

Exercise and training in NAFLD and insulin resistance

Citation for published version (APA):

Brouwers, B. (2016). *Exercise and training in NAFLD and insulin resistance: psychological approach in humans*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Uitgeverij BOXPress || Proefschriftmaken.nl. <https://doi.org/10.26481/dis.20160624bb>

Document status and date:

Published: 01/01/2016

DOI:

[10.26481/dis.20160624bb](https://doi.org/10.26481/dis.20160624bb)

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 obesity is reaching epidemic proportions worldwide. Environmental factors like consumption of high-caloric diets and low levels of physical activity are likely to underlie this increasing prevalence. Obesity is one of the most important risk factors contributing to mortality and the overall burden of disease. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) may be the most devastating disease condition associated with obesity. T2DM is characterized by a gradual decline in insulin sensitivity, which impairs the effect of insulin and eventually elevates blood glucose values. The International Diabetes Federation (IDF) reported that 366 million people worldwide were suffering from diabetes in 2011. Ninety percent of those people suffered from T2DM, the most common form of diabetes. These numbers are likely to increase. The World Health Organization (WHO) predicts a 2-fold increase in the prevalence of diabetes by 2030.

The development of insulin resistance often coincides with fat accumulation in peripheral tissues. In the liver, this is referred to as non-alcoholic fatty liver (NAFL). NAFL develops when intrahepatic lipid (IHL) content exceeds 5 % of the total liver weight in the absence of high alcohol consumption. Increased IHL content is associated with reduced hepatic, skeletal muscle and adipose tissue insulin sensitivity. Moreover, the risk to develop T2DM is higher in people with NAFL than in people without NAFL. In **chapter 3**, we compared the severity of metabolic disturbances in NAFL to those observed in T2DM. We found that in NAFL subjects hepatic, skeletal muscle and adipose tissue insulin sensitivity was similarly impaired as in T2DM patients. These observations pointed out that early diagnosis and proper treatment of insulin resistance in NAFL might be necessary to prevent development of T2DM.

Lifestyle interventions are considered a cornerstone for treatment of NAFL, and higher levels of physical activity are associated with lower levels of IHL content. Only a limited amount of interventional studies have investigated the effect of exercise training on IHL content, and most suggests that exercise training is mainly effective in lowering IHL content in people with high IHL content. While effects of exercise training might be long-term mediated, long-term effects of exercise

training might also be explained by the accumulated effect of single exercise bouts. Therefore, in **chapter 4**, we were interested whether a single bout of exercise was also able to lower IHL content. However, no decrease in IHL content could be observed immediately or 4 hours post-exercise in men with overweight or NAFL. Instead, IHL increased 4 hours post-exercise, most likely due to the exercise-induced elevation in plasma FFA levels.

We further explored the long-term effects of exercise training on hepatic lipid metabolism and insulin sensitivity in **chapter 5**. In this study people with and without NAFL and T2DM patients trained for 12 weeks, by combining aerobic and resistance exercise. Twelve weeks of supervised exercise training - without concomitant weight loss - lowered IHL content in subjects with NAFL. However, IHL content did not change in non-NAFL control subjects and T2DM patients. Remarkably, the exercise training induced decrease in IHL content in NAFL subjects was paralleled by improved skeletal muscle insulin sensitivity, but did not result in improved hepatic insulin sensitivity.

In **chapter 6**, we determined exercise training effects on adipose tissue gene expression of markers related to adipose tissue function in metabolically compromised and metabolically healthy obese subjects. While exercise training improved insulin sensitivity and maximal aerobic capacity, adipose tissue metabolism was not changed upon exercise training. Thus, exercise training mediated improvements in peripheral insulin sensitivity did not require adaptive responses in markers of subcutaneous white adipose tissue function in both, metabolically compromised and metabolically healthy obese subjects.

To detect the increase in cardiovascular risk that comes with obesity, the metabolic syndrome (MetS) has been defined as a constellation of cardiovascular risk factors. Like in T2DM and NAFL, management of the MetS includes recommendation of regular physical exercise. Thus, exercise training might also be an effective tool to improve the cardio-metabolic profile of overweight and obese subjects with MetS. In **chapter 7** we found that 12 weeks of combined - aerobic and resistance - exercise training (CT) improved the metabolic profile of overweight and obese men with MetS. CT formally reduced the number of people with MetS as hypertension, one of the components contributing to MetS, did no longer exceed the cut-off level.

Although the positive effect on the cardio-metabolic profile, CT did not improve cardiac function and arterial stiffness.

Despite the favorable effects of exercise training, not all individuals benefit from exercise training with respect to metabolic parameters. In a large group of overweight/obese control subjects and T2DM patients we explored possible differences in baseline parameters and evaluated the impact of exercise training on these parameters in responders (subjects who did increase insulin sensitivity upon exercise training) and non-responders (subjects who did not increase insulin sensitivity upon exercise training) (**chapter 8**). We were not able to identify any differences in baseline characteristics. Moreover, classical parameters of physical fitness and muscle strength increased similarly upon exercise training in responders and non-responders. Strikingly, fasting plasma glucose and triglyceride levels decreased in responders after exercise training, whereas both increased in non-responders. Thus, a positive response on whole body insulin sensitivity upon exercise training seemed to be necessary to improve fasting plasma glucose and triglyceride levels.

In conclusion, the results obtained in this PhD thesis show that people with NAFL are characterized by severe insulin resistance, comparable to that seen in patients with T2DM. While acute exercise does not lower IHL content, IHL content in people with NAFL decreases after exercise training, concomitant with an improvement in skeletal muscle insulin sensitivity. Exercise training does not improve markers of subcutaneous white adipose tissue function in metabolically compromised and metabolically healthy obese subjects, but is an effective treatment to decrease the cardio-metabolic risk in people with the metabolic syndrome. The divergent response in insulin sensitivity upon exercise training is paralleled by a different response in fasting plasma glucose and triglyceride concentrations. Further research is warranted to unravel the interrelationship between IHL content and insulin sensitivity, and to understand what causes the difference in response to exercise training in metabolically comparable people.

SAMENVATTING

De wereldwijde prevalentie van obesitas bereikt epidemische proporties. Omgevingsfactoren - zoals de consumptie van calorierijke voeding en lage fysieke activiteit - liggen waarschijnlijk aan de oorzaak van deze toenemende prevalentie. Obesitas is een van de belangrijkste risicofactoren die bijdraagt tot het algemene sterftecijfer en de totale ziektelast. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is één van de ergste ziektes gekoppeld aan obesitas. T2DM wordt gekenmerkt door een geleidelijke daling in insulinegevoeligheid, waardoor het effect van insuline op het lichaam vermindert en uiteindelijk de bloedsuikerwaarden verhogen. Volgens de internationale Diabetes Federatie (IDF) leden er in 2011 wereldwijd 366 miljoen mensen aan diabetes. Negentig procent van deze 366 miljoen mensen leed aan T2DM, de meest voorkomende vorm van diabetes. Dit aantal mensen dreigt verder te verhogen. De Wereld GezondheidsOrganisatie (WHO) voorspelt een verdubbeling in de prevalentie van diabetes tegen 2030.

De ontwikkeling van insulineresistentie valt vaak samen met vet accumulatie in perifere weefsels. In de lever wordt hiervoor de term niet-alcoholische vette lever (NAFL) gebruikt. NAFL ontwikkelt wanneer de intra-hepatische vet hoeveelheid (IHL) groter is dan 5 % van het totale gewicht van de lever, in de afwezigheid van een verhoogde alcoholconsumptie. Een verhoogde IHL wordt geassocieerd met verminderde hepatische, skeletspier en vetweefsel insulinegevoeligheid. Bovendien is het risico voor het ontwikkelen van T2DM hoger in mensen met NAFL dan in mensen zonder NAFL. In **hoofdstuk 3** vergeleken we de ernst van metabole storingen in NAFL met deze waargenomen in T2DM. We vonden dat hepatische, skeletspier en vetweefsel insulinegevoeligheid even erg verminderd was in NAFL proefpersonen dan in T2DM patiënten. Deze observaties wezen er op dat vroegtijdige diagnose en juiste behandeling van insulineresistentie in NAFL wellicht nodig is om de ontwikkeling van T2DM te voorkomen.

Verandering in levensstijl wordt beschouwd als een hoeksteen in de behandeling van NAFL, en een hogere fysieke activiteit worden geassocieerd met lagere niveaus van IHL. Slechts een beperkt aantal interventie studies hebben onderzocht wat het effect is van fysieke training op IHL, en de meeste suggereren dat fysieke training

vooral effectief is in het verlagen van IHL in mensen met een hoge vet hoeveelheid. Ondanks dat de effecten van fysieke training lange termijn gemedieerd kunnen zijn, kunnen de effecten van fysieke training misschien ook worden verklaard door het accumulerende effect van de aparte bewegingssessies. Daarom waren we in **hoofdstuk 4** geïnteresseerd of een enkele bewegingssessie ook in staat was om de IHL te verlagen. We konden geen afname van de IHL waarnemen onmiddellijk of 4 uur na de bewegingssessie in mannen met overgewicht of NAFL. Daarentegen vonden we dat de IHL steeg 4 uur na de bewegingssessie. Deze observatie was hoogstwaarschijnlijk te wijten aan de verhoging van plasma vrije vetzuren veroorzaakt door de bewegingssessie.

Verder onderzochten we de lange termijn effecten van fysieke training op levervet metabolisme en insulinegevoeligheid in **hoofdstuk 5**. In deze studie werden mensen met en zonder NAFL en T2DM patiënten voor 12 weken getraind, door aerobe training en krachttraining te combineren. Twaalf weken fysieke training onder begeleiding - zonder gewichtsverlies - verlaagde de IHL in proefpersonen met NAFL. IHL veranderde echter niet in niet-NAFL controle proefpersonen en T2DM patiënten. Opmerkelijk, de afname in IHL door fysieke training in NAFL proefpersonen liep samen met een verbeterde insulinegevoeligheid in de skeletspieren, maar niet met een verbeterde hepatische insulinegevoeligheid.

In **hoofdstuk 6** bepaalden we de effecten van fysieke training op genexpressie van markers gerelateerd aan vetweefsel functie in metabool gecompromitteerde en metabool gezonde proefpersonen met overgewicht en zwaarlijvigheid. Terwijl fysieke training de insulinegevoeligheid en maximale aerobe capaciteit verbeterde, was er geen effect op het vetweefsel metabolisme. Dus, de fysieke training gemedieerde verbeteringen in perifere insulinegevoeligheid waren niet afhankelijk van veranderingen in markers van vetweefsel functie, zowel bij metabool gecompromitteerde als bij metabool gezonde proefpersonen met overgewicht en zwaarlijvigheid.

Het metabool syndroom (MetS) is gedefinieerd als een verzameling van cardiovasculaire risicofactoren. Het MetS wordt gebruikt om de verhoging in cardiovasculair risico - gerelateerd met obesitas - te kunnen bepalen. Vergelijkbaar met T2DM en NAFL wordt regelmatige lichaamsbeweging ook aangeraden als

behandeling van het MetS. Fysieke training zou dus ook doeltreffend kunnen zijn in het verbeteren van het cardio-metabole profiel van proefpersonen met MetS die overgewicht hebben of zwaarlijvig zijn. In **hoofdstuk 7** vonden we dat 12 weken gecombineerde - aerobe en kracht - fysieke training (CT) het metabool profiel van mannen met het MetS, die overgewicht hebben of zwaarlijvig zijn, verbeterde. CT verminderde het aantal mensen die leden aan MetS duidelijk aangezien hypertensie - een van de onderdelen welke bijdraagt tot het MetS - niet langer de cutoff waarde overschreed. Ondanks het positieve effect op het cardio-metabole profiel, had CT geen positief effect op hartfunctie en arteriële vaatstijfheid.

Ondanks de gunstige effecten van fysieke training profiteren niet alle individuen van fysieke training met betrekking tot metabole parameters. In een grote groep van gezonde proefpersonen en T2DM patiënten met overgewicht en zwaarlijvigheid hebben we de mogelijke verschillen in karakteristieken onderzocht en hebben we de gevolgen van fysieke training op deze karakteristieken geëvalueerd in Responders (proefpersonen die hun insulinegevoeligheid na fysieke training verhogen) en non-Responders (proefpersonen die hun insulinegevoeligheid na fysieke training niet verhogen) (**hoofdstuk 8**). We konden geen verschillen observeren in de karakteristieken vóór de fysieke training interventie. Bovendien was de verbetering in klassieke parameters van fysieke fitness en spiersterkte na fysieke training in Responders en non-Responders vergelijkbaar. Opvallend was echter dat nuchtere glucose en triglyceride niveaus na fysieke training daalden in Responders. Daartegenover zagen we een stijging in beide parameters na fysieke training bij de non-Responders. Dus, een verbetering in insulinegevoeligheid na fysieke training leek nodig te zijn om de nuchtere glucose en triglyceride niveaus te verbeteren.

In conclusie tonen de resultaten in dit proefschrift aan dat mensen met NAFL worden gekenmerkt door ernstige insulineresistentie, vergelijkbaar met de insulineresistentie geobserveerd in patiënten met T2DM. Terwijl een enkele bewegingssessie IHL niet verlaagt, vermindert IHL bij mensen met NAFL na fysieke training. Daarbij treedt ook een verbetering van de skeletspier insulinegevoeligheid op. Fysieke training heeft geen effect op markers van vetweefsel functie bij metabool gecompromitteerde en metabool gezonde proefpersonen met overgewicht en zwaarlijvigheid. Het is wel een effectieve behandeling voor het

verminderen van het cardio-metabole risico bij mensen met het metabool syndroom. De uiteenlopende reactie op insulinegevoeligheid na fysieke training loopt gelijk met een verschillende reactie op nuchtere glucose en triglyceride concentraties. Verder onderzoek is nodig om het onderlinge verband tussen IHL en insulinegevoeligheid te ontrafelen, en om de oorzaken van het verschil in reactie op fysieke training bij metabool vergelijkbare mensen beter te begrijpen.