

Aus der Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselmedizin,
Arbeitsbereich Lipidstoffwechsel und Ernährungswissenschaft
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Analyse des Zusammenhangs zwischen appendikulärer
Muskelmasse und der Telomerlänge von Leukozyten

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Antje Meyer
aus Potsdam

Datum der Promotion: 09.12.2016

Inhaltsverzeichnis

1 Abstrakt	2
2 Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung	4
3 Auszug aus der Journal Summary List	6
4 Publikation	7
5 Lebenslauf	18
6 Publikationsliste	20
7 Danksagung	23

1 Abstrakt

Der altersbedingte progressive Muskelverlust ist ein wachsendes Problem in unserer alternden Gesellschaft. Einhergehend mit der Verminderung der physischen Fähigkeiten, einem erhöhtem Sturzrisiko und einem erhöhten Bedarf an medizinischer Versorgung führt eine Abnahme der Muskelmasse ab einem gewissen Grad zu einer verringerten Lebensqualität und Selbstständigkeit im fortgeschrittenen Alter. Die Telomerlänge wird als Marker für das biologische Alter und altersassoziierte Erkrankungen vermehrt diskutiert. Der Zusammenhang von Muskelmasse und Telomerlänge wurde bisher nur in wenigen Studien, mit inkonsistenten Ergebnissen, untersucht.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Beziehung zwischen der relativen Telomerlänge (rLTL) und verschiedener Parameter der Muskelmasse bei 1,398 Teilnehmern der Berliner Altersstudie II (mittleres Alter $68,2 \pm 3,7$ Jahre, 49,6 % Männer) untersucht.

Die Bestimmung der rLTL erfolgte mittels Real Time-PCR. Parameter der Körperzusammensetzung wurden mit Hilfe der Doppelröntgen-Absorptiometrie (DXA) geschätzt und als Magermasse in den Beinen (LLM), absolute appendikuläre Magermasse (ALM), und nach Korrektur der ALM für den Body-Mass-Index (ALM_{BMI}) untersucht.

Bei allen untersuchten Muskelparametern wurden geringe, jedoch hoch signifikante positive Korrelationen ($p < 0,001$) mit rLTL gefunden. Die stärkste Korrelation zeigte sich für rLTL und LLM ($r = 0,263$). Im linearen Regressionsmodell adjustiert für Alter, BMI, geringgradige Inflammation, physische Aktivität, Rauchen, Alkoholkonsum und Morbiditätslast als potentielle Einflussgrößen, war rLTL mit ALM ($\beta = 1,11$, $SEM = 0,46$, $p = 0,017$), LLM ($\beta = 1,20$, $SEM = 0,36$, $p = 0,001$), ALM_{BMI} ($\beta = 0,04$, $SEM = 0,02$, $p = 0,013$) bei Männern und mit LLM bei Frauen ($\beta = 0,78$, $SEM = 0,35$, $p = 0,026$) assoziiert.

In der vorliegenden Arbeit konnte ein Zusammenhang zwischen kurzen Telomeren und einer geringen Magermasse bei älteren Probanden festgestellt werden. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Telomerlänge ein Einflussfaktor für eine Verringerung der Muskelmasse darstellen könnte. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Telomerverkürzung und progressivem Verlust der Muskelmasse, sollte weitergehend im longitudinalen Kontext untersucht werden. Der relevante Einfluss des Körpergewichts auf die Muskelmasse sollte hierbei berücksichtigt werden.

Abstract

Age-related decline in muscle mass is an increasing problem in our aging society. Low muscle mass can lead to limitations in physical performance, an increased risk of falls, need for health care and thus, reduced quality of life when reaching a certain level. Telomere length is a widely discussed marker of cellular aging and therefore, for biological age on the population level. The relationship of telomere length and muscle mass has been examined only in few studies showing inconsistent results.

Therefore, we evaluated the relationship of muscle parameters and relative leukocyte telomere length (rLTL) in 1,398 older community-dwelling participants of the Berlin Aging Study II (mean age 68.2 ± 3.7 years, 49.6 % men).

The determination of rLTL was carried out by real time PCR. Lean mass was estimated by dual X-ray absorptiometry and examined as leg lean mass (LLM), appendicular lean mass (ALM), and ALM corrected for body mass index (ALM_{BMI}). Different covariates were selected based on the literature addressing similar research questions.

Positive correlations between rLTL and all investigated muscle parameters were weak, but highly significant ($p < 0.001$). The strongest correlation was found between rLTL and LLM ($r = 0.263$). Associations remained significant in gender-stratified linear regression models adjusted for age, BMI, low-grade inflammation, physical activity, smoking, alcohol consumption and morbidities: ALM ($\beta = 1.11$, $SEM = 0.46$, $p = 0.017$), ALM_{BMI} ($\beta = 0.04$, $SEM = 0.02$, $p = 0.013$), and LLM ($\beta = 1.20$, $SEM = 0.36$, $p < 0.001$) in men and with LLM ($\beta = 0.78$, $SEM = 0.35$, $p < 0.026$) in women.

The present work shows an association between short telomeres and low lean mass in older subjects. Our results indicate that telomere length may have an influence on muscle loss. To confirm the association and a causal relationship between telomere attrition and progressive loss of muscle mass further research should examine this subject in a longitudinal context. Additionally, the impact of body weight should be taken into account.

2 Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Antje Meyer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Analyse des Zusammenhangs zwischen appendikulärer Muskelmasse und der Telomerlänge von Leukozyten“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation:

Meyer A, Salewsky B, Spira D, Steinhagen-Thiessen E, Norman K, Demuth I. Leukocyte telomere length is related to appendicular lean mass: cross-sectional data from the Berlin Aging Study II (BASE-II).

Am J Clin Nutr 2016;103:178-83.

Beitrag im Einzelnen:

Antje Meyer hat für diese Arbeit Probandendaten mit erhoben und geprüft. Sie hat die relativen Telomerlängen in Leukozyten aller Probanden mittels quantitativer Polymerasekettenreaktion (qPCR) bestimmt und die statistische Auswertung der Daten in Hinblick auf den Zusammenhang zwischen relativen Telomerlängen und der Körperzusammensetzung durchgeführt. Antje Meyer hat alle Analysen selbstständig durchgeführt und das Manuskript zusammen mit Kristina Norman und Ilja Demuth verfasst.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

3 Auszug aus der Journal Summary List

Abgerufen am 08. Februar 2016 von

<http://admin-apps.webofknowledge.com/JCR/JCR>

Kategorie: Nutrition & Dietetics (3/77)

Journal Citation Reports®



2014 JCR Science Edition

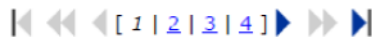
Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

Journals from: **subject categories NUTRITION & DIETETICS** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by:

Journals 1 - 20 (of 77)



Page 1 of 4

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <i>(linked to journal information)</i>	ISSN	JCR Data ⁱ						Eigenfactor® Metrics ⁱ	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor® Score	Article Influence® Score
<input type="checkbox"/>	1	PROG LIPID RES	0163-7827	4825	10.015	12.204	2.500	22	8.1	0.00938	3.886
<input type="checkbox"/>	2	ANNU REV NUTR	0199-9885	4699	8.359	9.660	0.500	18	>10.0	0.00495	3.317
<input type="checkbox"/>	3	AM J CLIN NUTR	0002-9165	51613	6.770	7.328	1.510	339	9.6	0.07289	2.398
<input type="checkbox"/>	4	NUTR REV	0029-6643	5837	6.076	5.708	0.958	71	7.3	0.01155	1.800
<input type="checkbox"/>	5	ADV NUTR	2161-8313	1390	5.386	6.413	0.702	94	2.6	0.00670	2.049
<input type="checkbox"/>	6	P NUTR SOC	0029-6651	4458	5.273	4.321	0.948	58	9.4	0.00619	1.238
<input type="checkbox"/>	7	CRIT REV FOOD SCI	1040-8398	5935	5.176	6.028	1.250	112	8.9	0.00798	1.565
<input type="checkbox"/>	8	INT J OBESITY	0307-0565	19644	5.004	5.283	1.113	231	8.6	0.03133	1.825
<input type="checkbox"/>	9	CLIN NUTR	0261-5614	6603	4.476	4.533	0.762	164	6.4	0.01299	1.267
<input type="checkbox"/>	10	INT J BEHAV NUTR PHY	1479-5868	4829	4.111	5.596	0.545	156	4.2	0.01682	1.745
<input type="checkbox"/>	11	CURR OPIN CLIN NUTR	1363-1950	3923	3.989	4.385	1.105	76	5.7	0.00919	1.266
<input type="checkbox"/>	12	NUTR RES REV	0954-4224	1433	3.912	6.374	0.636	22	8.3	0.00287	1.988

4 Publikation

Meyer A, Salewsky B, Spira D, Steinhagen-Thiessen E, Norman K, Demuth I.
Leukocyte telomere length is related to appendicular lean mass: cross-sectional data
from the Berlin Aging Study II (BASE-II).

Am J Clin Nutr 2016;103:178-83.

doi: <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.115.116806>

Impact Factor: 6.770; 5-Year Impact Factor: 7.328

5 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

6 Publikationsliste

Publikationen (peer review)

Meyer A, Salewsky B, Spira D, Steinhagen-Thiessen E, Norman K, Demuth I. Leukocyte telomere length is related to appendicular lean mass: cross-sectional data from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *Am J Clin Nutr* 2016;103:178-83. doi:10.3945/ajcn.115.116806.

Impact Factor: 6.770; 5-Year Impact Factor: 7.328

Meyer A, Salewsky B, Buchmann N, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. Relative Leukocyte Telomere Length, Hematological Parameters and Anemia - Data from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *Gerontology* 2016. doi:10.1159/000430950. [Epub ahead of print]

Impact Factor: 3.059; 5-Year Impact Factor: 3.229

Saßenroth D, **Meyer A**, Salewsky B, Kroh M, Norman K, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. Sport and Exercise at Different Ages and Leukocyte Telomere Length in Later Life – Data from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *PLoS One* 2015;10(12):e0142131. doi:10.1371/journal.pone.0142131.

Impact Factor: 3.234; 5-Year Impact Factor: 3.702

Nikolov J, Spira D, Aleksandrova K, Otten L, **Meyer A**, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Eckardt R, Norman K (2015). Adherence to Mediterranean-Style Diet and Appendicular Lean Mass in Community-Dwelling Older People: Results from the Berlin Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015. doi:10.1093/gerona/glv218. [Epub ahead of print]

Impact Factor: 5.416; 5-Year Impact Factor: 5.406

Lill CM, Liu T, Norman K, **Meyer A**, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I, Bertram L. Genetic analyses of phenotypes relevant to aging in the Berlin Aging Study II. *Gerontology* 2016. doi:10.1159/000438900 [Epub ahead of print]

Impact Factor: 3.059; 5-Year Impact Factor: 3.229

Abstracts

Meyer A, Salewsky B, Buchmann N, Steinhagen-Thiessen E, Norman K, Demuth I. Leukocyte telomere length is related to appendicular lean mass: cross-sectional data from the Berlin Aging Study II (BASE-II).

Impact Factor: 0.733; 5-Year Impact Factor: 0.703

Meyer A, Salewsky B, Buchmann N, Steinhagen-Thiessen E, Norman K, Demuth I. Assoziation zwischen Telomerlänge und Muskelmasse in der Berliner Altersstudie II (BASE-II). Aktuelle Ernährungsmedizin 2015. *Dreiländertagung Bregenz, Ernährung 2015, Bregenz, Österreich.*

Spira D, **Meyer A**, Buchmann N, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Eckardt R, Norman K. Vitamin D and Parameters of Sarcopenia: Data from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *The Gerontologist* (2014) 54 (Suppl 2): NP. doi:

10.1093/geront/gnu106. *67th GSA's Annual Scientific Meeting 2014, Washington D.C., USA.*

Impact Factor: 3.231; 5-Year Impact Factor: 3.380

Drewelies J, Düzel S, Buchmann N, Demuth I, **Meyer A**, Gerstorf D. Perceived Control and Well-being Change - Associations with Abdominal Adiposity and Telomere Length? *The Gerontologist* (2014) 54 (Suppl 2): NP. doi:

10.1093/geront/gnu106. *67th GSA's Annual Scientific Meeting 2014, Washington D.C., USA.*

Impact Factor: 3.231; 5-Year Impact Factor: 3.380

Poster

Meyer A, Salewsky B, Spira D, Steinhagen-Thiessen E, Norman K, Demuth I. Leukocyte telomere length is related to appendicular lean mass: cross-sectional data from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders 2015, Paris, Frankreich* und *68th GSA's Annual Scientific Meeting 2015, Orlando, Florida* und *27. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik in Lübeck, Deutschland.*

Meyer A, Scherbakov N, Joeiges M, Doehner W. Evaluation of a novel exercise protocol using Motomed® as a quantifiable endpoint to assess functional capacity in stroke patients. *Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders 2015, Paris, Frankreich.*

Weckmüller A, Wolf K, **Meyer A**, Kruse HP und Rawel H. *Optimierung der Extraktion und Analytik von organischen Säuren und Flavonoiden in Zitronendirektsaft. 48. Wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, e.V., Universität Potsdam, Standort Griebnitzsee, 2011, Potsdam, Deutschland.*

7 Danksagung

Ich möchte mich in erster Linie bei meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. Ilja Demuth, herzlich für das interessante und vielseitige Thema, die stets zuverlässige und freundliche Unterstützung bei der gesamten Durchführung und Vollendung meiner Arbeit, sowie für das große, mir und meiner Arbeit, entgegengebrachte Vertrauen bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt auch Frau PD Dr. Kristina Norman für die umfassende und vielseitige Betreuung, interessante Diskussionen, wertvolle Ratschläge und viele motivierende Worte. All dies hat maßgeblich zu meiner Arbeit und deren Abschluss beigetragen.

Auch Frau Prof. Elisabeth Steinhagen-Thiessen gilt mein herzlicher Dank. Als Initiatorin der Berliner Altersstudie II ermöglichte Sie diese Promotion überhaupt erst.

Bastian Salewsky danke ich für die geduldige Unterstützung bei den Laborarbeiten in der humangenetischen Abteilung. Ihm und dem gesamten Team der Humangenetik gilt mein Dank für die große Hilfsbereitschaft in allen Belangen und die freundliche Aufnahme in das Team.

Zu großem Dank bin ich auch meinen Kollegen der Forschungsgruppe Geriatrie für Ihren wertvollen Beitrag verpflichtet. Neben vielen wissenschaftlichen Diskussionen und Ideen war auch das sehr gute Arbeitsklima ausschlaggebend für diese Arbeit. Die wissenschaftlichen, medizinischen, als auch administrativen Arbeiten in Kombination ermöglichten die erfolgreiche Durchführung der Studie und dadurch auch die hier vorliegende Arbeit. Ein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Dr. Fadel Arnaout für die stets erhellende, gemeinsame Zeit in Büro und Labor, den Medizinern Dr. Dominik Spira, Dr. Nikolaus Buchmann, Dr. Nadja El Zidy-Ibrahim und Julia Scharf für Ideen, Diskussionen, Motivation und Ausgleich und nicht zuletzt meinem früheren Studienkollegen Jivko Nikolov, ohne den ich nicht Teil dieser Forschungsgruppe geworden wäre.

Ich bin überaus dankbar für diese Jahre mit großartigen Vorgesetzten, Kollegen und Studienteilnehmern.