

Magnetic resonance imaging and spectroscopy

Citation for published version (APA):

van Ewijk, P. A. (2014). *Magnetic resonance imaging and spectroscopy: a noninvasive window into lipotoxicity*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Uitgeverij BOXPress.
<https://doi.org/10.26481/dis.20140701pe>

Document status and date:

Published: 01/01/2014

DOI:

[10.26481/dis.20140701pe](https://doi.org/10.26481/dis.20140701pe)

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

Summary

It is well known that the prevalence of obesity has increased dramatically in the last three decades. Moreover, overweight and obesity are known to be strong risk factors for the development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus (T2DM), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and cardiac disease. Fat is mostly stored in adipose tissue, however small amounts of triglycerides are also stored in other tissues. In the overweight and obese state, adipose tissue mass expands, but also fat deposition in non-adipose tissues (so called ectopic sites) increases. The increased fat deposition in non-adipose tissues causes adverse effects (also called lipotoxicity), which is thought to play an important role in the development of the previously mentioned diseases. In the present thesis, we further investigated the relationship between ectopic fat accumulation and cardiac and hepatic tissue function, using noninvasive magnetic resonance techniques.

For the investigation of cardiac metabolism, it is of great importance to use noninvasive *in vivo* techniques that can be used repeatedly. In **Chapter 2** state-of-the-art Magnetic Resonance methods to assess cardiac metabolism *in vivo* are reviewed, with a focus on phosphorus (^{31}P), proton (^1H), and carbon (^{13}C) hyperpolarized Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS). It is concluded that cardiac MRS is an important tool to investigate cardiac metabolism, but that some methodological challenges (such as a long scan time and low signal-to-noise ratio) have to be tackled before cardiac MRS can be broadly applied in the clinic.

Since experimental animals are often used to investigate the mechanisms underlying the development of metabolic diseases, quick and reliable methods are required for determination of cardiac function.

To investigate cardiac systolic function, typically multi-slice short-axis cine-MRI of the complete left ventricle (LV) is required. However, this method (which is considered the gold standard for assessment of cardiac systolic function) requires long acquisition as well as postprocessing times. Therefore, in **Chapter 3**, we evaluated different geometrical models that require only up to three cine-MRI slices to determine cardiac systolic function. We demonstrated that of these models the modified Simpson rule model provided comparable results with the gold standard for all the calculated parameters; LV volumes, stroke volume, and ejection fraction.

Next to methodological development, the aim of this thesis was to investigate the effect of ectopic fat accumulation on the development of metabolic diseases. To this end, we investigated if exposure to a high fat (HF) diet in mice during gestation and lactation would increase the susceptibility to lipotoxic effects of a HF diet consumed later in life. We first reviewed in **Chapter 4** literature on mechanisms underlying hepatic and cardiac lipotoxicity through programming

during early development. We concluded that there is convincing evidence that prenatal exposure to either dietary shortage or overabundance increases the susceptibility for ectopic lipid accumulation in heart and liver. Next, we performed a longitudinal study in mice using various non-invasive MR techniques. As described in **Chapter 5**, we found that early exposure to a HF diet indeed increased the susceptibility for unfavorable (health) effects, such as increased visceral adipose tissue and cardiac lipid content, and delayed postprandial triglyceride clearance. As postprandial hypertriglyceridemia and visceral fat content are risk factors for cardiovascular disease, the results indicate that early exposure to a HF diet may be an important risk factor for morbidity and mortality later in life.

In contrast to the observed unfavorable (health) effects of early exposure to high-fat feeding, it is well known that *prolonged exercise training* decreases the risk of (cardio-) metabolic diseases by (among others) reducing intrahepatic lipid accumulation. In **Chapter 6**, we investigated, using ^1H -MRS, in overweight middle-aged men whether a single bout of *acute exercise* also leads to decreases in intrahepatic lipid content. In contrast, we found an increase in hepatic lipid content when acute exercise was performed in the fasted state. This increase in hepatic lipid content was not found when acute exercise was performed in the glucose-fed state. When performing exercise in the fasted state, plasma fatty acid levels rise several-fold, to provide the muscle with substrate for oxidation. However when glucose is consumed during exercise, glucose will become the preferred substrate and the rise in plasma FFA levels is blunted. Therefore, we concluded that plasma fatty acid concentrations play an important role in determining intrahepatic lipid content and that a single bout of exercise is not able to lower intrahepatic lipid content.

It is well known that increased hepatic lipid content is strongly associated with the development of T2DM and it has been suggested that impaired hepatic energy metabolism plays an important role in the development of hepatic steatosis. An indicator of hepatic energy metabolism is the cellular ATP concentration. Using ^{31}P MRS, hepatic ATP content can be quantified in absolute concentrations or relative to a reference metabolite. Relative quantification becomes problematic when the concentration of the reference metabolite also changes. In **Chapter 7** we showed that absolute hepatic γ -ATP quantification is feasible using a single phantom-replacement method with correction for small deviations in voxel position by the use of a 3D sensitivity map.

In **Chapter 8** the results of this thesis are discussed and put in broader perspective. We conclude that noninvasive Magnetic Resonance techniques are helpful in determining the relationship between ectopic fat accumulation and

tissue function, in mice and man. In addition, we conclude that the relationship between ectopic fat accumulation and organ function is complicated and depends amongst others on the organ of interest and the time point at which the measurement is performed.

Samenvatting

Samenvatting

Het is algemeen bekend dat de prevalentie van obesitas de laatste 30 jaar dramatisch is toegenomen. Bovendien is bekend dat overgewicht en obesitas sterke risicofactoren vormen voor het ontwikkelen van insuline resistentie en type 2 diabetes mellitus (T2DM), niet-alcoholische leververvetting (NAFLD) en hartziekten. Onder normale omstandigheden wordt het meeste vet opgeslagen in vetweefsel en slechts kleine hoeveelheden vet worden opgeslagen in andere weefsels. In het geval van overgewicht en obesitas neemt het vetweefsel allereerst in omvang toe, maar daarna zal het vet zich ook ophopen in niet-vetweefsels (dit wordt ectopische vetstapeling genoemd). De toegenomen vetstapeling in niet-vetweefsel veroorzaakt schadelijke effecten (ook wel lipotoxiciteit genoemd), welke vermoedelijk een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van de eerder genoemde ziekten. In dit proefschrift hebben we verder onderzoek gedaan naar de relatie tussen ectopische vetstapeling en hart- en leverfunctie, met behulp van niet-invasieve Magnetische Resonantie technieken.

Om het hartmetabolisme te onderzoeken is het van groot belang dat er gebruik gemaakt kan worden van niet-invasieve technieken om herhaaldelijke *in vivo* metingen mogelijk te maken. In **Hoofdstuk 2** wordt een overzicht gegeven van de literatuur over de nieuwste en meest geavanceerde Magnetische Resonantie technieken die gebruikt kunnen worden om hartmetabolisme *in vivo* te meten. Hierbij is voornamelijk gekeken naar fosfor (^{31}P), waterstof (^1H), en koolstof (^{13}C) gehyperpolariseerde Magnetische Resonantie Spectroscopie (MRS). Uit de literatuurstudie blijkt dat MRS van het hart een belangrijk hulpmiddel is om hartmetabolisme te onderzoeken, maar ook dat er verschillende methodologische verbeteringen nodig zijn (zoals een vermindering van de totale scantijd en een verbeterde signaal-ruis verhouding) voordat deze techniek op brede schaal toegepast kan worden in de kliniek.

Aangezien proefdieren vaak gebruikt worden om de onderliggende mechanismen van het ontstaan van metabole ziekten te onderzoeken, zijn snelle en betrouwbare technieken vereist voor het bepalen van de hartfunctie.

Om de systolische functie van het hart te onderzoeken, wordt gebruik gemaakt van cine-MRI van het hele linker ventrikel (LV). Deze methode wordt gezien als de 'gouden standaard' om systolische hartfunctie te onderzoeken. Het nadeel van deze methode is dat het veel tijd kost om de cine-MRI van de gehele LV te verkrijgen en te verwerken. Daarom hebben we in **Hoofdstuk 3** verschillende geometrische modellen onderzocht waarbij maximaal 3 doorsneden van het LV werden verkregen om de systolische hartfunctie te bepalen. We hebben aangetoond dat alleen het zogenaamde 'modified Simpson rule' model vergelijkbare resultaten gaf als de 'gouden standaard'.

Naast het ontwikkelen van methoden, werd in dit proefschrift ook onderzoek gedaan naar het effect van ectopische vetstapeling op het ontstaan van metabole ziekten. In één van de studies hebben we in muizen onderzocht of blootstelling aan hoogvet (HF) voeding gedurende de zwangerschap en zoogperiode, leidt tot het ontwikkelen van lipotoxiciteit wanneer deze muizen worden blootgesteld aan HF voeding na de zoogperiode. In hoofdstuk 4 hebben we de literatuur besproken over de onderliggende mechanismen van lipotoxiciteit in hart en lever onder condities van vroege blootstelling aan overmaat of tekort aan voeding. We concluderen dat er overtuigend bewijs is dat prenatale blootstelling aan een tekort of juist een overvloed aan voeding de gevoeligheid voor ectopische vetstapeling in hart en lever vergroot. Vervolgens hebben we een longitudinale muisstudie uitgevoerd waarbij gebruik gemaakt is van verschillende niet-invasieve MR technieken. Zoals beschreven in **Hoofdstuk 5**, zagen we dat vroege blootstelling aan HF voeding inderdaad leidt tot ongewenste (gezondheids-) effecten, zoals een toegenomen viscerale vetmassa, toegenomen vetstapeling in het hart en een vertraagde klaring van triglyceride uit het bloedplasma na de maaltijd. Omdat hypertriglyceridemie na de maaltijd en een toegenomen viscerale vetmassa risicofactoren zijn voor het ontwikkelen van cardiovasculaire ziekten, duiden de resultaten van deze studie erop dat vroege blootstelling aan HF voeding een belangrijke risicofactor kan zijn voor het ontstaan van ziekten en mortaliteit later in het leven.

In tegenstelling tot de ongewenste (gezondheids-) effecten van vroege blootstelling aan hoogvet voeding zoals gevonden in Hoofdstuk 5, is het bekend dat regelmatige lichamelijk inspanning het risico op (cardio-) metabole ziekten vermindert door (onder andere) het verminderen van vetstapeling in de lever. In **Hoofdstuk 6** hebben we met behulp van ^1H -MRS bij mannen van middelbare leeftijd, met overgewicht onderzocht of twee uur fietsen leidt tot een verlaagd vetgehalte van de lever. We vonden echter een toegenomen vetgehalte in de lever wanneer er twee uur gefietst werd in gevaste toestand, maar deze toename in lever vetgehalte werd niet gevonden wanneer er twee uur werd gefietst terwijl de proefpersonen een glucosedrank mochten consumeren. Wanneer in gevaste toestand inspanning verricht wordt, stijgt de concentratie van de vrije vetzuren in het plasma met als doel de spieren van brandstoffen te voorzien. Wanneer echter tijdens inspanning glucose wordt geconsumeerd, zal glucose de spieren van brandstof voorzien en blijft de plasmaconcentratie van vrije vetzuren laag. Op grond van deze bevindingen hebben we geconcludeerd dat de vrije vetzuurconcentratie in het plasma een belangrijke rol speelt bij de vervetting van de lever en dat één enkele inspanning van twee uur fietsen niet in staat is om het lever vetgehalte te verminderen.

Het is bekend dat toegenomen lever vetgehalte sterk geassocieerd is met de ontwikkeling van type 2 diabetes en het is gesuggereerd dat een verslechterd energiemetabolisme in de lever een belangrijke rol speelt bij het ontwikkelen van leververvetting. Een indicator voor het energiemetabolisme in de lever is de cellulaire ATP concentratie. Met behulp van ^{31}P MRS kan ATP in de lever in absolute concentraties óf relatief ten opzichte van een referentiemetaboliet gekwantificeerd worden. Relatieve kwantificatie wordt problematisch als de concentratie van het referentiemetaboliet ook verandert. In **Hoofdstuk 7** hebben we aangetoond dat met een enkele referentiemeting in een zogenaamd 'phantom replacement' experiment absolute ATP kwantificatie in de lever mogelijk is en dat daarbij ook gecorrigeerd kan worden voor kleine afwijkingen in meetpositie door gebruik te maken van een 3D sensitiviteitsmap.

In **Hoofdstuk 8** worden de resultaten van dit proefschrift bediscussieerd en in breder perspectief geplaatst. We concluderen dat niet-invasieve Magnetische Resonantie technieken waardevol zijn om de relatie tussen ectopische vetstapeling en weefselfunctie te bepalen, zowel in muizen als mensen. Verder concluderen we dat de relatie tussen ectopische vetstapeling en orgaanfunctie gecompliceerd is en onder andere afhankelijk is van het orgaan waarnaar gekeken wordt en het tijdstip waarop de meting wordt uitgevoerd.

