

# Interventional strategies to combat muscle disuse atrophy

## Citation for published version (APA):

Dirks, M. L. (2016). *Interventional strategies to combat muscle disuse atrophy*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

## Document status and date:

Published: 01/01/2016

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

Summary  
Samenvatting

## SUMMARY

Various situations, such as the recovery from illness or rehabilitation after injury, may necessitate a period of physical inactivity in otherwise healthy individuals. This muscle disuse during a period of leg immobilization or bed rest leads to the loss of muscle mass and strength and can have numerous resultant negative health consequences. We need insight in the mechanism(s) responsible for disuse-related muscle atrophy to develop effective interventional strategies to preserve muscle mass and offset the negative health consequences of muscle disuse. In this thesis we examine the various aspects of skeletal muscle disuse atrophy and investigate the efficacy of various interventional strategies to combat disuse atrophy.

The effects of prolonged (two weeks or longer) muscle disuse have been extensively studied in the past. However, given that the average hospital length of stay is currently seven days, it is of importance to focus on the effects of short-term disuse. Therefore, we first assessed the impact of short (five days) versus long (fourteen days) term impact of leg immobilization on muscle mass and muscle strength in healthy, young volunteers (**Chapter 2**). As expected, we observed a substantial decline in muscle mass and strength following fourteen days of leg immobilization. However, even a mere five days of leg immobilization resulted in a 3.5% decrease in muscle mass and a 9% decline in muscle strength. This underlines the impact of short periods of muscle disuse, and emphasizes the need to prevent or attenuate muscle loss during short periods of muscle disuse. The loss of muscle mass is caused by a decline in muscle protein synthesis, a decline in muscle protein breakdown, or a combination of both. Therefore, we studied the impact of 5 days of leg immobilization on muscle protein synthesis in a fasted state and following ingestion of a protein-rich drink in **Chapter 3**. In that chapter we showed that muscle protein synthesis rates in the immobilized leg were considerably lower in both the postabsorptive as well as the postprandial state when compared with the non-immobilized control leg. This work shows that merely five days of disuse lowers fasting muscle protein synthesis and decreases the sensitivity of the muscle to dietary protein intake, a phenomenon called ‘anabolic resistance’. Therefore, strategies to prevent or attenuate muscle loss during disuse should focus on stimulating muscle protein synthesis, as well as overcoming anabolic resistance.

Physical activity is one of the main anabolic stimuli required to maintain skeletal muscle mass. However, during muscle disuse it is often impossible to perform physical activity due to weakness or restriction of movement imposed by a cast. In **Chapter 4 and 5**, we applied neuromuscular electrical stimulation (NMES) to maintain some level of physical activity during short-term muscle disuse. We demonstrate that in healthy, young adults, NMES is effective to prevent muscle loss during five days of one-legged immobilization (**Chapter 4**). In a follow-up study, we showed that NMES applied in critically ill, comatose patients in the Intensive Care Unit (ICU) fully prevented the large

amount of muscle that is typically lost in these patients (**Chapter 5**). These two studies emphasize the importance of some level of muscle contraction to preserve muscle mass during a period of muscle disuse.

We started this thesis by describing the impact of short-term disuse on muscle mass and muscle protein synthesis. Such short periods are of particular relevance to the ageing society, as the accumulation of successive periods of disuse is thought to contribute to the muscle loss observed with ageing, termed sarcopenia. In **Chapter 6**, we assessed the impact of protein supplementation on muscle mass and strength during five days of immobilization in healthy, elderly volunteers. We show that twice-daily intake of a protein supplement does not prevent the loss of muscle mass and strength. Based on this we concluded that protein supplementation is not of additional value when an individual's habitual dietary protein intake is maintained at a supraoptimal level. To overcome the disuse-induced anabolic resistance we applied NMES as a strategy to increase the postprandial muscle protein synthetic response to protein ingestion in the older population. We applied the combined approach of using NMES together with protein ingestion in **Chapter 7 and 8**. By using intrinsically labelled protein we were able to analyse how much of the ingested protein was eventually built into contractile muscle proteins. In **Chapter 7** we show that NMES does not augment muscle protein accretion in healthy, recreationally active men. In **Chapter 8**, a comparable group of healthy elderly remained bed-rested for a full day at the University. In the evening we applied NMES after which we provided participants with a protein drink. From this study we concluded that, in contrast to what we showed in Chapter 7, NMES represents an effective strategy to stimulate muscle protein accretion following protein ingestion in a setting of reduced physical activity.

Muscle disuse can be localized to a limb (e.g. when an arm or leg is immobilized due to a bone fracture) or to the whole body (e.g. when a patient undergoes bed rest during illness or following surgery). Until now, both models are used interchangeably when studying muscle disuse, without knowing the extent of muscle atrophy that they cause. Therefore, we directly compared the loss of muscle mass and strength during seven days of leg immobilization versus seven days of bed rest in **Chapter 9**. We demonstrate that both models of muscle disuse lead to substantial declines in muscle mass and strength. Although no differences in leg muscle loss were observed, total muscle loss during bed rest exceeded that during leg immobilization only due to the total amount of muscle tissue involved in the disuse. The considerable amount of muscle loss following bed rest inevitably has an impact on muscle function and metabolic health. To investigate this, we subjected ten healthy, young males to seven days of strict bed rest (**Chapter 10**). We showed substantial declines in muscle mass, muscle function, and metabolic health. Effective strategies should therefore not only focus on maintaining muscle mass and function during short periods of bed rest, but should also aim to preserve metabolic health.

The final chapter of this thesis (**Chapter 11**) encompasses a broad discussion on the implications of the work described. This thesis demonstrates that effective interventional strategies are warranted to prevent or attenuate the loss of muscle mass, strength, and metabolic health during short-term muscle disuse. Promising strategies include NMES plus pre-sleep protein feeding. Given the considerable muscle loss during merely five to seven days of muscle disuse, it is of paramount importance to apply effective intervention strategies before, during, and after a period of muscle disuse.

## SAMENVATTING

Korte perioden van fysieke inactiviteit zijn vaak nodig voor het herstel tijdens ziekte of na een blessure, en vinden bijvoorbeeld plaats wanneer een patiënt bedrust dient te houden of een been in het gips gezet wordt. Zulke perioden van inactiviteit leiden tot het verlies van spiermassa (ook wel spieratrofie genoemd), een afname in spierkracht en vele andere negatieve gevolgen. Gezien de negatieve gevolgen van fysieke inactiviteit, is het van belang om te begrijpen waarom het verlies van spiermassa en –kracht plaatsvindt. Op deze manier is het mogelijk om interventiestrategieën te kunnen ontwikkelen die effectief zijn in het afremmen of voorkomen van spieratrofie.

De effecten van langdurige fysieke inactiviteit (langer dan twee weken) zijn in het verleden uitgebreid in kaart gebracht. Het is echter ook van belang om te kijken naar kortere perioden van fysieke inactiviteit, omdat de gemiddelde ziekenhuisopname voor patiënten tegenwoordig slechts zeven dagen duurt. Daarom hebben we in **Hoofdstuk 2** gekeken naar de impact van kortdurende versus langdurende fysieke inactiviteit op spiermassa en –kracht. Hierbij hebben we gezonde, jonge mannen met een been in het gips gezet gedurende vijf of veertien dagen. Zoals verwacht zagen we dat er na veertien dagen immobilisatie een sterke daling in spiermassa en –kracht te zien was. Echter, zelfs na vijf dagen immobilisatie was er al een afname van 3,5% in spiermassa en van 9% in spierkracht zichtbaar. Dit illustreert de invloed van slechts enkele dagen fysieke inactiviteit, en toont bovendien het belang om te begrijpen waarom deze spieratrofie optreedt. Verlies van spiermassa wordt veroorzaakt door een vermindering van de spiereiwitopbouw, een verhoging van de spiereiwitafbraak, of een combinatie van beide factoren. Daarom hebben we in **Hoofdstuk 3** onderzocht wat het effect van vijf dagen immobilisatie van één been op de spiereiwitopbouw is, in zowel nuchtere toestand als ook na innamen van een eiwitrijke drank. In dat hoofdstuk hebben we laten zien dat in zowel de nuchtere als de gevoede toestand de snelheid van de spiereiwitopbouw sterk verlaagd was, wanneer we dit vergeleken met de waarden in het niet-geïmmobiliseerde controlebeen. Fysieke inactiviteit leidt dus niet alleen tot een verlaging van de spiereiwitopbouw in nuchtere toestand maar zorgt ook voor een verminderde gevoeligheid van de spier voor de anabole werking van eiwit ingenomen via de voeding. Dit fenomeen wordt ‘anabole resistentie’ genoemd. Het is daarom nodig om ons bij het ontwikkelen van interventiestrategieën ter vermindering van atrofie zowel te richten op het stimuleren van de spiereiwitopbouw, als het tegengaan van anabole resistentie.

Een van de belangrijkste stimuli voor de opbouw van spieren is fysieke activiteit. Het is echter tijdens een periode van fysieke inactiviteit vaak niet mogelijk om te trainen of oefeningen te doen, omdat patiënten zich zwak voelen of omdat hun bewegingen worden beperkt door een gipskoker. In **Hoofdstuk 4 en 5** hebben we daarom neuromusculaire electrostimulatie (NMES) toegepast om een beperkte mate van spieractiviteit te behouden tijdens een periode van inactiviteit. We hebben laten zien dat NMES effectief

is in het volledig voorkomen van spieratrofie tijdens vijf dagen immobilisatie in gezonde, jonge mannen (**Hoofdstuk 4**). Daarnaast hebben we NMES toegepast in ernstig zieke, comateuze patiënten op de Intensive Care. Niet alleen hebben we laten zien dat deze patiënten ongeveer vijf keer zo snel spiermassa verliezen als gezonde personen tijdens inactiviteit, maar ook dat NMES in staat is om deze atrofie volledig tegen te gaan (**Hoofdstuk 5**). Deze twee studies laten zien dat spiercontracties essentieel zijn om spierverlies tijdens kortdurende fysieke inactiviteit te verminderen.

We zijn dit proefschrift begonnen met het beschrijven van de impact van kortdurende fysieke inactiviteit op spiermassa, -kracht, en -eiwitopbouw. Zulke perioden zijn voornamelijk van belang voor ouderen omdat gedacht wordt dat het herhaaldelijk voorkomen van zulke perioden bijdraagt aan sarcopenie, het spierverlies dat we zien met veroudering. Naast fysieke activiteit is voeding, en vooral de hoeveelheid eiwit in de voeding, een belangrijke stimulus voor spieropbouw. Om die reden hebben we in **Hoofdstuk 6** gekeken of we met eiwitsuppletie het verlies van spiermassa en spierkracht kunnen afremmen bij gezonde ouderen die gedurende vijf dagen geïmmobiliseerd werden. We tonen aan dat het tweemaal daags innemen van een eiwitsupplement de spieratrofie en het verlies van spierkracht niet kan voorkomen. Op basis hiervan nemen we aan dat eiwitsuppletie geen meerwaarde heeft wanneer de habituele eiwitinname voldoende is. Hierna zijn we gaan kijken hoe we de spiereiwitopbouw na eiwitinname verder kunnen stimuleren bij oudere mensen. We hebben hiervoor NMES toegepast, omdat een eerdere studie uit onze onderzoeksgroep heeft laten zien dat NMES de spiereiwitopbouw kan stimuleren. De gecombineerde aanpak van het uitvoeren van NMES en de inname van eiwit hebben we toegepast in **Hoofdstuk 7 en 8**. Hierbij hebben we NMES toegepast op een van beide benen, terwijl het andere been als controlebeen gold. Door het gebruik van intrinsiek gelabeld eiwit waren we in staat om te analyseren hoeveel van het ingenomen eiwit uiteindelijk in contractiele spiereiwitten in de spier was ingebouwd. Uit **Hoofdstuk 7** blijkt dat het toepassen van NMES voorafgaand aan inname van een eiwitdrank niet zorgt voor een meetbare toename in spiereiwitopbouw in actieve, gezonde ouderen. Parallel hieraan heeft in **Hoofdstuk 8** een vergelijkbare groep gezonde ouderen een hele dag bedrust gehouden, waarna we 's avonds voor het slapen NMES hebben toegepast en een eiwitdrank hebben gegeven. De conclusie van dit onderzoek was dat, in tegenstelling tot de resultaten in Hoofdstuk 7, NMES wél effectief is in het stimuleren van de spiereiwitopbouw na inname van een eiwitdrank in een situatie van verminderde fysieke activiteit.

Fysieke inactiviteit kan lokaal geïnduceerd worden (bijvoorbeeld door een gipskoker om een arm of been na een botbreuk) of op heel-lichaamsniveau plaatsvinden (zoals wanneer een patiënt bedrust dient te houden tijdens ziekte of na een operatie). Tot op heden worden beide modellen naast elkaar gebruikt voor het bestuderen van fysieke inactiviteit, zonder daarbij te weten wat de snelheid van spieratrofie is in beide situaties. Om die reden hebben we in **Hoofdstuk 9** een directe vergelijking gemaakt van de snelheid van zowel spierverlies als spierkrachtafname tussen zeven dagen beenimmobi-

lisatie en zeven dagen bedrust. Uit deze vergelijking blijkt dat er geen verschil was in de snelheid van atrofie, maar dat bedrust wel leidt tot een groter totaal spiermassaverlies vanwege de grotere hoeveelheid spierweefsel die verminderd actief is. Het is onvermijdelijk dat spierverslies een substantiële invloed heeft op het functioneren van de spier en de hormoonhuishouding. Om dit te onderzoeken hebben in **Hoofdstuk 10** tien gezonde, jonge mannen gedurende zeven dagen volledige bedrust gehouden. Dit resulteerde in een substantiële afname in spiermassa, spierfunctie, en metabole gezondheid. Deze resultaten laten zien dat interventiestrategieën tijdens fysieke inactiviteit zich niet alleen moeten richten op het voorkomen van spieratrofie, maar ook op het behouden van metabole gezondheid.

Dit proefschrift sluit af met een discussie van de onderzoeksresultaten (**Hoofdstuk 11**) en de implicaties hiervan. De bevindingen van dit proefschrift demonstreren dat we effectieve interventies nodig hebben om spieratrofie, het verlies van spierkracht en de metabole achteruitgang tijdens een periode van fysieke inactiviteit te verminderen of zelfs te voorkomen. Veelbelovende strategieën hiervoor zijn het toepassen van NMES en het geven van eiwitrijke voeding, waarbij rekening gehouden moet worden met het tijdstip van eiwitname. Gezien het substantiële spierverslies dat al optreedt tijdens vijf tot zeven dagen fysieke inactiviteit, is het van groot belang om effectieve interventies zowel voor, tijdens als na een periode van inactiviteit toe te passen.