



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Multimodality imaging in metabolic heart disease

Ng, A.

Citation

Ng, A. (2021, March 23). *Multimodality imaging in metabolic heart disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3157141>

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/1887/3157141>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <https://hdl.handle.net/1887/3157141> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Ng, A.

Title: Multimodality imaging in metabolic heart disease

Issue Date: 2021-03-23

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

Zowel obese als diabetische patiënten kunnen onafhankelijk van coronairlijden veranderingen in myocardstructuur en -functie ontwikkelen. In deze thesis is geprobeerd de pathogenese en de prognostische implicaties van deze veranderingen, algemeen bekend als metabole hartziekten, te belichten.

De thesis begon met het samenvatten van de verschillende beeldvormingstechnieken die worden gebruikt om de veranderingen in myocardstructuur en contractiele functie te kwantificeren. Met name beeldvorming met magnetische resonantie (MRI) zoals spectroscopie en T1 gewogen opnames kunnen worden gebruikt om respectievelijk het myocardiale energie substraat en de mate van interstitiële fibrose te kwantificeren. Daarnaast kan beeldvorming van myocardiale deformatie door middel van 2-dimensionale *speckle tracking* echocardiografie de myocardiale contractiliteit accuraat kwantificeren. Deze techniek is eerder gevalideerd tegen de “gouden standaard” van myocardiale *strain* beeldvorming door MRI met *myocardial tagging*.

In hoofdstuk 2 werden asymptomatische mannen met diabetes type 2 zonder diabetische complicaties prospectief onderzocht met 2-dimensionale *speckle tracking* echocardiografie. Deze patiënten werden vergeleken met mannelijke controles die waren gematcht voor leeftijd en *body mass index* (BMI). Deze studie was de eerste die verminderde myocardiale contractiliteit, met een verminderde longitudinale *strain* maar een behouden circumferente en radiale *strain*, in asymptomatische diabetici aantoonde. De studie stelde vast dat globale longitudinale *strain* de meest sensitieve marker is voor het identificeren van subklinische myocardiale dysfunctie in patiënten met diabetes.

In hoofdstuk 3 werd het gecombineerde schadelijke effect van toename van BMI en diabetes op myocardiale contractiliteit onderzocht. In deze multicenter studie werd gedemonstreerd dat zowel diabetes als toename van BMI onafhankelijke determinanten van globale longitudinale *strain* waren. Daarnaast waren de negatieve impact van toename van BMI en diabetes additief. Tenslotte was toename van BMI een sterkere determinant van verminderde globale longitudinale *strain* vergeleken met diabetes.

In hoofdstukken 4 tot 6 hebben we gepoogd de pathogenese van subklinische myocardiale dysfunctie geassocieerd met diabetes en toename van BMI te evalueren. In een proces dat analoog is aan leververvetting kunnen diabetici triglyceriden accumuleren in het cytoplasma van myocyten. Onder normale fysiologische omstandigheden gebruikt het hart vrije vetzuren en glucose als energiebron. Echter wordt diabetes gekarakteriseerd door insuline resistentie en waardoor het hart vrije vetzuren gebruikt voor het

metabolisme ondanks de continue hyperglycemie. De intracellulaire triglyceriden zijn een bron van vrije vetzuren en uiteindelijk zal de verhoogde concentratie triglyceriden/vrije vetzuren de capaciteit van de myocardiale β -oxidatieve capaciteit overschrijden. Daardoor ontstaat een accumulatie van toxische tussenproducten zoals ceramide en diacylglycerol wat resulteert in cellulaire dysfunctie. Door middel van proton magnetische resonantie spectroscopie gekoppeld aan het elektrocardiogram en ademhalingsbewegingen, kunnen we de concentratie van de intramyocardiale triglyceriden kwantificeren. Daarnaast kunnen we door recente vooruitgang in MRI technieken met post-contrast T1 gewogen opnames de omvang van interstitiële myocardiale fibrose kwantificeren (bijvoorbeeld myocardiale structurele veranderingen).

In hoofdstuk 4 is de concentratie intramyocardiale triglyceriden gekwantificeerd behulp van proton magnetische resonantie spectroscopie in mannelijke, asymptomatische patiënten met diabetes. Patiënten werden onderverdeeld in 2 groepen gebaseerd op de mediane intramyocardiale triglyceride concentratie. In deze studie was een hogere intramyocardiale triglyceride concentratie onafhankelijk geassocieerd met verminderde linker en rechter ventriculaire globale longitudinale *strain*.

In hoofdstuk 5 werd de hoeveelheid interstitiële fibrose gekwantificeerd door middel van post-contrast T1 gewogen opnames in 50 patiënten met diabetes zonder onderliggend coronairlijden of macroscopisch littekenweefsel. Vergeleken met gezonde controles hadden de patiënten met diabetes meer interstitiële fibrose, wat gereflecteerd werd door een kortere post-contrast T1 tijd. Daarnaast was post-contrast T1 tijd de sterkste determinant van globale longitudinale *strain* in multivariate analyse (gestandaardiseerde $\beta = -0.626$, $p < 0.001$).

In hoofdstuk 6 is het gecombineerde effect van myocardiale steatose en interstitiële fibrose op myocardiale contractiele functie in patiënten met toename van BMI geëvalueerd. Hierbij werden patiënten met onderliggende diabetes en hypertensie als potentiële confounders geëxcludeerd. In deze studie was epicardiaal vetvolume (een maat van viscerale adipositas) een onafhankelijke determinant voor accumulatie van intramyocardiale triglyceriden en voor de hoeveelheid interstitiële fibrose. In univariate analyse waren epicardiaal vetvolume, intramyocardiale triglyceride concentratie en interstitiële fibrose geassocieerd met linker ventriculaire globale longitudinale *strain*. Echter was alleen epicardiaal vetvolume in de multivariate analyse onafhankelijk geassocieerd met globale longitudinale *strain*.

Tenslotte werd in hoofdstuk 7 de prognostische implicatie van subklinische myocardiale dysfunctie, vastgesteld met globale longitudinale *strain*, onderzocht. In deze multicen-

ter studie werd een “normale” globale longitudinale *strain* gedefinieerd als $> -17.0\%$ op basis van 104 gezonde vrijwilligers uit de algemene populatie. Bij het toepassen van deze afkapwaarde voor normale globale longitudinale *strain* op 397 patiënten met diabetes type 2 en een normale linker ventriculaire ejectiefractie, bleek 45% van de patiënten subklinische myocardiale dysfunctie te hebben. Bij *follow-up* was de aanwezigheid van subklinische myocardiale dysfunctie in diabetici onafhankelijk geassocieerd met verhoogde kans op sterfte (hazard ratio 2.83, 95% betrouwbaarheidsinterval 1.40 – 5.71, $p = 0.004$). Patiënten met diabetes zonder subklinische myocardiale dysfunctie hadden daarentegen een vergelijkbare overleving met de algemene populatie (gestandaardiseerde sterfte ratio 0.94, 95% betrouwbaarheidsinterval 0.52 – 1.58). Volgens de *decision curve* analyse was het kwantificeren van globale longitudinale *strain* en het identificeren van subklinische myocardiale dysfunctie bruikbaar in de kliniek, en verschaftte het incrementeel klinisch voordeel voor patiënten met diabetes.

Conclusies en toekomstperspectieven

Echocardiografische 2-dimensionale *speckle tracking* analyse is een hulpmiddel dat momenteel veel gebruikt wordt in routine onderzoeken in de klinische praktijk. Het is tegenwoordig algemeen geaccepteerd dat globale longitudinale *strain* superieur is aan de “traditionele” linker ventriculaire ejectie fractie in het detecteren van vroege subtiele veranderingen en het voorspellen van ongunstige uitkomsten tijdens *follow-up*. In deze thesis hebben we vastgesteld dat tot 45% van de patiënten met diabetes aanwijzingen hadden voor subklinische myocardiale dysfunctie, ondanks normale linker ventriculaire ejectie fractie en de afwezigheid van bekend onderliggend coronairlijden. Door middel van *state-of-the-art* cardiale MRI hebben we geprobeerd de pathofysiologie van metabole hartziekten te verhelderen. Toekomstig onderzoek zou als doel moeten hebben om deze uitkomsten te bevestigen, risicostratificatie voor patiënten te ontwikkelen en effectieve therapeutische interventies te identificeren (bijvoorbeeld medicamenteus of chirurgisch geïnduceerd gewichtsverlies, diabetes medicatie zoals natrium-glucose-cotransporter 2 (SGLT2) remmers, etc) waardoor potentieel subklinische myocardiale dysfunctie omgekeerd en patiënten uitkomsten verbeterd kunnen worden.