



## Samenvatting proefschrift S.P. Stam

“Effect of muscle mass, androgens, and glucocorticoids on health outcomes”

**Promotie:** 10 mei 2023  
**Rijksuniversiteit Groningen**

**Promotor:**  
Prof. dr. S.J.L. Bakke  
Dr. A.P. van Beek

**Copromotor:**  
Dr. M.F. Eisenga

Orgaantransplantatie is de beste behandeling voor patiënten die lijden aan eindstadium nier-, lever-, long-, of hartfalen. Desondanks is de levensverwachting voor getransplanteerde patiënten niet vergelijkbaar met mensen uit de algemene bevolking. Bovendien komen co-morbide aandoeningen zoals hypertensie en diabetes veel voor bij transplantatiepatiënten. Hypertensie en diabetes hebben niet alleen een negatief gezondheidseffect op zichzelf, maar zijn ook klassieke risicofactoren voor de voortijdige sterfte van transplantatiepatiënten. Momenteel worden hypertensie en diabetes behandeld met medicatie en leefstijlinterventies. Helaas zijn deze behandelingen op zichzelf tot op heden onvoldoende succesvol gebleken om de prevalentie en complicaties van hypertensie en diabetes te verbeteren. Er zijn echter nog meer factoren die kunnen helpen om dit te verbeteren. Een voorbeeld hiervan zijn skeletspieren, deze zijn namelijk verantwoordelijk voor de opname van bijna driekwart van alle glucose en kunnen daardoor een belangrijke factor zijn bij de ontwikkeling van diabetes. Verder is het ook van belang om te bedenken dat andere factoren zoals androgenen en synthetische glucocorticoïden een effect kunnen uitoefenen op spieren. Androgenen hebben immers een anabool effect op spieren en synthetische glucocorticoïden een katabool effect, waardoor beide factoren wellicht ook van belang kunnen zijn voor transplantatiepatiënten. Derhalve hebben we in dit proefschrift getracht te onderzoeken of spiermassa, androgenen en synthetische glucocorticoïden, als niet klassieke risicofactoren, een rol spelen in de overleving van nier- en levertransplantatie patiënten en of deze niet klassieke risicofactoren de incidentie of prevalentie van diabetes en hypertensie kunnen beïnvloeden. Om deze inzichten te verkrijgen, hebben we meerdere onderzoeken uitgevoerd, zowel in verschillende transplantatiepopulaties als onder de algemene bevolking.



Een tekort aan spiermassa, zoals gemeten door 24-uurs urine creatinine-excretie (CER), is een belangrijke voorspeller van mortaliteit bij patiënten met hartfalen, type 2 diabetes en bij mensen in de algemene bevolking. Voor dit proefschrift was het echter nog niet bekend of de associatie van een lage spiermassa of verlies van spiermassa met bestaande of nieuwe diabetes afhankelijk was van de body mass index (BMI). Daarom onderzochten we in hoofdstuk 2 deze associatie en zagen we dat een lage spiermassa geassocieerd was met de prevalentie van type 2 diabetes, waarbij dit verband er niet alleen was bij mensen met een hoge BMI, maar ook, en zelfs in sterkere mate, bij personen met een normale BMI. Het belang van een lage spiermassa als risicofactor voor voortijdige sterfte is niet alleen aanwezig in de algemene bevolking, maar is ook van belang voor transplantatiepatiënten. In hoofdstuk 3 laten we zien dat niet alleen niertransplantatiepatiënten dit risico lopen, maar dat ook levertransplantatiepatiënten met een lage spiermassa een verhoogd risico hebben op voortijdige sterfte en transplantaat falen. Om de langere termijn uitkomsten van transplantatiepatiënten met een lage spiermassa te verbeteren, is het nodig om in te grijpen en gerichte interventies op te zetten. Het vergroten van de spiermassa op zichzelf is lastig. Hoofdstuk 4 van dit proefschrift laat zien dat CER niet alleen een maat is voor spiermassa maar ook voor spierkracht. Met dit in gedachten kan CER ook worden gebruikt als aangrijpingspunt om de uitkomsten van transplantatiepatiënten te verbeteren.

Testosteron is een anabool hormoon dat de groei van spiermassa kan stimuleren. Derhalve kan gehypothetiseerd worden dat adequate levels van testosteron en andere androgenen van belang zijn voor transplantatiepatiënten. Eerdere studies hebben gesuggereerd dat deze waarden kort na transplantatie herstellen naar normaal, hoewel het testosteron niveau vóór transplantatie laag kan zijn. De consensus is daarom dat lage testosteron waarden in niertransplantatiepatiënten geen probleem vormen. Wanneer men echter kritisch naar de huidige literatuur kijkt, kan worden opgemerkt dat deze onderzoeken gebaseerd zijn op kleine aantallen met een grote heterogeniteit in studieontwerp en uitvoering. In hoofdstuk 5 hebben we daarom getracht de huidige consensus te testen. Wij vonden dat testosteron- en dihydrotestosteronwaarden op lange termijn na niertransplantatie bij mannelijke niertransplantatiepatiënten lager waren dan bij gezonde mannen. Verder vonden we dat mannelijke niertransplantatiepatiënten met lage testosteron- en dihydrotestosteronwaarden vaker hypertensie en diabetes hebben. In hoofdstuk 6 laten wij tevens zien dat mannelijke niertransplantatiepatiënten met lage testosteron- en dihydrotestosteronwaarden op de langere termijn een respectievelijk 4,2 en een 4,7 keer zo hoog risico hebben op het ontwikkelen van post-transplantatie diabetes mellitus.

Exogene glucocorticoiden blijven een essentieel onderdeel van de huidige behandeling van vele immunologische en inflammatoire ziekten, waaronder chronische nierziekten en in dit veld ook als immunosuppressivum na niertransplantatie. Corticosteroiden kennen helaas een breed bijwerkingenprofiel leidend tot onder andere hypertensie en verlies van spierweefsel. De afgelopen jaren is daarom gezocht naar corticosteroid-sparende behandelregimes. Meta-analyses



tonen echter dat het gebruik van predniso(lo)n, de huidige standaardkeuze, noodzakelijk blijft, zeker voor patiënten met een hoog risico op transplantaatrelectie. Gegeven dit feit is het goed nieuws dat recent onderzoek aanleiding geeft te denken dat er een mogelijkheid bestaat om het gebruik van corticosteroiden aantrekkelijker te maken door de prevalentie van hypertensie als bijwerking te verminderen. Er is immers aangetoond dat verschillende synthetische corticosteroiden verschillend gemetaboliseerd worden door de enzymen 11 $\beta$ -dehydrosteroid dehydrogenase type 1 en 11 $\beta$ -dehydrosteroid dehydrogenase type 2. Deze enzymen dragen respectievelijk zorg voor de activatie en in-activatie van endogene glucocorticoiden. In hoofdstuk 7 hypothetiseren en beredeneren wij waarom dexamethason in plaats van predniso(lo)n het nieuwe corticosteroid van keuze zou moeten worden bij patiënten met een chronische nierziekte of na niertransplantatie. Om deze hypothese te testen is een gerandomiseerde interventiestudie nodig die de prevalentie en incidentie van hypertensie onder equivalente doseringen van prednisolon en dexamethason vergelijkt. Echter voordat deze studie plaats kan vinden is er een noodzaak om de huidige bio-equivalentie van prednisolon en dexamethason te herevalueren aangezien deze gebaseerd is op zeer oude gegevens. In hoofdstuk 8 presenteren we daarom het studiedesign van de CORE-studie, een gerandomiseerde klinische interventiestudie die de veronderstelde bio-equivalentie van prednisolon en dexamethason bij gezonde proefpersonen onderzoekt.

Samenvattend, zijn een lage spiermassa, hypogonadisme en de behandeling met synthetische glucocorticoiden allemaal niet-klassieke risicofactoren voor het vroegtijdig overlijden van nier- en levertransplantatie patiënten, hetzij door een direct effect op de overleving dan wel indirect door hun associatie met diabetes of hypertensie. Om de overleving van nier- of levertransplantatie patiënten te verbeteren, zullen toekomstige studies zich moeten richten op manieren om de spiermassa te vergroten, bijvoorbeeld door de toegevoegde waarde van testosteronsuppletie uit te zoeken, een populatiespecifieke vergelijking te maken tussen verschillende synthetische glucocorticoiden, of beiden.