

## Beste deelnemers aan het Lang Leven Onderzoek

**Met deze nieuwsbrief willen we u op de hoogte brengen van de vorderingen die gemaakt zijn met het onderzoek in het afgelopen jaar. Het nieuwe jaar is weliswaar al even bezig maar het hele team wenst u graag een heel goed 2014 toe. Er is hard gewerkt aan het Lang Leven Onderzoek en daar willen we u graag iets over vertellen.**



We werken in het verouderingsonderzoek inmiddels met een groot aantal groepen in Europa samen. Zo ook met bevolkingsonderzoek (biobanken) waar meer willekeurig gekozen ouderen worden bestudeerd. Bevindingen die we doen in de Leiden Lang Leven families moeten namelijk steeds in andere studies worden getest om uit te sluiten dat het toevalsbevindingen zijn. Ons doel is steeds om te leren van de Leiden Lang Leven families, zodat we beter in beeld krijgen wat je als bevolking als geheel zou moeten doen om gezond oud te worden.

Deze nieuwsbrief bestaat uit stukken die geschreven zijn door met name de jonge onderzoekers die alle gegevens verwerken en analyseren. Deze onderzoekers hebben tot hun verbazing gemerkt dat de kinderen van langlevende broers en zusters in heel veel eigenschappen anders zijn dan hun partners, van de suikerstofwisseling tot en met de anatomie van de hersenen. Daarmee is de studie waaraan u deelneemt een inspiratie voor alle jonge onderzoekers, biologen, epidemiologen en artsen die geïnteresseerd zijn in veroudering en gezond oud worden.



Eerst wat hoogtepunten van het onderzoek aan de Leiden Lang Leven Studie. Al onze aandacht in 2013 is uitgegaan naar twee belangrijke studies, nl. SWITCHBOX en Samen Oud Samen Thuis. Binnen deze studies werd diepte onderzoek gedaan naar de oorzaken van de uitzonderlijk gezonde stofwisseling van de 'kinderen' van langlevende broers en zusters. Hierover lees u later meer. Bij het genetisch onderzoek bleek dat kinderen van langlevende mensen een andere afstelling van genen hebben dan hun partners. Daarnaast hebben we bij het genetisch onderzoek in heel Europa 20.000 mensen met een leeftijd boven de 85 jaar bestudeerd en vergeleken met een jongere controlegroep. Dit onderzoek heeft uitgewezen dat een gebied op chromosoom 5 heel belangrijk is voor de overleving, zodat we de volgende stappen in ons onderzoek daar geheel op kunnen richten. We weten al dat dit gebied een rol speelt bij het reguleren van de bloeddruk.

Veel van de oorzaken van het lange leven liggen echter nog verborgen in families waarin de lange levensduur van generatie op generatie wordt overgedragen. NWO heeft ons vlak voor de jaarwisseling een subsidie gegeven om samen met historici en demografen uit Nijmegen dieper te graven in de Nederlandse historie van langlevenden vanaf 1800 zodat we kunnen achterhalen welke families mogelijk dezelfde oorzaken hebben van hun uitzonderlijk lange leven. Dat zal bij het onderzoek van nu geweldig helpen. Het is ook interessant om te weten hoe een lange levensduur in families zich verhoudt tot kindersterfte en gezinsgrootte, factoren die

tussen 1800 en 1950 de levensduur veel meer beïnvloedden dan nu.

We hebben het afgelopen jaar veel aandacht gehad van de media en dat is belangrijk voor het verouderingsonderzoek. U hebt waarschijnlijk al iets gezien van de programma's waarin hoogleraar Rudi Westendorp zijn nieuwe boek presenteerde: 'Oud worden zonder het te zijn'. Ook werden er televisiedocumentaires gemaakt over veroudering waarin de Leiden Lang Leven Studie veelvuldig aan bod kwam. In aflevering 1 en 3 van het programma 'Eeuwig Jong' komen zelfs twee families uit de Leiden Lang Leven Studie aan het woord. Mocht u iets hebben gemist van deze media aandacht, dan staan de uitzendingen aan het eind van deze nieuwsbrief vermeld.

Tot slot, het onderzoek wordt verricht vanuit een ziekenhuis, het LUMC. We trachten steeds ons begrip van een gezonde veroudering over te dragen en te combineren met medische zorg. Het LUMC profileringsgebied Veroudering maakt het mogelijk dat er intensief contact is tussen tal van specialisten en huisartsen wat duidelijk moet maken hoe men met nieuwe therapie het leven verlengt, wat er zo speciaal is aan de behandeling en het medicijngebruik van ouderen en hoe je het meest verstandig kiest voor de behandeling van de kwetsbare oudere. Er zijn speciale onderwijs programma's voor jonge artsen en middelbare scholieren in het LUMC over ouderenzorg en onderzoek. Het onderzoek aan de Leiden Lang Leven Studie draagt in hoge mate bij aan het begrip dat dokters ontwikkelen over het verschil tussen vitale en kwetsbare ouderen. Wij zijn u daarvoor zeer dankbaar.

*Eline Slagboom*

## **Gunstige afstelling van genen voor een lang en gezond leven**

De afdeling Moleculaire Epidemiologie onder leiding van hoogleraar Eline Slagboom heeft sinds 2006 onderzoek gedaan in het bloed van deelnemers aan de Leiden Lang Leven Studie naar de expressie van genen. De afgelopen jaren is gericht onderzoek gedaan naar de zogenaamde mTOR-genen, die de balans bepalen tussen de groei en afbraak van cellen in reactie op de hoeveelheid en soort voeding. Uit onderzoek bij wormen en muizen was al bekend dat gunstige afstelling van deze genen - door een genetische verandering of door heel lage calorie-inname - leidt tot een langere levensduur. Daarom heeft promovenda Willemijn Passtoors onderzocht of de mTOR-genen ook bij mensen bijdragen aan een lang en gezond leven.

De expressie van 40 mTOR-genen is bepaald in leden van families uit de Leiden Lang Leven Studie, die de gezonde veroudering representeren, en hun normaal verouderende partners. Inderdaad bleek de werking van de mTOR-genen verband te houden met de algehele gezondheid. Zoals mTOR-genen bij patiënten met type 2 diabetes wat actiever zijn dan gebruikelijk, zo bleken de mTOR-genen bij de kinderen van langlevenden juist minder actief. Een lage afstelling van mTOR-genen blijkt dus ook voor mensen gunstig te zijn. Deze bevindingen van Willemijn Passtoors zijn in februari 2013 gepubliceerd in het internationaal, gerenommeerde tijdschrift *Aging Cell*.

Omdat het mTOR systeem reageert op hoeveelheid en soort voeding en dus betrokken is bij gezonde veroudering denken we dat mensen mogelijk zelf kunnen bijdragen aan een gunstige afstelling van hun mTOR-genen. Dit zou hun kansen op een lang

en gezond leven doen toenemen. De Samen Oud Samen Thuis Studie biedt uniek onderzoeksmateriaal om de mogelijkheid om je mTOR-genen zelf af te stellen, te kunnen onderzoeken.

*Marjan Beekman*



## Het effect van een gecombineerde leefstijlinterventie op gezonde veroudering

Van juni 2012 tot april 2013 is in Leiden de Samen Oud, Samen Thuis studie uitgevoerd. Een deel van u hebt hier aan mee gedaan. Tijdens deze studie gingen 164 deelnemers gedurende 13 weken minder eten en meer bewegen onder begeleiding van een diëtist en een fysiotherapeut. Aan het begin en einde van de studie zijn verschillende metingen gedaan zodat de gezondheid van de deelnemers voor en na de interventie vergeleken kon worden. Zo werd onder andere lichaamsgewicht, buikomtrek en bloeddruk bepaald. Ook werd bij een deel van de deelnemers een MRI scan gemaakt en werd de hoeveel lichaamsvet en de botdichtheid gemeten door middel van een

DEXA scan (een soort röntgenapparaat). Tenslotte werd er urine en bloed verzameld en werd er een spier- en vetbiopt afgenomen om te kijken of de verandering in leefstijl hierop effect had. Nog niet alle resultaten zijn bekend, maar hieronder ziet u een korte samenvatting van de meest relevante veranderingen (Tabel 1). Het minteken voor de getallen geeft aan dat er een afname is van gewicht, vetmassa en andere factoren na 3 maanden. U ziet dat zelfs een verandering in leefstijl voor 3 maanden al effect heeft op de gezondheid. Verder bleek dat kinderen van de langlevenden en hun partners op dezelfde manier reageren op de verandering in leefstijl: ze vallen ongeveer evenveel af en ook de veranderingen in het stofwisselingsprofiel zijn ongeveer gelijk. Dus zelfs voor mensen die geboren zijn met minder gunstige genen is het op middelbare leeftijd nog mogelijk om gezonder oud te worden. Het lijkt een beetje een open deur, een gezonde leefstijl stimuleert je kans op een lang leven, maar de effecten in uw leeftijdsgroep tussen 50 en 70 jaar waren nog niet zo uitgebreid onderzocht. In de komende maanden gaan we heel uitgebreid de moleculaire factoren onderzoeken die mogelijk een lange levensduur bevorderen, zoals de genen die insuline produceren en genen in het mTOR systeem.

De meerderheid van de deelnemers vond het uiteindelijk ook niet zo moeilijk om hun leefstijl aan te passen. De meeste deelnemers brachten geen uren door in de sportschool,

**Tabel 1: Verandering in gewicht, lichaamssamenstelling en gezondheidsparameters**

	Alle deelnemers	Vrouwen	Mannen
Gewicht (kg)	-3.6	-3.6	-3.7
Vetmassa (kg)	-2.8	-2.9	-2.7
Buikomtrek (cm)	-4.5	-4.3	-4.7
Heupomtrek (cm)	-3.4	-3.8	-3.0
Bloeddruk bovendruk (mmHg)	-2.7	-3.0	-2.4
Bloeddruk onderdruk (mmHg)	-0.8	-1.0	-0.7
Glucose in bloed (mmol/L)	-0.1	-0.1	-0.1
Cholesterol in bloed (mmol/L)	-0.2	-0.3	-0.2

maar gingen bijvoorbeeld op de fiets boodschappen doen of elke dag een flink stuk wandelen. Het aanpassen van het voedingspatroon was ook goed in te passen in het dagelijks leven door bijvoorbeeld volvette yoghurt, vleeswaren of kaas te vervangen door een magere variant of niet twee maar één glaasje wijn te drinken 's avonds. Doordat het overgrote deel van de deelnemers het samen met hun partner deden konden ze elkaar motiveren en was het beter vol te houden. Veel van de deelnemers zeiden dan ook dat ze door zouden gaan met deze leefstijl nadat de studie afgelopen was. Wij zijn benieuwd of dat ook gelukt is!

*Bianca Schutte*



## **Behoud van gezondheid op hoge leeftijd door homeostase**

Het Europese project Switchbox is in februari 2011 officieel van start gegaan in 5 verschillende Europese landen. Samen proberen we met studies in mensen maar ook met behulp van muizen te kijken hoe we gezond oud kunnen worden.

In Leiden doen we onderzoek binnen de Leiden Lang Leven Studie. Ons doel is om te kijken wat de achterliggende mechanismen zijn van het gezond ouder worden. Het Switchbox project bouwt verder op eerdere bevindingen uit de Leiden Lang Leven Studie en we hebben daarom onderzoek gedaan naar bloedsuiker regulatie, stofwisseling en hormonen. Verder hebben we gekeken of

stress hierbij van invloed kan zijn. Tussen maart 2012 en juli 2013 zijn er ruim 135 deelnemers naar het LUMC gekomen voor allerlei onderzoeken: MRI scans, metingen van de stofwisseling en vragenlijsten. Ook is iedereen naar huis gegaan met verschillende monitoren die bloedsuiker, hartslag, lichaamstemperatuur en beweging konden meten. Een klein deel is nog een extra nachtje bij ons gebleven, waarbij we gedurende 24 uur elke 10 minuten bloed hebben afgenomen voor de metingen van hormonen.

Nu alle deelnemers zijn langs geweest in het LUMC en alle metingen zijn gedaan, zijn wij druk bezig om alle gegevens in te voeren en te controleren. U kunt zich voorstellen dat dit tijd kost; elke deelnemer heeft in totaal bijna 500 verschillende vragen ingevuld! En dit was nog maar één van de vele onderdelen van de studie. Wij zijn daarom ook erg trots op de inzet van alle deelnemers en vonden het leuk om met u samen te werken. Wij weten zeker dat deze studie prachtige resultaten zal opleveren, waarvan wij u in de toekomst op de hoogte zullen stellen!

*Steffy Jansen*

## **Publieksdag**

Zaterdag 9 februari 2013 vond de publieksdag plaats voor deelnemers aan de Leiden Lang Leven Studie. Meer dan 200 mensen waren aanwezig in het Museum voor Communicatie



in Den Haag. Een aantal deelnemers was samen met hun kleinkinderen gekomen, want gezond oud worden begint al jong.

Eline Slagboom, hoogleraar Moleculaire Epidemiologie, sprak over het geheim dat in de genen van de langlevende mensen ligt opgesloten. Door deze genen verouderen zij langzamer vergeleken met de gemiddelde bevolking, zowel van binnen als van buiten. 'De genen die we in het vizier hebben zijn een sleutel naar het biologische mechanisme. Vergelijk het met de knoppen van het mengpaneel van de geluidstechnicus. Bij deze mensen staan de knoppen zo goed afgesteld dat ze er langer door leven en minder te kampen hebben met ziekten zoals artrose en diabetes. Als we weten hoe die afstelling precies is, kunnen we bij de mensen bij wie deze knoppen minder gunstig staan afgesteld veel gericht gaan bijstellen. Maar ook nu kunnen we er zelf al veel aan doen om gezonder oud te worden.' Genen bepalen voor ongeveer een kwart of iemand gezond oud wordt, driekwart wordt bepaald door leefstijl. Jos van den Broek, bijzonder hoogleraar wetenschapscommunicatie van de Universiteit van Leiden vertelde dat niet roken, gezonde voeding, voldoende beweging en niet teveel alcohol drinken je 14 jaar in levensverwachting kan opleveren. Ook na je 60<sup>ste</sup> heeft het nog zin om je leefstijl aan te passen volgens Eline Slagboom 'Alleen al door meer te bewegen neemt het risico op hart- en vaatziekten en diabetes flink af.'



Naast de Leiden Lang Leven Studie zijn er nog andere studies die onderzoek doen naar veroudering. André Utterlinden, hoogleraar Complexe Genetica aan het Erasmus MC, vertelde over het Erasmus Rotterdam Gezondheid Onderzoek, dit bevolkingsonderzoek loopt al meer dan 20 jaar in de wijk Ommoord in Rotterdam. In dit onderzoek wordt onder andere gekeken naar genetische variaties en achterliggende biologische mechanismen die gerelateerd zijn aan ouderdomsziekten zoals osteoporose en artrose. Dit kan helpen bij de preventie en behandeling van deze ziekten. Voor dit soort onderzoek is het DNA nodig van heel veel mensen, daarom werkt Utterlinden samen met andere onderzoekers wereldwijd zodat zij samen honderdduizenden mensen kunnen includeren in de genetische analyses.

Tussen de lezingen door was er een informatie- en doemarkt met een speciaal Rad van Fortuin. De deelnemers konden hun eigen DNA isoleren met huis-tuin-en-keukenmiddeltjes, ervaren hoe het is om met een stijve hand ('veroudering') dagelijkse klusjes te moeten doen en hun bloeddruk en bloedsuiker laten meten. Daarnaast maakte een tekenaar portretten van kleinkinderen met hun opa of oma waarin de overeenkomsten tussen de verschillende generaties duidelijk werden.

*Bianca Schutte*

# LUMC Persbericht 21

## januari 2014: Telomeren onafhankelijke voorspellers van levensverwachting

Dat korte telomeren in de witte bloedcellen samen gaan met een grotere kans op overlijden, kan niet verklaard worden vanuit een actiever immuunsysteem. Dit schrijven onderzoekers van de afdeling Moleculaire Epidemiologie in het LUMC samen met een internationaal onderzoeksteam in *International Journal of Epidemiology*.

Telomeren, de uiteinden van chromosomen, worden korter naarmate je ouder wordt. Dit komt doordat chromosomen bij elke celdeling een stukje van hun telomeren kwijtraken en doordat de telomeren gedurende het leven schade oplopen.

### Korte telomeren

Het was al bekend dat ouderen met korte telomeren in hun bloedcellen een verhoogde kans op overlijden hebben. “De gedachte was dat dat misschien kon worden verklaard vanuit verhoogde activiteit van het immuunsysteem door de aanwezigheid van ziektes”, zegt Joris Deelen, promovendus bij de afdeling Moleculaire Epidemiologie van het LUMC. Wanneer bij een infectie het immuunsysteem actiever wordt, delen witte bloedcellen zich namelijk vaker, waardoor de telomeren in het bloed korter worden.

### Leiden Lang Leven Studie

Deelen onderzocht daarom bij twee generaties deelnemers aan de Leiden Lang Leven Studie of de telomeerlengte van invloed is op de tijd dat deelnemers nog leven en of zo'n invloed verklaard kan worden door de activiteit van het immuunsysteem. Kortere telomeren blijken inderdaad samen te gaan

met parameters die wijzen op een actiever immuunsysteem, en korte telomeren duiden ook op een verhoogde kans op overlijden. Maar beide factoren blijken ook onafhankelijk van elkaar de kans op overlijden te beïnvloeden, wat aantoont dat een actiever immuunsysteem niet alléén verantwoordelijk is voor de relatie tussen kortere telomeren en de kans op sterven.



### Kans op overlijden

In een groep ouderen van middelbare en zeer hoge leeftijd hebben mensen met zowel een verhoogde activiteit van het immuunsysteem als korte telomeren de grootste kans om te overlijden.

“Nu we weten dat een verhoogde activiteit van het immuunsysteem bij mensen met korte telomeren niet de achterliggende oorzaak is van de grotere kans op overlijden, is er verder onderzoek nodig om uit te wijzen welke andere factoren de relatie tussen telomeerlengte en de kans op overlijden dan wél kunnen verklaren. Hierbij zou men kunnen denken aan factoren die betrokken zijn bij celveroudering of het ontstaan van hart- en vaatziekten”, aldus Deelen.

## Meer weten?

De Leiden Lang Leven Studie is de afgelopen tijd verscheidene keren in de pers geweest. Hieronder staan de links naar de verschillende websites, persberichten, artikelen en tv uitzendingen.

### Websites

- Netherlands Consortium for Healthy Ageing (NCHA): <http://www.healthy-ageing.nl/>
- Samen Oud Samen Thuis studie: [www.samenoudsamenthuis.nl](http://www.samenoudsamenthuis.nl)
- SWITCHBOX : <http://www.switchbox-online.eu/>
- Afdeling Moleculaire Epidemiologie van het LUMC: [www.molepi.nl](http://www.molepi.nl)

### Leiden Lang Leven in de pers

- Speciale uitgave Cicero (het nieuwsmagazine van het LUMC) over ouderen: <http://www.lumc.nl/0000/13043/13390/1301290117191046/1312091003031046/>
- Persbericht 'Grote NWO-subsidie voor onderzoek levensverwachting' <http://www.lumc.nl/0000/13043/13073/140114084448353>
- Persbericht 'Telomeren onafhankelijke voorspellers van levensverwachting' <http://www.lumc.nl/0000/13043/13073/140121010420222>
- Persbericht 'Genen voorspellen een lang leven' <http://www.lumc.nl/0000/13043/13073/131219095322222>
- Persbericht 'Gunstige afstelling van genen voor een lang en gezond leven' <http://www.lumc.nl/0000/13043/13073/121128115000222>
- Persbericht 'Link between low blood pressure and youthful appearance in women discovered' <http://www.unilever.com/mediacentre/pressreleases/2013/Linkbetweenlowbloodpressureandyouthfulappearanceinwomen-discovered.aspx>

### Artikelen in wetenschappelijke tijdschriften

- Artikel Joris Deelen: 'Leukocyte telomere length associates with prospective mortality independent of immune-related parameters and known genetic markers' <http://ije.oxfordjournals.org/content/early/2014/01/14/ije.dyt267.long>
- Artikel Willemijn Passtoors: 'Gene expression analysis of mTOR pathway: association with human longevity' <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/accel.12015/abstract>

### Leidse onderzoekers op tv

- Uitzending 'Eureka' met Eline Slagboom <http://www.uitzendinggemist.nl/afleveringen/1374561>
- Documentaire serie 'Eeuwig Jong' met Eline Slagboom, Diana van Heemst, Nicole Oei en Rudi Westendorp <http://www.uitzendinggemist.nl/programmas/10474-eeuwig-jong>
- Uitzending De Wereld Draait Door met Rudi Westendorp over zijn boek 'Oud worden zonder het te zijn' <http://dewerelddraaitdoor.vara.nl/media/307048>

Voor vragen of reacties kunt u contact opnemen met de afdelingen Moleculaire Epidemiologie (071-5269730) of Ouderengeneeskunde (071-5266640).