volledig begrepen, echter een mogelijk mechanisme betreft systemische laaggradige ontsteking gerelateerd aan ontstoken en uitgezet visceraal vetweefsel. Bewustheid van de verschillen in onderliggende mechanismen tussen lichaamsvetverdelingen en hersenschade zouden een meer gericht geïndividualiseerd advies of behandeling kunnen bieden dan enkel het in aanmerking nemen van de body mass index.

