

Van oude mensen, de

Een hoge ouderdom bereik je niet zomaar. Onderweg in het leven kun je allerlei schade oplopen. En dan gaat het niet zozeer om verkeersongelukken en zinloos geweld, als wel om aderverkalking, hartproblemen en kanker. Oud worden is grotendeels een kwestie van de juiste verdediging tegen dit soort aanvallen, van de juiste herstelmechanismen. Cholesteroldeeltjes zetten onderzoekers op het spoor.

door DIANA DE VELD

Een te hoog cholesterolgehalte wijst op een verhoogde kans op hart- en vaatziekten – dat weet iedereen. Een aantal jaren terug volgde enige nuancering: er bestaat 'goed' en 'slecht' cholesterol. Het goede cholesterol, *high density lipids* oftewel HDL, biedt bescherming tegen hart- en vaatziekten doordat het het slechte cholesterol (*low density lipids* – LDL) helpt af te voeren. Inmiddels behoort het prikken van iemands cholesterol tot de routineklusjes. Leidse onderzoekers hebben nu nog meer nuances aangebracht in het cholesterolverhaal. Als het gaat om het bereiken van een erg hoge leeftijd, is het namelijk niet het gehalte aan LDL dat ertoe doet, maar de grootte van de LDL-deeltjes. Ze publiceerden hierover in het decembernummer van het vooraanstaande tijdschrift *PLoS Medicine*.

Asjkenazische joden

"Erg oude mensen hebben veel minder kleine LDL-deeltjes", vertelt dr. Bas Heijmans van de afdeling Moleculaire Epidemiologie. "Eerder onderzoek bij een erg specifieke groep, namelijk Asjkenazische joden, wees ook in deze richting. Wij vroegen ons af of we bij onze – genetisch veel diversere – deelnemers aan de Leiden Langlevens Studie hetzelfde zouden zien." De Leidse onderzoekers verzamelden door heel Nederland broers en zussen die ouder waren dan 90 jaar. (Zie ook *Cicero* 2006 nr. 5) Het doel was om zo een groep families

bij elkaar te krijgen waarin veel mensen een hoge leeftijd bereiken. Bij 340 van deze broers en zussen en ook bij 511 van hun kinderen werd de concentratie en grootte van lipiden-deeltjes gemeten. De 243 partners van die kinderen dienden als controlegroep. De Leidse onderzoekers probeerden in deze families te achterhalen door welke factoren mensen beschermd worden tegen ouderdomsziekten en dus zo oud kunnen worden. "We hadden zelf onze twijfels of we met het cholesterol wel iets zouden vinden", bekennt Heijmans. "Ouder worden is tenslotte zó complex, denk alleen maar aan al die verschillende ziekten waaraan je kunt overlijden. Het leek niet waarschijnlijk dat het bereiken van een hoge leeftijd samenhangt met één simpel gegeven."

Vreugdesprongetje

Terwijl andere onderzoekers de ouderdomsvorsers meewarig bekeken, maakte Heijmans hart een vreugdesprongetje toen bleek dat de ouders en kinderen van de oude broers en zussen elk jaar een dertig procent lagere kans hadden om te overlijden dan mensen die in hetzelfde jaar geboren waren. "Er is dus wel degelijk iets bijzonders aan de hand in de deelnemende families: het lang leven is familiair bepaald."

Nog meer enthousiasme wekte de bevinding dat langlevende broers en zussen veel minder kleine LDL-deeltjes hadden dan de controlegroep. En belangrijker: bij hun kinderen was al op zestigjarige leeftijd hetzelfde te zien.

"Misschien is het zo dat grote LDL-deeltjes bij deze families al op middelbare leeftijd wijzen op een bescherming tegen ouderdomsziekten", zegt Heijmans. Daarnaast keken de onderzoekers naar 259 ouderen van minstens negentig jaar uit de Leiden 85-plus-studie die geen even oude broer of zus hoefden te hebben, oftewel: bij wie oud worden niet per se in de familie zat. Ook deze groep had veel minder kleine LDL-deeltjes, wat er op wijst dat deeltjesgrootte ook in de algemene bevolking in verband staat met gezond oud worden.

Ingrijpen

"Wij hopen natuurlijk dat we kunnen ingrijpen in het verouderingsproces", zegt Heijmans. "Daarvoor moeten we eerst op moleculair niveau begrijpen wat er aan de hand is. En nu hebben we voor het eerst een moleculair patroon gevonden dat samengaat met lang leven en al een zichtbaar onderscheid geeft op middelbare leeftijd – een stap in de goede richting dus." Onder meer op basis hiervan heeft de Nederlandse Hartstichting een pro-

Het leek eerst niet waarschijnlijk dat een hoge leeftijd samenhangt met één simpel gegeven

grotere LDL-deeltjes

grammasubsidie toegekend waarin de rol van lipide-deeltjes bij het ontstaan van hart- en vaatziekten verder wordt uitgezocht.

Waarom zijn grotere LDL-deeltjes gunstiger?

Brengen die minder schade toe aan de vaten?

Heijmans: "Ja, dat klopt. Kleine LDL-deeltjes kruipen makkelijker de vaatwand in. Daar raken ze ingekapseld en veroorzaken zo atherosclerose, in de volksmond ook wel aderverkalking genoemd. En uit ander onderzoek is gebleken dat kleine LDL-deeltjes gevoeliger zijn voor oxidatie. Pas daarna zijn ze gevaarlijk."

Achterliggende oorzaak

Toch gelooft de onderzoeker niet dat alleen een verlaagde kans op hart- en vaatziekten verantwoordelijk is voor het verband tussen grotere LDL-deeltjes en een hoge leeftijd. "Uit eerder onderzoek weten we dat bij hart- en vaatziekten de LDL-cholesterolspiegel belangrijker is dan de grootte van de deeltjes waarin het LDL-cholesterol verpakt zit. Maar uit ons onderzoek blijkt dat de LDL-cholesterolspiegel bij de langlevende groep niet lager is dan bij de controlegroep. Dat maakt het minder waarschijnlijk dat alleen bescherming tegen hart- en vaatziekten als gevolg van het bekende effect van cholesterol ten grondslag ligt aan onze bevindingen."

Aan enige speculatie durft Heijmans zich wel te wagen. "Misschien hebben het langzamer ouder worden en de grotere deeltjes eenzelfde achterliggende oorzaak. Ik denk dan aan een uitzonderlijk gezond of efficiënt metabolisme (stofwisseling – red.). Mensen met metabole problemen hebben meer kleine LDL-deeltjes. Bovendien weten we van dierexperimenten dat het metabolisme een centrale rol speelt in veroudering. Als je bij nematoden, kleine wormpjes, de insulinehuishouding verandert, dan worden ze opeens twee keer zo oud. En zoogdieren die maar zeventig procent van hun energiebehoefte te eten krijgen, worden ook ouder. Hun stofwisseling verloopt efficiënter, net als het opruimen van schade aan cellen en weefsels."

Beschermende eigenschappen

Grotere LDL-deeltjes zouden dus een afspiegeling kunnen zijn van een beter functionerend metabolisme. Het lijkt erop dat families die erg oud worden, op alle fronten geluk hebben: ze lijden minder vaak aan hart- en vaatziekten, maar ook aan diabetes en kanker, aldus Heijmans. "Wij verwachten dat die mensen niet zozeer allerlei risicofactoren missen, maar dat ze eigenschappen gemeen hebben die hen beschermen tegen meerdere aandoe-

ningen. Ouderen hebben vaak veel ziekten tegelijk en het geïsoleerd behandelen daarvan is lang niet altijd effectief. Als die ziekten het gevolg blijken van een onderliggend verouderingsproces, dan komen er wellicht totaal andere behandelingsmogelijkheden in beeld."

De volgende stap is het nog nauwkeuriger bestuderen van het lipidenprofiel. De onderzoekers gaan de relatie tussen LDL- en andere lipide-deeltjes in kaart brengen en met nog gevoeligere technieken gedetailleerde lipidenprofielen meten. Ze hebben inmiddels twee andere subsidies gekregen van het Nationaal Regieorgaan Genomics om met het lipide-deeltjesonderzoek als voorbeeld nog andere "biomarker"-profielen voor veroudering te vinden. Dat doen ze samen met de universiteiten van Leiden en Utrecht. En in samenwerking met Rotterdamse onderzoekers gaan ze de profielen in diermodellen meten.

Inzoomen

Het mooiste komt nog, voorspelt Heijmans: "Als we al die gegevens combineren met de zoektocht naar genen die langlevendheid beïnvloeden. We hebben 450 miljoen genetische metingen gedaan in onze langlevende families. Dankzij deze enorme hoeveelheid gegevens kunnen we stapsgewijs inzoomen op de genen die een rol spelen bij het bereiken van een hoge leeftijd en die verantwoordelijk zijn voor een gunstig lipidenprofiel. Zo hopen we uiteindelijk op moleculair niveau te kunnen begrijpen waarom sommige families langer leven dan andere en sommige mensen trager verouderen dan anderen."

Voor dit onderzoek werkte de groep Moleculaire Epidemiologie niet alleen samen met de afdelingen Ouderengeneeskunde en Medische Statistiek van het LUMC, maar ook met het bedrijfsleven. "We werken bijvoorbeeld intensief en heel prettig samen met de Engelse tak van Unilever." Wat is het commerciële belang van Unilever bij dit soort onderzoek? "Ze willen op dit moment al betrokken zijn bij de wetenschappelijke resultaten van verouderingsonderzoek, zodat ze op de lange termijn producten kunnen maken die gezond oud worden stimuleren. Overigens worden binnenkort met behulp van een bij Unilever ontwikkelde methode gestandaardiseerd gezichtsfoto's genomen. Aan de hand van onder andere kraaienpootjes gaan we kijken of huidveroudering verband houdt met lichamelijke en moleculaire veroudering. Stel je voor, straks zegt een rimpelig gezicht nog meer dan je lipidenprofiel!" ■

Grotere LDL-deeltjes zouden een afspiegeling kunnen zijn van een beter functionerend metabolisme