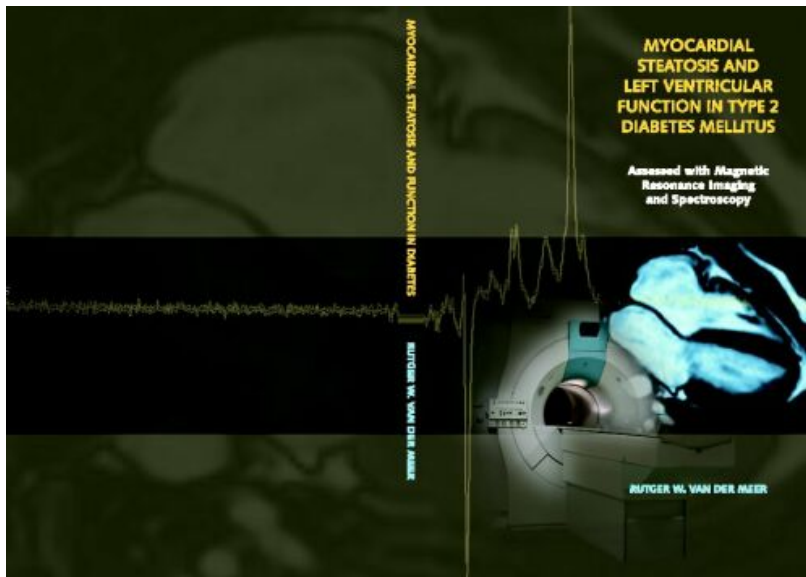


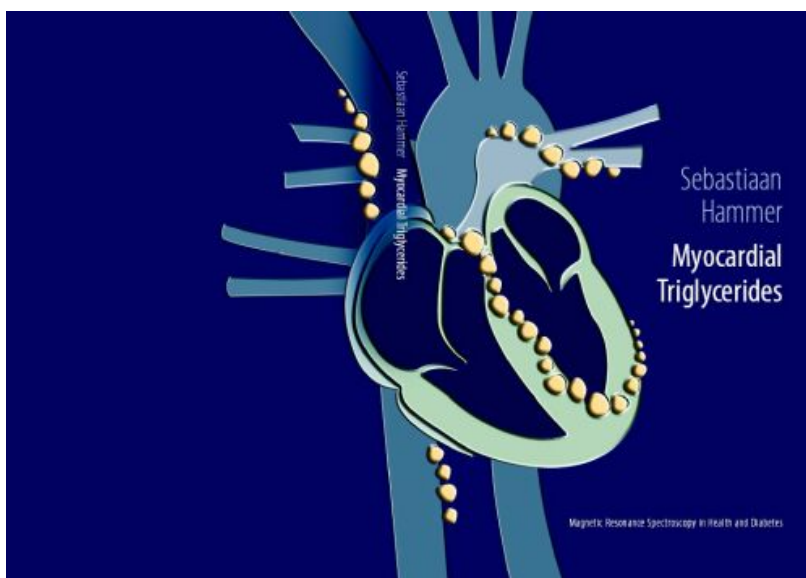
**Rutger van der Meer en Sebastiaan Hammer**

- DM diabetes mellitus
- E/A ratio tussen de vroege (early; E) en de atriale (atrial; A) vullingsfase
- MRI magnetic resonance imaging
- MRS magnetic resonance spectroscopy
- PET positron emission tomography

**Myocardial steatosis and left ventricular function in type 2 diabetes mellitus assessed with magnetic resonance imaging and spectroscopy**  
(Rutger van der Meer)



**Myocardial triglycerides**  
**Magnetic resonance spectroscopy in health and diabetes**  
(Sebastiaan Hammer)

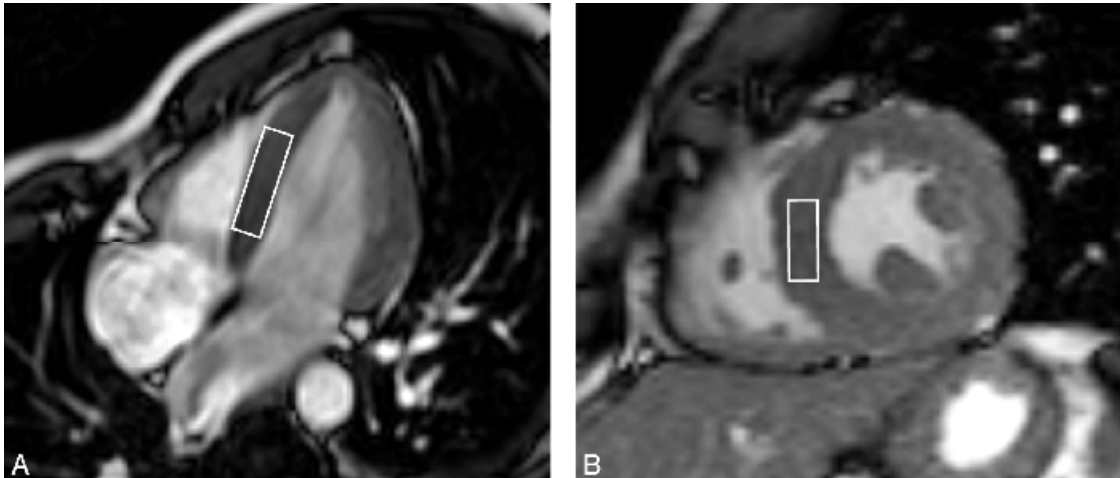


De toename van type 2 diabetes mellitus (DM2) is sterk geassocieerd met de toename van overgewicht en obesitas in de westerse wereld. DM2 is een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van hartziekten. Er komen steeds meer bewijzen dat er een zogenaamde diabetische cardiomyopathie bestaat die onafhankelijk is van coronairlijden.

Het precieze mechanisme dat leidt tot een diabetische cardiomyopathie is nog grotendeels onduidelijk, hoewel er steeds meer aanwijzingen zijn dat vervetting van de hartspier hierbij een rol speelt.

Het doel van de proefschriften was meer inzicht te verkrijgen in de invloed van hartspiervervetting op de linkerventrikelfunctie van gezonde vrijwilligers en van patiënten met DM2 met behulp van magnetic resonance spectroscopy (MRS) en imaging (MRI).

We beschrijven de reproduceerbaarheid van  $^1\text{H}$ -MRS om het triglyceridgehalte van het hart te bepalen als weerspiegeling van de hartspiervervetting. De vervetting van de hartspier werd bepaald met en zonder het gebruik van compensatie voor de beweging van het hart die ontstaat door de ademhaling (*Figuur 1*).



*Figuur 1. Lokalisatie van de voxel in het interventriculaire septum voor  $^1\text{H}$ -MRS. A: vierkameropname, B: korte as.*

Beide technieken werden uitgevoerd bij 20 gezonde vrijwilligers om  $^1\text{H}$ -MR- spectra van het interventriculaire septum te verkrijgen. Deze studie laat zien dat  $^1\text{H}$ -MRS van het hart met behulp van compensatie voor beweging die wordt veroorzaakt door de ademhaling een significant betere spectrale resolutie en reproduceerbaarheid oplevert dan  $^1\text{H}$ -MRS zonder deze compensatie. Compensatie voor beweging veroorzaakt door de ademhaling is dus noodzakelijk voor reproduceerbare bepalingen van hartspiervervetting met behulp van  $^1\text{H}$ -MRS.

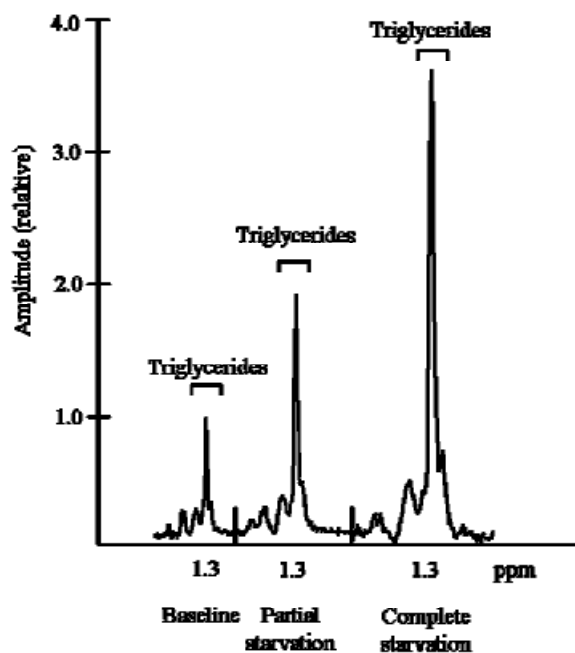
### **Gezonde vrijwilligers**

De effecten van kortdurende diëetinterventies op de vervetting van de hartspier en de linkerventrikelfunctie van gezonde vrijwilligers werden bestudeerd. Onder fysiologische omstandigheden is het metabolisme van de hartspier voornamelijk afhankelijk van vetzuren. De bestudeerde diëten brengen veranderingen teweeg in

de hoeveelheid vetzuren in de circulatie en kunnen op deze wijze de opname van vetzuren in het hart beïnvloeden.

Allereerst bleek dat als gevolg van een kortdurend zeer laag calorisch dieet (3 dagen, <500 kilocalorieën per dag) zowel de vrije vetzuren in het bloed als het vetgehalte van de hartspier toenamen. Tegelijkertijd nam de diastolische linkerventrikelfunctie af. Tevens nam het vetgehalte van de lever af tijdens het kortdurende zeer laag calorisch dieet. Hiermee werd aangetoond dat er fysiologische variaties bestaan in zowel de vetgehalten van hart en lever als in de diastolische linkerventrikelfunctie van gezonde personen.

In een model met volledige calorierestrictie gedurende drie dagen werd aangetoond dat volledig vasten het vetgehalte in de hartspier verder verhoogt, waarbij de diastolische linkerventrikelfunctie verder afneemt (*Figuur 2*).



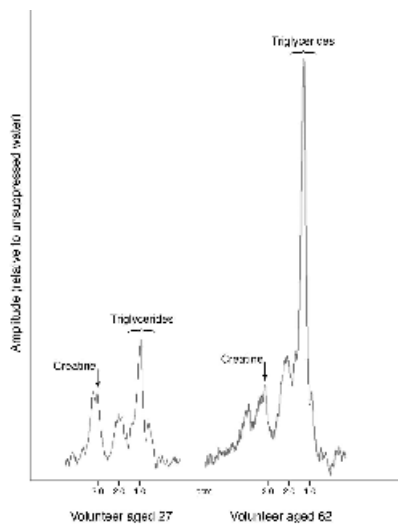
*Figuur 2. Triglyceriden in het hart nemen dosisafhankelijk toe tijdens gedeeltelijke en volledige calorierestrictie bij gezonde vrijwilligers.*

Het vetgehalte in de lever werd niet beïnvloed door volledig vasten. Deze studie laat zien dat toenemende calorierestrictie bij gezonde vrijwilligers een dosisafhankelijke toename van het vetgehalte van het hart induceert, terwijl de diastolische functie dosisafhankelijk afneemt. Het vetgehalte van de lever liet een andere reactie op toenemende calorierestrictie zien dan het vetgehalte van het hart, wat impliceert dat redistributie van endogene triglyceriden weefselspecifiek is.

De reacties van het hart en de lever op een kortdurend hoog-energetisch, hoog vetdieet werden vervolgens beschreven. Tijdens dit hoog vetdieet gebruikte iedere gezonde vrijwilliger een hoog-energetisch hoog vetdieet, dat bestond uit het normale dieet van de vrijwilliger, aangevuld met 800 ml slagroom per dag. Tijdens dit hoog-energetisch hoog vetdieet was de gemiddelde energie-inname ongeveer 4732 kcal/dag, waarbij de calorieën voor 20% door koolhydraten werden geleverd, voor 69% door vetten en voor 11% door eiwitten. Het hoog-energetisch hoog vetdieet

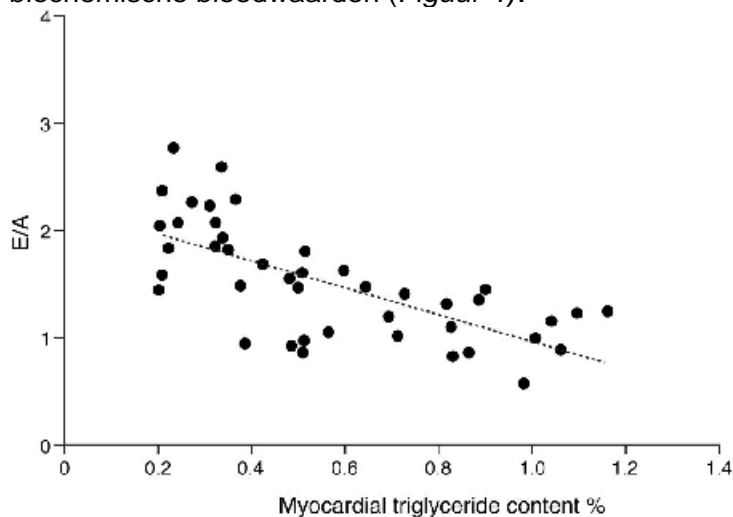
induceerde forse stijgingen van de vetten in de circulatie en in de lever, maar had geen invloed op hartspiervervetting of op de hartfunctie. Deze bevindingen wijzen op weefsel-specifieke verdeling van vetten in hart en lever gedurende een hoogenergetisch hoog vetdieet.

Met een studie bij 43 gezonde mannelijke vrijwilligers werd aangetoond dat leeftijd is geassocieerd met hartspiervervetting (Figuur 3).



Figuur 3. Voorbeelden van  $^1\text{H}$ -MR-spectra van gezonde vrijwilligers van verschillende leeftijden. De hoeveelheid myocardiale triglyceriden is duidelijk verhoogd bij de oudere vrijwilliger.

Daarnaast bleek hartspiervervetting gecorreleerd met achteruitgang in diastolische linkerventrikelfunctie, onafhankelijk van de body mass index, bloeddruk en biochemische bloedwaarden (Figuur 4).



Figuur 4. Correlatie tussen triglyceriden in het hart en de E/A ratio (een maat voor de diastolische functie).  $r = -0.68$ ,  $p < 0,05$ .

De resultaten van deze studie ondersteunen de hypothese dat (de onderliggende processen van) hartspiervervetting schadelijk zijn voor het hart, hoewel een causaal

verband tussen hartspiervervetting en afgenomen linkerventrikelfunctie met de gebruikte technieken niet kon worden aangetoond. Hartspiervervetting als gevolg van het ouder worden is een mogelijke verklaring voor fysiologische achteruitgang van de linkerventrikelfunctie op oudere leeftijd.

### **Patiënten met diabetes mellitus**

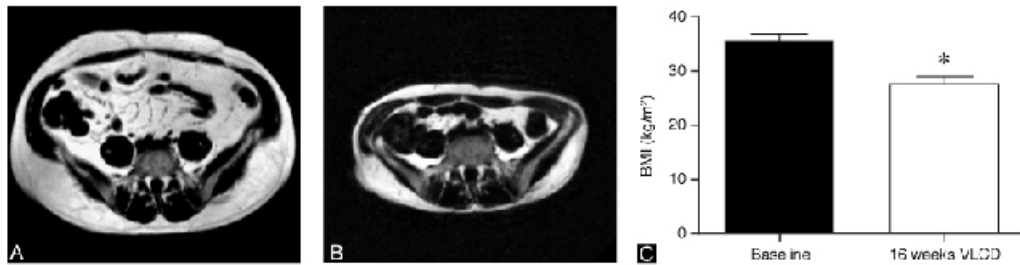
Bij patiënten met DM2 is de afhankelijkheid van de hartspier van vetzuren nog verder toegenomen vanwege insulineresistentie. We beschrijven de effecten van een kortdurend zeer laag calorisch dieet bij patiënten met goed gereguleerde DM2 zonder onderliggende cardiale ischemie, met en zonder toevoeging van acipimox. Acipimox is een nicotinezuuranalogon dat de bloedspiegel van vrije vetzuren verlaagt. De vrije vetzuren in het bloed stegen na het zeer laag calorisch dieet. Tegelijkertijd steeg het vetgehalte in de hartspier met ongeveer 48%. Parallel aan deze stijging in het vetgehalte van de hartspier nam de diastolische linkerventrikelfunctie af. Het zeer laag calorisch dieet, gecombineerd met acipimox, had geen effecten op het gehalte vrije vetzuren in het bloed, op het vetgehalte in de hartspier of op de diastolische linkerventrikelfunctie. Dit experiment ondersteunt de hypothese dat er een relatie bestaat tussen verhoogde lipolyse in het vetweefsel, hartspiervervetting en hartfunctie bij patiënten met DM2.

Patiënten met type 1 diabetes mellitus (DM1) ondervinden regelmatig episoden van hyperglycemische dysregulatie door de suboptimale behandeling met exogeen insuline. De hyperglycemische episoden gaan samen met veranderingen in het vetmetabolisme. Om deze reden is gekeken naar de effecten van gecontroleerde, kortdurende hyperglycemie bij patiënten met DM1. Ondanks de hyperglycemische dysregulatie, geïnduceerd door partiële insulinedeprivatie, en de toename van vrije vetzuren in het plasma, waren de hoeveelheid hartspiervervetting en de hartspierfunctie onveranderd.

Het blijkt dat het hart van patiënten met DM1 beschermd is tegen de kortdurende effecten van partiële insulinedeprivatie.

De hartspiervervetting en hartfunctie van 38 patiënten met DM2 en 28 gezonde vrijwilligers met een gelijke leeftijd en body mass index werden bepaald met behulp van <sup>1</sup>H-MRS en MRI. Bij patiënten was er significant meer hartspiervervetting zichtbaar dan bij gezonde vrijwilligers. De systolische linkerventrikelfunctie van patiënten was niet significant verschillend van die van gezonde vrijwilligers, terwijl verschillende maten van diastolische linkerventrikelfunctie, waaronder de E/A-ratio en E-deceleratie, significant lager waren bij patiënten met DM2. Statistische analyse toonde aan dat hartspiervervetting geassocieerd was met E/A- en E-deceleratie, onafhankelijk van leeftijd, hartslag, body mass index en diastolische bloeddruk. Deze parameters kunnen in de toekomst mogelijk gebruikt worden voor het vervolgen van therapie-effecten.

Langdurige calorierestrictie induceert gewichtsverlies en verbetert de glucoseregulatie. Om deze reden werden de effecten van therapeutisch gewichtsverlies bij met insuline behandelde patiënten met DM2 en overgewicht bestudeerd. Tijdens substantieel gewichtsverlies traden er duidelijke metabole verbeteringen op, samen met een afname van de hoeveelheid vet in het hart en in de lever (*Figuur 5*).



*Figuur 5. Voorbeelden van transversale slices ter hoogte van de navel van dezelfde proefpersoon voor en na substantieel gewichtsverlies middels 16 weken van calorie restrictie. De hoeveelheid vetweefsel en de body mass index nemen af.*

Daarnaast verbeterde de diastolische functie van het linkerventrikel. Deze data laten zien dat de hartspiervervetting en de afgenomen hartspierfunctie bij obese patiënten met DM2 reversibel zijn en verbeteren tijdens een therapeutische interventie bestaande uit langdurige calorierestrictie.

De waarde van een MRI-protocol waarmee zowel de stijfheid van de aorta als de hartfunctie van patiënten met DM2 kan worden bepaald, wordt beschreven naar aanleiding van een studie bij 14 patiënten met goed gereguleerde, ongecompliceerde DM2 en 16 gezonde vrijwilligers van dezelfde leeftijd en geslacht. De stijfheid van de aorta werd bepaald met behulp van MRI door het meten van de 'pulse wave velocity' en de distensibiliteit van de aorta. In aanvulling hierop werden de systolische en de diastolische functie van het linkerventrikel bepaald. De belangrijkste conclusie van deze studie is dat de aorta van patiënten met DM2 significant stijver is in vergelijking met de aorta van de gezonde vrijwilligers. Tevens correleert de stijfheid van de aorta met de diastolische linkerventrikelfunctie.

Het geneesmiddel pioglitazon heeft mogelijk gunstige effecten op het hart van patiënten met DM2. Om deze reden werden de effecten van behandeling met pioglitazon bij patiënten met ongecompliceerde DM2 geëvalueerd. 78 patiënten met DM2 zonder aanwijzingen voor ischemie van het hart werden behandeld met pioglitazon (30 mg per dag) of metformine (2000 mg per dag) en een placebo gedurende 24 weken. Het primaire eindpunt van de studie was de verandering van de diastolische linkerventrikelfunctie in relatie tot metabole veranderingen in de hartspier. Om dit te meten werden MRI-, MRS- en PET-technieken gebruikt. Ook werden de insulinegevoeligheid, leververvetting en hartspiervervetting van de patiënten bepaald. Beide therapieën verbeterden de glucoseregulatie en insulinegevoeligheid in dezelfde mate. Pioglitazon had tevens een gunstig effect op het hart, wat tot uitdrukking kwam in een betere linkerventrikelcompliantie en verhoogde glucoseopname door de hartspier. Pioglitazon-therapie induceerde ook een afname van de leververvetting. Metformine had geen effect op de linkerventrikelfunctie of leververvetting. Concluderend: bij patiënten met DM2 heeft pioglitazon-therapie mogelijk gunstige effecten op het hart.

De conclusies van deze proefschriften zijn dat het vetgehalte in het hart betrouwbaar gemeten kan worden met  $^1\text{H}$ -MRS. Met behulp van  $^1\text{H}$ -MRS en MRI is aangetoond dat toename van de hartspiervervetting samengaat met veranderingen in de diastolische hartfunctie, zowel bij gezonde vrijwilligers als bij patiënten met DM2. Tevens is de mate van vervetting van de hartspier van patiënten met DM2 een onafhankelijke voorspeller van de diastolische functie van het linkerventrikel en is beïnvloedbaar door o.a. verschillende dieetvormen bij gezonde vrijwilligers en geselecteerde

groepen patiënten met DM2. Hierom kan de mate van vervetting van de hartspeer mogelijk als marker van de ernst van de diabetische cardiomyopathie en van de effecten van vetverlagende therapie dienen.

Leiden, 20 november 2008

**Dr. R. W. van der Meer**  
**Dr. S. Hammer**

*Promotoren:*

Prof.dr. A. de Roos, afdeling Radiologie LUMC  
Prof.dr. J.W.A. Smit, afdeling Endocrinologie LUMC  
Prof.dr. J.A. Romijn, afdeling Endocrinologie LUMC

*Copromotor:*

Dr. H.J. Lamb, afdeling Radiologie LUMC

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.