

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/19941> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Jonker, Jacqueline Thérèse

Title: Ectopic fat depositions in obesity and diabetes : nutritional, exercise and pharmacological interventions

Date: 2012-10-10

ADDENDUM

Nederlandse samenvatting

List of publications

Curriculum Vitae



INTRODUCTIE

Het aantal patiënten met diabetes neemt wereldwijd sterk toe. Zelfs als het aantal mensen met ernstig overgewicht (obesitas) gelijk blijft, zal volgens schattingen van de Wereldgezondheidsorganisatie de prevalentie van diabetes toenemen van 2.8% in 2000 naar 4.4% in 2030. Omdat de prevalentie van obesitas ook sterk stijgt en obesitas een risicofactor is voor diabetes, is dit waarschijnlijk nog een onderschatting van het werkelijke aantal diabetes patiënten in de toekomst.

Patiënten met diabetes hebben een verhoogd risico op hart- en vaatziekten en dit veroorzaakt 52% van de sterfte bij patiënten met type 2 diabetes (T2DM). De behandeling van diabetes bestaat primair uit leefstijlinterventies met dieet en lichaamsbeweging en daarnaast uit glucose verlagende medicatie. Naast klachtenverlichting is het doel van deze behandelingen het verlagen van het risico op complicaties, waaronder hart- en vaatziekten.

Ectopische vetstapeling is vetstapeling (triglyceriden (TG) stapeling) in andere weefsels dan vetweefsel, zoals de lever, het hart en de skeletspier. Ectopische vetstapeling is geassocieerd met orgaandysfunctie in dierstudies en recent ook in humane studies. De focus van dit proefschrift ligt op ectopische TG stapeling in de lever en het hart. Tot voor kort was het niet mogelijk om TG in de lever en met name in het hart te meten bij mensen. Sinds enkele jaren is het non-invasief meten van TG in deze organen wel mogelijk met behulp van proton magnetische resonantie spectroscopie (¹H-MRS). Dierstudies en meer recent ook humane studies lieten een associatie zien tussen stapeling van TG in het hart en cardiale dysfunctie. In dit proefschrift worden de effecten van dieet, training en farmacologische interventies beschreven op ectopische vetstapeling in obese patiënten en patiënten met type 1 diabetes mellitus (T1DM) en T2DM.

Hoofdstuk 2 is een systematisch literatuuroverzicht betreffende de effecten van dieet en training op ectopische vetdeposities. Deze studies laten zien dat ectopische vetdeposities niet alleen kunnen verminderen door leefstijlinterventies, maar dat dit ook geassocieerd is met verbeteringen in orgaanfunctie (verbetering van insuline sensitiviteit in de lever en skeletspier en diastolische hartfunctie). Studies betreffende effecten van leefstijlinterventies op TG stapeling in (myocardiale TG) en om het hart (pericardiaal vet) zijn nog beperkt, met name bij diabetes.

Hoofdstuk 3 beschrijft de relaties tussen leversteatose (leververvetting) en het metabolisme van het hart en hartfunctie bij T2DM. Vetstapeling in de lever is geassocieerd met een verhoogd cardiovasculair risico. In deze studie werden patiënten met diabetes verdeeld in twee groepen: patiënten met een hoog en een laag vetgehalte in de lever. Het bleek dat patiënten

met een hoog vetgehalte in de lever een verminderde cardiale perfusie, glucose opname en fosfocreatine/ adenosine trifosfaat ratio hadden, naast een verminderde insulinegevoeligheid, in vergelijking met patiënten met een laag vetgehalte in de lever. Alhoewel er een verschil was in het myocardiale metabolisme, was er geen verschil in hartfunctie tussen de groepen. De klinische implicaties van de associatie tussen leververvetting en een veranderd cardiaal metabolisme moeten verder worden onderzocht. Deze data impliceren dat ectopische vetstapeling in de lever een reflectie is van verstoorde fysiologie die ook het cardiale energiemetabolisme beïnvloedt.

Hoofdstuk 4 beschrijft de effecten van een drie dagen durend zeer laag calorisch dieet (~450 kcal per dag, ZLCD) op TG stapeling in het hart en de hartfunctie bij patiënten met T2DM die al cardiovasculaire complicaties hebben ontwikkeld. Diabetes en obesitas zijn geassocieerd met verhoogde vetzuurspiegels in het bloed. Bij diabetes is het hart bovendien meer afhankelijk van vetzuren en minder van glucose. Deze verandering in het metabolisme van het hart kan ook leiden tot functionele veranderingen. Eerdere studies door onze onderzoeksgroep hebben laten zien dat na een kortdurend ZLCD de hoeveelheid TG in het hart toenam en de diastolische hartfunctie afnam bij zowel gezonde vrijwilligers als type 2 diabetesen zonder cardiovasculaire complicaties. Onze hypothese was dat deze metabole flexibiliteit van het hart verminderd zou zijn bij T2DM patiënten die al cardiale complicaties hebben ontwikkeld. Wij vonden echter dezelfde effecten, namelijk een stijging van de plasma vetzuren en de TG in het hart en een vermindering van diastolische hartfunctie. Hieruit blijkt dat de hoeveelheid TG in het hart nog steeds beïnvloed kan worden door dieetinterventies. De veranderingen die werden gemeten waren weliswaar subklinisch, maar hadden eerder een negatief dan een positief effect op het hart. Eerdere studies van onze groep toonden aan dat een langdurig ZLCD gedurende 16 weken wel een positief effect had, namelijk een daling in TG stapeling van het hart en een verbeterde hartfunctie in T2DM. Er is mogelijk sprake van een bifasisch effect van een ZLCD op het hartmetabolisme en de hartfunctie. In de vroege fase is er een stijging van de vetzuren en stapeling van TG in het hart, terwijl bij een langere duur van het dieet de plasmaspiegels van vetzuren juist weer dalen, net als de myocardiale TG en er een verbetering van hartfunctie optreedt.

In **hoofdstuk 5** worden de langetermijneffecten van therapeutisch gewichtsverlies in obese, insuline afhankelijke T2DM patiënten op ectopische vetdeposities beschreven. Obese T2DM patiënten die gedurende 16 weken een zeer laag calorisch dieet gebruikten, verliezen niet alleen veel gewicht en abdominaal visceraal en subcutaan vet, maar ook de ectopische vetdeposities nemen af, zoals de myocardiale TG, pericardiaal vet en levervet. Na het dieet kregen de patiënten bewegingsadviezen en adviezen voor gezonde voeding en daarna werden zij terugverwezen naar hun eigen behandelaar (huisarts of internist). Achttien maanden na de start van het dieet (en 14 maanden na beëindiging van het dieet) werd de groep

opnieuw onderzocht. Hieruit bleek dat het gewicht, de viscerale en subcutane vetmassa en de TG stapeling in de lever en het pericardiale vet nog steeds significant lager waren dan bij de start van het dieet. Er was echter wel weer een stijging opgetreden in het gewicht en alle vetdeposities na beëindiging van het dieet, behalve in het pericardiale vet. Pericardiaal vet is het vetweefsel dat rondom de kamer en boezems van het hart ligt en waarin onder andere de coronairen liggen. Dit vetcompartiment bestaat uit twee lagen: epicardiaal en paracardiaal vet. Er is nog relatief weinig bekend over de functie en pathofysiologie van dit vetcompartiment. Deze studie en hoofdstuk 11 laten zien dat het volume van pericardiaal vet beïnvloed kan worden door dieet en farmacologische interventies. Blijkbaar verschilt dit vetcompartiment wel van de andere ectopische vetdeposities, omdat pericardiaal vet niet toenam na het stoppen van het dieet, toen het gewicht wel weer toenam. Eerdere studies gaven aan dat de dikte van pericardiaal vet een goede voorspeller is voor het visceraal abdominaal vetvolume. Uit deze studie en hoofdstuk 11 blijkt echter dat pericardiaal vet en abdominaal visceraal vet anders reageren op interventies en blijkbaar op een andere manier gereguleerd worden. Meer (prospectieve) studies naar de fysiologische rol van pericardiaal vet zijn nodig.

Hoofdstuk 6 beschrijft de langetermijneffecten van het 16 weken ZLCD zoals beschreven in hoofdstuk 5, op myocardiale TG en dimensies van het hart en hartfunctie. Patiënten met T2DM hebben een verhoogd risico op hartfalen, zelfs zonder coronairlijden. Dit wordt diabetische cardiomyopathie genoemd en hierbij staat diastolische dysfunctie centraal. Myocardiale TG stapeling is negatief gecorreleerd met diastolische hartfunctie. De myocardiale TG stapeling kan beïnvloed worden door diëten (zie ook hoofdstuk 4).

Na een 16 weken durend ZLCD daalde de myocardiale TG stapeling en tevens verbeterde de diastolische functie. Na 14 maanden follow-up, bleken de myocardiale TG weer terug te zijn op het niveau van voor het dieet. Echter de diastolische functie en diastolische distensibiliteit bleven verbeterd ten opzichte van baseline. Deze studie toont aan dat ondanks het opnieuw toenemen van het gewicht na een ZLCD, de positieve effecten van het dieet na 18 maanden op de cardiale functie behouden blijven. Zeer waarschijnlijk is langdurig behoud van gewichtsreductie het meest wenselijk, maar een andere mogelijkheid zou zijn om intermitterende perioden van een ZLCD te geven om zo gewichtsverlies te behouden.

Continu diëten lijkt geen reële optie. Mogelijk zijn intermitterende perioden met diëten een mogelijkheid om de gunstige effecten op ectopisch vet en cardiale functie langer vast te houden.

Hoofdstuk 7 is een studie betreffende de effecten van 6 maanden training op ectopische vetdeposities in patiënten met T2DM. Patiënten kregen een 6 maanden durend geïndividualiseerd trainingsprogramma, waarna de deelnemers de berg Toubkal in Marokko beklommen. Voor de start van het trainingsprogramma en na het beklimmen van de Toubkal werden MRI-scans gemaakt. Dit trainingsprogramma leidde tot een daling in levervet, visceraal abdominaal

en paracardiaal vet. Echter epicardiaal vet, myocardiale en myocellulaire TG stapeling (in de beenspier) veranderden niet. Dit trainingsprogramma leidt daarom tot weefsel specifieke veranderingen in ectopische vetverdeling. Studies bij proefdieren hebben aangetoond dat training de mitochondriale vetzuur oxidatie kan verbeteren en expressie van eiwitten kan remmen die betrokken zijn bij hepatische lipogenese. Naar analogie daarvan, vinden we ook in deze studie dat training leidt tot afname van lever TG stapeling. Het zou interessant zijn om ook de effecten op het myocardiale metabolisme te bestuderen, zoals in hoofdstuk 3. Wij vonden dat paracardiaal vet wel, maar epicardiaal vet niet verminderde na training. Verschillende studies hebben de rol van epicardiaal vet onderzocht als mogelijke risicofactor voor cardiovasculaire ziekten. Sommige studies vonden een cross-sectionele correlatie tussen epicardiaal en visceraal abdominaal vet volume. Wij vonden in deze studie een daling in visceraal en paracardiaal, maar niet in epicardiaal vet. De fysiologische eigenschappen en de regulerende factoren van zowel epicardiaal en paracardiaal vet dienen verder onderzocht te worden.

Hoofdstuk 8 laat de waarde zien van een recent ontwikkeld magnetic resonance imaging (MRI) protocol, waardoor de regionale stijfheid van de aorta bepaald kan worden door het meten van de pulse wave velocity (PWV). Verhoogde arteriële stijfheid is geassocieerd met coronaire hartziekten. De PWV is een indicator voor centrale arteriële vaatstijfheid en de aorta PWV is een onafhankelijke voorspeller van mortaliteit in T2DM. In eerdere studies met andere technieken dan MRI kon de PWV alleen over grotere afstanden gemeten worden, maar was het niet mogelijk om kleine regionale verschillen aan te tonen. De huidige studie laat zien dat een orale glucose belasting leidt tot een daling in de proximale, maar niet in de distale aorta PWV. Er zijn dus met een glucose belasting al regionale verschillen in PWV aan te tonen. Toekomstige studies zouden de effecten van langdurende hyperglycemie (met name bij diabetes) moeten onderzoeken om verder inzicht te geven in de effecten van hyperglycemie op verschillende segmenten van de aorta.

In **hoofdstuk 9** staat het eiwit Angiopoietine-like protein 4 (Angptl4) centraal. Angptl4 is een eiwit dat een rol speelt in verschillende processen, waaronder angiogenese en het lipoproteïne metabolisme. Angptl4 onderdrukt de afgifte van vrije vetzuren en de opname in verschillende weefsels, zoals het vetweefsel, de skeletspier en het hart. Tot op heden is echter niet bekend wat de determinanten zijn van Angptl4 spiegels in de mens, omdat er tot voor kort geen analysemethoden waren om Angptl4 te meten. Op basis van eerdere studies was de hypothese dat een verhoging in plasma vrije vetzuren ook de plasmaspiegels van Angptl4 doet stijgen. In dit hoofdstuk beschrijven we verschillende interventies die erop gericht zijn om de plasmaspiegels van vrije vetzuren te verhogen in zowel gezonde vrijwilligers als in patiënten met T2DM door middel van verschillende diëten. Hieruit blijkt dat zowel een zeer laag calorisch dieet als een hoogvet dieet de vrije vetzuren en de plasma Angptl4

spiegels doet stijgen. Uiteraard kan deze studie geen causale relatie tussen een stijging van vrije vetzuurspiegels en Angptl4 spiegels aantonen. Het is wel duidelijk dat plasma Angptl4 spiegels net als vrije vetzuren afhankelijk zijn van de voedingstoestand.

Hoofdstuk 10 beschrijft de effecten van hyperglycemie op myocardiale en lever TG accumulatie en hartfunctie bij patiënten met T1DM. Tien patiënten met T1DM ondergingen een MRI scan op twee dagen: tijdens optimale glucoregulatie en na 24 uur partiële insuline deprivatatie (halvering van optimale insuline dosering). Kortdurende hyperglycemie had geen effect op myocardiale, hepatische TG accumulatie of hartfunctie ondanks de grote metabole veranderingen, zoals hyperglycemie en verhoogde vetzuurspiegels. Eerdere studies bij gezonde vrijwilligers toonden aan dat de myocardiale TG accumulatie en hartfunctie zich zeer snel kunnen aanpassen aan de metabole status. Interessant is dat in deze studie er geen adaptatie plaatsvond door de kortdurende hyperglycemie. Blijkbaar is het hart beschermd tegen deze effecten, tenminste onder de condities van dit experiment. We kunnen niet uitsluiten dat tijdens een langere periode van insuline deprivatatie en dus een langere periode van hyperglycemie er toch veranderingen optreden in myocardiale TG accumulatie en hartfunctie. Deze observatie is ook interessant, omdat blijkbaar alleen hoge vetzuur en glucosespiegels niet voldoende zijn om leversteatose te ontwikkelen bij afwezigheid van insuline. Dit zou kunnen betekenen dat hyperinsulinemie nodig is om leversteatose te ontwikkelen. Hetzelfde geldt voor de relatie tussen glucose- en vetzuurspiegels en myocardiale TG accumulatie. Vanuit klinisch perspectief is de afwezigheid van negatieve effecten ten gevolgen van hypoinsulinemie op lever en hartparameters gunstig, omdat deze perioden frequent voorkomen bij veel T1DM patiënten.

Hoofdstuk 11 bestudeert het effect van een farmacologische interventie op het pericardiale vet en hartfunctie in T2DM patiënten. Pioglitazone en metformine zijn orale glucos-everlagende medicatie. In deze studie werden bij 78 patiënten met T2DM de effecten van pioglitazone versus metformine vergeleken op pericardiaal vet en hartfunctie. In deze studie steeg het pericardiale vetvolume in de pioglitazone groep, terwijl er geen verschil was in de metformine groep. Er was een verbetering in diastolische hartfunctie in de pioglitazone groep en geen effect in de metformine groep. In eerdere studies werd er een negatieve correlatie gevonden tussen pericardiaal vetvolume en hartfunctie. Deze prospectieve studie bevestigt deze associatie niet. Eerdere studies naar de relatie tussen pericardiaal vetvolume en coronaire hartziekten hadden een cross-sectioneel design. In de Framingham Heart studie was pericardiaal vetvolume omgekeerd gecorreleerd met de linkerventrikel functie, maar niet onafhankelijk van andere maten van adipositas. In deze studie vond men ook geen associatie tussen hartfunctie en pericardiaal vetvolume. Mogelijk is deze associatie, zoals gevonden in andere studies, verstoord door andere factoren zoals obesitas, dyslipidemie en insuline

resistentie. Een andere mogelijkheid is dat er regionale verschillen zijn in de effecten van interventies op het pericardiale vet rondom de coronairen en het myocard.

Hoofdstuk 12 toont aan dat 24 weken behandeling met pioglitazone in T2DM patiënten leidt tot een daling van levervet en dat dit is geassocieerd met een daling van plasma cholesteryl ester transfer protein (CETP) massa en een stijging in high density lipoprotein (HDL) cholesterol. Eerdere studies met lipidenverlagende middelen bij muizen, toonden aan dat er een relatie was tussen levervet en hepatische expressie van CETP. CETP is een eiwit dat de uitwisseling van cholesteryl esters van HDL naar (V)LDL bevordert, terwijl er tegelijk TG wordt uitgewisseld vanuit (V)LDL naar HDL. Deze studie bevestigt resultaten uit recente dierexperimentele studies, waar een verlaging van levervet geassocieerd was met een daling in plasma CETP massa. Er is een omgekeerde relatie tussen plasma TG en HDL cholesterol, waarbij een daling in plasma TG leidt tot een stijging in HDL cholesterol. Maar in de huidige studie was er geen verschil in plasma TG voor en na pioglitazone behandeling en alleen het HDL cholesterol steeg. Dit betekent dat er een ander mechanisme moet zijn dat dit verschil verklaart en dit zou de reductie in CETP massa kunnen zijn.

De in dit proefschrift beschreven studies hebben aangetoond dat leefstijl- en farmacologische interventies de ectopische TG accumulatie in T2DM kunnen veranderen en dat dit is geassocieerd met veranderingen in orgaanfunctie. Tevens blijkt uit het feit dat ectopische vetcompartimenten niet hetzelfde reageren op de verschillende interventies, dat deze op verschillende wijze gereguleerd worden of dat er verschillende dosis-respons relaties gelden. Omdat patiënten met obesitas en T2DM kunnen verschillen in de distributie van ectopisch vet, kan dit ook hun cardiale risicoprofiel beïnvloeden. Een eerdere studie door Manchann et al. heeft laten zien dat het effect van leefstijlinterventies en medicatie verschilt tussen patiënten met een verschillende vetdistributie en dat dit mogelijk de slagingskans van de interventie kan voorspellen. Meer onderzoek naar deze individuele karakteristieken zal er hopelijk toe leiden dat we kunnen voorspellen van welke therapie welke patiënt het meeste profijt zal hebben.