



LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM

Onsterfelijk een sprookje
Gezond oud : Haalbaar !

P. Eline Slagboom
Leiden University Medical Centre



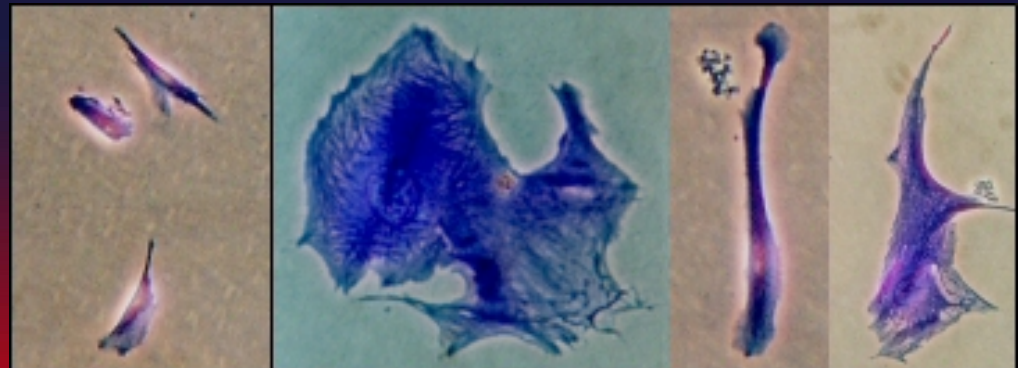


*Veroudering, geen
spreekje*

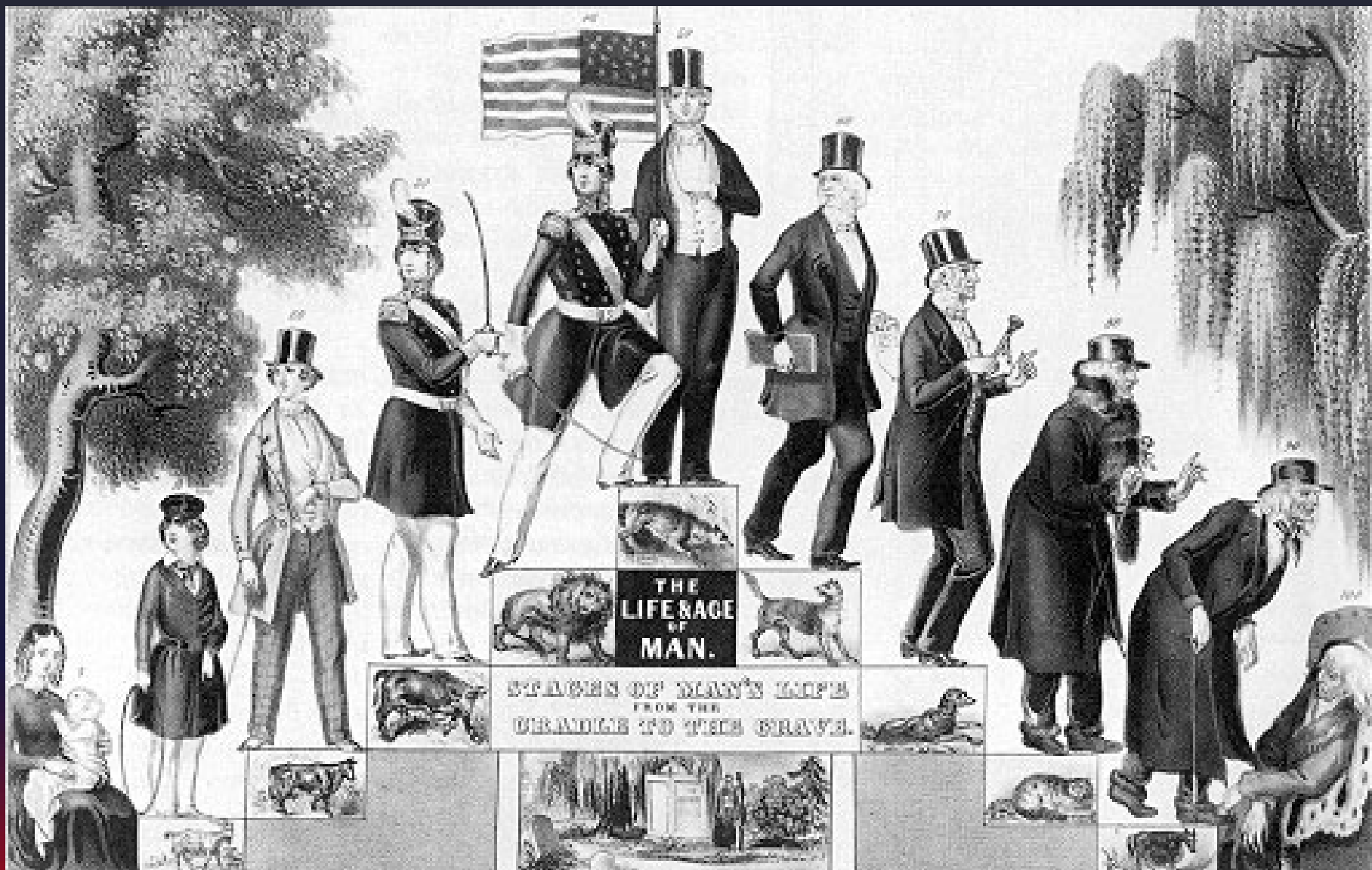
Kalender leeftijd

Biologische leeftijd

Uiterlijke verschijnselen

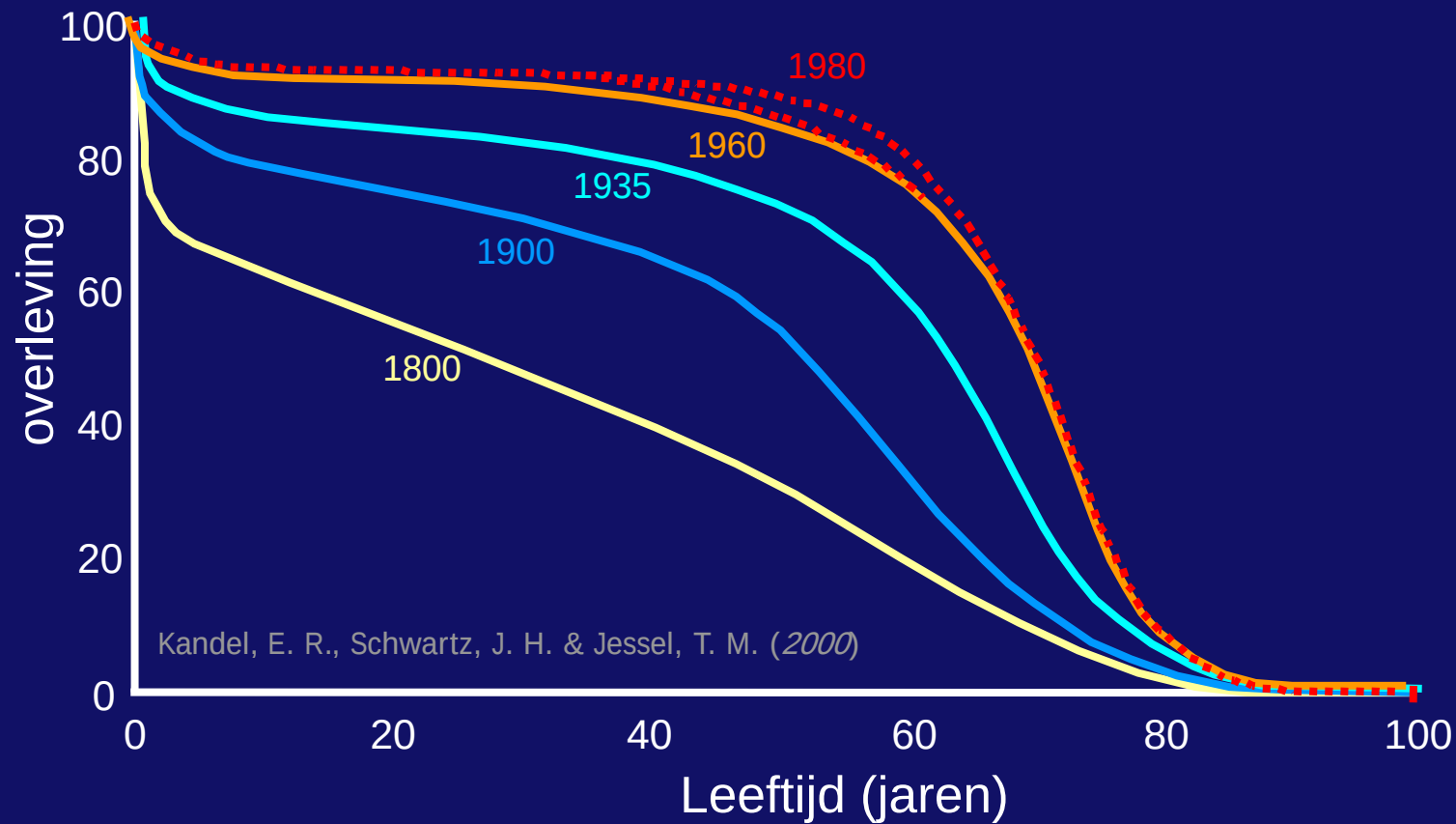


Innerlijke verschijnselen



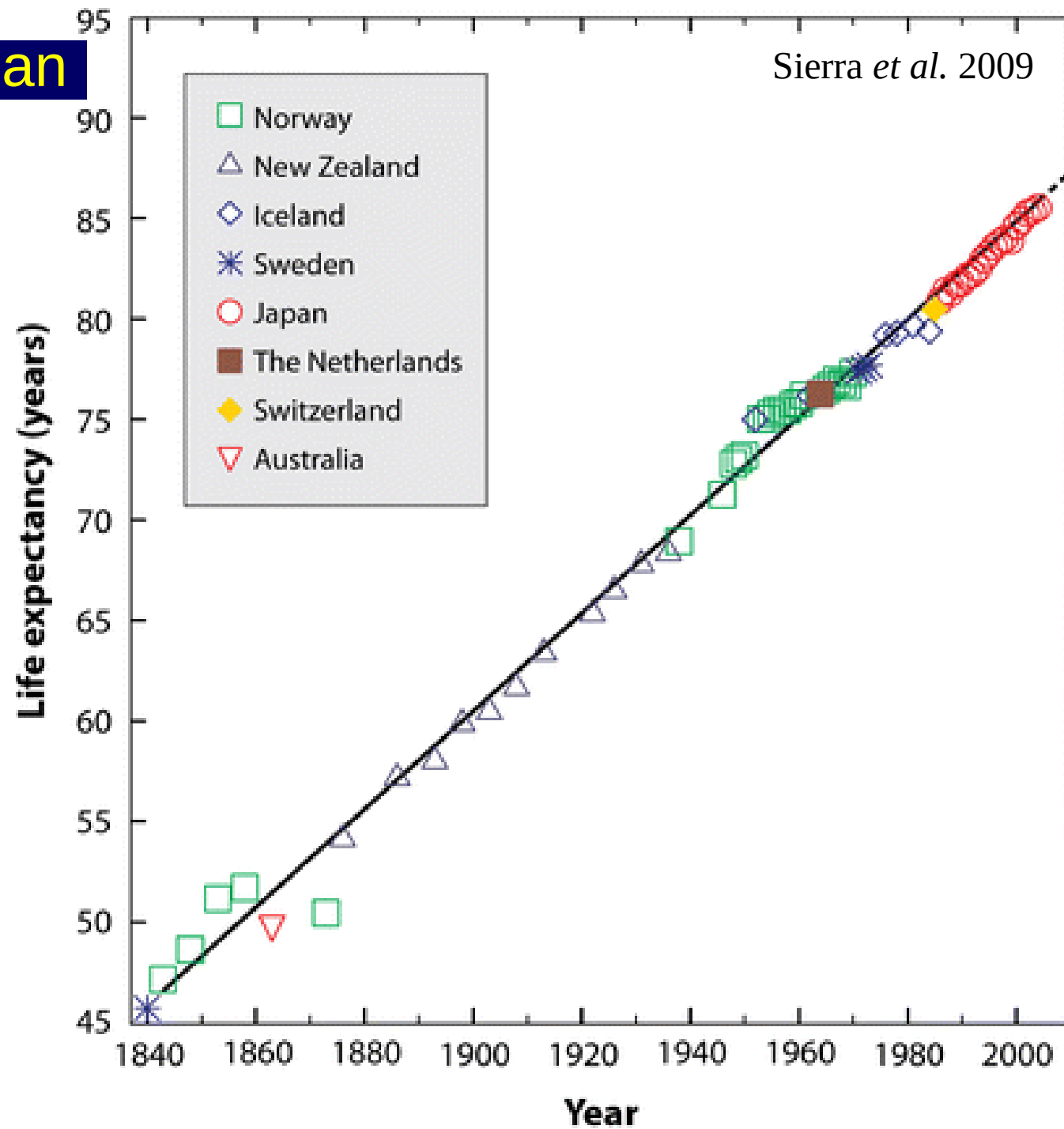
Afleezbare Verouderingssnelheid helpt de dokter beslissen

Levensverwachting : Overlevings curve tussen 1800 en 2000

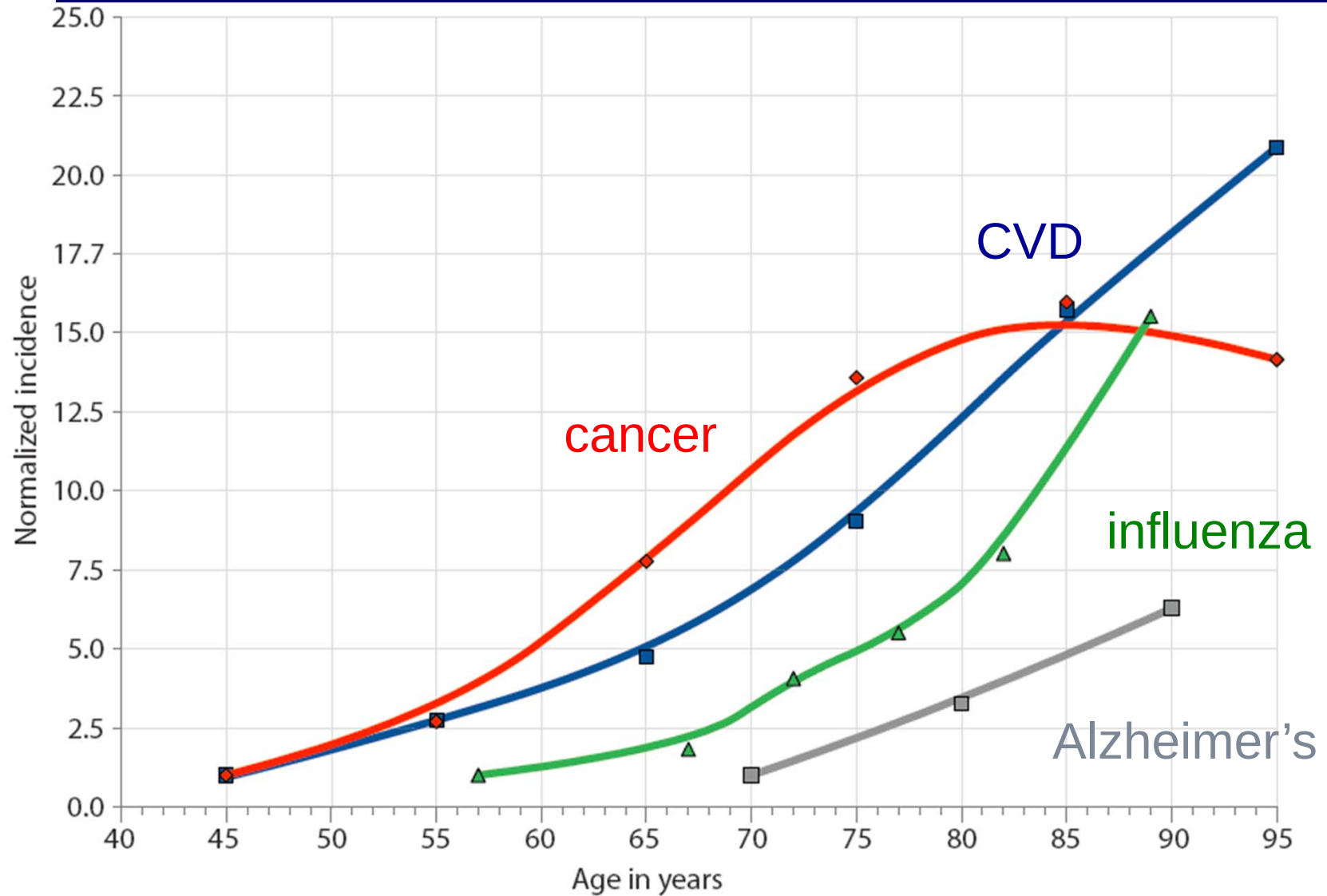


Voeding, Hygiene, Medische verzorging

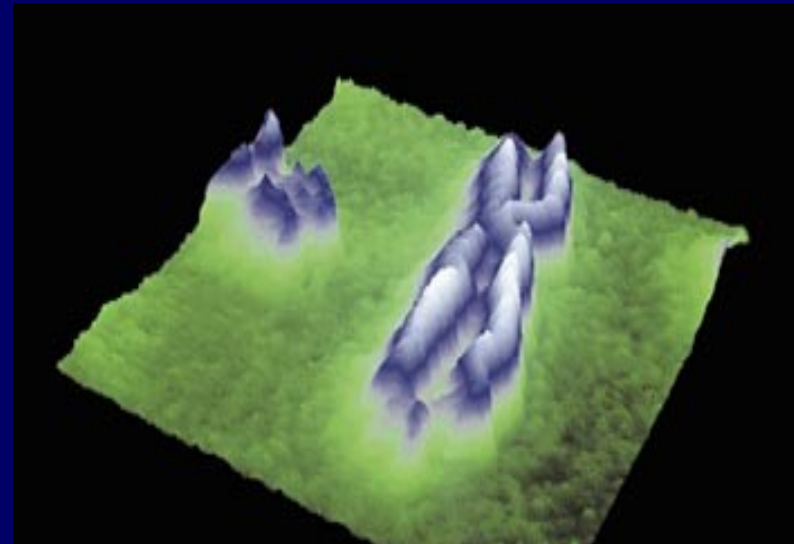
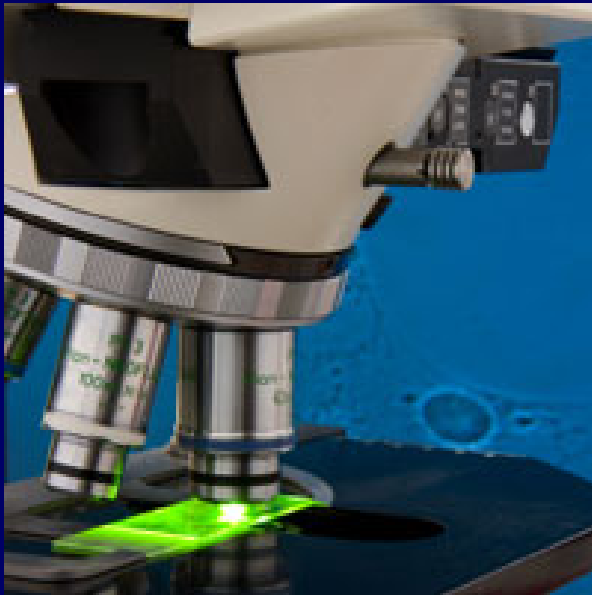
Life span



Leeftijd is de sterkste risicofactor voor veelvorkomende ziekten



Waar kun je de erfelijke aanleg vinden ? DNA

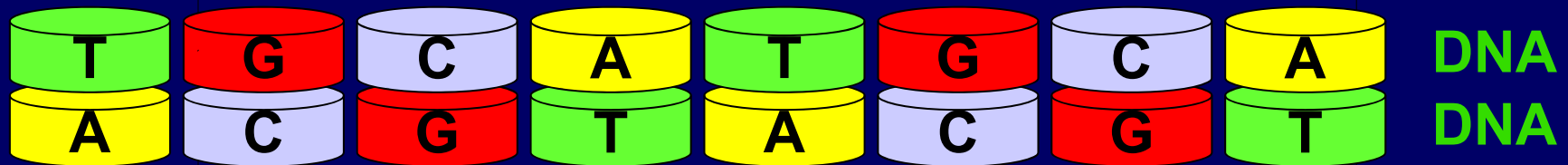


DNA

4 bouwstenen paarsgewijs

Adenine Cytosine
Guanine Thymine

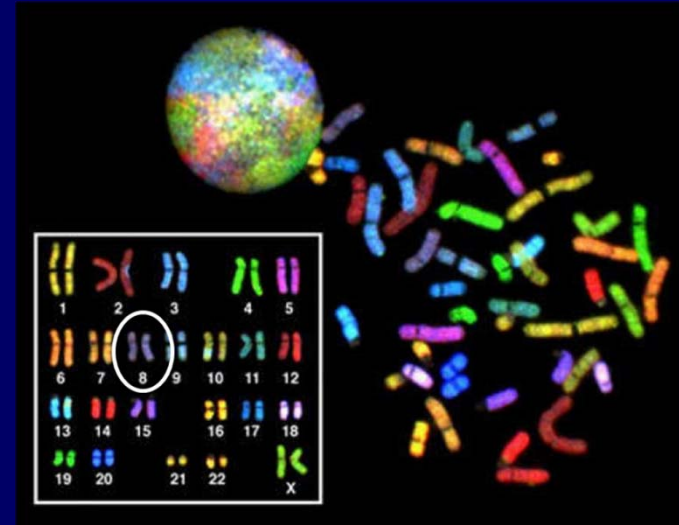
A G C T



3 miljard bouwstenen
25.000 genen

Hoe reguleren genen de erfelijke eigenschap ?

Mutaties die veroudering versnellen



<http://www.genome.gov/Pages/Hyperion/DIRVIP/Glossary/Illustration/sky.shtml>
All of the illustrations in the Talking Glossary of Genetics are freely available and may be used without special permission.

Werner Syndroom: erfelijke afwijking

Versnelde Veroudering:

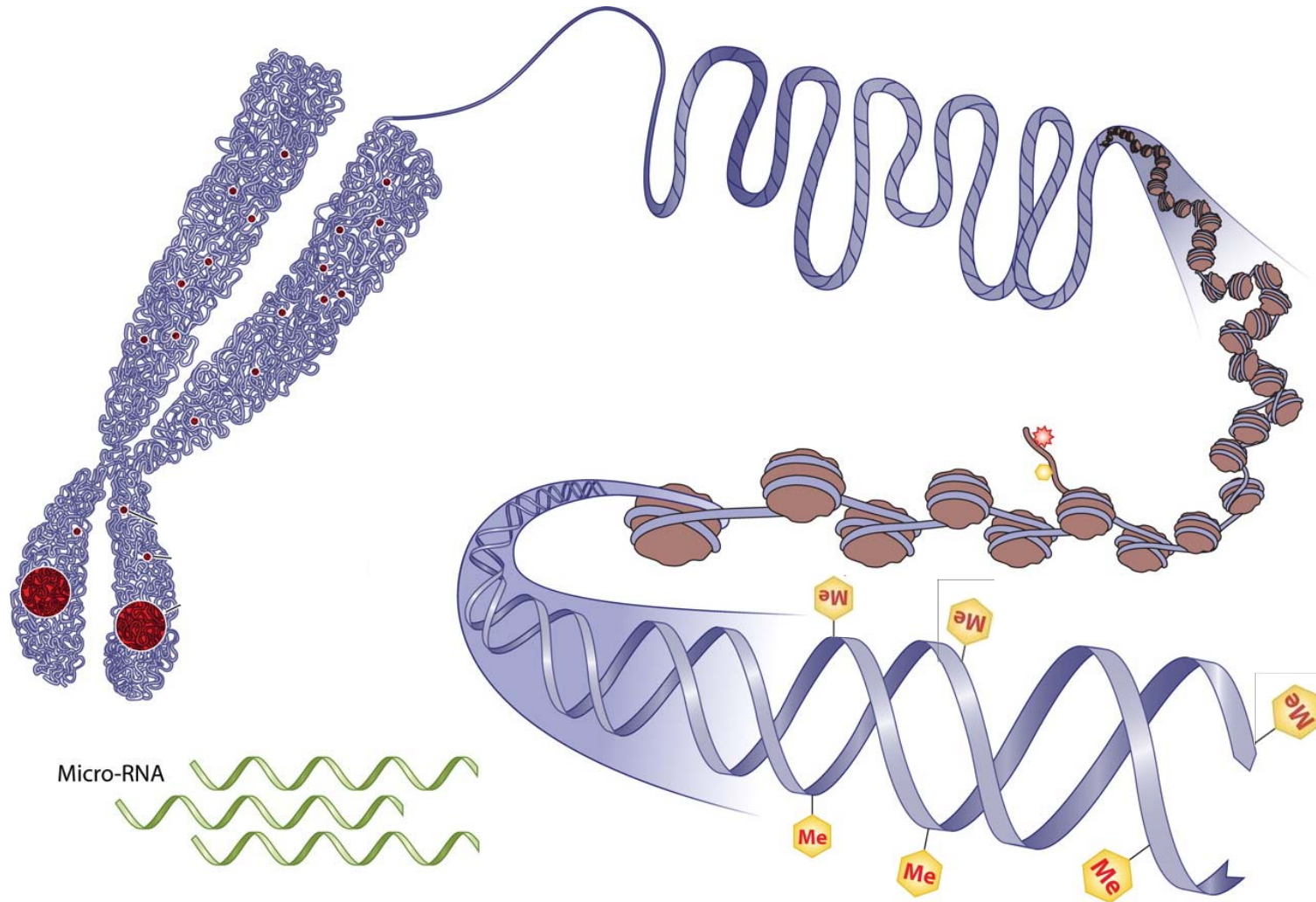
Zeldzame ernstige fout in het erfelijk materiaal

Voor de 40 jaar:

aderverkalking, osteoporose, kanker, suikerziekte

1 bouwsteen in 1 gen (helicase) verkeerd

Epigenetica regelt werking van DNA





honeybee
(*Apis mellifera*)



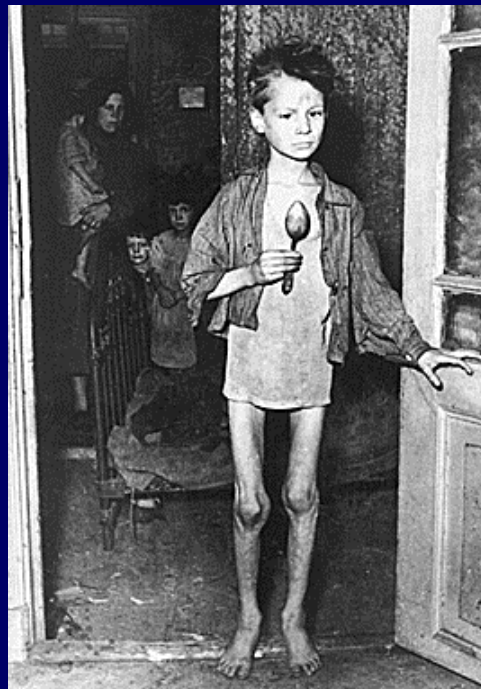
© 2006 Encyclopedia Britannica, Inc.

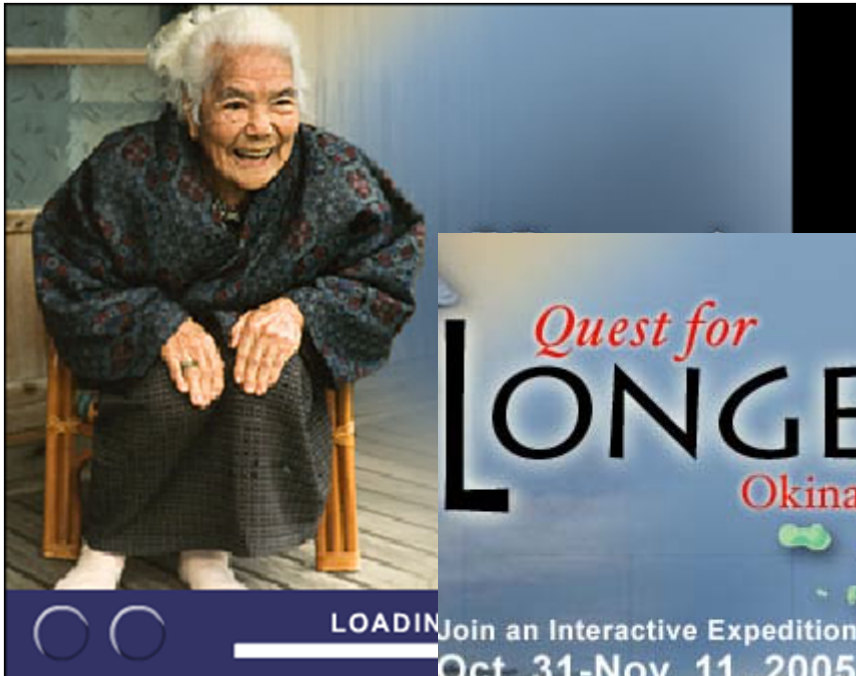


Blootstelling aan ondervoeding. Effect laat in het leven

Hongerwinterkinderen: hoge bloeddruk
overgewicht

Hongerwinter: December 1944-April 1945
Voeding: <1000 kcal (tot 500 kcal in April)





Meer dan 1
Lach per dag



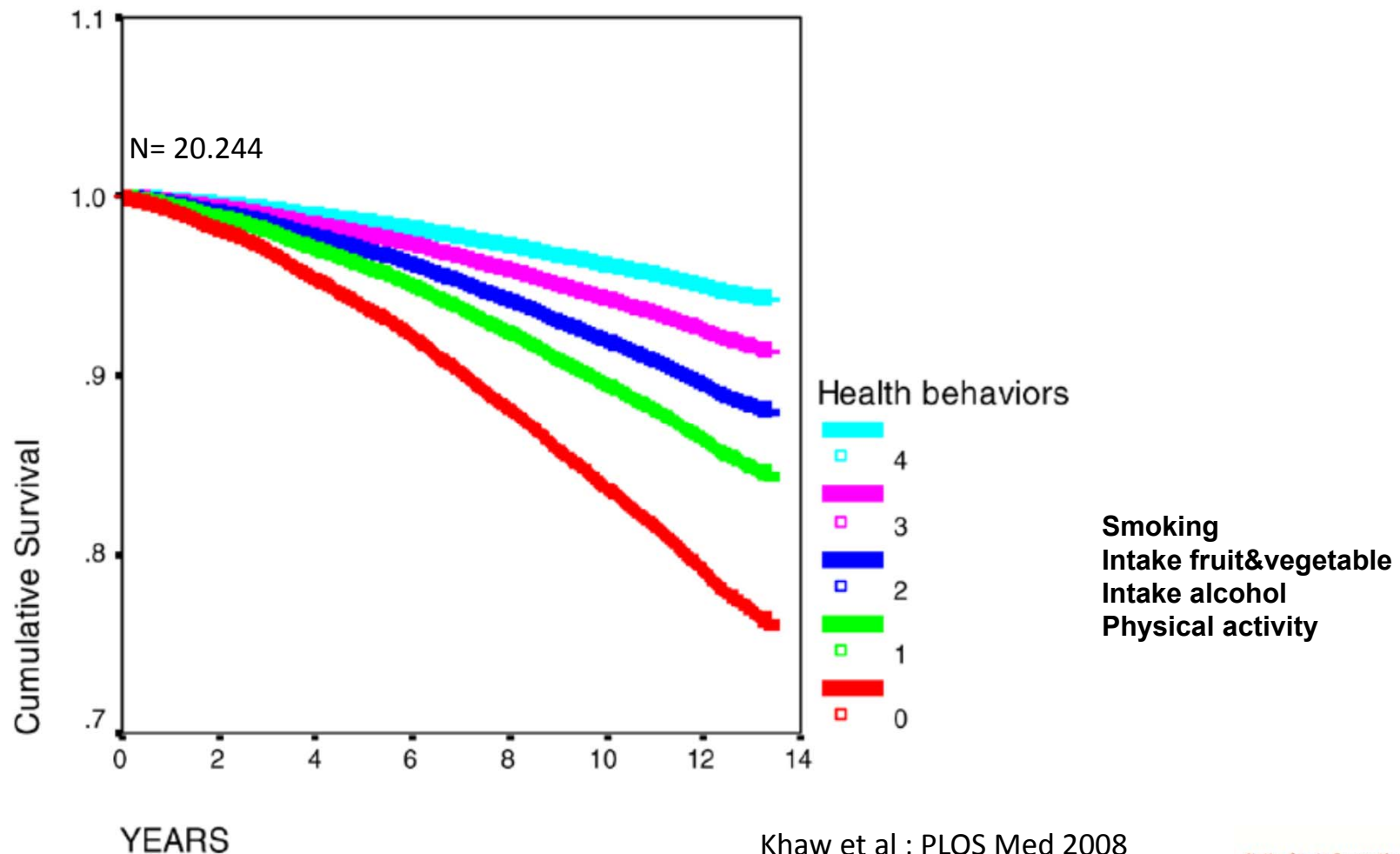
97 jaar oud en duikt 100 feet diep



Combined impact of four health behaviours on survival

The effect of small multiple steps

Epic Norfolk; 20.000 free living healthy men and women 45-79 yrs; 1993-2006



Khaw et al ; PLOS Med 2008

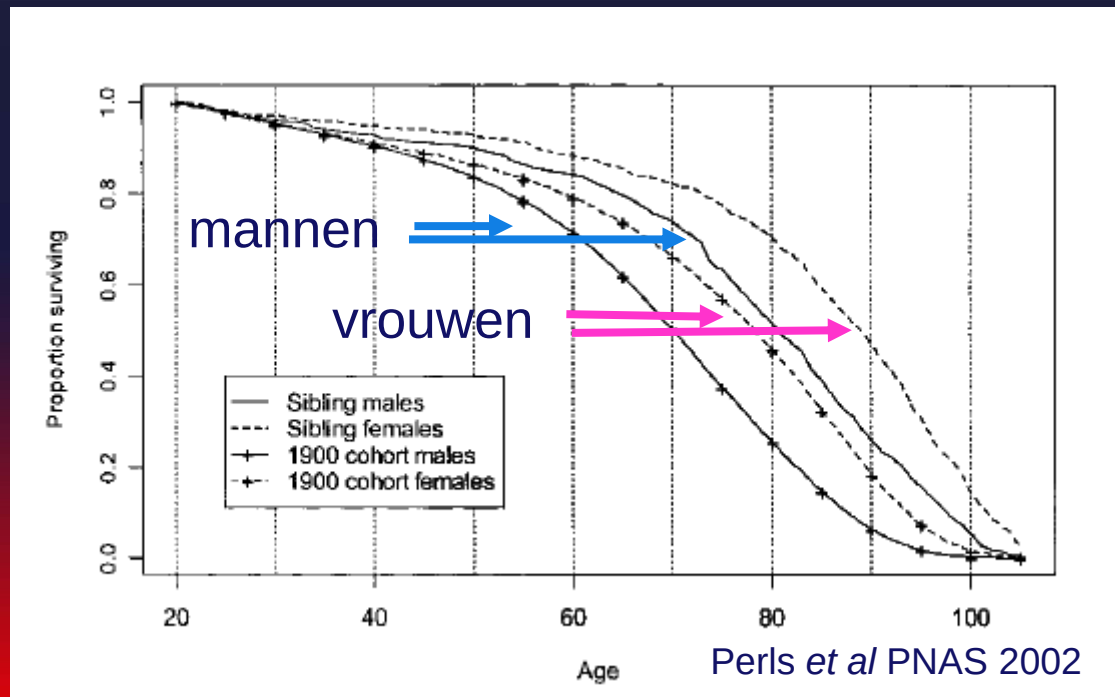
Zijn verschillen in levensverwachting erfelijk bepaald ?

- Tweelingstudies: verschillen in levensduur: 25% erfelijk



Zijn verschillen in levensverwachting erfelijk bepaald ?

- Wordt bepaald door familiale achtergrond (erfelijk, sociaal, economisch)
- Broers en zusters (siblings) van 100-jarigen hebben 4-8 maal hogere kans om 100 te worden



Leiden Longevity Study
N=3500
Two generations
Metabolic health in middel age



	Offspring (%)	Spouses (%)	P-value
Myocardial infarction	2.4	4.1	0.031
Hypertension	22.9	27.5	0.009
Type 2 Diabetes	4.4	7.6	0.004
Cardiovascular medication	23.0	29.0	0.004
Metabolic syndrome	20.7	31.9	0.031
Osteoarthritis	3.0	3.5	0.026
Malignancies	8.5	7.2	0.43

Leiden Longevity Study

Metabolic Health in middle age

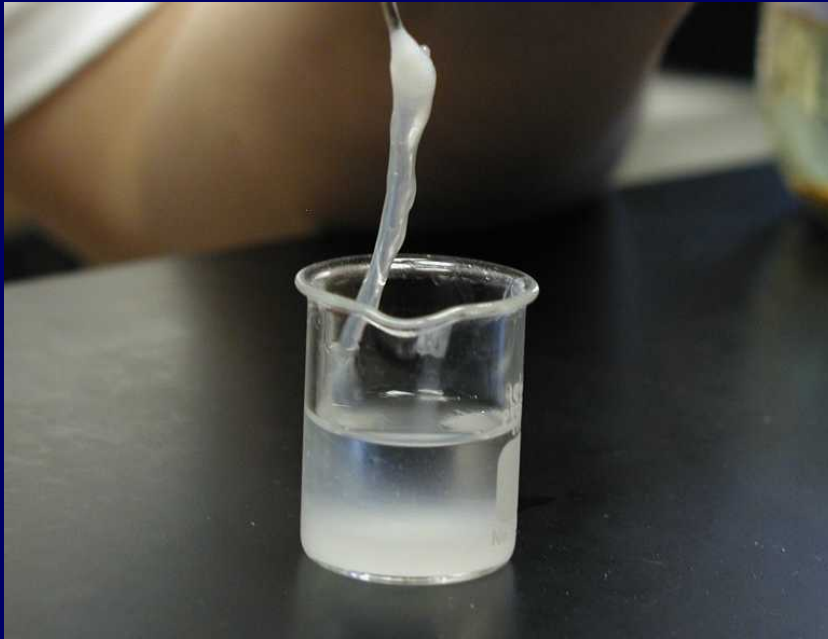
Offspring and Spouse same BMI; same lifestyle (FFQ etc)

- Low serum glucose
- Low serum insulin + preservation of insulin sensitivity
- Low triglycerides , total cholesterol/HDL cholesterol ratio
- Low LDL particle size
- High adiponectin
- Low blood pressure
- Low serum free T3 (thyroid)

And

- Resistance to (CMV) infections

Je wilt weten op welk chromosoom een gen ligt dat hieraan bijdraagt.
DNA verzamelen van 3500 mensen in de studie



Courtesy of the Rockefeller Archive Center. Noncommercial, educational use only.



Waarom worden deze families oud
Waarin verschillen hun genen van anderen
Puzzel: 1500 miljoen stukjes; genoom scan
Hebben we al een idee welk gen het is ?

■ Genetisch Onderzoek in leiden + Europa

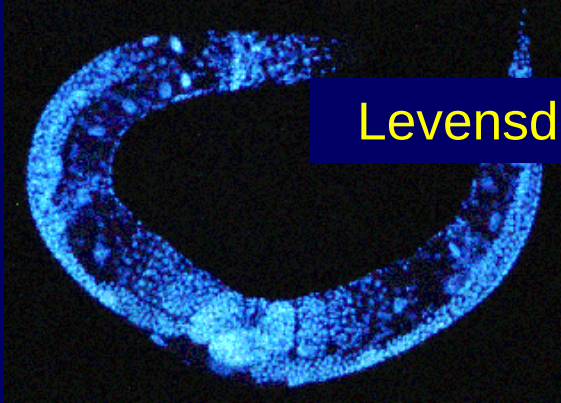
- 20.000 85+
- 60.000 controle < 60 jaar



De genen die langlevendheid stimuleren bepalen energie huishouding (recycling of groei) door voedings sensoren.

- APOE (lipid metabolism)
- Insulin signaling/glucose metabolism
- mTOR (Target of Rapamycin) signaling
- Thyroid metabolism (fT₃)
- Nutrient sensing and energy metabolism

Levensduur regulatie van veel diersoorten vergelijkbaar



Metabolism
Insulin/mTOR signaling
Lipid metabolism

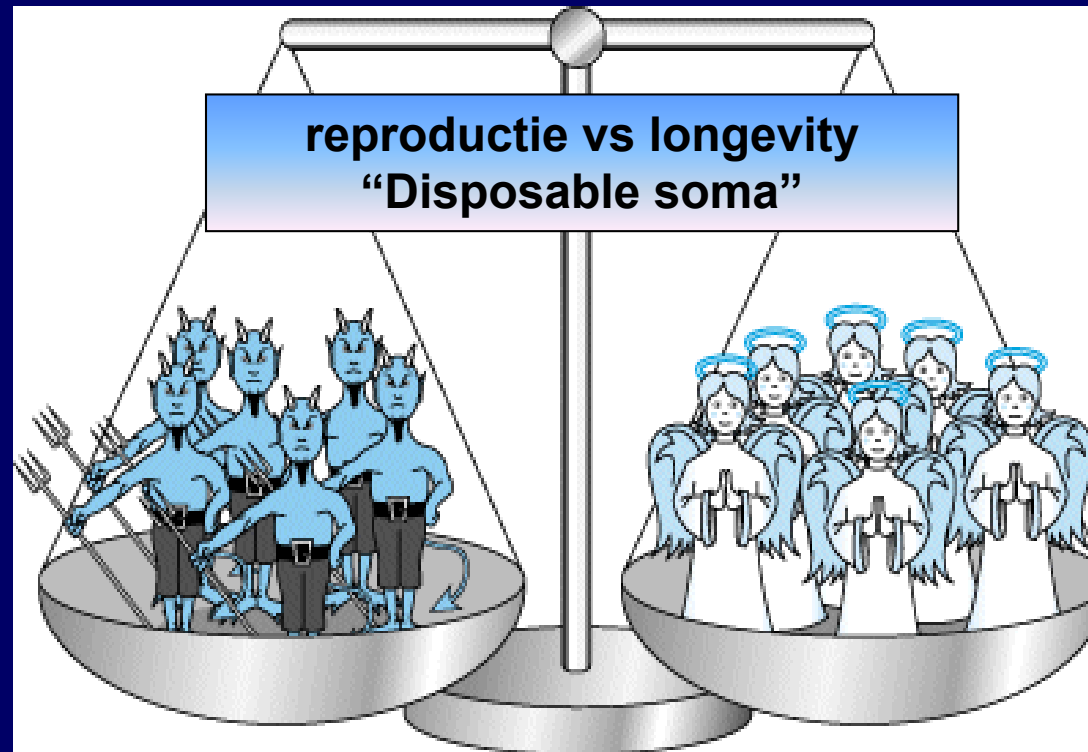
Lifespan

Cellular responses
(senescence,
autophagy, apoptosis)



Stress resistance
Immunity
DNA repair





Minder groei

Minder vruchtbaar

**Slechtere overleving
in de natuur**

Stress reactie & immuun reactie

**Stofwisselingssnelheid
cel deling**

**Glucose huishouding
Vet huishouding**

Samen Oud Samen Thuis Studie



90 + broers/zusters
Leiden Langleven Studie

Wordt Fit
Nu of nooit

Controles (partners)
(n = 74) 60-75 years
 $23 \leq \text{BMI} \leq 35 \text{ kg/m}^2$

Gezond
(n = 23)

3 maanden
+ 12.5 % fysieke activiteit
- 12.5 % calorie inname

Met of zonder gunstige genen
Deelnemers: - 3.5 kg; voor



Conclusies

- Lang leven en gezond oud worden in de Leiden lang Leven studie wordt bepaald door een gezond metabolisme en immuniteit.
- De erfelijke aanleg geeft bescherming vanaf middelbare leeftijd tegen multi-morbiditeit : insuline resistentie, type 2 diabetes, hart en vaatziekten en artrose. In de volgende meeting aandacht voor kanker.
- Er zijn verschillende genen gevonden die relevant zijn voor levensduur regulatie. Deze genen zijn betrokken bij de regulatie van bloeddruk, de suiker/vet stofwisseling en de reactie van het lichaam op voeding.
- Mogelijk als gevolg van blootstelling aan (ongunstige) condities in de baarmoeder treden er epigenetische veranderingen in ons genoom op die verband houden met het vetmetabolisme.

Conclusies: Gezond Oud Haalbaar !

- Klinische Parameters verbeteren (glucose/vetten/bloeddruk); de weegschaal zegt lang niet alles bij ouderen !!!
- Na een jaar leeft 65% nog gezond : buddies ?
- Web based oplossingen kunnen werken naast coaching
- Maar persoonlijke coaching. Respons is heterogeen
- Maar niet afhankelijk van familiale langlevendheid (interventie compenseert genetisch voordeel)



Lang leve het sprookje

We weten nu wie er lang leven.

Maar wie leven er nu gelukkig. En leven zij nog lang en gelukkig.