



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The role of inflammation in muscle aging

Beenakker, K.G.M.

Citation

Beenakker, K. G. M. (2017, January 31). *The role of inflammation in muscle aging*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/45545>

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/1887/45545>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/45545> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Beenakker, K.G.M.

Title: The role of inflammation in muscle aging

Issue Date: 2017-01-31

Summary in Dutch

Doel van het proefschrift

Het doel van dit proefschrift is de rol van chronische ontsteking en van de acute ontstekingsreactie in spierveroudering te onderzoeken.

Chronische ontsteking en spierveroudering

We onderzochten patiënten met reumatoïde arthritis (RA), een chronische ziekte die gekarakteriseerd wordt door hoge ontstekingswaardes die in het bloed circuleren. Onze hypothese was dat, als chronische ontsteking een belangrijke rol heeft in spierveroudering, dat we dan tekenen van versnelde spierveroudering in RA-patiënten zouden vinden. Inderdaad vonden we dat, ten opzichte van de algemene bevolking, de aanwezigheid en duur van de ontstekingsziekte RA sterk geassocieerd is met lage spierkracht. Dit werd gevonden in gepoolde data uit 185 studies betreffende 10149 proefpersonen (*hoofdstuk 2*). Echter, in het spierweefsel van RA-patiënten vonden wij, ten opzichte van spierweefsel van controlepatiënten met artrose (OA), geen histologische kenmerken van versnelde spierveroudering. We vonden noch meer type-II spiervezelatrofie, noch meer accumulatie van afvalgranulen zoals lipofuscine, en ook geen lagere hoeveelheid spierstamcellen (satellietcellen) per spiervezel. Deze bevinding werd gedaan gebruikmakend van spierbiopsie data van 10 RA en 27 OA-patiënten die een electieve knieoperatie ondergingen (*hoofdstuk 3*). Een interpretatie van deze data is dat verlies van spierkracht en ontsteking niet leiden tot versnelde spierveroudering. Chronische ontsteking leidt tot spierverlies via andere mechanismen zoals pijn en verminderde vasculatie van de spier. Deze negatieve resultaten motiveerden ons om onderzoek te doen naar een meer complexe relatie tussen ontsteking en spierveroudering omdat het begin van ontsteking, de regulatie en het effect van ontsteking een complex geheel vormen.

Chronische ontsteking en de acute ontstekingsreactie

We vroegen onszelf af of chronische ontsteking en de acute ontstekingsreactie twee onderling afhankelijke of ónafhankelijke endotypes zijn. We vonden dat circulerende ontstekingsstoffen (als schatter voor chronische ontsteking) en *cytokine production response* (als schatter voor de acute ontstekingsreactie) niet met elkaar correleren. Beiden bleken onafhankelijk van elkaar positief geassocieerd te zijn met sterfte door hart en vaatziekten (een ziekte die we als voorbeeldziekte namen). Dit werd gevonden gebruikmakend van gegevens van 403 proefpersonen van de “PROspective study of Pravastatin in Elderly at Risk” (PROSPER) (*hoofdstuk 4*). Nadat we dus hadden aange-

toond dat de acute ontstekingsreactie een onafhankelijk endotype is, onderzochten we de potentiële vertekening door geslachtsverschillen in de relatie tussen de acute ontstekingsreactie en ziektes. We vonden dat mannen ten opzichte van vrouwen een substantieel hogere *cytokine production response* hebben. Dit verschil werd grotendeels verklaard door geslachtsverschillen in monocytconcentraties in het bloed, een feit waar in onderzoek vaak overheen gekeken wordt. Voor dit onderzoek maakten we gebruik van data van 4020 deelnemers van 15 studiepopulaties van de algemene bevolking en van populaties van patiënten met specifieke ziektes (*hoofdstuk 5*).

Acute ontstekingsreactie en spierveroudering

Rekening houdend met geslachtsverschillen, onderzochten we tenslotte de relatie tussen enerzijds de *cytokine production response* en anderzijds spiermassa en spierkracht. Uit muizenstudies was inmiddels al gebleken dat de acute ontstekingsreactie van monocyten van cruciaal belang is voor het stimuleren van spierstamcellen en het herstel van beschadigd spierweefsel. In Nederlandse ouderen vonden we dat een hogere *pro-inflammatory cytokine production response* geassocieerd is met een hogere spiermassa en spierkracht. Dit werd gevonden gebruikmakend van data van de “Leiden LangLeven” studie betreffende 191 mannen en 195 vrouwen die afstammelingen zijn van langlevende familieleden of partners van afstammelingen (*hoofdstuk 6*). Vervolgens onderzochten wij deze relatie op een dieper niveau. Dit deden wij door onderzoek te doen naar de relatie tussen *interleukine-10* (IL-10) genvarianties (geassocieerd met *cytokine production response*) en spierkracht. In Afrikaanse ouderen vonden we dat een genvariatie voor een hogere *pro-inflammatory cytokine production response* geassocieerd is met hogere spierkracht en een genvariatie voor een hogere *anti-inflammatory cytokine production response* geassocieerd is met lagere spierkracht. Dit onderzoek werd gedaan in 554 ouderen uit platteland in Ghana waar spierkracht van vitaal belang is en waar de mensen verrijkt zijn met genvarianties voor een hoge *pro-inflammatory cytokine production response* (*hoofdstuk 7*). De bevindingen van deze genetische studie dragen bij aan een interpretatie van de relatie tussen *pro-inflammatory cytokine production response* en spierkracht die vrij is van vertekening en van omgekeerde causaliteit.

Conclusie

Wij concluderen dat de chronische ontsteking geassocieerd is met lage spierkracht, terwijl de acute ontstekingsreactie geassocieerd is met hoge spierkracht.

