

Early metabolic risk in COPD

Citation for published version (APA):

van den Borst, B. (2013). Early metabolic risk in COPD. [S.l.]: Uitgeverij BOXPress.

Document status and date:

Published: 01/01/2013

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary



SUMMARY

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) affects 64 million people worldwide and is projected to be the third leading cause of death by the year 2020. Patients with advanced COPD primarily die from respiratory failure, whereas those with mild-to-moderate COPD most often die from cardiovascular events. Morbidity and mortality risk in COPD are likely determined by a combination of disease-specific factors and an aging and obesogenic society in general. This thesis has a focus on patients with mild-to-moderate COPD and investigates whether they are characterized by an increased metabolic risk and to what extent aging and an unhealthy lifestyle are involved.

Peripheral muscle in mild-to-moderate COPD: smoked and tired

The loss of muscle mass during the aging process is a physiological phenomenon (termed 'sarcopenia') and has been associated with deterioration in physical functioning. Many patients with COPD experience muscle weakness that hampers their daily life activities and the question arises whether this can be attributed to their disease or simply be explained by sarcopenia. In **Chapter 2** it is shown that the rate with which the sarcopenic process takes place in patients with COPD is comparable to that of age-matched subjects without COPD. However, patients with COPD enter old-age with much lower absolute muscle mass than subjects without COPD. Thus, either the deterioration of muscle mass in patients with COPD had initiated earlier in life, or they had been lean all along. The Chapter also shows that smokers without COPD are just as lean as the patients with COPD when entering old-age. Being the major cause of COPD, exposure to cigarette smoke thus also seems to affect muscle mass, apparently earlier in life.

The mechanisms leading to muscle dysfunction have been particularly well studied in patients with severe COPD, but not in patients with milder degrees of airflow limitation. **Chapter 3** provides evidence for reduced quadriceps muscle endurance in patients with mild-to-moderate COPD who had normal muscle mass. Muscle fatigue was associated with a clear loss of oxidative phenotype of the quadriceps muscle that was characterized by a loss of oxidative type I muscle fibers and decreased peroxisome-proliferator activated receptor- γ co-activator 1 α gene expression (being the major regulator of oxidative metabolism). Thus, a loss of peripheral muscle oxidative phenotype can exist already in the absence of muscle wasting, and already in patients with less-advanced COPD.

Adipose tissue inflammation in COPD: core business

Over the past decade, emerging research has shown that adipose tissue is not just an energy storage compartment but actively secretes proteins with

inflammatory properties, commonly known as adipokines. It has been suggested that a dysregulation of adipokine secretion may play a role in systemic as well as pulmonary inflammation in COPD. **Chapter 4** presents the first comparison of adipose tissue inflammatory status between mild-to-moderate COPD patients and matched healthy subjects. Neither adipose tissue adipokine gene expression, nor adipose tissue macrophage infiltration, nor plasma concentrations of adipokines were different between the COPD patients and the healthy subjects. Adiposity was positively associated with adipose tissue inflammation in both the COPD patients and the healthy subjects. As part of metabolic risk assessment, the COPD patients did have lower insulin sensitivity compared with the healthy controls. These data suggest that abdominal subcutaneous adipose tissue inflammatory status is generally not affected in mild-to-moderate COPD.

Chapter 5 shows that COPD patients with mild airflow obstruction are characterized by increased intra-abdominal fat mass which is not necessarily associated with obesity or increased abdominal circumference. Plasma concentrations of interleukin (IL)-6 were also increased in these patients and were positively associated with intra-abdominal fat mass. Also, plasma IL-6 concentration predicted excess 9-year mortality of the COPD patients. The results suggest that interventions aimed at lowering intra-abdominal fat mass may be beneficial in COPD patients in terms of lowering systemic inflammation and related mortality.

Experimental studies have suggested that local tissue hypoxia in obesity induces adipose tissue inflammation. If hypoxia is indeed one of the mechanisms involved, this may be of importance for COPD as it often associated with hypoxia. In **Chapter 6** it was explored whether mice exposed to chronic hypoxia are characterized by adipose tissue inflammation. Interestingly, decreased rather than increased inflammation was found in both subcutaneous and visceral adipose tissue. In conjunction, marked alterations of metabolic gene expression were shown consistent with upregulation of oxidative metabolism. This study argues against chronic hypoxia being associated with adipose tissue inflammation, and simultaneously suggests a significant metabolic shift towards increased fat oxidative metabolism during chronic hypoxia. Future studies are warranted to investigate the effects of hypoxia on adipose tissue inflammation and metabolism in humans.

Unhealthy lifestyle of COPD patients: behind the smoke screen

In **Chapter 2**, it is shown that smoking is associated with decreased muscle, fat and bone masses independently of lung function. Thereby, smoking alone poses individuals at risk for accelerated physical deterioration. Smoking cessation is one of the hallmarks in COPD treatment, but it may not be sufficient in terms of lifestyle management in COPD. It is increasingly becoming clear that COPD patients engage in an *overall* poor lifestyle that is also characterized by physical

SUMMARY

inactivity and an unhealthy diet. Importantly, this concerns not only those with severe COPD but also those with milder degrees of airflow obstruction. **Chapter 3** demonstrates a 40% decreased daily physical activity in mild-to-moderate COPD patients which is further characterized by fewer, shorter, and less intensive bouts of moderate-to-vigorous exercise compared with those of healthy subjects. Nearly 70% of their time during the day, COPD patients spend sedentary. Furthermore, **Chapter 5** shows that only 8% of COPD patients perform high-intensity physical activities for more than 90 minutes per week. Physical inactivity can lead to muscular deconditioning, adverse body fat distribution and low-grade systemic inflammation, and may thereby contribute to disease burden and progression of COPD.

The studied COPD patients in **Chapter 5** had a poor dietary quality characterized by increased fat consumption, and decreased consumption of fruit, vegetables, and dietary fiber. A systematic review of the literature (**Chapter 7**) further revealed that a greater intake of dietary fiber has been consistently associated with better lung function in the general population, lower odds of COPD, and lower risk of incident respiratory symptoms and COPD. Importantly, these associations were independent of smoking. The mechanisms by which dietary fiber leads to these beneficial effects require further study.

Early metabolic risk in COPD

Chapter 8 puts into perspective the work described in this thesis and discusses future directions. Early loss of peripheral muscle oxidative phenotype and adverse body fat distribution put the patient with COPD at risk for metabolic and cardiovascular diseases—already in those with mild pulmonary deficits. Future research should elucidate whether this early metabolic risk is caused by COPD itself or by an unhealthy lifestyle, and whether the two act synergistically.

An improved understanding of the mechanisms of increased early metabolic risk in patients with COPD is projected to result in new therapeutic directions to reduce disease burden and mortality.

Samenvatting



SAMENVATTING

Wereldwijd lijden 64 miljoen mensen aan de chronische longziekte COPD, en de verwachting is dat COPD in het jaar 2020 doodsoorzaak nummer drie zal zijn. COPD is een verzamelnaam voor emfyseem en chronische bronchitis. Patiënten met vergevorderd COPD overlijden hoofdzakelijk aan de gevolgen van het primaire longlijden terwijl patiënten met mild-tot-matig COPD juist vaker overlijden aan de gevolgen van hart- en vaatziekten. De verhoogde ziektelast en sterfte bij COPD patiënten wordt waarschijnlijk bepaald door zowel ziekte-specifieke factoren als door algemene trends in de bevolking zoals vergrijzing en vervetting. Dit proefschrift richt zich op patiënten met mild-tot-matig COPD en onderzoekt of er bij hen sprake is van een verhoogd metabool risico. Tevens wordt onderzocht of veroudering en een ongezonde leefstijl hierin een rol spelen.

Beenspieren al vroeg opgerookt en uitgeblust

Verlies van spiermassa tijdens veroudering (genaamd 'sarcopenie') is normaal en gaat gepaard met een achteruitgang van het lichamelijk functioneren. Veel patiënten met COPD ervaren spierzwakte waardoor ze beperkt zijn in het uitvoeren van dagelijkse activiteiten. De vraag rijst of deze spierzwakte veroorzaakt wordt door de COPD of dat het 'simpelweg' te verklaren is door sarcopenie. **Hoofdstuk 2** toont aan dat de snelheid van het sarcopenieproces vanaf het 70^{ste} levensjaar gelijk is in patiënten met COPD en mensen zonder COPD. Echter, voor die tijd hebben ze reeds veel minder spiermassa dan gezonde ouderen. Dus het verlies van spiermassa begint aanzienlijk vroeger in het leven van deze patiënten, ofwel ze hadden altijd al minder spiermassa. Het hoofdstuk laat tevens zien dat ouderen die roken maar geen COPD hebben, even mager zijn als hun leeftijdsgenoten mét COPD. Als primaire risicofactor voor COPD heeft roken dus niet alleen een negatief effect op de longen maar ook op spiermassa.

De mechanismen die leiden tot spierdisfunctie zijn goed bestudeerd in patiënten met ernstig COPD, maar niet in patiënten met mildere vormen van COPD. **Hoofdstuk 3** toont bewijs voor een verminderd uithoudingsvermogen van de bovenbeenspier in patiënten met mild-tot-matig COPD die nog een normale spiermassa hebben. Het uithoudingsvermogen van de bovenbeenspier was gerelateerd aan nadelige veranderingen in de stofwisseling van diezelfde spier. Deze werden onder andere gekarakteriseerd door een verlies van het aantal zuurstofafhankelijke spiervezels en een verlaagde genexpressie van *peroxisome proliferator-activated receptor- γ co-activator 1 α* (een belangrijke regulator van zuurstofafhankelijke stofwisseling). Dus, reeds in mildere vormen van COPD bestaan er nadelige veranderingen van de stofwisseling van de bovenbeenspieren en een verminderd uithoudingsvermogen van die spieren.

Vet als ontstekingsbron

In de afgelopen 10 jaar heeft wetenschappelijk onderzoek aangetoond dat vetweefsel niet enkel een opslagplaats is voor energie, maar tegelijkertijd eiwitten uitscheidt met ontstekingsactiviteit (genaamd 'adipokines'). Er wordt gesuggereerd dat een disregulatie van adipokine-uitscheiding een rol speelt in ontstekingsactiviteit bij COPD. **Hoofdstuk 4** presenteert een vergelijking van de mate van vetweefselontsteking tussen patiënten met mild-tot-matig COPD en gezonde mensen. In biopten van onderhuids buikvet bleek dat noch genexpressie van adipokines, noch het aantal ontstekingscellen (macrofagen) verschillend waren tussen patiënten met de mild-tot-matig COPD en de gezonde mensen. Evenmin waren er verschillen in bloedconcentraties van adipokines tussen de patiënten en de gezonde mensen. Een hogere vetmassa hing wel samen met meer vetweefselontsteking in zowel de COPD patiënten als in de gezonde mensen. Deze resultaten suggereren dat ontsteking van het onderhuidse buikvet over het algemeen niet afwijkend is in patiënten met mild-tot-matig COPD. Als onderdeel van de metabole-risicobepaling bleek dat de patiënten met COPD wel een verminderde insuline gevoeligheid hadden in vergelijking met de gezonde mensen. Dit staat dus mogelijk los van de ontstekingsactiviteit in onderhuids buikvet.

Hoofdstuk 5 laat zien dat patiënten met mild COPD een verhoogde hoeveelheid vetweefsel in hun buik hebben, onafhankelijk van obesitas of een toegenomen buikomvang. Bloedconcentratie van het ontstekings-eiwit interleukine (IL)-6 was eveneens verhoogd en was positief geassocieerd met de hoeveelheid vetweefsel in de buik. Bovendien was de IL-6 concentratie voorspellend voor de hogere sterfte van de COPD patiënten. Deze resultaten suggereren dat interventies gericht op het verminderen van vetmassa in de buik een gunstig effect in COPD kunnen hebben door verlaging van systemische ontsteking en geassocieerde mortaliteit.

Experimentele studies suggereren dat een laag zuurstofgehalte (hypoxie) een lokale ontstekingsreactie uitlokt in vetweefsel van obese muizen. Als hypoxie inderdaad een van de mechanismen is die vetweefselontsteking kan veroorzaken, kan dit relevant zijn voor patiënten met COPD aangezien zij vaak hypoxie hebben door hun longfalen. In **hoofdstuk 6** is geëxploreerd of muizen die blootgesteld worden aan chronische hypoxie gekarakteriseerd worden door vetweefselontsteking. Er werd echter een verlaagde en niet een verhoogde vetweefselontsteking gevonden in zowel onderhuids vet alsook buikvet van deze muizen. Tevens was er in het vetweefsel een verhoogde expressie van genen die belangrijk zijn voor de zuurstofwisseling. Deze studie pleit ertegen dat chronische hypoxie gepaard gaat met vetweefselontsteking, en suggereert een belangrijke verschuiving naar meer vetverbranding tijdens chronische hypoxie. Toekomstige studies zijn nodig om te onderzoeken of deze resultaten ook bevestigd worden bij COPD patiënten met hypoxie.

Ongezonde leefstijl in COPD: achter het rookgordijn

In **hoofdstuk 2** blijkt dat roken geassocieerd is met verminderde spier-, vet- en botmassa, onafhankelijk van de longfunctie. Daarmee verhoogt roken het risico voor een versnelde achteruitgang van fysiek functioneren. Stoppen met roken is een van de hoekstenen in de behandeling van COPD, maar het is mogelijk niet genoeg in het kader van leefstijl optimalisatie. Het wordt in toenemende mate bekend dat patiënten met COPD een algeheel ongezonde leefstijl hebben die naast roken ook gekenmerkt wordt door verminderde lichamelijke activiteit en een ongezond voedingspatroon. Het is belangrijk te benadrukken dat dit niet enkel patiënten met ernstig COPD betreft, maar ook al patiënten met mild-tot-matig COPD. **Hoofdstuk 3** toont een afname van dagelijkse fysieke activiteit van 40% in patiënten met mild-tot-matig COPD in vergelijking met gezonde mensen. Bovendien hadden deze patiënten slechts weinig aaneengesloten perioden van lichamelijke activiteit van een hoog genoeg niveau dat gezondheidswinst oplevert zoals wandelen of sporten. Sterker nog: bijna 70% van de dag spendeerden de patiënten zittend. **Hoofdstuk 5** laat bovendien zien dat slechts 8% van de patiënten met mild COPD meer dan 90 minuten per week hoog-intense fysieke activiteit beoefenen, tegenover 18% van mensen zonder COPD. Lichamelijke inactiviteit leidt tot een deconditionering van spieren, een ongunstige verdeling van lichaamsvet en systemische ontsteking, en kan via die wegen bijdragen aan ziektebelasting en progressie in COPD.

In vergelijking met mensen zonder COPD, hadden de COPD patiënten bestudeerd in **Hoofdstuk 5** een slechte voedingskwaliteit welke werd gekarakteriseerd door een hoge vetconsumptie, en verminderde consumptie van fruit, groenten en vezels. Een systematisch overzicht van de literatuur (**Hoofdstuk 7**) laat zien dat juist een hogere inname van vezels gerelateerd is aan betere longfunctie in de algemene populatie, en een lagere kans op het ontwikkelen van symptomen van de luchtwegen en het ontstaan van COPD. Deze associaties staan los van de invloeden van roken. De mechanismen hoe voedingsvezels tot deze gunstige effecten kunnen leiden, dienen verder onderzocht te worden.

Vroeg metabool risico in COPD

Hoofdstuk 8 zet de resultaten van dit proefschrift in perspectief en bediscussieert toekomstige onderzoeksrichtingen. Nadelige verandering in de stofwisseling van de beenspieren en een ongunstige verdeling van lichaamsvet verhogen het risico op metabole en hart- en vaatcomplicaties in patiënten met COPD- reeds in de vroege fase van hun ziekte. Toekomstig onderzoek zal uitwijzen of dit vroeg metabool risico veroorzaakt wordt door COPD zelf, of dat een algeheel ongezonde leefstijl hieraan ten grondslag ligt, en of COPD en een ongezonde leefstijl elkaar versterken.

Meer kennis over de mechanismen van verhoogd vroeg metabool risico in patiënten met COPD zal leiden tot nieuwe therapeutische opties om de ziektelast en sterfte van COPD te verminderen.

