



Samenvatting

Samenvatting

Hoofdstuk 1. Ouder worden is geassocieerd met een toenemend verlies van spiermassa (sarcopenie) en spierkracht, hetgeen kan bijdragen aan lichamelijke achteruitgang en invaliditeit. Volgens de huidige inzichten is sarcopenie en verlies van spierkracht een multifactorieel proces dat een langere periode bestrijkt. Lichamelijke activiteit, andere leefstijl factoren, chronische ziekten, genetische factoren, toegenomen concentraties van ontstekingsfactoren en hormonale veranderingen zijn van invloed op dit proces. Dit proefschrift richt zich op concentraties van ontstekingsfactoren en geslachtshormonen als mogelijke determinanten van sarcopenie. Het draagt bij aan een beter inzicht in de mechanismen die ten grondslag liggen aan sarcopenie, verlies van spierkracht en lichamelijke achteruitgang. Er is gebruik gemaakt van longitudinale gegevens van twee grote cohort studies van oudere mannen en vrouwen: een cohort met gegevens van goed functionerende ouderen uit de Verenigde Staten (Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study) en een representatieve steekproef van de Nederlandse oudere bevolking (Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA)). Beide studies beschikken over gegevens van objectieve metingen van spiermassa, spierkracht en lichamelijk functioneren en een grote verscheidenheid aan gedrags- en gezondheidsgerelateerde metingen, waardoor zorgvuldige correctie voor confounding mogelijk is.

Hoofdstuk 2 beschrijft de associatie tussen hoge concentraties van de ontstekingsfactoren Interleukine-6 (IL-6), C-reactief proteïne (CRP) en α 1-antichymotrypsine (ACT) en verlies van spiermassa en spierkracht, waarbij gebruik werd gemaakt van gegevens van het LASA onderzoek. Hogere concentraties van IL-6 waren geassocieerd met een groter verlies van spierkracht. Hoge concentraties van IL-6 (>5 pg/ml) en hoge concentraties van CRP (>6.1 μ g/ml) waren geassocieerd met een groter risico op een substantieel verlies van spierkracht (meer dan 40%). Personen met hoge ACT concentraties ($>181\%$ van gepoold plasma van gezonde volwassenen) hadden 40% minder kans om spierkracht te verliezen en neigden naar minder verlies van spiermassa dan personen met lage ACT concentraties. Er werden geen consistente associaties tussen IL-6, CRP en sarcopenie gevonden.

Hoofdstuk 3 beschrijft de associatie tussen concentraties van de ontstekingsfactoren IL-6, tumor necrose factor-alpha (TNF- α), CRP en oplosbare receptoren, en vijf-jaars achteruitgang in spiermassa en spierkracht bij mannen en vrouwen van de Health ABC study. Ook werd de rol van gewichtsverandering in dit verband onderzocht. Hogere concentraties van

ontstekingsfactoren waren over het algemeen geassocieerd met grotere vijf-jaars achteruitgang in spiermassa (dijbeen spieroppervlak). De meeste associaties, met uitzondering van de oplosbare receptoren, werden zwakker na correctie voor vijf-jaars verandering in gewicht. Hogere concentraties van de oplosbare receptoren van TNF- α en IL-6 bleven geassocieerd met groter verlies van spierkracht bij mannen. Analyses in een subgroep bestaande uit personen met een stabiel gewicht lieten zien dat hogere concentraties van TNF- α en de oplosbare receptoren van TNF- α geassocieerd waren met vijf-jaars achteruitgang in spierkracht. TNF- α en de oplosbare receptoren van TNF- α lieten de meest consistente associaties zien met achteruitgang in spiermassa en spierkracht. De resultaten duiden op een mogelijke invloed van gewicht op de relatie tussen verhoogde ontstekingsfactoren en sarcopenie.

Hoofdstuk 4 laat de cross-sectionele associaties zien tussen concentraties van testosteron en oestradiol en zelfgerapporteerde beperkingen, objectief gemeten lichamelijk functioneren, lage spierkracht en vallen, waarbij gebruik werd gemaakt van gegevens van het LASA onderzoek. Mannen in het hoogste kwartiel van de oestradiol/sex hormone-binding globulin (SHBG) ratio hadden significant betere scores op de testen voor lichamelijk functioneren dan mannen in het laagste kwartiel. Serum concentraties van testosteron waren positief geassocieerd met spierkracht. Berekende bio-actieve testosteronconcentraties waren positief geassocieerd met zowel lichamelijk functioneren als spierkracht. Er werden geen associaties gevonden tussen oestradiol en lichamelijk functioneren bij vrouwen. Oestradiol- en testosteronconcentraties waren niet geassocieerd met vallen. Deze resultaten duiden op een relatie tussen lage geslachtshormoonconcentraties en verminderd lichamelijk functioneren bij mannen, maar niet bij vrouwen. Geslachtshormoonconcentraties waren niet geassocieerd met vallen.

Hoofdstuk 5 beschrijft de associatie tussen lage testosteronconcentraties en drie-jaars achteruitgang in lichamelijk functioneren en spierkracht bij oudere mannen, waarbij zowel gegevens van LASA als van Health ABC zijn gebruikt. In beide cohorten waren lage concentraties van totaal testosteron niet geassocieerd met drie-jaars achteruitgang in zowel lichamelijk functioneren als spierkracht. Vergelijkbare resultaten werden gevonden voor vrij testosteron.

Hoofdstuk 6 beschrijft de relatie tussen lage testosteron concentraties en drie-jaars achteruitgang in lichamelijk functioneren en spierkracht bij oudere vrouwen uit de Health ABC studie. Lage concentraties van totaal en vrij testosteron waren niet geassocieerd met

lichamelijk functioneren op baseline. Lage concentraties van totaal testosteron waren echter wel geassocieerd met een twee maal zo grote achteruitgang in lichamelijke functioneren bij vrouwen met lage totaal testosteron concentraties (≤ 20 ng/dl), vergeleken met vrouwen met hoge concentraties (≥ 34.7 ng/dl). Lage concentraties van totaal en vrij testosteron waren geassocieerd met lagere spierkracht op baseline en met een grotere drie-jaars achteruitgang in spierkracht bij vrouwen van 73 jaar en ouder, maar niet bij jongere vrouwen. Deze resultaten duiden op een mogelijke associatie tussen lage testosteronconcentraties en achteruitgang in lichamelijke functioneren en spierkracht bij oudere vrouwen.

Hoofdstuk 7 laat de associaties zien tussen testosteronconcentraties en sterfte, waarbij onderscheid werd gemaakt tussen algemene sterfte en cardiale sterfte. Er werd gebruik gemaakt van gegevens van mannen uit het LASA onderzoek. In totaal waren 373 mannen overleden gedurende de follow-up van gemiddeld 10.9 jaar. Van deze sterfgevallen hadden 83 een cardiovasculaire oorzaak. Er werd geen associatie gevonden tussen lage concentraties van totaal en vrij testosteron en algemene of cardiovasculaire sterfte.

Hoofdstuk 8 vat alle bevindingen uit dit proefschrift samen en bespreekt deze. Verder worden enkele methodologische aspecten en implicaties voor de volksgezondheid besproken. Ook worden er aanbevelingen gedaan voor toekomstig onderzoek. De resultaten die beschreven zijn in dit proefschrift laten zien dat hogere concentraties van ontstekingsfactoren geassocieerd zijn met sterkere achteruitgang in spiermassa en spierkracht bij ouderen. Dit ondersteunt het bewijs dat hogere concentraties van ontstekingsfactoren geassocieerd zijn met lichamelijke achteruitgang vanwege het effect van ontstekingsfactoren op spieren. Verder lijkt het belangrijk om rekening te houden met veranderingen in gewicht bij het interpreteren van deze relaties. Toekomstig onderzoek is nodig om nader uit te zoeken wat de invloed van gewichtsverandering is op de relatie tussen ontstekingsfactoren en lichamelijke achteruitgang. Lage concentraties van testosteron waren niet geassocieerd met achteruitgang in spierkracht, lichamelijke functioneren en sterfte bij oudere mannen, maar waren significant geassocieerd met achteruitgang in spierkracht en lichamelijke functioneren bij oudere vrouwen. Meer onderzoek naar de exacte rol van testosteron bij vrouwen en naar de geobserveerde geslachtsverschillen in deze studies lijkt nodig. Naarmate de bevolking ouder wordt zal het aantal mensen met sarcopenie en lichamelijke achteruitgang steeds groter worden. Inzicht in de mechanismen die ten grondslag liggen aan sarcopenie en verlies van spierkracht is belangrijk ter preventie van mobiliteitsproblemen.

