



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Human longevity : crosstalk between the brain and periphery

Akintola, A.A.

Citation

Akintola, A. A. (2016, November 16). *Human longevity : crosstalk between the brain and periphery*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/44266>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/44266>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/44266> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Akintola, Abimbola

Title: Human longevity : crosstalk between the brain and periphery

Issue Date: 2016-11-16

APPENDICES

NEDERLANDSE SAMENVATTING

LIST OF PUBLICATIONS

ACKNOWLEDGEMENTS

CURRICULUM VITAE

NEDERLANDSE SAMENVATTING

In dit proefschrift zijn drie interacterende systemen bestudeerd die allen invloed hebben op de snelheid van het verouderingsproces in mensen: het glucose/insuline metabolisme (deel I van dit proefschrift), de schildklier as (deel II), en het autonome zenuwstelsel (deel III).

Deel I van dit proefschrift begint met **hoofdstuk 2**. In dit hoofdstuk laten wij zien dat metingen van interstitieel glucose zoals bepaald met de “Continue Glucose Monitor” (CGM) sterk overeenkomen met veneuze glucose waarden. Echter, was er grote variatie in de ‘per- persoon’ Pearson correlatie coëfficiënten van de glucose bepalingen met de CGM. Bovendien waren de berekende maten van glycemie en glycemische variabiliteit lager met de CGM.

Hoofdstuk 3 en 4 beschrijven de relatie tussen maten van glucose metabolisme en maten van macro- en micro-structurele hersenintegriteit in ouderen met diabetes. We hebben gebruik gemaakt van Magnetization Transfer Imaging (MTI), een techniek die het toe laat om subtiele veranderingen in micro-structurele breinparenchym homogeniteit te detecteren, welke met conventionele MRI technieken niet zichtbaar zijn. Dit maakt MTI een gevoelige techniek om leeftijds- en ziekte gerelateerde veranderingen in het breinparenchym te detecteren. In **hoofdstuk 3** laten we zien dat alhoewel hogere bloed glucose waardes geassocieerd zijn met macro-structurele schade, verminderde insuline gevoeligheid juist sterker associeert met verminderde micro-structurele homogeniteit van het breinparenchym. In **hoofdstuk 4** tonen we aan dat hogere insuline parameters geassocieerd waren met verminderde myelinisatie en axonale integriteit, en dat deze associatie sterker was in nakomelingen van lang levende families en in “jongere” ouderen waarbij de glucose regulerende compensatie mechanismen beter intact zijn. **Hoofdstuk 3 en 4** laten beiden zien dat insuline, in vergelijking met glucose, mogelijk een sterkere indicator is voor veranderingen in micro-structurele (mogelijke vroege) brein integriteit in ouderen zonder diabetes.

Hoofdstuk 5 beschrijft een gerandomiseerde, dubbel blinde, placebo gecontroleerde cross-over trial, waarbij 40 IU insuline of placebo werd toegediend via een nasale verstuiver. Deze procedure kan veilig worden toegepast omdat er hierbij geen insuline in de perifere circulatie terecht komt, hetgeen ook bleek uit de observatie dat er geen toename was in circulerende waarden voor glucose en insuline in vergelijking met placebo. In **hoofdstuk 5** tonen we aan dat intranasaal toegediend insuline leidt tot een toename in brein perfusie

bij ouderen. **Hoofdstuk 6** geeft een overzicht van de huidige kennis over glucose, insuline, veroudering en het brein.

In **deel II**, evalueren wij de schildklier als één van de systemen die het verouderingsproces moduleren. Ten gevolge van het sterke circadiaanse ritme in de afscheiding en de korte halfwaardetijd van schildklier stimulerend hormoon was het noodzakelijk om herhaaldelijk bloed af te nemen om de secretie van schildklier stimulerend hormoon te kunnen berekenen.

In **hoofdstuk 7**, hebben wij bestaande venapunctie protocollen aangepast om 24 uren bloed afname, met elke 10 minuten een afname, toe te kunnen passen in ouderen. Pragmatische aanpassingen werden gemaakt om voor, gedurende en na de bloedafnames de veiligheid en de effectiviteit van afname te garanderen. In **hoofdstuk 8** bestuderen we de TSH afscheiding en schildklier hormoon waardes gedurende 24 uur in nakomelingen uit lang levende families en hun partners zonder familiale aanleg voor langlevendheid. Wij tonen hiermee aan dat familiere langlevendheid wordt gekarakteriseerd door een hogere TSH afscheiding zonder veranderingen in het energie metabolisme.

Hoewel het algemeen bekend is dat schildklier hormonen de brein functie beïnvloeden, blijft het controversieel of subklinische hypothyroïdie ook een effect heeft op cognitie. Om hier meer helderheid over te krijgen beschrijven wij in **hoofdstuk 9** een systematische meta-analyse van gepubliceerde studies over de relatie tussen subklinische hypothyroïdie en cognitieve functie in ouderen. Cross-sectionele en prospectieve analyses laten beiden geen associatie zien tussen subklinische hypothyroïdie en cognitieve functie in ouderen.

In **deel III**, bestuderen wij het autonome zenuwstelsel door meting van hartslag en hartslag variabiliteit als indicatoren van sympathische en parasympathische cardiale activiteit.

In **hoofdstuk 10**, valideren wij de werking van de “Equivalent EQ02 Lifemonitor” (EQ02), een gebruiksvriendelijk en veilig draadloos systeem wat de mogelijkheid biedt om continue ECG, hartslag en hartslag variabiliteit te meten, in vergelijking met de Holter monitor welke als de gouden standaard wordt gezien voor ambulante ECG metingen. Wij laten zien dat alhoewel er opvallende verschillen zijn in data kwaliteit in metingen tussen en binnen deelnemers, de hartslag en hartslag variabiliteit metingen van de EQ02 en de Holter monitor metingen zeer sterk correleren bij lage artefact percentages.

In **hoofdstuk 11** maken wij gebruik van de EQ02 om de cardiale ritmes te karakteriseren in relatie tot chronologische leeftijd en familiere langlevendheid met behulp van continue

metingen van hartslag en hartslag variabiliteit in jongeren in vergelijkingen met ouderen, en in nakomelingen van langlevende families in vergelijking met deelnemers van vergelijkbare leeftijd maar zonder familiäre geschiedenis van langlevendheid. Wij tonen aan dat familiäre langlevendheid niet is geassocieerd met grote verschillen in cardiale parameters. Daarentegen vonden wij verschillen in parameters van totale hartslag variabiliteit en van vagale activiteit bij jonge deelnemers in vergelijking tot ouderen.

Samenvattend laten de resultaten in dit proefschrift zien dat het brein een belangrijke rol speelt in de regulatie van het glucose en insuline metabolisme, dat insuline een sterke indicator lijkt voor micro-structurele (mogelijk vroege) verandering in brein integriteit in normoglycemische ouderen en dat intranasaal toegediend insuline een positief effect kan hebben op brein perfusie en BOLD signalen in specifieke brein gebieden. Familiäre langlevendheid is geassocieerd met een meer uitgesproken relatie tussen insuline parameters en micro-structurele brein parameters en met een hogere TSH afscheiding zonder veranderingen in het energie metabolisme. Daarnaast is familiäre langlevendheid niet geassocieerd met veranderingen in hartslag en hartslag variabiliteit als maat voor het autonome zenuwstelsel.

LIST OF PUBLICATIONS

Akintola AA, van de Pol V, Bimmel D, Maan AC, Van Heemst D. *Comparative analysis of the Equivital EQ02 lifemonitor with Holter ambulatory ECG device for continuous measurement of ECG, heart rate and heart rate variability: A validation study for precision and accuracy*. Front. Physiol. 7:391. doi: 10.3389/fphys.2016.00391

van der Spoel E, Jansen SW, **Akintola AA**, Ballieux BE, Cobbaert CM, Slagboom PE, Blauw GJ, Westendorp RG, Pijl H, Roelfsema F, van Heemst D. *Growth hormone secretion is diminished and tightly controlled in humans enriched for familial longevity*. Aging Cell. 2016 Sep 7. doi: 10.1111/accel.12519. [Epub ahead of print]

van der Kroef S, Noordam R, Deelen J, **Akintola AA**, Jansen SW, Postmus I, Wijsman CA, Beekman M, Mooijaart SP, Slagboom PE, van Heemst D. *Association between the rs7903146 Polymorphism in the TCF7L2 Gene and Parameters Derived with Continuous Glucose Monitoring in Individuals without Diabetes*. PLoS One. 2016 Feb 25;11(2):e0149992.

Akintola AA, Noordam R, Jansen SW, de Craen AJ, Ballieux BE, Cobbaert CM, Mooijaart SP, Pijl H, Westendorp RG, van Heemst D. *Accuracy of Continuous Glucose Monitoring Measurements in Normo-Glycemic Individuals*. PLoS One. 2015 Oct 7;10(10):e0139973

Akintola AA, Jansen SW, van Bodegom D, van der Grond J, Westendorp RG, de Craen AJ, van Heemst D. *Subclinical hypothyroidism and cognitive function in people over 60 years: a systematic review and meta-analysis*. Front Aging Neurosci. 2015 Aug 11;7:150.

Jansen SW, Roelfsema F, van der Spoel E, **Akintola AA**, Postmus I, Ballieux BE, Slagboom PE, Cobbaert CM, van der Grond J, Westendorp RG, Pijl H, van Heemst D. *Familial Longevity Is Associated With Higher TSH Secretion and Strong TSH-fT3 Relationship*. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Oct;100(10):3806-13.

Jansen SW, Roelfsema F, **Akintola AA**, Oei NY, Cobbaert CM, Ballieux BE, van der Grond J, Westendorp RG, Pijl H, van Heemst D. *Characterization of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal-Axis in Familial Longevity under Resting Conditions*. PLoS One. 2015 Jul 20;10(7):e0133119.

Akintola AA, van den Berg A, Altmann-Schneider I, Jansen SW, van Buchem MA, Slagboom PE, Westendorp RG, van Heemst D, van der Grond J. *Parameters of glucose metabolism and the aging brain: a magnetization transfer imaging study of brain macro- and micro-structure in older adults without diabetes*. Age (Dordr). 2015 Aug;37(4):9802.

Akintola AA*, Jansen SW*, Wilde RB, Hultzer G, Rodenburg R, van Heemst D. *A simple and versatile method for frequent 24 h blood sample collection in healthy older adults*. MethodsX. 2014 Dec 26;2:33-8.

Jansen SW*, **Akintola AA***, Roelfsema F, van der Spoel E, Cobbaert CM, Ballieux BE, Egri P, Kvarta-Papp Z, Gereben B, Fekete C, Slagboom PE, van der Grond J, Demeneix BA, Pijl H, Westendorp RG, van Heemst D. *Human longevity is characterised by high thyroid stimulating hormone secretion without altered energy metabolism*. Sci Rep. 2015 Jun 19;5:11525.

Akintola AA, van den Berg A, van Buchem MA, Jansen SW, Slagboom EP, Westendorp RG, van der Grond J, van Heemst D. *Associations between insulin action and integrity of brain microstructure differ with familial longevity and with age*. Front Aging Neurosci. 2015 May 28;7:92.

Akintola AA, van Heemst D. *Insulin, aging, and the brain: mechanisms and implications*. Front Endocrinol (Lausanne). 2015 Feb 6;6:13

Noordam R, Jansen SW, **Akintola AA**, Oei NY, Maier AB, Pijl H, Slagboom PE, Westendorp RG, van der Grond J, de Craen AJ, van Heemst D; Leiden Longevity Study group. *Familial longevity is marked by lower diurnal salivary cortisol levels: the Leiden Longevity Study*. PLoS One. 2012;7(2):e31166.

* Equal contribution of authors

ACKNOWLEDGEMENTS

It would not have been possible to conduct and complete my doctoral research without the preparative and supportive efforts of others. I am deeply grateful to all the people whose contributions, support, help and encouragement has made it possible to complete this research project.

My profound thanks goes to the participants of the Leiden Longevity Study, especially to those who participated in Switchbox phases I and II. Without your enthusiasm, self-sacrifice and volunteering spirit, it certainly would not have been possible to successfully conduct the research whose results are contained in this thesis.

I owe the conception of my thesis to the scientific creativity of my promotor Rudi and co-promotors Diana and Jeroen. To Rudi, I deeply appreciate your thoughtful guidance, support, motivation, inspiration, and constructive criticism through the years, first as a masters student and throughout my PhD trajectory. It has helped me to grow. My warm thanks to Diana, a wonderful source of scientific inspiration and support. Words cannot express my gratitude for your belief in my abilities, for sharing your knowledge and for your continuous positive motivation and dependability. To Jeroen, I cannot thank you enough for your warmth, patience, valuable advice and enthusiastic support through my PhD trajectory.

I would like to offer my sincere thanks to the Switchbox team whose expertise, co-operation, experience and resourcefulness have made the conductance of the Switchbox studies a success. Of note is Hanno, whose guidance and continuous support have proven invaluable. Also notable are Ferdinand, Mark, Nicole, and those abroad, including Barbara and all members of the Switchbox consortium. Also to Bep Ladan and Marjan van der Elst – thanks for your resourcefulness- it was invaluable to the success of our studies. Furthermore, my heartfelt thanks goes to my dear colleagues Steffy and Annemarieke- one could not wish for better colleagues through those long research hours. Dear Steffy, we started our wonderful PhD journey together- I cherish all the thrilling and challenging moments that we have shared- thanks for being a wonderful colleague and a dear friend! Dear Annemarieke, working with you is a true delight!

I wish to express thanks to our collaborators from various departments, such as the departments of radiology, clinical chemistry and laboratory medicine, pharmacy, and the skills-lab. My sincere thanks also goes to the people that were committed to the success of

both Switchbox projects but are presently no longer at the LUMC, including Stella Henquet and Jolanda Verhagen. Thank you all for your valuable input.

I have had the pleasure of working with very cordial, warm and friendly colleagues from our department. Thank you all for the many special moments that we have shared together and for making the working at Geriatrics section of internal medicine such a pleasant experience.

To my dear mom, dad, and brothers (Femi, Anu, Sola and Joseph), thank you for everything, and for encouraging me to follow my dreams, right from an early age. Also to my brothers and sisters from the congregation- thank you for truly proving that love is the identifying mark of true Christians!

My greatest thanks goes to Ayo, and our lovely girls- Annabelle and Daniella. Annabelle and Daniella- your wonderful “hugs and kisses” and ever smiling faces, even when I have to ‘flee the house’ in the mornings always keeps me going. Finally to Ayo, my best friend, soulmate and husband, thank you for your love, continuous encouragement and rock-solid support. You are my inspiration and strength.

CURRICULUM VITAE

Abimbola (Abi) Akintola was born in Lagos, Nigeria on the 25th of April, 1979. After graduating with distinction from secondary school in 1994, she studied Science Laboratory Technology at the Federal Polytechnic, Ilaro, Nigeria, earning a National Diploma (with Honors) in 1997. She then studied Medicine at the Olabisi Onabanjo University in Nigeria, during which she participated in a Commonwealth exchange program with Stellenbosch University, South Africa and served as an intern at the Tygerberg Children Hospital in Stellenbosch, Cape Town. During her medical studies, she earned many awards and privileges, such as the federal government special recognition award, Ogun state recognition of excellence award, Edward Boyle Medical Elective Bursary award and Commonwealth Award for outstanding Medical students. She graduated from medical school in 2005. Immediately thereafter, she had her one-year housemanship training at the Olabisi Onabanjo University Teaching Hospital after which she practiced as a General Medical Practitioner for five years at three (international) hospitals.

In 2010, she joined the pioneer class of the Leyden Academy on Vitality and Ageing (LAVA), Leiden University, Leiden, Netherlands, for a one- year master's program for post- graduate medical doctors. While at LAVA, she served as the student assessor of the program, and graduated with the highest overall scores of the first graduating masterclass. She earned her Masters degrees in Ageing and Vitality in 2011. Immediately thereafter, she was offered a position at the department of Internal medicine, section Gerontology and Geriatrics, Leiden University Medical Center (LUMC), where she performed her doctoral research as part of the European commission funded project 'Switchbox'. For Switchbox, she co-planned and co-executed the two human- based clinical research projects (Phases I & 2) of the Netherlands arm of Switchbox. She co-wrote the Switchbox protocols that were approved by the LUMC's medical ethical committee and Dutch competent authority for medicinal research in humans. She registered the Switchbox phase II clinical trial in the European clinical trial register, screened and recruited participants, and conducted the studies from start till completion according to good clinical practice whilst collaborating with major functional areas. During this period also, she supervised many bachelor and master research students as well as lectured medical students and postgraduate doctors. She is a member of various national and international scientific and medical organizations, and has presented the results of her doctoral research at several international conferences across the globe. She plans to continue working at the LUMC.

