



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The endocrinology of familial longevity : time series analyses of different hormonal axes and their interrelationships

Spoel, E. van der

Citation

Spoel, E. van der. (2019, October 30). *The endocrinology of familial longevity : time series analyses of different hormonal axes and their interrelationships*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/79983>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/79983>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/79983> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Spoel, E. van der

Title: The endocrinology of familial longevity : time series analyses of different hormonal axes and their interrelationships

Issue Date: 2019-10-30

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Veroudering

Veroudering gaat gepaard met een achteruitgang in functioneren en een toenemend risico op ziekte en overlijden [1]. Hoe komt het dat we verouderen? Eén van de theorieën is dat dit het gevolg is van de ophoping van moleculaire schade met de leeftijd, wat zorgt voor verstoringen in cellen en weefsels. Dit leidt uiteindelijk tot functionele achteruitgang, ziekte en overlijden [2]. Deze moleculaire schade kan op verschillende manieren ontstaan, zoals door blootstelling aan stoffen van buiten ons lichaam zoals carcinogenen uit ons voedsel, of blootstelling aan stoffen die ontstaan in ons lichaam, zoals toxische bijproducten van onze cellulaire stofwisseling. Het herstellen van schade kost veel energie. Er wordt gedacht dat ons vermogen om schade te herstellen beperkt is omdat een groot deel van onze energie nodig is voor vitale processen zoals groei, ontwikkeling en voortplanting van het organisme. Veroudering is dus mogelijk het gevolg van een disbalans tussen schadeophoping en beperkingen in herstelmechanismen. Veel verschillende interne en externe factoren beïnvloeden deze balans. Hormonen vanuit de hersenen spelen vermoedelijk een belangrijke rol hierin [3].

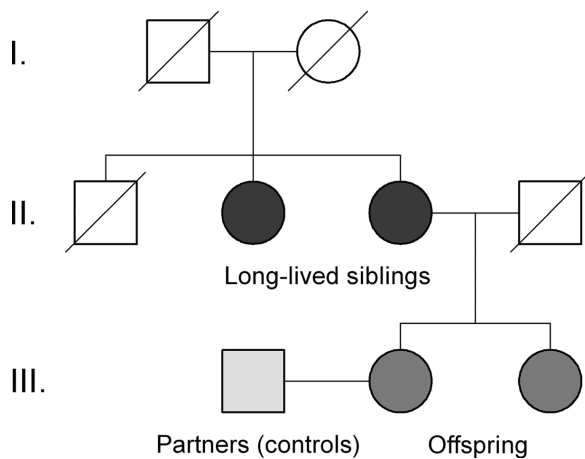
Onderzoek met diermodellen

Eén van die hormonen vanuit de hersenen is groeihormoon. Groeihormoon zorgt via het reguleren van eiwitten van een bepaalde signaalroute (groeihormoon/insulin-like growth factor 1 (IGF-1)) voor groei en ontwikkeling in zoogdieren. Ook in ongewervelde diersoorten komt een soortgelijke signaalroute voor. Onderzoek met verschillende soorten proefdieren laat zien dat er een associatie bestaat tussen deze signaalroute en levensduur [4-11]. De levensduur van de rondworm kan bijvoorbeeld verlengd worden van 2-3 weken naar maximaal 6 maanden als er een mutatie wordt gemaakt in één van de genen die onderdeel zijn van deze signaalroute [12]. Ook in de fruitvlieg zijn mutaties in deze signaalroute, zoals een mutatie in de insulinereceptor, geassocieerd met een verlengde levensduur [6]. Daarnaast hebben meerdere onderzoeken aangetoond dat de levensduur van muizen in het laboratorium verlengd kan worden door verschillende mutaties in de groeihormoon/IGF-1 signaalroute [8].

Leiden Langleven Studie

Er is minder bekend over de rol van de groeihormoon/IGF-1 signaalroute in het reguleren van veroudering en levensduur in mensen. Gezonde veroudering en langlevendheid is in mensen veel lastiger te onderzoeken dan in diermodellen. Naast dat mensen langer leven dan diermodellen, is het moeilijk om een goede controlegroep te vinden op hoge leeftijd.

Daarom worden ouderen vaak met jongeren vergeleken, maar dit kan leiden tot verkeerde interpretaties van de resultaten. Om een aantal van deze tekortkomingen te omzeilen is in 2002 de Leiden Langleven Studie (LLS) opgezet [13]. In deze studie zijn 421 families geïncludeerd op basis van de aanwezigheid van tenminste twee langlevende broers en/of zussen. Mannen moesten minstens 89 jaar oud zijn en vrouwen 91 jaar of ouder en ze moesten tenminste één broer of zus hebben die ook voldeed aan deze leeftijdsriteria. Zie Figuur 1 voor een schematische weergave van de onderzoeksopzet. De nakomelingen van deze negentigjarigen werden eveneens geïncludeerd in dit onderzoek, omdat zij naar verwachting mogelijk ook een hoge leeftijd zullen bereiken. De partners van de nakomelingen werden geïncludeerd als controlegroep. De nakomelingen bleken een lagere prevalentie van hartinfarcten, diabetes mellitus, hoge bloeddruk en metabool syndroom te hebben dan hun partners [14]. Daarnaast werd onder andere gevonden dat het suiker- en vetmetabolisme verschillend was tussen nakomelingen van langlevende families en hun partners [15].



Figuur 1. Onderzoeksopzet van de Leiden Langleven Studie.

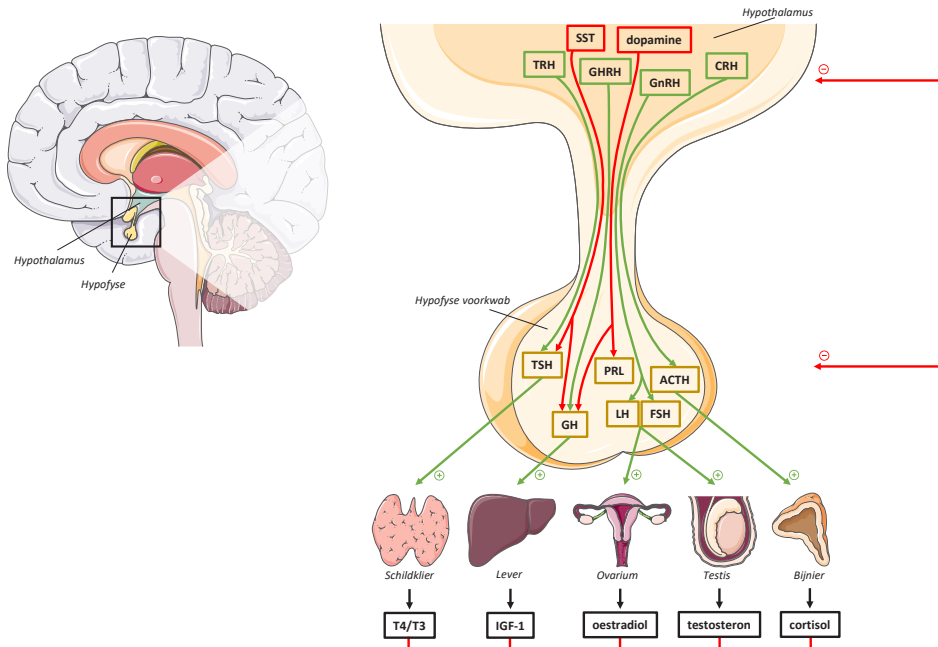
Langlevende families met tenminste twee broers en/of zussen die aan de leeftijdsriteria (mannen ≥ 89 jaar en vrouwen ≥ 91 jaar) voldoen werden geïncludeerd in de LLS samen met hun nakomelingen (offspring) en de partners van deze nakomelingen als controlegroep. Aangepast van *PE Slagboom et al. Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2011 Jan 12;366(1561):35-42.*

Hormonen vanuit de hersenen

De resultaten van de onderzoeken in diermodellen en in de LLS hebben geleid tot de hypothese dat hormonen vanuit de hersenen een rol spelen bij (gezonde) veroudering en langlevendheid in mensen. Hormonen vanuit de hersenen zijn onderdeel van de hypothalamus-hypofyse-‘eindorgaan’ assen. De belangrijkste hypothalamus-hypofyse-‘eindorgaan’ assen zijn de somatotrope, schildklier, bijnier, gonadotrope en prolactine assen (Figuur 2). Het gemeenschappelijke doel van deze hormonale assen is het behoud van homeostase in het lichaam door het waarnemen en reageren op veranderingen in de omgeving. De associaties tussen hormonen van de schildklieras en bijnieras met familiale langlevendheid zijn al eerder onderzocht; de TSH-secretie was hoger in de nakomelingen van langlevende families vergeleken met hun partners terwijl niveaus in schildklierhormonen niet verschillend waren [16]. Daarnaast werden er geen verschillen gevonden in de secretie van ACTH (adrenocorticotroop hormoon) en cortisol in rust [17].

Doelen van dit onderzoek

Tijdens mijn promotieonderzoek heb ik de associaties tussen hormonen van de hypothalamus-hypofyse-somatotrope as (doel 1) en de hypothalamus-hypofyse-gonadotrope as (doel 2) met familiale langlevendheid onderzocht. Daarnaast heb ik onderzoek gedaan naar de onderlinge relaties tussen hormonen van verschillende hypothalamus-hypofyse-eindorgaan assen (doel 3). Hormonen hebben mogelijk een invloed op levensduur door het herstel en behoud van weefsels te reguleren. Daarom heb ik het 24-uurs profiel van biomarkers die iets zeggen over de mate van behoud en herstel van botweefsel onderzocht, zodat deze biomarkers in de toekomst kunnen worden geassocieerd met verschillende hormonen (doel 4). Onderzoek naar de onderliggende mechanismen van de associatie tussen hypofysehormonen en familiale langlevendheid leidt hopelijk naar manieren om in te grijpen in het verouderingsproces en uiteindelijk tot het verbeteren van de gezondheid op hoge leeftijd.



Figuur 2. Hypothalamus-hypofyse-‘eindorgaan’ assen.

Schematische weergave van de (regulatie van de) humane hypothalamus-hypofyse-‘eindorgaan’ assen: hypothalamus-hypofyse-schildklieras, hypothalamus-hypofyse-somatotrope as, hypothalamus-hypofyse-prolactine as, hypothalamus-hypofyse-gonadotrope as en de hypothalamus-hypofyse-bijnieras. De groene pijlen geven de stimulatie van een hormoon weer en de rode pijlen de remming van een hormoon. Plaatjes van organen/weefsels zijn van Servier Medical Art, <https://smart.servier.com/>. Afkortingen:

ACTH: adrenocorticotroop hormoon
 CRH: corticotropine-vrijmakend hormoon
 FSH: follikelstimulerend hormoon
 GH: groeihormoon
 GHRH: GH-vrijmakend hormoon
 GnRH: gonadotropin-vrijmakend hormoon
 IGF-1: insulin-like growth factor 1

LH: luteïniserend hormoon
 PRL: prolactine
 SST: somatostatine
 T3: tri-joodthyronine
 T4: thyroxine
 TRH: thyrotropine-vrijmakend hormoon
 TSH: schildklier-stimulerend hormoon

1. Hypothalamus-hypofyse-somatotrope as en familiale langlevendheid

De groeihormoonsecretie wordt gestimuleerd door GH-vrijmakend hormoon (GHRH) vanuit de hypothalamus. Groeihormoon stimuleert de productie van IGF-1 in met name de lever, welke vervolgens zorgt voor negatieve terugkoppeling op de groeihormoonsecretie (Figuur 2). In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift hebben we de associatie van IGF-1 parameters met overleving en functionele status op hoge leeftijd onderzocht. Voor dit onderzoek zijn niveaus van IGF-1 en IGF-bindingseiwit 3 (IGFBP3) in het bloed gemeten en vragenlijsten over (instrumentele) algemene dagelijkse

levensverrichtingen afgenomen bij negentigjarigen van de LLS. Vervolgens is de IGF-1/IGFBP3 ratio berekend, wat een maat is voor de biologische beschikbaarheid van IGF-1. De belangrijkste conclusies van dit onderzoek zijn dat negentigjarigen met een lagere IGF-1/IGFBP3 ratio een verhoogde overleving en een betere functionele status hadden dan negentigjarigen met een hogere ratio.

Het is onduidelijk of deze ouderen alleen een lagere beschikbaarheid van IGF-1 hadden op hoge leeftijd of dat ze dit al op jongere leeftijd hadden. We hebben geen gegevens van deze ouderen op jongere leeftijd, maar we hebben wel hun nakomelingen geïnccludeerd in de Switchbox studie, welke onderdeel is van de LLS. In deze studie zijn er in totaal 38 gezonde ouderen met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar geïnccludeerd waaronder 20 nakomelingen van langlevende families en 18 partners. Omdat groeihormoon pulsatief wordt uitgescheiden en een korte halfwaardetijd heeft, moet het worden gemeten in bloed dat frequent over de dag is afgenomen om betrouwbare informatie te verkrijgen. Daarom is bij deze deelnemers vanaf 9 uur 's ochtends elke 10 minuten gedurende 24 uur bloed afgenomen. De resultaten van dit onderzoek worden besproken in **hoofdstuk 3**. Nakomelingen van langlevende families hadden een lagere groeihormoonsecretie dan hun partners en bovendien was de regulatie van groeihormoon sterker in de nakomelingen. Er zijn geen significante verschillen gevonden in IGF-1 en IGFBP3 niveaus. De sterkere regulatie van groeihormoon zou kunnen betekenen dat groeihormoon alleen wordt uitgescheiden als dit echt nodig is en er zuiniger met de voorraden wordt omgegaan, wat dan ook leidt tot lagere totale secretie. Deze resultaten zijn in overeenstemming met de bevindingen in diermodellen waarin een verlaagde activiteit van de groeihormoon/IGF-1 as tot een verlengde levensduur leidt.

2. Hypothalamus-hypofyse-gonadotrope as en familiale langlevendheid

LH (luteïniserend hormoon) en FSH (follikelstimulerend hormoon) vanuit de hypofyse stimuleren de productie van de geslachtshormonen testosteron en oestrogeen. Niveaus van de geslachtshormonen dalen met de leeftijd en vooral tijdens de menopauze vindt er een grote daling plaats in vrouwen. Er zijn associaties gevonden tussen geslachtshormonen en langlevendheid in mensen [18, 19]. In **hoofdstuk 4** hebben we in 20 gezonde oudere mannen van de Switchbox studie onderzocht of de LH- en testosteronsecretie geassocieerd is met familiale langlevendheid. Er zijn echter geen grote verschillen gevonden tussen de groepen. Daarnaast hebben we enkele metingen van oestradiol en prolactine verricht in een 24-uurs pool in alle 38 deelnemers van de Switchbox studie. We hebben in zowel mannen als in vrouwen geen verschillen tussen

nakomelingen van langlevende families en hun partners gevonden in oestradiol en prolactine niveaus.

3. Relaties tussen hormonen van de hypothalamus-hypofyse-‘eindorgaan’ assen

Als we elke hypothalamus-hypofyse-‘eindorgaan’ as apart onderzoeken, vinden we dat familiere langlevendheid geassocieerd is met verschillen in de secretie van hormonen van de schildklieras en de somatotrope as. Deze associaties kunnen aparte mechanismen weerspiegelen, maar kunnen ook met elkaar verbonden zijn. Daarom hebben we in **hoofdstuk 5** de onderlinge relaties tussen hormonen van verschillende hypothalamus-hypofyse-‘eindorgaan’ assen (ACTH, cortisol, groeihormoon en TSH) in gezonde ouderen van de Switchbox studie onderzocht. We hebben onder andere bevestigd dat cortisol- en ACTH-concentraties positief zijn gecorreleerd. Daarnaast vonden we een sterke correlatie tussen TSH- en groeihormoonconcentraties die op hetzelfde moment gemeten zijn. Bovendien waren de hormoonpatronen van groeihormoon en cortisol sterk gesynchroniseerd. Deze resultaten geven aan dat er ook tussen verschillende hormonale assen interactie plaatsvindt. De relaties die we tussen hormonen hebben gevonden waren vergelijkbaar in nakomelingen van langlevende families en hun partners.

4. Biomarkers van weefselbehoud en -herstel

De mechanismen waarop hormonen een rol spelen bij familiere langlevendheid moeten nog worden ontrafeld. Een hypothese is dat hormonen de balans tussen het investeren van energie in aan de ene kant groei en ontwikkeling en aan de andere kant onderhoud en herstel deels reguleren. De mate van behoud en herstel van weefsels zou kunnen worden bepaald aan de hand van gevalideerde biologische markers (biomarkers) van weefselbehoud en -herstel die te meten zijn in bijvoorbeeld bloed of urine. Om deze te kunnen vinden, hebben we een review over mogelijke biomarkers van behoud en herstel van bot-, kraakbeen-, spier- en hersenweefsel geschreven (niet in dit proefschrift). Voordat deze biomarkers van weefselherstel gebruikt kunnen worden in onderzoek, moeten eerst een aantal praktische zaken worden onderzocht, waaronder het circadiaans ritme van de biomarkers. Omdat er van botweefsels al gevalideerde biomarkers beschikbaar zijn, hebben we in **hoofdstuk 6** van dit proefschrift het 24-uurs profiel van vijf verschillende biomarkers van botweefselbehoud en -herstel onderzocht. We hebben deze biomarkers op zes tijdstippen binnen 24 uur gemeten in 38 gezonde ouderen van de Switchbox studie. Zowel de botresorptiemarker CTX (C-terminal cross-linked telopeptide of type 1 collagen) als de botformatiemarker osteocalcine hebben hogere niveaus in de nacht vergeleken met de dag. Ook de botformatiemarker P1NP (N-terminal propeptide of type 1

procollagen) heeft hogere niveaus in de nacht vergeleken met de dag, maar dit werd alleen in mannen gevonden en niet in vrouwen. Sclerostine en DKK1 (Dickkopf-related protein 1), die de botformatie remmen, varieerden over de 24 uur, maar niet volgens een duidelijk circadiaans ritme. Dit onderzoek laat zien dat het belangrijk is om de meeste botmakers gestandaardiseerd en frequent te meten vanwege de fluctuaties over een etmaal.

Op dit moment is het niet bekend of juist lagere of hogere niveaus van biomarkers van weefselbehoud gunstig zijn. Lagere niveaus zouden er op kunnen duiden dat weefsels zich niet meer kunnen herstellen, maar het kan ook betekenen dat cellen alleen vernieuwd worden als dit echt nodig is, wat zou kunnen leiden tot een langer vermogen om weefsels te herstellen. Hogere niveaus kunnen er op duiden dat weefsels in staat zijn om te herstellen, maar stamcelreserves kunnen hierdoor ook eerder uitgeput raken. Om dit te kunnen bepalen, zouden deze biomarkers gemeten kunnen worden in mensen met verschillende biologische leeftijd.

Toekomstperspectieven

Vervolgstudies zouden erop gericht moeten zijn om de onderliggende mechanismen van de associatie tussen hypofysehormonen en familiale langlevendheid te ontrafelen. Hopelijk leidt dit tot manieren om in te grijpen in het verouderingsproces en uiteindelijk tot het verbeteren van de gezondheid op hoge leeftijd.

Naast het effect van hormonen op weefselbehoud en -herstel zou het effect op fysiologische parameters, zoals ECG-parameters en lichaamstemperatuur, kunnen worden onderzocht. Als het mogelijk is, zou er ook naar weefselspecifieke niveaus en effecten van hormonen moeten worden gekeken aangezien deze afwijken van de niveaus in het bloed, maar mogelijk een grote invloed op veroudering en langlevendheid hebben.

Familiaire langlevendheid is geassocieerd met verschillen in de TSH- en groeihormoonsecretie, maar het is niet duidelijk welk van deze twee hormonen belangrijker is voor langlevendheid of dat TSH en groeihormoon samenwerken. Omdat de Switchbox studie een cross-sectioneel en observationeel onderzoek is, konden de directe effecten van hormonen op elkaar niet worden onderzocht. Om te onderzoeken wat een bepaald hormoon voor invloed heeft op andere hormonen zouden er interventiestudies kunnen worden uitgevoerd.

Onderzoek in muizen heeft aangetoond dat de impact van verminderde groeihormoonactie groter is dan de impact van verminderde IGF-1 actie op levensduur. Vervolgstudies zouden kunnen onderzoeken welk hormoon belangrijker is voor het langlevende fenotype in mensen. Daarnaast is het interessant om te onderzoeken in hoeverre de resultaten die gevonden zijn in muizen overeenkomen met onderzoeksresultaten van humane studies. Muizen zijn niet alleen andere organismen, maar leven ook onder gestandaardiseerde omstandigheden terwijl de gezondheid en levensduur van mensen door een groot aantal (on)bekende factoren beïnvloed wordt.

Een andere vraag is of de nakomelingen van de Switchbox studie, maar ook de langlevende negentigjarigen van de LLS, al lagere groeihormoon/IGF-1 niveaus hadden op jonge leeftijd of dat ze een sterkere daling in hun groeihormoon/IGF-1 niveaus hadden met de leeftijd. Een studiepopulatie zou over de tijd moeten worden gevolgd om de veranderingen in groeihormoon/IGF-1 niveaus in relatie tot gezondheid en veroudering te onderzoeken. Dit is ook interessant voor andere hormonen zoals TSH en schildklierhormonen in relatie tot gezondheidsparameters.

REFERENTIES

1. Kirkwood, T.B., Understanding the odd science of aging. *Cell*, 2005. 120(4): p. 437-47.
2. Kirkwood, T.B. and S.N. Austad, Why do we age? *Nature*, 2000. 408(6809): p. 233-8.
3. Shore, D.E. and G. Ruvkun, A cytoprotective perspective on longevity regulation. *Trends Cell Biol*, 2013. 23(9): p. 409-20.
4. Kenyon, C., J. Chang, E. Gensch, A. Rudner, and R. Tabtiang, A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature*, 1993. 366(6454): p. 461-4.
5. BrownBorg, H.M., K.E. Borg, C.J. Meliska, and A. Bartke, Dwarf mice and the ageing process. *Nature*, 1996. 384(6604): p. 33-33.
6. Tatar, M., A. Kopelman, D. Epstein, M.P. Tu, C.M. Yin, and R.S. Garofalo, A mutant *Drosophila* insulin receptor homolog that extends life-span and impairs neuroendocrine function. *Science*, 2001. 292(5514): p. 107-10.
7. Longo, V.D. and C.E. Finch, Evolutionary medicine: From dwarf model systems to healthy centenarians? *Science*, 2003. 299(5611): p. 1342-1346.
8. Bartke, A. and H. Brown-Borg, Life extension in the dwarf mouse. *Current Topics in Developmental Biology*, Vol 63, 2004. 63: p. 189-+.
9. van, H.D., M. Beekman, S.P. Mooijaart, B.T. Heijmans, B.W. Brandt, B.J. Zwaan, *et al.*, Reduced insulin/IGF-1 signalling and human longevity. *Aging Cell*, 2005. 4(2): p. 79-85.
10. van Heemst, D., Insulin, IGF-1 and longevity. *Aging Dis*, 2010. 1(2): p. 147-57.
11. Bartke, A., L.Y. Sun, and V. Longo, Somatotrophic signaling: trade-offs between growth, reproductive development, and longevity. *Physiol Rev*, 2013. 93(2): p. 571-598.
12. Kenyon, C.J., The genetics of ageing. *Nature*, 2010. 464(7288): p. 504-12.
13. Schoenmaker, M., A.J.M. de Craen, P.H.E.M. de Meijer, M. Beekman, G.J. Blauw, P.E. Slagboom, *et al.*, Evidence of genetic enrichment for exceptional survival using a family approach: the Leiden Longevity Study. *European Journal of Human Genetics*, 2006. 14(1): p. 79-84.
14. Westendorp, R.G., D. van Heemst, M.P. Rozing, M. Frolich, S.P. Mooijaart, G.J. Blauw, *et al.*, Nonagenarian siblings and their offspring display lower risk of mortality and morbidity than sporadic nonagenarians: The Leiden Longevity Study. *J Am Geriatr Soc*, 2009. 57(9): p. 1634-7.
15. Rozing, M.P., R.G. Westendorp, A.J. de Craen, M. Frolich, M.C. de Goeij, B.T. Heijmans, *et al.*, Favorable glucose tolerance and lower prevalence of metabolic syndrome in offspring without diabetes mellitus of nonagenarian siblings: the Leiden longevity study. *J Am Geriatr Soc*, 2010. 58(3): p. 564-9.
16. Jansen, S.W., A.A. Akintola, F. Roelfsema, E. van der Spoel, C.M. Cobbaert, B.E. Ballieux, *et al.*, Human longevity is characterised by high thyroid stimulating hormone secretion without altered energy metabolism. *Sci Rep*, 2015. 5: p. 11525.
17. Jansen, S.W., F. Roelfsema, A.A. Akintola, N.Y. Oei, C.M. Cobbaert, B.E. Ballieux, *et al.*, Characterization of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal-Axis in Familial Longevity under Resting Conditions. *PLoS One*, 2015. 10(7): p. e0133119.
18. Yonker, J.A., V. Chang, N.S. Roetker, T.S. Hauser, R.M. Hauser, and C.S. Atwood, Hypothalamic-pituitary-gonadal axis homeostasis predicts longevity. *Age (Dordr)*, 2013. 35(1): p. 129-38.
19. Tabatabaie, V., G. Atzmon, S.N. Rajpathak, R. Freeman, N. Barzilai, and J. Crandall, Exceptional longevity is associated with decreased reproduction. *Aging (Albany NY)*, 2011. 3(12): p. 1202-5.