

<http://hdl.handle.net/1765/129060>



Summary

ENGLISH SUMMARY

As described in **Chapter 1** with the research embedded in this thesis, we aimed to provide new insights into the epidemiology of osteoporosis, sarcopenia and their sequels. We dedicated **Chapter 2** on the epidemiology of osteoporosis and fracture risk. In **Chapter 2.1** we focused on the observational studies on osteoporosis and fracture risk. In **Chapter 2.1.1** we showed that approximately 50% of all non-vertebral fractures occur above the osteoporosis threshold (T-score > -2.5) emphasizing the need to improve the screening of osteopenic patients. Furthermore, we presented that there is no difference in fracture trends between the periods of 1989–2001 and 2001–2013 in the Rotterdam Study. We also established that one single measurement of BMD to be a strong predictor of hip and other non-vertebral fractures over 20 years of follow-up. Next, in **Chapter 2.1.2** we observed that the effects of Metabolic syndrome (MS) on BMD are mainly driven by serum glucose levels; highlighting the importance of maintaining glycemic control in individuals with MS in order to prevent skeletal complications. In **Chapter 2.1.3** we showed a strong inverse association between total serum osteocalcin levels and BMD that was partly (~20%) explained by BMI. In addition, we highlighted that individuals with high serum osteocalcin levels and low BMI are more likely to be osteoporotic compared to individuals with osteocalcin and BMI levels within the normal ranges. In **Chapter 2.2** we focused on the genetic studies of osteoporosis and fracture risk. In **Chapter 2.2.1** we provided a general overview of the existing GWAS studies on osteoporotic traits and fracture risk. Briefly, more than ~90 loci have been found associated with DXA derived bone mineral density (BMD), over ~500 loci with heel estimated BMD and several others with other less widely available bone parameters such as bone geometry, shape, and microarchitecture. Notably, the majority of the known fracture loci are also BMD loci. In **Chapter 2.2.2** we demonstrated that total serum osteocalcin is complex heritable trait ($h^2=9\%$). Part of the heritability was shared with type 2 diabetes; however, osteocalcin was not causally related with type 2 diabetes. In addition, we identified seven loci associated with total serum osteocalcin mapping to relevant bone pathways; highlighting the essential role of osteocalcin in bone biology. In **Chapter 2.2.3** we performed GWAS on TB-BMD, combining data across five age groups including children and older adults and identified 36 novel loci. We did not observe any large differences in the effects across age groups indicating that bone mass accrual is a key determinant of bone variability in the general population. In **Chapter 2.2.4** in a study of over 500,000 individuals (about 185,000 fracture cases), we provided evidence that the main genetic factors of fragility fractures also influence BMD, which was the only clinical risk factor to have shown an effect on fracture risk in community dwelling individuals. Most importantly, we showed that genetic predisposition to lower levels of vitamin D and estimated calcium intake

from dairy sources were not associated with fracture risk in our population. Our study fortifies the role of BMD as major risk factor of osteoporotic fracture and postulates that, among all the clinical risk factors we evaluated, interventions aimed at increasing BMD may have the biggest clinical impact. In **Chapter 2.2.5** we provided an overview of the Mendelian Randomization studies done in relation with bone outcomes. Till date MR studies only provide support for the causal effect of obesity on bone mineral density (BMD). Strikingly, studies have failed to prove a causal association between elevated vitamin D levels and higher BMD in community-dwelling individuals; which is in line with our findings on fracture risk. **Chapter 3** is focused on sarcopenia and its risk factors and consequences. In **Chapter 3.1**, we showed that muscle mass and power explain part of the variation in bone parameters as measured by pQCT and DXA. In addition, pQCT and DXA derived parameters correlated well; indicating that DXA may be sufficient in clinical practice. In **Chapter 3.2** we found that in the Rotterdam Study the prevalence of sarcopenia is relatively low but increased significantly with age, where 1 in 5 men and 1 in 10 women are sarcopenic by the age of 80 years. Lifestyle factors seem to play an essential role in the prevalence of sarcopenia. COPD was the only clinical risk factor that was more prevalent in individuals with presarcopenia and sarcopenia. The majority of individuals with sarcopenia have low BMD, suggesting that co-occurrence of both conditions may follow similar pathways and be responsive to similar interventions. In addition, our findings suggest that sarcopenia may not add additional risk on top of low BMD for fracture. In **Chapter 3.3** based on systematic review and meta-analysis of 10 studies ($n=2,564$ COPD patients) we estimated that the prevalence of sarcopenia in COPD patients ranged from 8% in population-based to 21% in clinic-based studies, and 63% in COPD patients residing in nursing homes. There was also large heterogeneity between studies stressing the need to develop standardized tests and cut-off points for sarcopenia that can be used in clinics. In **Chapter 3.4** we showed that lean mass muscle mass is associated with NAFLD but only in normal-weight women. Nevertheless, fat mass was a better predictor for NAFLD probability in both sexes. In **Chapter 4** we examined the pleiotropic effects in the musculoskeletal system. In **Chapter 4.1** we summarized the evidence from recent studies on the shared genetics between bone and muscle in humans. In **Chapter 4.2**, we identified 15 loci mapping in or near *MEF2C*, *XYLB/ACVR2B*, *PPP6R3/LRP5*, *LRP4* and *SLC27A6* among others, which were associated with both lean and bone mass. Our findings provide basis for future functional assessments aimed at unravelling biological mechanisms underlying complex bone-muscle interactions; with the potential of pinpointing strategies for the joint prevention and intervention of osteoporosis and sarcopenia. In **Chapter 4.3** we identified three loci (5q21.2, 7p21.3 and 19q12) associated with increased risk of falling. In addition, falls shared a proportion of their genetic variation with fracture risk, muscle strength, medication use and other risk

factors suggests potential pleiotropic relationships and common biological pathways could mediate diverse aspects of falling risk. The cerebellum tissue enrichment of falls-associated variants supports the mediation of postural balance in the etiology of falls. Our study provides novel biological insight that can be used for optimizing strategies directed at preventing falls and their associated deleterious consequences in aging individuals. In **Chapter 4.4** we performed systematic overlap analysis of OA and BMD using summary statistics from the GEFOS consortium and from the arcOGEN consortium and identified 143 variation with evidence for cross-phenotype association. Using this approach, we also identified a novel locus associated with OA mapping to the SMAD3 gene, relevant for bone remodelling and cartilage maintenance. Finally, in **Chapter 5** we discuss the implications of our findings and focus on the current gaps and limitations in the field that need to be overcome in future studies.

DUTCH SUMMARY

Zoals beschreven in **hoofdstuk 1** met het onderzoek dat in dit proefschrift is opgenomen, wilden we nieuwe inzichten verschaffen in de epidemiologie van osteoporose, sarcopenie en hun gevolgen. We hebben **hoofdstuk 2** gewijd aan de epidemiologie van osteoporose en fractuurrisico. In **hoofdstuk 2.1** hebben we ons gericht op de observationele studies naar osteoporose en fractuurrisico. In **hoofdstuk 2.1.1** hebben we aangetoond dat ongeveer 50% van alle niet-wervelfracturen optreden boven de osteoporosedrempel (T-score >-2,5), wat de noodzaak benadrukt om de screening van osteopenische patiënten te verbeteren. Verder hebben we in de Rotterdam Study laten zien dat er geen verschil is in breukrends tussen de periodes 1989–2001 en 2001–2013. We hebben ook vastgesteld dat één enkele meting van BMD een sterke voorspeller is van heup- en andere niet-wervelfracturen gedurende 20 jaar follow-up. Vervolgens hebben we in **hoofdstuk 2.1.2** opgemerkt dat de effecten van het metabool syndroom (MS) op BMD voornamelijk worden aangedreven door serumglucose-spiegels; het belang benadrukken van het handhaven van de glykemische controle bij personen met MS om skeletcomplicaties te voorkomen. In **hoofdstuk 2.1.3** toonden we een sterke inverse associatie tussen de totale serum osteocalcinespiegels en BMD die gedeeltelijk (~ 20%) werd verklaard door BMI. Daarnaast hebben we benadrukt dat personen met een hoge osteocalcinespiegel in het serum en een lage BMI meer kans hebben osteoporotisch te zijn dan personen met osteocalcine- en BMI-spiegels binnen het normale bereik. In **hoofdstuk 2.2** hebben we ons gericht op de genetische studies van osteoporose en fractuurrisico. In **hoofdstuk 2.2.1** hebben we een algemeen overzicht gegeven van de bestaande GWAS-onderzoeken naar osteoporotische eigenschappen en fractuurrisico. In het kort zijn meer dan ~ 90 loci gevonden geassocieerd met DXA-afgeleide botmineraaldichtheid (BMD), meer dan ~ 500 loci met door de hiel geschatte BMD en verschillende andere met andere minder algemeen beschikbare botparameters zoals botgeometrie, vorm en microarchitectuur. Met name de meerderheid van de bekende fractuur-loci zijn ook BMD-loci. In **hoofdstuk 2.2.2** hebben we aangetoond dat totaal osteocalcine in het serum een complexe erfelijke eigenschap is ($h^2 = 9\%$). Een deel van de erfelijkheidsgraad werd gedeeld met diabetes type 2; osteocalcine was echter niet causaal gerelateerd aan diabetes type 2. Daarnaast hebben we zeven loci geïdentificeerd die geassocieerd zijn met het in kaart brengen van osteocalcine in totaal serum naar relevante botroutes; het benadrukken van de essentiële rol van osteocalcine in de botbiologie. In **hoofdstuk 2.2.3** hebben we GWAS op TB-BMD uitgevoerd, waarbij we gegevens van vijf leeftijdsgroepen, waaronder kinderen en ouderen, hebben gecombineerd, en 36 nieuwe loci geïdentificeerd. We hebben geen grote verschillen waargenomen in de effecten tussen leeftijdsgroepen, wat erop wijst dat de opbouw van botmassa een belangrijke determinant

is van botvariabiliteit in de algemene populatie. In **hoofdstuk 2.2.4**, in een onderzoek onder meer dan 500.000 individuen (ongeveer 185.000 fractuurgevallen), hebben we bewijs geleverd dat de belangrijkste genetische factoren van breekbaarheidsfracturen ook BMD beïnvloeden, wat de enige klinische risicofactor was die een effect op fracturen vertoonde. risico bij thuiswonende individuen. Het belangrijkste was dat we aantoonde dat genetische aanleg voor lagere niveaus van vitamine D en geschatte calciuminname uit zuivelbronnen niet geassocieerd waren met het fractuurrisico in onze populatie. Onze studie versterkt de rol van BMD als een belangrijke risicofactor voor osteoporotische fracturen en veronderstelt dat van alle klinische risicofactoren die we hebben geëvalueerd, interventies gericht op het verhogen van BMD de grootste klinische impact kunnen hebben. In **Hoofdstuk 2.2.5** hebben we een overzicht gegeven van de Mendeliaanse Randomisatie studies uitgevoerd in relatie tot botuitkomsten. Tot op heden ondersteunen MR-onderzoeken alleen het causale effect van obesitas op de botmineraaldichtheid (BMD). Opvallend is dat studies geen oorzakelijk verband hebben aangetoond tussen verhoogde vitamine D-spiegels en hogere BMD bij thuiswonende individuen; wat in lijn is met onze bevindingen over fractuurrisico. **Hoofdstuk 3** is gericht op sarcopenie en de risicofactoren en gevolgen. In **hoofdstuk 3.1** hebben we laten zien dat spiermassa en spierkracht een deel van de variatie in botparameters verklaren, gemeten met pQCT en DXA. Bovendien correleerden de van pQCT en DXA afgeleide parameters goed; wat aangeeft dat DXA voldoende kan zijn in de klinische praktijk. In **hoofdstuk 3.2** ontdekten we dat in de Rotterdam Study de prevalentie van sarcopenie relatief laag is, maar significant toeneemt met de leeftijd, waar 1 op de 5 mannen en 1 op de 10 vrouwen sarcopenisch zijn op de leeftijd van 80 jaar. Leefstijlfactoren lijken een essentiële rol te spelen bij de prevalentie van sarcopenie. COPD was de enige klinische risicofactor die vaker voorkwam bij personen met presarcopenie en sarcopenie. De meerderheid van de personen met sarcopenie heeft een lage BMD, wat suggereert dat het gelijktijdig optreden van beide aandoeningen vergelijkbare routes kan volgen en reageert op vergelijkbare interventies. Bovendien suggereren onze bevindingen dat sarcopenie mogelijk geen extra risico toevoegt bovenop een lage BMD voor fracturen. In **hoofdstuk 3.3**, gebaseerd op systematische review en meta-analyse van 10 studies (n = 2.564 COPD-patiënten), schatten we dat de prevalentie van sarcopenie bij COPD-patiënten varieerde van 8% in de populatie tot 21% in klinisch gebaseerde studies, en 63 % bij COPD-patiënten die in verpleeghuizen wonen. Er was ook een grote heterogeniteit tussen studies die de noodzaak benadrukten om gestandaardiseerde tests en afkappunten voor sarcopenie te ontwikkelen die in klinieken kunnen worden gebruikt. In **hoofdstuk 3.4** hebben we laten zien dat spiermassa zonder spiermassa geassocieerd is met NAFLD, maar alleen bij vrouwen met een normaal gewicht. Desalniettemin was de vetmassa een betere voorspeller voor de NAFLD-waarschijnlijkheid bij beide geslachten. In **Hoofdstuk 4**

hebben we de pleiotrope effecten in het bewegingsapparaat onderzocht. In **hoofdstuk 4.1** vatten we het bewijs samen van recente studies over de gedeelde genetica tussen bot en spieren bij mensen. In **hoofdstuk 4.2** identificeerden we 15 loci-mapping in of nabij MEF2C, XYLB / ACvr2B, PPP6R3 / LRP5, LRP4 en SLC27A6, die geassocieerd waren met zowel magere als botmassa. Onze bevindingen vormen de basis voor toekomstige functionele beoordelingen gericht op het ontrafelen van biologische mechanismen die ten grondslag liggen aan complexe bot-spierinteracties; met het potentieel van aanwijsstrategieën voor de gezamenlijke preventie en interventie van osteoporose en sarcopenie. In **hoofdstuk 4.3** identificeerden we drie loci (5q21.2, 7p21.3 en 19q12) die geassocieerd zijn met een verhoogd valrisico. Bovendien deelden valpartijen een deel van hun genetische variatie met fractuurrisico, spierkracht, medicatiegebruik en andere risicofactoren, wat suggereert dat potentiële pleiotrope relaties en gemeenschappelijke biologische routes verschillende aspecten van het valrisico kunnen mediëren. De cerebellum weefselverrijking van valgerelateerde varianten ondersteunt de mediatie van het houdingsevenwicht in de etiologie van vallen. Onze studie biedt nieuw biologisch inzicht dat kan worden gebruikt voor het optimaliseren van strategieën die gericht zijn op het voorkomen van vallen en de bijbehorende schadelijke gevolgen bij ouder wordende individuen. In **hoofdstuk 4.4** hebben we systematische overlappende analyse van OA en BMD uitgevoerd met behulp van samenvattende statistieken van het GEFOS-consortium en van het arcOGEN-consortium en identificeerde 143 variaties met bewijs voor een cross-fenotype-associatie. Met behulp van deze aanpak identificeerden we ook een nieuwe locus geassocieerd met OA-mapping naar het SMAD3-gen, relevant voor botremodellering en kraakbeenonderhoud. Ten slotte bespreken we in **hoofdstuk 5** de implicaties van onze bevindingen en richten we ons op de huidige hiaten en beperkingen in het veld die in toekomstige studies moeten worden overwonnen.