



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Phenotyping cardiometabolic disease with magnetic resonance techniques

Paiman, E.H.M.

### Citation

Paiman, E. H. M. (2020, October 1). *Phenotyping cardiometabolic disease with magnetic resonance techniques*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/137097>

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/1887/137097>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/137097> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Paiman, E.H.M.

**Title:** Phenotyping cardiometabolic disease with magnetic resonance techniques

**Issue Date:** 2020-10-01

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

In de afgelopen decennia is het aantal mensen met type 2 diabetes wereldwijd aanzienlijk toegenomen, wat hoofdzakelijk te verklaren is door de toename van overgewicht. Type 2 diabetes is gerelateerd aan verschillende aandoeningen, waaronder hartfalen en ischemische hartziekte. Ondanks grote verbeteringen op het gebied van cardiovasculaire preventie en behandeling blijft hartziekte een belangrijke oorzaak van sterfte en gezondheidsverlies.

Het doel van de studies in dit proefschrift 'Phenotyping Cardiometabolic Disease with magnetic resonance techniques' (Nederlandse titel: 'Fenotypering van Cardiometabole Ziekte met Magnetische Resonantie') was om meer inzicht te krijgen in de gevolgen van type 2 diabetes voor de functie, geometrie en weefselkarakteristieken van het hart, en meer te weten te komen over de cardiometabole effecten van de GLP-1 ('glucagon-like peptide 1') receptor agonist liraglutide (Deel I). Daarnaast was het doel om bij te dragen aan verbetering van de risicostratificatie voor cardiovasculaire ziekte na hematopoëtische stamceltransplantatie (Deel II) en voor ventriculaire aritmie gerelateerd aan ischemische hartziekte (Deel III).

### ***Fenotypering van cardiometabole ziekte***

In het begin van de twintigste eeuw werd het concept 'fenotype' geïntroduceerd, waarmee verwezen werd naar de uiterlijke verschijning van een organisme. Inmiddels wordt deze term gebruikt om alle waarneembare karakteristieken te beschrijven, waaronder de morfologie en fysiologie van inwendige organen tot op celniveau, maar ook gedragskenmerken en de manifestatie van ziekte. De term 'fenotypering' wordt ook steeds meer toegepast in het kader van epidemiologische studies. Door informatie over het fenotype te combineren met gegevens over het genotype en de omgevingsfactoren kan er inzicht verkregen worden in de mechanismen van het ontstaan van ziekte. In dit proefschrift hebben we radiologische fenotypering van het hart en de vetverdeling in het lichaam ingezet om meer te weten te komen over de karakteristieken van cardiometabole ziekten in verschillende patiëntgroepen.

In deze thesis verwijst de term 'cardiometabool' naar de relatie tussen stofwisseling en het hart en vaatstelsel. Type 2 diabetes is een belangrijke metabole oorzaak voor cardiovasculaire ziekte. Bij type 2 diabetes is niet alleen het risico op het ontwikkelen van een hartinfarct als gevolg van atherosclerose verhoogd, maar ook het risico op hartfalen door de directe effecten van type 2 diabetes. De veranderingen in het hart rechtstreeks door type 2 diabetes worden ook wel aangeduid met 'diabetische cardiomyopathie'. Ook medische behandelingen, bijvoorbeeld hematopoëtische stamceltransplantatie voor bloedziekte, kunnen oorzaak zijn voor metabole verstoringen, met hierdoor een hoger risico op cardiovasculaire ziekte. In deze thesis is diabetische cardiomyopathie bekeken bij mensen van Europees-Nederlandse en Hindostaans-Nederlandse afkomst. Ook zijn de fenotypische veranderingen van het hart onderzocht bij jongeren die hematopoëtische stamceltransplantatie hebben ontvangen op kinderleeftijd en bij patiënten met ischemische hartziekte.

### ***Toegepaste magnetische resonantie technieken***

Veelgebruikte beeldvormende technieken in de geneeskunde zijn CT ('computer tomography') en MRI ('magnetic resonance imaging'). Terwijl CT gebruik maakt van röntgenstraling, is MRI gebaseerd op het doen resoneren van waterstofatomen in het lichaam door radiofrequente golven, in een sterk magnetisch veld. Gezien de moleculaire samenstelling van weefsels in het lichaam van elkaar verschilt, relaxeren de waterstofatomen na de excitatie door een radiofrequente puls met verschillende snelheden terug naar de rusttoestand. Hierdoor ontvangt de scanner van elk weefsel andere signaalintensiteiten. In deze thesis hebben we niet alleen beeldvormende protocollen gebruikt, maar ook magnetische resonantie spectroscopie en kwantitatieve technieken. Door middel van spectroscopie kan de moleculaire samenstelling van weefsels bepaald worden. In de studies in deze thesis hebben we gekeken naar de hoeveelheid vet in organen op moleculair niveau, niet alleen in de lever maar ook in de hartspier. Ook door middel van kwantitatieve metingen van de relaxatietijden kan meer informatie verkregen worden over de samenstelling van het weefsel.

De volgende magnetische resonantie technieken zijn gebruikt in deze thesis: 'velocity-encoding' (2D en 4D 'flow imaging') en 'feature tracking cine imaging' voor het meten van de diastolische functie (relaxatie) en systolische functie (contractie) van het linker ventrikel van het hart, en cardiale 'T1 mapping' en 'proton-magnetic resonance spectroscopy' ('<sup>1</sup>H-MRS) voor het beoordelen van respectievelijk diffuse fibrose van het hart (diffuse verlittekening van de hartspier) en myocardiale steatose (vetstapeling in de hartspier).

### ***Doelstellingen***

Het overkoepelende doel van de studies in dit proefschrift was het karakteriseren van cardiovasculaire remodelering gerelateerd aan metabole verstoringen, door gebruik te maken van magnetische resonantie technieken. De hypothese van deze thesis was dat fenotypering op basis van beeldvorming kan bijdragen aan meer inzicht in de relatie tussen metabole factoren en de weefselkarakteristieken, geometrie en functie van het hart, en aan verbetering van de cardiovasculaire risicofactorstratificatie van specifieke patiëntgroepen. In deze thesis hebben we het cardiovasculaire fenotype onderzocht in relatie tot type 2 diabetes en na behandeling met liraglutide (Deel I), na hematopoëtische stamceltransplantatie (Deel II) en bij ischemische hartziekte (Deel III).

### ***Deel I Diabetes mellitus type 2***

In Deel I van de thesis zijn radiologische technieken ingezet om meer te weten te komen over de kenmerken van hartziekte door type 2 diabetes, en om de effecten van het antidiabeticum liraglutide op de hartfunctie en de vetverdeling in het lichaam bij mensen met type 2 diabetes te onderzoeken.

Insulineresistentie is een belangrijke voorspeller voor type 2 diabetes. Eerdere populatieonderzoeken hebben laten zien dat voorstadia van type 2 diabetes gerelateerd zijn

aan verminderde diastolische functie, onafhankelijk van een te hoog lichaamsgewicht. De relatie tussen insulineresistentie en cardiovasculaire veranderingen, los van lichaamsvet, is echter onvoldoende onderzocht. In **Hoofdstuk 2** hebben we door middel van retrospectief populatieonderzoek in 914 mannen en vrouwen aangetoond dat insulineresistentie geassocieerd is met een verminderde diastolische functie, onafhankelijk van visceraal vet en totaal lichaamsvet. Ook hebben we laten zien dat insulineresistentie de relaties tussen de verschillende vetdepots en een verminderde diastolische functie deels medieert. Deze resultaten duiden erop dat insulineresistentie waarschijnlijk betrokken is bij het ontstaan van diastolische dysfunctie bij mensen met overgewicht.

Er is nog weinig onderzoek gedaan naar de eventuele verschillen in diabetische cardiomyopathie tussen etnische groepen, terwijl bekend is dat mensen van Hindostaanse afkomst over het algemeen een hoger risico hebben op cardiometabole ziekte. In **Hoofdstuk 3** worden de resultaten van prospectief patiënt-controle onderzoek beschreven, waaraan 131 mensen deelnamen. In deze studie was verminderde diastolische functie een karakteristiek van diabetische cardiomyopathie, zowel in Europees-Nederlandse als Hindostaans-Nederlandse patiënten. Er werd echter alleen een verschil in myocardiale vetstapeling tussen de type 2 diabetes groep en de controlegroep gezien in de Europees-Nederlandse populatie, terwijl er alleen een verhoogde massa van het linker ventrikel werd gemeten in de Hindostaans-Nederlandse type 2 diabetes groep. Deze bevindingen suggereren dat het effect van type 2 diabetes op cardiale remodelering mogelijk niet gelijk is voor alle subgroepen, en er bijvoorbeeld etnische verschillen bestaan.

Liraglutide is een bloedglucoseverlagend middel voor de behandeling van type 2 diabetes, met mogelijk een beschermend effect op het hart en de bloedvaten. In **Hoofdstuk 4 en 5** hebben we de effecten van liraglutide op de vetstapeling in het lichaam (waaronder visceraal, abdominaal subcutaan en totaal lichaamsvet, pericardiaal vet, en myocardiale en hepatische triglyceridegehalten) en cardiovasculaire functie onderzocht, in een 26-weeken durende gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie in 47 mensen van Hindostaans-Nederlandse afkomst met type 2 diabetes. Liraglutide verminderde het visceraal vet, en deze afname was geassocieerd met een verbeterde glucoseregulatie. Liraglutide had echter geen invloed op diastolische en systolische functie, aortastijfheid, myocardiale steatose en diffuse fibrose. Deze resultaten wijzen erop dat liraglutide geen effect heeft op de intrinsieke hartfunctie in type 2 diabetes patiënten, in tegenstelling tot de eerder beschreven voordelen van liraglutide op cardiometabole risicofactoren zoals hypertensie en lipidespiegels.

## ***Deel II Hematopoëtische stamceltransplantatie op kinderleeftijd***

In Deel II is radiologische beeldvorming gebruikt om markers te vinden die wijzen op een verhoogd cardiovasculair risico.

In **Hoofdstuk 6** hebben we in prospectief patiënt-controle onderzoek de cardiovasculaire functie en myocardiale weefselkarakteristieken onderzocht in 16 jongeren die op kinderleeftijd

hematopoëtische stamceltransplantatie hebben ontvangen voor een goedaardige of kwaadaardige bloedziekte en, ter vergelijking, in 16 gezonde controles. In de patiëntgroep was de linker ventrikel eind-diastolische druk hoger en de ejectiefractie en globale longitudinale strain niet-significant lager dan in de controlegroep, maar er waren geen bijkomende verschillen in aortastijfheid, myocardiaal triglyceridegehalte of natieve T1 relaxatietijden. Deze resultaten laten zien dat verminderde diastolische functie mogelijk een vroege aanwijzing is van cardiovasculaire ziekte na hematopoëtische stamceltransplantatie.

### **Deel III Ischemische hartziekte**

Ook in Deel III is gekeken naar de mogelijkheden van beeldvorming voor de risicofratificatie voor cardiovasculaire ziekte.

In **Hoofdstuk 7** hebben we een overzicht gegeven van de verschillende indicaties voor cardiale en vasculaire magnetische resonantie met en zonder gebruik van contrastmiddel. 'Native T1 mapping' is een relatief nieuwe techniek en zou op termijn wellicht een alternatief kunnen vormen voor 'late gadolinium enhancement' (LGE) imaging, wat een veelgebruikte techniek in de kliniek is om littekenweefsel af te beelden na een hartinfarct. Conclusie van ons review was dat contrastmiddel nog steeds gebruikt dient te worden voor LGE imaging bij patiënten met ischemische (en niet-ischemische) cardiomyopathie, maar dat er geschikte niet-contrast alternatieven zijn voor vasculaire magnetische resonantie.

In **Hoofdstuk 8** hebben we gekeken naar de associatie tussen hartfunctie en het risico op ventriculaire aritmie in een retrospectieve analyse van 121 patiënten met ischemische hartziekte. In tegenstelling tot eerdere onderzoeken waarin littekenkarakteristieken op contrast-versterkte (LGE) magnetische resonantie werden bekeken, hebben we in deze studie gebruik gemaakt van parameters gebaseerd op magnetische resonantie technieken zonder contrast. In ons onderzoek waren zowel de uitgebreidheid van matige verslechtering in systolische strain als de late diastolische strain gerelateerd aan het risico op ventriculaire aritmie. Deze bevindingen suggereren dat een verstoorde myocardiale contractie en relaxatie mogelijk betrokken zijn in de pathogenese van ventriculaire aritmie na een hartinfarct.

### **Conclusies**

De bevindingen in deze thesis laten zien dat verminderde diastolische functie een generieke verandering is bij type 2 diabetes en overgewicht, maar ook een potentiële marker voor de detectie van patiënten met een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekte na hematopoëtische stamceltransplantatie en een mogelijke factor in het ontstaan van ventriculaire aritmie bij ischemische hartziekte. Verder blijkt dat de GLP-1 receptor agonist liraglutide bij mensen met type 2 diabetes van Hindostaans-Nederlandse afkomst, een hoogrisicogroep voor cardiometabole ziekte, weliswaar het viscerale vet doet verminderen, maar dat liraglutide geen verbetering geeft in hartfunctie. Tegelijkertijd volgt uit deze thesis dat zowel visceraal vet als vetstapeling in de hartspier ongunstig is voor het risico op cardiale ziekte. Nader onderzoek

met magnetische resonantie naar hartfunctie en ectopische vetstapeling is daarmee niet alleen waardevol voor het verkrijgen van inzicht in de cardiometabole effecten van antidiabetica, maar het zou tevens kunnen bijdragen aan de differentiatie van de verschillende cardiometabole fenotypen bij type 2 diabetes en overgewicht.

Vooralsnog blijft de herkenning en behandeling van hartfalen door de directe effecten van type 2 diabetes een uitdaging. Diastolische dysfunctie bij type 2 diabetes is een voorspeller voor hartfalen, maar vermindering van diastolische functie vindt ook plaats bij normale veroudering en is tevens gerelateerd aan andere cardiovasculaire risicofactoren zoals hypertensie. Voor vroegtijdige herkenning van hartfalen door type 2 diabetes zijn daarom nieuwe markers nodig die specifiek zijn voor diabetische cardiomyopathie. Mogelijk kan magnetische resonantie, bijvoorbeeld via weefselkarakterisatie van het hart, in de toekomst niet alleen bijdragen aan meer inzicht in het ontstaan van niet-ischemisch hartfalen bij type 2 diabetes, maar ook aan verbeterde diagnostiek van diabetische cardiomyopathie.

Voor de toepassing van nieuwe geneesmiddelen in de behandeling van type 2 diabetes zijn cardiovasculaire uitkomststudies essentieel. Uit recente trials volgde dat GLP-1 receptor agonisten en SGLT-2 ('sodium-glucose cotransporter 2') remmers voordelen leken te hebben bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico, wat een unieke bevinding is, en inmiddels zijn deze geneesmiddelgroepen opgenomen in de richtlijnen van de American Diabetes Association (ADA) en de European Association for the Study of Diabetes (EASD). Alhoewel deze cardiovasculaire uitkomststudies noodzakelijke informatie bieden over de cardiovasculaire veiligheid van nieuwe bloedglucoseverlagende middelen, zullen beeldvormende studies belangrijk blijven voor onderzoek naar de biologische werking van antidiabetica op het cardiovasculaire systeem.

Cardiale magnetische resonantie technieken zoals '4D flow imaging', 'T1 mapping' en <sup>1</sup>H-MRS worden voortdurend doorontwikkeld. Deze technische verbeteringen zorgen ervoor dat magnetische resonantie steeds meer potentieel ontwikkelt voor risicostratificatie bij cardiometabole ziekte. Een toenemend aantal populatiestudies zoals de UK Biobank of MESA maakt inmiddels gebruik van gedetailleerde fenotypering via beeldvormende technieken. Mede gezien de ontwikkeling van cardiovasculaire protocollen zonder contrastmiddel zal magnetische resonantie in de toekomst waarschijnlijk steeds vaker ingezet worden voor cardiometabole fenotypering, zowel in populatieonderzoek als in klinische studies, en hopelijk zal dit bijdragen aan de ontwikkeling van 'geneeskunde op maat', niet alleen in de behandeling van hartfalen bij type 2 diabetes of andere cardiometabole ziekten, maar ook in de preventie.

