

At the heart of the matter

Citation for published version (APA):

de Wit - Verheggen, V. (2022). *At the heart of the matter: imaging cardiac metabolism in insulin resistance*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20220601vw>

Document status and date:

Published: 01/01/2022

DOI:

[10.26481/dis.20220601vw](https://doi.org/10.26481/dis.20220601vw)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

The prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is strongly increasing and this leads to severe comorbidities and early mortality in western society. Worse, in prediabetes health risks are already apparent. This is due to the higher glucose concentrations (but still within the non-diabetic range) which affect the whole-body metabolism. In combination with a reduced oxidative capacity, this leads to a low fat oxidation in the fasted state and in the face of a high availability of free fatty acids, this favours the accretion of ectopic fat accumulation in muscle, heart and liver.

Data from clinical studies on cardiac metabolism in prediabetes is scarce, though current literature on the changes in cardiac metabolism in prediabetes are reviewed in **chapter 2**. The available data in obesity and T2DM, as well as animal studies however, do support the notion that metabolic changes in prediabetes might contribute to the development of diastolic dysfunction in humans. In the prediabetic state, an increased cardiac fat accumulation has been found, which was accompanied by an increased uptake and oxidation of free fatty acids (FFA). Although a vastly decreased glucose uptake, glucose oxidation, and a declined mitochondrial function have been shown in T2DM, the few studies in prediabetes show conflicting results and the contribution of insulin resistance and mitochondrial inefficiency to the development of cardiac dysfunction remains unclear.

Chapter 3 revealed that even in the absence of signs of pre-diabetes on a whole body level, an increase in the adipose tissue surrounding the heart (pericardial fat) is associated with a decline in diastolic function. Analysis of a large cohort consisting of 254 healthy patients with normal cardiac function, showed that pericardial fat independently of age, BMI, and sex, is associated with the four diastolic ultrasound parameters which are decisive in the evaluation of diastolic function. A potential underlying mechanism of this may be that an increase of the fat mass around the myocardium may compress the heart, leading to a limited distensibility in the diastole and fibrosis as seen in cardiac remodelling, and thus, may lead to diastolic dysfunction. This study adds to the growing body of research that explores possible mechanisms in the development of diastolic failure. However, the exact causality of this effect and the relationship with fibrosis remains to be determined.

To gain more insight in the mitochondrial function in prediabetes, research with a non-invasive *in vivo* method is needed. As oxidative phosphorylation is the major contributor to ATP synthesis, the cardiac energy status (determined as the ratio of phosphocreatine (PCr) over adenosine triphosphate (ATP)) which is measured with ³¹P-Magnetic Resonance Spectroscopy (³¹P-MRS) might be a reflection of cardiac mitochondrial function. To investigate the correlation between the non-invasive *in vivo* PCr/ATP ratio with the invasive *ex vivo* mitochondrial function, we enrolled thirty-eight patients scheduled for open heart surgery in our study described in **chapter 4**. The *ex vivo* assessment of mitochondrial function using high-resolution respirometry on tissue specimens from the right atrial appendage revealed no correlation with PCr/ATP ratio in the left ventricle. Thus, our results do not support the use of cardiac energy status (PCr/ATP) as a surrogate marker of mitochondrial function in the heart, however, the value of cardiac energy status remains indisputable in many cardiac pathologies as it has been shown to be of prognostic value in heart failure (1). The dissociation of the two parameters in the present study suggests that mitochondrial function is not the only determinant of cardiac energy status.

Although cardiac energy status does not directly correlate with cardiac mitochondrial function in **chapter 4**, cardiac PCr/ATP ratios were shown to be negatively correlated with the fasting plasma free fatty acid (FFA) concentrations (2, 3). As in prediabetes FFA in the morning are elevated, a lowered PCr/ATP ratio in prediabetes may be expected, as a hallmark of metabolic changes in the heart in the prediabetic state. Indeed, **chapter 5** shows that the PCr/ATP ratio in our insulin resistant prediabetic volunteers is lower in the morning, when compared to healthy overweight and obese controls. This suggests that the myocardial energy status is decreased already in prediabetes when glucose concentration is still normal, which is an important finding since PCr/ATP ratio is proven to be a predictive value for CVD morbidity and mortality (1) and hence is an important marker of cardiovascular health.

Chapter 6 focusses on the importance of PPAR α in cardiac metabolism. Results from animal studies suggest that PPAR α agonists can have metabolically beneficial effects, counteracting the negative effects of overweight, however, human data is largely lacking. We evaluated the effects of the PPAR α agonist ciprofibrate on cardiac metabolism in 10 male prediabetic patients in a randomized cross-over trail. Five weeks of treatment with the PPAR α ligand ciprofibrate decreases insulin-stimulated glucose uptake in the liver, with a similar tendency in the heart.

An increase in liver fat was not associated with a decline in whole body insulin sensitivity, nor with reduced cardiac function parameters or cardiac energy status. Our results are in line with the expectation that PPAR α treatment results in a stimulation of fatty acid metabolism, affecting fatty acid uptake as well as oxidation. The induced metabolic changes in the prediabetic individual (e.g. increase in liver fat) were not associated with the typically seen negative effects of liver fat accumulation on whole body insulin sensitivity. These results suggest a stimulatory effect on fat metabolism by the PPAR α agonist ciprofibrate in prediabetic humans, possibly more pronounced in prediabetics with a higher hepatic lipid content, without deterioration of whole-body glucose metabolism.

Overall, the studies described in this thesis investigated cardiac metabolism in prediabetes using advanced imaging methodologies, specifically focusing on cardiac mitochondrial function and dynamic glucose uptake. From our studies it appears that in prediabetes the cardiac energy status is decreased. Furthermore, cardiac function may already be hampered before the onset of prediabetes, here the accumulation of pericardial fat may be important which often increases together with BMI. Influencing the PPAR α pathway on systemic level seems to affect both liver and heart metabolism, however, the long-term effects of such changes on metabolic health are still unknown. To investigate cardiac metabolism in more detail in humans, it is necessary to develop new non-invasive imaging methodologies. This will be instrumental in gaining more knowledge about the metabolic changes in obesity and prediabetes and may guide us towards novel targets in the prevention and treatment of diastolic dysfunction in (pre)diabetes.

Samenvatting

De prevalentie van type 2 diabetes mellitus (T2DM) neemt sterk toe en dit leidt in de westerse landen tot ernstige ziekten en vroegtijdig overlijden. De bijhorende gezondheidsrisico's zijn zelfs reeds in prediabetes aanwezig, doordat het verhoogde bloedsuiker (weliswaar nog steeds binnen het niet-diabetische bereik) het metabolisme (stofwisseling) reeds beïnvloedt. In combinatie met een verminderde oxidatieve capaciteit leidt dit tot een lage vetoxidatie (verbranding) in nuchtere toestand. De hierbij grote beschikbaarheid van vrije vetzuren bevordert de ophoping van ectopisch vet in spieren, hart en lever.

Gegevens uit klinisch onderzoek naar het hartmetabolisme bij mensen met prediabetes zijn schaars, de huidige literatuur over de veranderingen in het hartmetabolisme bij prediabetes wordt in **hoofdstuk 2** besproken. Zowel deze literatuur als data uit dierstudies ondersteunen het vermoeden dat metabole veranderingen reeds bij prediabetes optreden en zo bijdragen aan het ontstaan van diastole dysfunctie. Zo gaat de verhoogde vetstapeling in het hart bij prediabetes gepaard met een verhoogde opname en oxidatie van vrije vetzuren. Het effect van de bekende insuline resistent bij prediabetes op het cardiale glucose metabolisme en hartfunctie is vooralsnog onduidelijk, al leidt het in T2DM tot een sterk verminderde opname en oxidatie van glucose met daarbij ook een verminderde mitochondriale functie.

Hoofdstuk 3 onthulde dat zelfs in een gezonde populatie een toename van de vetopslag rondom het hart is geassocieerd met een afname van de diastole hartfunctie. Analyse van een groot cohort bestaande uit 254 gezonde patiënten zonder prediabetes en met een normale hartfunctie liet zien dat dit vet rondom het hart onafhankelijk van leeftijd, BMI en geslacht is geassocieerd met de vier belangrijkste diastole echo parameters. De verhoogde vetopslag rondom het hart leidt hierbij mogelijk tot diastole disfunctie doordat enerzijds de hartspier wordt samengedrukt waardoor het nog maar beperkt kan uitrekken in de diastole, en anderzijds het fibrose in de wand kan werken dat bekend is van cardiale remodelering. Hoewel de precieze causaliteit van deze toegenomen vetopslag in relatie tot fibrose nog moet worden vastgesteld, draagt onze cohort studie bij aan het ontrafelen van de mogelijke mechanismen die kunnen bijdragen aan het ontstaan van diastolisch hartfalen.

Om meer inzicht te krijgen in de mitochondriale functie bij prediabetes is onderzoek met een niet-invasieve *in vivo* methode nodig. Aangezien oxidatieve fosforylering de belangrijkste bijdrage levert aan de ATP synthese, zou de cardiale energie status (bepaald als de verhouding tussen fosfocreatine (PCr) en adenosinetrifosfaat (ATP)) die wordt gemeten met ^{31}P -Magnetic Resonance Spectroscopy (^{31}P -MRS) een weerspiegeling kunnen zijn van de cardiale mitochondriale functie. Om de correlatie tussen de niet-invasieve *in vivo* PCr/ATP ratio en de invasieve *ex vivo* mitochondriale functie te onderzoeken, onderzochten wij in **hoofdstuk 4** achtendertig patiënten die gepland waren voor een open hart operatie. Wij vonden geen correlatie tussen de cardiale energie status (PCr/ATP ratio) in het linker ventrikel (*in vivo*) en de mitochondriële functie gemeten met behulp van hoge-resolutie respirometrie op de weefselmonsters van het rechter harttoortje (*ex vivo*). Onze resultaten tonen dus dat de cardiale energie status (PCr/ATP) geen surrogaat marker is van de mitochondriale functie in het hart. Desalniettemin blijft de cardiale energie status van belang in veel cardiale ziektebeelden vanwege de prognostische waarde ervan bij hartfalen (1). De dissociatie van de twee parameters suggereert dat de mitochondriale functie niet de enige determinant is van de cardiale energie status.

Ondanks dat de cardiale energie status niet correleert met de cardiale mitochondriale functie in **hoofdstuk 4**, is aangetoond dat de cardiale PCr/ATP ratio's wel negatief correleren met de nuchtere plasma vrije vetzuur (FFA) concentraties (2,3). Aangezien bij prediabetes de FFA in de ochtend verhoogd zijn, kan daarom een verlaagde PCr/ATP ratio bij prediabetes in de ochtend worden verwacht, al is dat nog niet beschreven in de literatuur. **Hoofdstuk 5** laat inderdaad zien dat de PCr/ATP ratio in onze vrijwilligers met prediabetes in de ochtend lager is vergeleken met gezonde controles met overgewicht en obesitas. Dit suggereert dat de myocardiale energiestatus al bij prediabetes verlaagd is (zelfs wanneer de glucoseconcentratie nog normaal is) en dat er dus al in prediabetes metabole veranderingen zijn in het hart. Dit is een belangrijke bevinding omdat PCr/ATP ratio een belangrijke marker is voor cardiovasculaire gezondheid gezien zijn voorspellende waarde voor de morbiditeit en mortaliteit van cardiovasculaire ziekten (43).

Hoofdstuk 6 richt zich op het belang van PPAR α werkingsmechanisme binnen het cardiale metabolisme. Resultaten van dierstudies suggereren dat PPAR α agonisten metabool gunstige effecten kunnen hebben mede door de negatieve effecten van overgewicht tegen te gaan, maar gegevens over mensen ontbreken grotendeels. Daarom onderzochten wij de effecten van de

PPAR α agonist ciprofibrat op het hartmetabolisme bij 10 mannelijke vrijwilligers met overgewicht en prediabetes in een gerandomiseerd cross-over onderzoek. Wij vonden dat vijf weken behandeling met de PPAR α agonist ciprofibrat de insuline-gestimuleerde glucose-opname in de lever verminderde, met een vergelijkbare tendens in het hart. Een toename van levervet was niet geassocieerd met een afname van de insulinegevoeligheid van het gehele lichaam, noch met verminderde hartfunctie parameters of een verminderde cardiale energiestatus. Onze resultaten komen overeen met de verwachting dat PPAR α -behandeling leidt tot een stimulering van het vetzuurmetabolisme, waarbij zowel de vetzuuropname als de oxidatie worden beïnvloed. De geïnduceerde metabole veranderingen in het prediabetische individu (bv. toename van levervet) gingen niet gepaard met de typisch gevonden negatieve effecten van toename van het levervet op de insulinegevoeligheid van het hele lichaam. Deze resultaten suggereren een stimulerend effect op het vetmetabolisme door de PPAR α agonist ciprofibrat bij mensen met prediabetes, mogelijk meer uitgesproken bij prediabetici met een hoger gehalte aan levervet, zonder verslechtering van de insuline sensitiviteit van het hele lichaam.

In het algemeen hebben de in dit proefschrift beschreven onderzoeken met behulp van geavanceerde beeldvormende technieken het hartmetabolisme bij prediabetes onderzocht, waarbij de nadruk specifiek lag op de mitochondriale functie van het hart en de dynamische opname van glucose. Uit onze studies blijkt dat bij prediabetes de cardiale energiestatus verlaagd is. Bovendien kan de hartfunctie al vóór het begin van prediabetes belemmerd zijn, waarbij de toename van vet rondom het hart (die vaak samen met de BMI toeneemt) een belangrijke rol kan spelen. Beïnvloeding van het vetmetabolisme via PPAR α op systemisch niveau lijkt zowel het lever- als het hartmetabolisme te beïnvloeden, maar de lange termijn effecten van dergelijke veranderingen op de metabole gezondheid zijn nog onbekend. Om het hartmetabolisme bij de mens gedetailleerder te onderzoeken, is het noodzakelijk nieuwe niet-invasieve beeldvormende technieken te ontwikkelen. Dit zal bijdragen tot het verkrijgen van meer kennis over de metabole veranderingen bij obesitas en prediabetes, en kan ons leiden naar nieuwe aangrijpingspunten voor de preventie en behandeling van diastole disfunctie bij (pre)diabetes.

References

1. Neubauer S, Horn M, Cramer M, Harre K, Newell JB, Peters W, et al. Myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1997;96(7):2190-6.
2. Scheuermann-Freestone M, Madsen PL, Manners D, Blamire AM, Buckingham RE, Styles P, et al. Abnormal cardiac and skeletal muscle energy metabolism in patients with type 2 diabetes. *Circulation*. 2003;107(24):3040-6.
3. Bilet L, van de Weijer T, Hesselink MK, Glatz JF, Lamb HJ, Wildberger J, et al. Exercise-induced modulation of cardiac lipid content in healthy lean young men. *Basic Res Cardiol*. 2011;106(2):307-15.