

Cerebrovascular and peripheral vascular function in adults

Citation for published version (APA):

Kleinloog, J. P. D. (2021). *Cerebrovascular and peripheral vascular function in adults: effects of exercise training, soy nuts and inorganic nitrate*. Gildeprint Drukkerijen. <https://doi.org/10.26481/dis.20211207jk>

Document status and date:

Published: 01/01/2021

DOI:

[10.26481/dis.20211207jk](https://doi.org/10.26481/dis.20211207jk)

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

A healthy lifestyle, consisting of sufficient physical activity and a healthy diet, is a cornerstone to prevent or attenuate the development of cognitive impairment and cardiovascular disease (CVD), which are important causes of morbidity and mortality worldwide. Lifestyle-induced improvements in cerebrovascular function may account for the beneficial effects on cognitive performance. Furthermore, improvements in peripheral vascular function have also been shown following a healthy lifestyle and these changes are related to a reduced CVD risk. Beneficial effects on vascular function may be mediated by improvements in glucose metabolism. Also, brain insulin action is thought to play an important role in the progression of these age-related conditions. However, most research only focused on cross-sectional relationships between physical fitness, cerebrovascular function and cognitive performance, and trials investigating longer-term effects of exercise training are limited. In addition, these trials collected region specific brain data or only focused on a specific part or aspect of the peripheral vasculature, thereby possibly missing important intervention effects. Except for physical fitness, plant-based diets also have beneficial effects on age-related conditions. However, less is known about the vascular health effects of specific foods that can be part of these healthy diets, such as soy. Finally, inorganic nitrate is known to have beneficial effects on peripheral vascular function. However, whether these effects also translate to the human brain is not fully understood, while effects on brain insulin action are unknown. This thesis therefore primarily focused on the effects of aerobic exercise training and longer-term soy nut consumption on cerebrovascular function, cognitive performance and glucose metabolism. Effects of aerobic exercise training on different regions of the peripheral vascular tree were investigated. Moreover, acute inorganic nitrate effects on regional insulin action in the brain were determined.

In **chapter 2**, it is discussed that cerebral blood flow (CBF) is a sensitive marker for cerebrovascular function and related to cognitive performance. Additionally, different methods to measure CBF are discussed, including the non-invasive gold standard method Magnetic Resonance Imaging (MRI) Arterial Spin Labeling (ASL), as used in the intervention studies described within this thesis. The current literature on the effects of exercise training interventions on CBF using MRI, ultrasound or near infrared spectroscopy (NIRS) is reviewed in **chapter 3**. It was shown that exercise training in MRI studies consistently increased CBF in the anterior cingulate cortex, but not in global CBF or within medial temporal lobe regions. Effects on resting CBF measured using transcranial doppler ultrasound and NIRS were variable, while middle cerebral artery blood flow velocity increased following exercise or hypercapnic stimuli. Interestingly, concomitant changes in physical fitness and regional CBF were observed, while a relation between training-induced effects on CBF and cognitive performance was evident.

The results of a randomized, controlled, cross-over trial investigating the effects of fully-supervised, progressive aerobic exercise training have been described in the next two chapters. In **chapter 4** the outcomes on CBF, cognitive performance and glucose metabolism are discussed, while **chapter 5** describes the effects on the peripheral vasculature and the more conventional cardiometabolic risk markers. Also, effects on relevant determinants of the peripheral vasculature during daily life were examined. Seventeen sedentary men, aged 67 ± 2 years and with a BMI of 30.3 ± 2.8 kg/m², were randomly allocated to start either with an eight-week aerobic exercise training or a no-

exercise control period for eight weeks, separated by a 12-week wash-out period. It was found that the peak oxygen consumption, as a measure for aerobic fitness, increased by 262 ± 236 mL ($P < 0.001$) following training as compared with no-exercise control. Further, CBF was increased by 27% bilaterally in the frontal lobe, specifically the subcallosal and anterior cingulate gyrus (cluster volume: 1008 mm³; $P < 0.05$), while CBF was reduced by 19% in the right medial temporal lobe and in particular the temporal fusiform gyrus (cluster volume: 408 mm³; $P < 0.05$). Mean post-load glucose concentrations determined using an OGTT decreased by 0.33 ± 0.63 mmol/L ($P = 0.049$). Furthermore, executive function improved as the latency of response was reduced by 5% ($P = 0.034$), but no changes were observed in memory or psychomotor speed. From this study, we concluded in **chapter 4** that regional CBF improved after aerobic exercise training in sedentary older men. Observed changes in CBF may underlie the exercise-induced beneficial effects on executive function, which could be partly mediated by improvements in glucose metabolism. As described in **chapter 5**, peripheral vascular function also improved following exercise training. In fact, vascular endothelial function improved, as carotid artery reactivity response to a cold pressor test increased by 2.23 ± 3.13 percent point (pp; $P = 0.012$) and brachial artery FMD increased by 2.99 ± 4.73 pp ($P = 0.019$). Local carotid artery stiffness increased, including stiffness index B_0 ($\Delta 1.1 \pm 1.4$; $P = 0.010$), while regional aortic stiffness did not change. Retinal arteriolar width improved by 3 ± 7 μ m ($P = 0.041$), and office blood pressure decreased, but no changes were found in ambulatory blood pressure levels and metabolic risk markers, including continuous glucose concentrations. It was concluded that an improved peripheral vascular function can be an important mechanism by which aerobic exercise training reduces CVD risk in sedentary older men.

The effects of a longer-term study on the effects of soy nut consumption as part of a healthy diet on CBF, cognitive performance and glucose metabolism have been described in **chapter 6**. A single-blinded, randomized, controlled, cross-over trial was performed with a sixteen-week intervention and control period, separated by a wash-out period of eight weeks. In this study, a total of twenty-three men and women, aged 64 ± 3 years and with a BMI of 25.9 ± 2.7 kg/m², were allocated to start either with the soy nut intervention (67 g of soy nuts daily providing 25.5 g soy protein) or control period (no nuts). It was reported that serum isoflavone concentrations, which were assessed as a measure of compliance to the treatment, increased after the soy nut intervention (daidzein $\Delta 133 \pm 113$ ng/mL, $P < 0.001$; genistein $\Delta 456 \pm 256$ ng/mL, $P < 0.001$). Interestingly, regional increases in CBF were observed in four brain regions that are involved in object recognition, visual information processing and target reorientation. These brain clusters were located in the (1) left occipital and temporal lobe ($\Delta 36\%$, volume 11296 mm³, $P < 0.001$), (2) bilateral occipital lobe ($\Delta 32\%$, volume 2632 mm³, $P = 0.002$), (3) right occipital and parietal lobe ($\Delta 47\%$, volume 2280 mm³, $P = 0.005$). The fourth cluster was located in the left frontal lobe ($\Delta 43\%$, volume 2120 mm³, $P = 0.009$), and is part of the ventral network, which is involved in task-relevant stimuli. Movement time during the psychomotor speed test was beneficially reduced by 7% ($P = 0.005$), while no changes were observed in executive function or memory. From these results, we concluded in **chapter 6** that longer-term soy nut intervention may improve cerebrovascular function in older adults, which may underlie observed beneficial effects on cognitive performance in the psychomotor speed domain.

Finally, acute effects of inorganic nitrate on the action of insulin in the brain were investigated in a double-blind, randomized, controlled, cross-over trial involving eighteen healthy men with a median age of 50 (range 23 – 60 years) and mean waist-circumference of 118.5 ± 10.1 cm. The study consisted of two test days that were separated by at least one week. Participants received in random order a drink containing 10 mmol (625 mg) inorganic nitrate or an isomolar placebo drink with potassium chloride. Brain insulin action was assessed 120 min after the drinks by quantifying acute effects of insulin as nasal spray (160 U) on regional CBF. Brain insulin responsiveness increased in five brain clusters following the acute intake of inorganic nitrate. The two largest brain clusters were located in the right temporal lobe ($\Delta 7.0 \pm 3.8$ mL/100g/min, volume 5296 mm³, $P < 0.001$; and $\Delta 6.5 \pm 4.3$ mL/100g/min, volume 3592 mm³, $P < 0.001$), while two other cortical clusters were part of the right frontal ($\Delta 9.0 \pm 6.0$ mL/100g/min, volume 1096 mm³, $P = 0.007$) and the left parietal lobe ($\Delta 6.1 \pm 4.3$ mL/100g/min, volume 1024 mm³, $P = 0.012$). One subcortical cluster was located in the striatum ($\Delta 5.9 \pm 3.2$ mL/100g/min, volume 1792 mm³, $P < 0.001$). No significant differences were observed before administration of the spray between inorganic nitrate and placebo. Finally, glucose and insulin concentrations were measured at regular intervals throughout the test day, but no effects of inorganic nitrate were observed. We concluded that acute inorganic nitrate intake increases regional insulin action in brain regions that are involved in the regulation of various metabolic and cognitive processes, as well as in processes underlying food intake.

In conclusion, this dissertation provides further evidence that lifestyle factors, specifically aerobic exercise training and soy nuts, improve cerebrovascular function in adults. The observed changes in CBF following exercise training and longer-term consumption of soy nuts may underlie the beneficial effects on cognitive performance. In the studies described, the non-invasive perfusion method pseudo-continuous ASL MRI was used, which a good method to quantify acute and longer-term changes in regional CBF following lifestyle interventions. Exercise training also improved several markers in the peripheral vasculature, which may be related to a reduced CVD risk. Furthermore, exercise training improved post-load glucose uptake, whereas soy nuts did affect glucose metabolism. Finally, we showed for the first time that brain insulin action was increased by the acute intake of inorganic nitrate.

Samenvatting

Een gezonde leefstijl, waar voldoende bewegen en een gezond voedingspatroon deel van uitmaken, is de basis voor het voorkomen of vertragen van leeftijdsgerelateerde aandoeningen, zoals cognitieve stoornissen en hart- en vaatziekten. Met cognitieve stoornissen wordt bedoeld dat de hersenen minder goed in staat zijn om informatie te verwerken. Deze cognitieve stoornissen kunnen een voorloper zijn van het ontwikkelen van de ziekte van Alzheimer en andere vormen van dementie, hetgeen wereldwijd een erg belangrijke oorzaak van ziekte en sterfte is. Gunstige effecten van een gezonde leefstijl op de vaatfunctie in de hersenen zouden de positieve effecten op cognitieve prestaties kunnen verklaren. Bovendien kan de verlaging voor het risico op hart- en vaatziekten mogelijk verklaard worden door een verbetering van andere aspecten van de vaatfunctie in het lichaam. Verder wordt verondersteld dat gunstige effecten op de suikerhuishouding een rol spelen bij de verklaring van de positieve effecten van bewegen en een gezonde voeding op cognitieve stoornissen en hart- en vaatziekten. Onderzoek heeft inmiddels aangetoond dat fysieke fitheid, de vaatfunctie in de hersenen en cognitieve prestaties met elkaar geassocieerd zijn. Onderzoek naar de langetermijneffecten van bewegen is beperkt, terwijl vaak slechts in een beperkt deel van de hersenen de bloedtoevoer was gemeten. Ook waren de gebruikte onderzoeksmethoden vaak niet optimaal. Verder was het effect van bewegen op de vaatfunctie slechts in een beperkt deel van het lichaam onderzocht, waardoor een goed en volledig overzicht van mogelijke effecten ontbreekt. Ook is niet veel bekend over de effecten van plantaardige voedingsmiddelen. Wel is bekend dat nitraat, een stofje dat in rode bieten en bladgroente voorkomt, gunstige effecten heeft op de vaatfunctie in het lichaam en mogelijk ook op de suikerhuishouding. De invloed van nitraat op de gevoeligheid van de hersenen voor het hormoon insuline, hetgeen niet enkel een rol speelt bij de regulatie van de suikerspiegel maar ook van de voedselinname en cognitieve functies, is echter onbekend.

Het belangrijkste doel van dit proefschrift was om langetermijneffecten van duurtraining en een plantaardig voedingsproduct op de vaatfunctie in de hersenen te onderzoeken. Bovendien zijn effecten op cognitieve prestaties en suikerhuishouding onderzocht, evenals de effecten van duurtraining op andere aspecten van de vaatfunctie in het lichaam. Het acute effect van nitraat op de insulinegevoeligheid en vaatfunctie van de hersenen is tenslotte onderzocht in een laatste studie.

In **hoofdstuk 2** wordt de bloedtoevoer naar de hersenen besproken als een gevoelige marker voor de vaatfunctie in de hersenen. Veroudering gaat samen met een verlaging van de bloedtoevoer naar de hersenen. Daarnaast zijn afwijkende patronen in de bloedtoevoer in specifieke hersendelen gerelateerd aan cognitieve stoornissen en diabetes type 2. Bovendien worden verschillende methoden besproken om deze bloedtoevoer te meten. Onze focus lag op de non-invasieve gouden standaardmethode, genaamd “arterial spin labeling (ASL)”, gemeten met magnetische resonantie beeldvorming (MRI). In dit hoofdstuk is een casus besproken van een persoon met een verlaagde bloedtoevoer naar de hersenen. Dit heeft mogelijk geleid tot ongunstige structurele veranderingen in de hersenen, hetgeen het risico op cognitieve achteruitgang vergroot.

Vervolgens is in **hoofdstuk 3** de huidige literatuur over de effecten van fysieke training op de bloedtoevoer naar de hersenen besproken. De bloedtoevoer kan met drie verschillende

methoden worden gemeten: MRI, transcраниële doppler-echografie en nabij-infraroodspectroscopie (NIRS). De conclusie van dit overzicht was dat training een effect heeft op de bloedtoevoer naar bepaalde gebieden van de hersenen. Deze zogenaamde regionale effecten kunnen alleen met MRI worden gemeten. Effecten op de bloedtoevoer naar de hersenen in rust gemeten met transcраниële doppler-echografie en NIRS waren echter variabel. De bloedtoevoer in een belangrijke slagader van de hersenen was echter verhoogd na een stimulus. Dit is een indicatie dat na training de regulatie van de bloedtoevoer was verbeterd, waardoor de aanvoer van zuurstof en voedingsstoffen kan toenemen. De fysieke fitheid en regionale bloedtoevoer naar de hersenen nam in bijna alle studies toe. Bovendien was er een duidelijke relatie tussen de effecten van fysieke training op de bloedtoevoer naar de hersenen en de cognitieve prestaties.

In de volgende twee hoofdstukken worden de resultaten van een gerandomiseerde cross-over studie beschreven, die de effecten van een volledig begeleide progressieve duurtraining heeft onderzocht. In **hoofdstuk 4** zijn de uitkomsten op de bloedtoevoer naar de hersenen, cognitieve prestaties en suikerhuishouding besproken. In **hoofdstuk 5** zijn de uitkomsten op andere aspecten van de vaatfunctie in het lichaam besproken, zoals endotheelfunctie, lokale en regionale vaatstijfheid, en structuur van de kleine bloedvaten in het oog. Voor deze studie startten zeventien lichamelijk inactieve mannen met een leeftijd van 67 ± 2 jaar en een BMI van $30,3 \pm 2,8$ kg/m² in willekeurige volgorde met duurtraining of een controleperiode (zonder training) gedurende acht weken. Deze twee perioden werden gescheiden door een periode van twaalf weken. De maximale zuurstofopname tijdens een inspanningstest was na de trainingsperiode verhoogd in vergelijking met de controleperiode. De maximale zuurstofopname is een maat voor de fysieke fitheid. De bloedtoevoer naar de hersenen verbeterde in regio's die ook een rol spelen tijdens het uitvoeren van executieve functies die ook verbeterden. Er werden echter geen veranderingen in geheugenprestaties en de psychomotorische snelheid gevonden. Daarnaast werden suikers sneller uit de bloedbaan opgenomen. Uit deze studie blijkt dan ook dat de regionale bloedtoevoer naar de hersenen verbetert na duurtraining in inactieve oudere mannen. Deze veranderingen in de bloedtoevoer naar de verschillende regio's in de hersenen hebben mogelijk een gunstig effect op cognitieve prestaties in het executieve functie domein. In hoeverre de verbeteringen in de suikerhuishouding hierbij een rol spelen is onduidelijk. Andere aspecten van de vaatfunctie in het lichaam, met name de endotheelfunctie, verbeterden ook aangezien de diameter van de halsslagader toenam, wanneer een pijntest werd uitgevoerd door de hand in ijskoud water te houden. De diameter van de armslagader nam ook toe bij een test die de bloedstroom naar de hand stimuleert. De plaatselijke stijfheid van de halsslagader nam toe, maar er werd geen verandering gevonden in de stijfheid van de centrale lichaamsslagader, gemeten tussen de hals- en liesslagader. Bovendien nam de diameter van een kleine slagader in het oog toe en was de bloeddruk verlaagd. Deze resultaten tonen aan dat een verbeterde vaatfunctie een belangrijk mechanisme is waarlangs duurtraining het risico op hart- en vaatziekten vermindert.

De resultaten van een gerandomiseerde cross-over studie naar de langetermijneffecten van sojanoten op de bloedtoevoer naar de hersenen en suikerhuishouding is beschreven in

hoofdstuk 6. Gedurende 16 weken moesten drieëntwintig volwassenen met een leeftijd van 64 ± 3 jaar en een BMI van 25.9 ± 2.7 kg/m² een voedingspatroon volgen, gebaseerd op de Nederlandse richtlijnen Goede Voeding 2015. Dit voedingspatroon werd, in willekeurige volgorde, al dan niet aangevuld met dagelijks 67 g sojanoten. De interventie- en controleperiode waren gescheiden door een periode van twaalf weken. Sojanoten zijn rijk in isoflavonen en deze werden in het bloed teruggevonden, hetgeen betekende dat de deelnemers zich goed aan de voorgeschreven studierichtlijnen hadden gehouden. De bloedtoevoer naar de hersenen verbeterde in vier regio's, die betrokken zijn bij het herkennen van - en oriëntatie naar - een doel. Bovendien was de cognitieve prestatie verbeterd hetgeen bleek uit een psychomotorische test, waarbij de bewegingstijd naar een doel verbeterde. Executieve functie en geheugen veranderden niet. Ook de suikerhuishouding bleef ongewijzigd. Op basis van deze resultaten concludeerden we dat dagelijkse consumptie van sojanoten de vaatfunctie in de hersenen kan verbeteren in ouderen. Deze effecten zorgen mogelijk voor de verbetering in de cognitieve prestatie.

De acute effecten van nitraat op de insulinegevoeligheid van de hersenen worden beschreven in **hoofdstuk 7.** Mannen met een leeftijd van 18 tot 60 jaar en een gemiddelde buikomtrek van $118,5 \pm 10,1$ cm dronken in willekeurige volgorde een drankje met 625 mg nitraat of een controledrankje op twee testdagen. Deze testdagen werden gescheiden door een periode van minimaal één week. De insulinegevoeligheid van de hersenen werd bepaald door het kwantificeren van veranderingen in de regionale bloedtoevoer naar de hersenen na het toedienen van insuline neusspray. Acute nitraatinname verhoogde de gevoeligheid van de hersenen voor het hormoon insuline in vijf hersenregio's. Deze regio's zijn betrokken bij de regulatie van verschillende metabole en cognitieve processen in de hersenen, en hebben een invloed op de voedselinname. Er werden echter geen effecten gevonden op de bloedtoevoer voordat de spray werd toegediend. Daarnaast werden insuline- en glucoseconcentraties gemeten in het bloed, maar deze werden niet beïnvloed door nitraat. Deze resultaten tonen aan dat nitraat acut de regionale insulinegevoeligheid van de hersenen verhoogd in mannen met abdominale obesitas.

Samenvattend kan gesteld worden, dat de gebruikte meetmethode om de bloedtoevoer naar de hersenen te meten (MRI ASL) gevoelig is om regionale verschillen aan te tonen na leefstijlinterventies. De studies beschreven in dit proefschrift tonen dan ook aan dat onderdelen van een gezonde leefstijl, namelijk duurtraining en voedingsfactoren zoals soja en nitraat, een rol spelen in het verbeteren van de vaatfunctie in de hersenen. De gevonden veranderingen in de bloedtoevoer naar de hersenen dragen mogelijk bij aan gunstige effecten op cognitieve prestaties. Duurtraining heeft bovendien ook een gunstig effect op andere markers voor de vaatfunctie in het lichaam, hetgeen samengaat met een verlaging op het risico van hart- en vaatziekten. Duurtraining had daarnaast een gunstig effect op de suikerhuishouding, terwijl dit effect niet werd teruggevonden voor soja. Daarnaast hebben we voor het eerst aangetoond dat de insulinegevoeligheid van de hersenen beïnvloed kan worden door een acute inname van nitraat.