

Interview met Eline Slagboom

# ‘Zelfs langlevenden kunnen nóg gezonder en ouder worden’

**Sommige mensen hebben het geluk dat ze heel gezond heel oud worden zonder dat ze daar iets speciaals voor hoeven doen. Onderzoekster Eline Slagboom, hoogleraar moleculaire epidemiologie in Leiden, vond dat bij zulke mensen dezelfde genen actief zijn als bij dieren die op een calorie-arm dieet staan. Een genetisch wondermiddel heeft het (nog) niet opgeleverd. Wel bemoedigende conclusies in de sfeer van voeding en beweging.**

**U heeft een bijzonder onderzoek op uw naam staan naar ‘langlevendheid’. Wat is er precies zo bijzonder aan?**

“De *Leiden Lang Leven Studie* is een studie naar mensen die lang leven in familieverband, dus langs erfelijke weg. Het studiedesign is inderdaad bijzonder. We selecteerden mensen die ouder waren dan 90, met broers of zusters die minstens zo oud waren én in leven. Duizend van die hoogbejaarden zijn gaan meedoen. De onderzoeksvraag waar het allemaal om draait, is een heel spannende: hebben we hier nou gewoon toevallig oude mensen of gaat het inderdaad om iets erfelijks?”

**En waarom willen we dat weten?**

“Omdat het misschien wel de diepste wens van bijna alle mensen is: heel oud worden én heel gezond blijven. Dan vraag je je af: ‘Waar gaan mensen nou aan dood – wat zijn de meest voorkomende ziekten?’ Dat heeft altijd iets te maken met de suikerstofwisseling of de vetstofwisseling of de bloeddruk. De ouderen in onze studie blijken daar weinig last van te hebben. Waarom?”

Om dat antwoord te vinden, hadden we die mensen vanaf hun veertigste moeten bestuderen. Dat kon niet meer, maar we doen het door hun kinderen te bestu-

## WIE IS...?

**Professor Eline Slagboom** behaalde haar graad in de biologie in 1987 en een postdoctorale graad in de biochemie in 1993. Van 1993 tot 2000 werkte ze bij de afdeling Vasculair en bindweefselonderzoek van het Gaubius Laboratorium, TNO Preventie en Gezondheid. Ze richtte een unit op voor genetisch-epidemiologische studies naar de identificatie van genetische determinanten van multifactoriële ziekten. In 2000 werd ze benoemd tot hoogleraar Moleculaire Epidemiologie bij het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Ze stichtte een nieuwe sectie Moleculaire Epidemiologie en een Genotyping Center. In de afgelopen 10 jaar heeft ze haar onderzoek gericht op onder andere genetische en epigenetische aspecten van (on)gezond verouderen en van de levensduur van de mens.

deren. Die zijn nu 70. We hoopten bij die kinderen ook speciale eigenschappen te vinden. Om te bepalen wat ‘speciaal’ is, heb je een controlegroep nodig. En daarvoor hebben we echtgenoten van die kinderen bereid gevonden; die zijn natuurlijk niet

genetisch verwant. In totaal werken we, al 15 jaar, met 3,500 mensen. En hoe langer de studie duurt, des te waardevoller de resultaten. Het contrast tussen wie gezond verouderd en wie niet tekent zich steeds scherper af.”

**De ‘langlevende’ kant blijft gezonder?**

“Ja; zij ontwikkelen veel minder hart- en vaatziekten, veel minder diabetes en veel minder hoge bloeddruk, vergeleken met hun aangetrouwde partners. Die kant bestaat echt uit bijzondere families die in familieverband op een bijzondere manier verouderen. Ook van de ouders van de langlevenden hebben we vastgesteld dat die veel langer hebben geleefd dan wat we gemiddeld zien.”

**Zijn het ascetisch levende families?**

“Nee, ze leven niet gezonder dan anderen, zo is gebleken. Niet wat betreft roken of overgewicht en ook niet qua voeding. Samen met Wageningen Universiteit hebben we een voedingsonderzoek gedaan: deze mensen leiden net zo’n leven als hun partners. Wetenschappelijk gezien is het een uniek onderzoek; twee groepen die al 40 jaar op dezelfde manier leven en toch overlijden de partners gemiddeld eerder aan metabole ziekten. Voor kanker heb-





‘Met deze studie willen we aan alle moleculen die we te pakken kunnen krijgen, aflezen wat zoiets met je gezondheid doet’

ben we nog geen groot verschil kunnen meten; dat vraagt misschien nog iets meer tijd. Maar voor het overige zie je deze twee groepen vanaf hun zestigste twee verschillende wegen opgaan wat gezondheid en levensverwachting betreft.”

**Dat is behoorlijk ontmoedigend voor wie zijn best doet om netjes te leven.**

“Ah... daar komen we zo nog op. Maar het is waar; toen we op een terugkomdag voor alle deelnemers de resultaten presenteerden, raakten sommige partners tamelijk geïrriteerd. ‘Wat hebben wij daar aan?’ Nou... het doel is om van die bijzondere families te leren; of er iets uit te halen valt dat voor ons allemaal toepasbaar is. Die bijzondere groep veroudert intrinsiek

gewoon gezonder, of je het leuk vindt of niet. Zoekend naar oorzaken ontdekten we dat ze allemaal te maken hebben met hoe het lichaam reageert op voeding. Ik doe veel epidemiologisch onderzoek, daar zit veel genetica bij en ik dacht: dit schreeuwt om Wageningen. Daarom werken we dus sinds 5 jaar samen.”

**Wageningen betekent voedingskennis. Wat is de link met genetica?**

“Bij het ouder worden ontwikkelen de meesten van ons insulineresistentie; we produceren het hormoon nog wel, maar om een of andere reden luisteren – door vet en zo – onze weefsels er steeds minder naar. Dan duik je daar in: waarom? Het blijkt te maken te hebben met genen en functies die invloed hebben op wat cellen doen in reactie op voeding. Daar kwamen we op uit: wat er met deze bijzondere mensen anders is, dat houdt verband met het insulinesysteem en het TOR-systeem.\* We weten dat we dieren langer kunnen laten leven door calorische restrictie. Als ze minder calorieën krijgen, worden ze ouder én ze verouderen veel gezonder; je ziet dat er dan bepaalde genen zijn aangeslagen. Dat zijn die TOR- en insulinegenen. Bij onze bijzondere families zien we dat die genen ook anders zijn afgesteld. Dat is interessant, want ze leven helemaal niet onder calorische restrictie; ze eten net zo veel als jij en ik.”

**Dat is niet eerlijk!**

“Misschien niet, maar voor ons komt er wel een heel duidelijke boodschap uit naar voren. Als je met leefstijl en voeding die genen anders zou kunnen afstellen, dan heb je dus minder kans op diabetes, hoge bloeddruk en dergelijke.”

**En dat kan?**

“Dat zijn we nu aan het onderzoeken. Vorig jaar hebben we daarom een voedingsonderzoek onder deze families gedaan, de *Samen Oud Samen Thuis Studie*. We hebben 164 mensen uit de *Leiden Lang Leven*-studie 3 maanden lang meer laten bewegen en gezonder laten eten. Met een diëtist en een fysiotherapeut maakten we voor iedere deelnemer een persoonlijk programma. Dat betekende 12,5% meer activiteit en 12,5% minder calorie-inname. Een verantwoorde interventie onder zestigers en zeventigers. Uniek: zulke studies worden eigenlijk vooral bij veertigers met gezondheidsproblemen gedaan. En let wel: de helft van de deelnemers kwam uit de bijzondere families, de andere

bestond uit 'gewone' partners. Met deze studie willen we aan alle moleculen die we te pakken kunnen krijgen, aflezen wat zoiets met je gezondheid doet. Daar wil ik in september, op het Folia Orthica-symposium, als we alle data hebben uitgewerkt, over vertellen. Wat is er gebeurd? Zijn beide groepen vooruitgegaan in gezondheid? Heeft de ene groep de andere ingehaald, of gebeurde er niks? Heb ik de aangetrouwden wat te bieden?"

#### En?

"We hebben alle deelnemers compleet doorgeelicht: MRI-scans, vet- en spierbiopten, bloedonderzoek, vragenlijsten. We werken nu aan de resultaten, maar wat we al wel weten, is dat iedereen al snel meldde: 'Wat voelen we ons beter!' Dat gold nota bene voor beide groepen. Beide zijn ook vooruitgegaan als je kijkt naar parameters van suiker- en vetstofwisseling. In 3 maanden tijd allemaal naar een gunstiger spectrum!"

#### Gaan ze nu ook allemaal langer leven?

"Over levensverwachting kun je niks zeggen, wel over verbeteringen van bepaalde risicoscores – je kunt vervolgens uitrekenen hoeveel tijdswinst dat betekent. In mei zien we de onderzoeksdeelnemers weer allemaal. Je kunt je voorstellen dat ze ermee door willen gaan, maar het is wel moeilijk voor ze om het vol te houden.\*\* Wat wij intussen graag willen weten is: hoe kan het dat de een 2 kg afviel en de ander 7 kg? Straks weten we hopelijk meer; zijn de fietsers bijvoorbeeld beter af dan de lopers, en welk voedingspatroon doet het 't best? Dat moeten we in categorieën uitdrukken. We hebben die moleculaire profielen van de personen. Die deel je op in drie groepen; vervolgens kijk je of de verschillen in gunstige factoren parallel lopen met pakweg veel fietsen, of veel groenten eten. Als uit dit onderzoek nu dergelijke indicaties komen, dan kun je in vervolgonderzoek nagaan of je dat stukje verder kunt stimuleren. Want wat we nu doen – erg intensief onderzoek aan immuunsysteem, vet- en suikerhuishouding – dat is heel duur. Je zou naar een studie onder duizend mensen willen, op niet meer dan drie parameters waarvan je zegt: die waren heel indicatief. Dan maak ik het contrast dus duidelijker."

#### Met alle respect, het klinkt zo bekend: gezond eten en gezond bewegen...

"Ja, het lijkt zo'n open deur. Maar als je naar onze tabellen kijkt, dan brengt het wel wat teweeg. Halverwege de studie ben ik zelf



ook begonnen. Ik heb dit serieus genomen. Ik ben net 54, drukdrukdruk als iedereen, stress en perceptie van het leven... Maar nu zet ik mezelf bovenaan, sporten gaat voor. Een studie onder 20.000 ouderen liet zien dat ruim groenten eten, matigheid, veel bewegen, niet roken en matig drinken 14 jaar extra levensverwachting oplevert! Ik kan mij geen geneesmiddel of supplement voorstellen dat zoveel goed doet als deze vijf elementen. Misschien raar voor een geneticus om dat zo te zeggen, maar ik zal geen gen vinden dat dit effect teweeg kan brengen.

De boodschap is dus wel bekend. Overheid en dokters besteden veel aandacht aan voorlichting aan jongeren die een gevaarlijk ongezonde levensstijl hanteren.

'Ruim groenten eten, matigheid, veel bewegen, niet roken en matig drinken levert 14 jaar extra levensverwachting op'



‘Gebruik het excuus van je “moeilijke genen” niet, want die vlieger gaat voor de meesten van ons niet op’

Maar het zet te weinig zoden aan de dijk. Om te veranderen, moet je gemotiveerd zijn. Daar hebben wij nu niks nieuws te bieden. Maar in het mooiste scenario loopt ons onderzoek misschien – omdat we die genen aan het bekijken zijn – uit op kennis over voedingsmiddelen die het effect van een gezonde leefstijl extra ondersteunen. Straks kan ik misschien iets concreter zijn over voedingsmiddelen die bijdragen aan een verbeterde afstelling van insuline- en TOR-genen.”

**Voor genetisch voordeel ben ik dus van mijn ouders afhankelijk. Als mijn moeder uit een langlevende familie stamt, heb ik dan 50% kans dat ik ook gezond oud word?**

“Nee. Zo werkt de genetica wel voor eigenschappen die 100% bepalend zijn voor wat er met je gebeurt, bijvoorbeeld spierdystrofie, maar voor alles wat met veroudering te maken heeft, ligt het anders. Dan gaat het

om verhoogde kansen, zoals met dementie. Maar dat gezegd hebbende; er is geen betere manier om te achterhalen wat je kansen zijn om oud te worden dan te kijken naar je ouders en grootouders.

Maar dan nog kun je niet echt voorspellen hoe het nou met jou gaat in jouw familie. Dat kan ik zelf ook niet. Aan mijn moeders kant worden ze heel oud, maar aan mijn vaders kant zit een verhoogd risico op dementie. Dus het kan best zijn dat ik heel oud wordt, maar de laatste 30 jaar dement ben.”

**Wil je dan niet dolgraag aan die genetische knoppen kunnen draaien?**

“Het is dat ik de genen van mensen niet mag veranderen – ik kan het ook niet – maar anders zou ik de genen van de bloed-drukregulatie en de genen die met de voeding van doen hebben graag wat anders afstemmen. Je zou je kunnen voorstellen dat je op termijn over supplementen

beschikt die bepaalde genen van de buitenkant af kunnen stimuleren.

Voor die TOR-systemen, die op voeding reageren, zou je willen bijstellen. Maar tot nu toe hebben alle stofjes die daarvoor zijn uitgevonden bijwerkingen.

Er is een stofje ontdekt in de grond van Paaseiland, rapamycine – daar gaan nu heel veel trials over – als je dat aan dieren geeft, dan leven ze langer. Er zijn dus veel verwachtingen over dat stofje; dat remt, net als bij calorische restrictie, genen in dat TOR-systeem. TOR staat voor Target of Rapamycine. Dieren doen het goed, maar mensen krijgen allerlei bijwerkingen.

Dat remmen met calorische restrictie werkt op zich goed bij dieren. Voor apen en mensen is dat allemaal nog niet duidelijk. Bovendien: bij oudere mensen belemmert het ook de aangroei van spieren, ondanks beweging. De voedingsindustrie is dus bezig met eiwitdrankjes voor ouderen om diezelfde genen aan te sporen spierweefsel te maken; al deze effecten zitten aan elkaar vast.”

**Wat voor bemoedigends gaat u vertellen aan de mensen op het symposium?**

“Net zo als je mensen hebt die aan de risicovolle kant van het metabool syndroom zitten, heb je mensen die aan de gunstige kant zitten. De genen van die laatsten kun je helaas niet overnemen. Anderzijds: onze interventie met voeding en beweging pakt net zo positief uit voor mensen zonder gunstige genen als voor mensen met gunstige genen. Mooie boodschap, toch? Gebruik het excuus van je ‘moeilijke genen’ niet, want die vlieger gaat voor de meesten van ons niet op.

Ik vertel ook dat we het komend jaar verder gaan kijken naar die mensen die het gunstigst reageren op interventie; of het bij hen ook die genen zijn die het meest reageren.

Er is een mengpaneel, iemand heeft aan de knoppen gedraaid en het liedje klinkt ineens tien keer beter; nu moet ik uitvinden om welke knoppen het gaat.”

\* mTOR (mammalian target of rapamycin) is een kinase dat de groei en het metabolisme van cellen reguleert in reactie op stimuli uit de omgeving.

\*\* Veel deelnemers bleken – zoals wel verwacht – een jaar later de oude leefstijl weer te hebben aangenomen. In september, na een publicatie over de gezondheidswinst, gaan Eline Slagboom en haar team uitzoeken hoe en voor welke ouderen ze een permanente verandering van leefstijl kunnen stimuleren.

## NA JE ZESTIGSTE

**D**e ambitie van Eline Slagboom: “Mensen gezonder van hun zestigste naar hun tachtigste krijgen; een heel hoge ouderdom is niet per se het doel. Mensen die de 60 voorbij zijn, voelen pijnnetjes en ongemakken. Een arts zei me eens: ‘Eline, als je boven de 50 bent en je voelt ‘s ochtends bij het wakker worden nergens een pijnnetje, dan ben je dood’. Hahaha!

Ik dacht: als er één groep te motiveren moet zijn om toch nog zijn leefstijl te veranderen, dan moet het deze groep zijn. Het is wel de laatste trein waar je op kunt springen. Na je tachtigste doet het de meeste ouderen geen goed om erg aan de lijn te doen. Bewegen is wél altijd belangrijk.”