



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Glucose metabolism in healthy ageing

Wijsman, C.A.

Citation

Wijsman, C. A. (2014, October 8). *Glucose metabolism in healthy ageing*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/29017>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/29017>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/29017> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Wijsman, Carolien A.

Title: Glucose metabolism in healthy ageing

Issue Date: 2014-10-08

The background is white with several faint, light gray flowers scattered around. A large, thin, wavy line curves across the middle of the page. The text is centered on the right side.

CHAPTER 9

**Nederlandse samenvatting
Dankwoord
List of publications
Curriculum Vitae**

Nederlandse samenvatting

Introductie

De zoektocht naar gezonde veroudering is in de Westerse samenleving, waar de levensverwachting nog immer stijgt, zeer actueel. Menselijke langlevendheid, het resultaat van gezonde veroudering, is een zeer complex fenotype bepaald door zowel genetische factoren als omgeving. De genetische bijdrage aan menselijke langlevendheid wordt geschat rond 25 tot 30% (7; 18). Deze bijdrage wordt niet verklaard door variatie in ziekmakende genen. Dit suggereert dat er specifieke mechanismen bestaan die langlevendheid bevorderen.

De Leiden Langleven Studie

De Leiden Langlevendheid Studie (LLS) is opgezet om genetische en fenotypische factoren te identificeren die het verschil in levensduur tussen mensen verklaren. In eerdere studies werd al aangetoond dat nakomelingen van 90- of 100-jarigen zelf ook een grotere kans hebben om langlevend te worden (1; 8), wat bewijs levert voor een familiale component van menselijke langlevendheid. Aan de LLS doen Nederlandse langlevende families mee, waarbij als criterium gold dat er tenminste twee broers en/of zussen van een generatie in leven moest zijn van ouder dan 89 jaar (voor mannen) en 91 jaar (voor vrouwen). In 2001 voldeed minder dan 0,5% van de Nederlandse bevolking aan deze criteria. In totaal bevat de LLS 420 langlevende families. Om factoren van langlevendheid te identificeren werden de nakomelingen van deze langlevende broers en zussen geïnccludeerd, tezamen met hun partners, die dienden als controlegroep. Deze nakomelingen en hun partners delen al voor lange tijd in leeftijd, achtergrond, socio-economische status en levensstijl, waardoor ze voor deze voor onderzoek verstorende omgevingsfactoren als gelijk kunnen worden beschouwd.

Glucosemetabolisme

In verscheidene studies in diermodellen zijn kandidaatmechanismen voorgesteld die langlevendheid bevorderen. Belangrijke kandidaatmechanismen zijn insulinesignaaltransductie, metabolisme en resistentie voor oxidatieve schade. In eerder onderzoek uit de LLS werd gevonden dat de nakomelingen uit langlevende families, vergeleken met hun partners, minder leeftijdsgerelateerde ziekten hadden zoals het metabool syndroom, diabetes en hart- en vaatziekten (11; 19). Qua leefstijl,

waaronder roken en lichaamsbeweging, verschilden deze echtparen echter niet. Biochemisch waren aanwijzingen voor een lagere glucoseconcentratie en lagere hoeveelheid actief schildklierhormoon in de nakomelingen. Dit suggereert dat de bovengenoemde kandidaatmechanismen uit diermodellen ook een rol zouden kunnen spelen in menselijke langlevendheid.

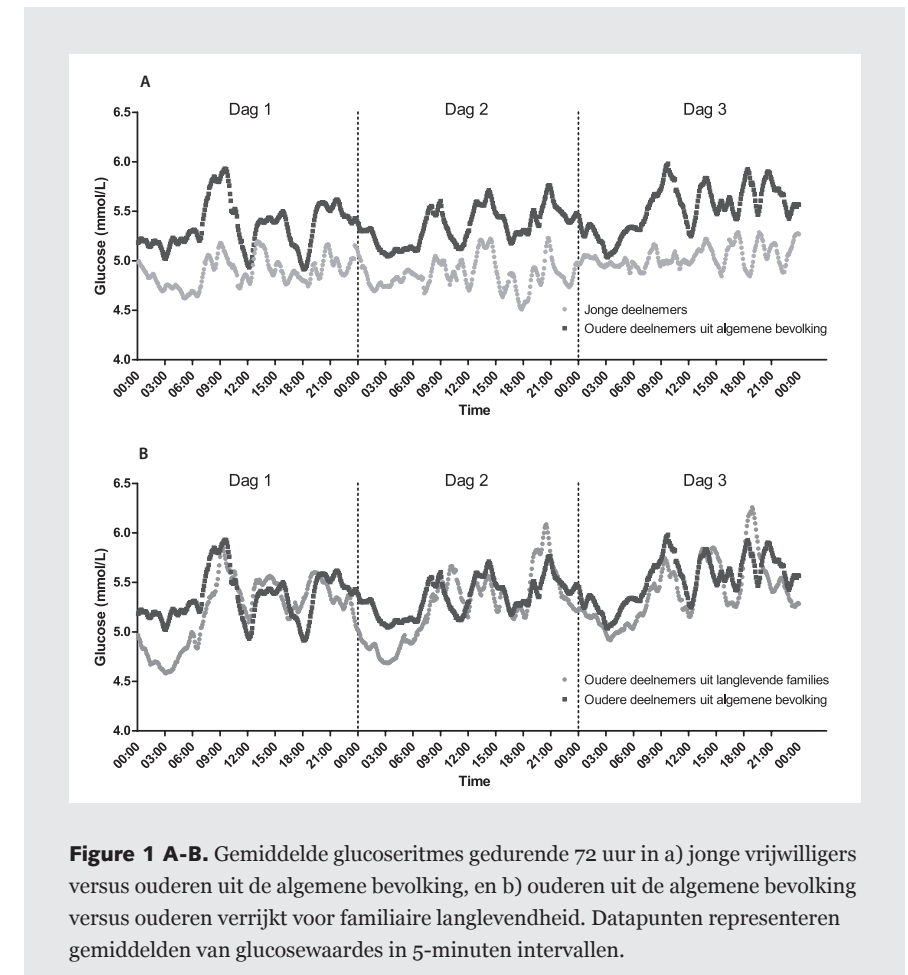
In dit proefschrift wordt allereerst de rol van het glucosemetabolisme in menselijke langlevendheid verder onderzocht. Op basis van de resultaten van dit onderzoek wordt in het tweede gedeelte een vertaalslag gemaakt naar een gezondheidsbevorderende interventie in een algemene verouderende populatie.

Deel 1.

In **hoofdstuk 2** onderzoeken wij de rol van insulinegevoeligheid in nakomelingen van 90-jarigen en hun partners. Insulinegevoeligheid is een van de belangrijkste fysiologische mechanismes binnen het glucosemetabolisme. Een verlies van insulinegevoeligheid is geassocieerd met overgewicht, type 2 diabetes en met andere leeftijdsgerelateerde aandoeningen zoals kanker en hart-en-vaatziekten (2; 3; 5; 6; 17). Door middel van het uitvoeren van hyperinsulinemische, euglycemische clampstudies, de gouden standaard voor het meten van insulinegevoeligheid, konden wij aantonen dat de kinderen uit langlevende families sneller in staat waren glucose op te nemen uit het bloed vergeleken met hun partners. Wij vonden geen verschil in de onderdrukking van de vetafbraak of in de onderdrukking de van glucoseaanmaak in de lever onder invloed van insuline. Deze resultaten wijzen op een - in verhouding - verhoogde insulinegevoeligheid onder kinderen van langlevenden op het niveau van het spierweefsel, ofwel perifere insulinegevoeligheid. In de bevolking is insulineresistentie sterk verbonden aan overgewicht en obesitas. In onze studiegroep was er echter geen verschil in gewicht of vetmassa tussen de kinderen van langlevenden en hun partners. Derhalve zochten wij naar een mogelijk mechanisme dat onafhankelijk van vetmassa de verschillen in insulinegevoeligheid zou kunnen verklaren. Eén van deze mechanismes is de hoeveelheid vet in de spiercel, oftewel intramyocellulair vet. Er wordt een relatie beschreven tussen intramyocellulair vet en insulineresistentie in jonge, slanke mensen (12). Ook hebben gezonde, slanke kinderen van patiënten met type 2 diabetes meer intramyocellulair vet vergeleken met controles (9).

In **hoofdstuk 3** beschrijven wij het onderzoek naar intramyocellulair vet in kinderen van langlevenden en hun partners. Dit werd gemeten met behulp van proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) met een 7T-MRI scanner. Wij toonden aan dat kinderen van langlevenden lagere hoeveelheid intramyocellulair vet hadden dan hun partners, onafhankelijk van body mass index (BMI), leeftijd, geslacht en fysieke activiteit. Ook vonden wij een positief verband tussen nuchter glucose en intramyocellulair vet. De betekenis van een lagere hoeveelheid intramyocellulair vet in langlevende families kan tweeledig zijn. Dit type vet dient als substraat voor vetzuuroxidatie in de mitochondria van de spier, om zo op snelle wijze energie te produceren. Een lagere hoeveelheid kan dus duiden op een verminderde aanmaak bij een negatieve energiebalans, of het kan wijzen op een meer efficiënt gebruik van het substraat, duidend op betere mitochondriële functie (14). Omdat wij hebben gecorrigeerd voor de energiebalans - in termen van lichaamsgewicht en fysieke activiteit -, wijzen onze resultaten in de richting van een betere mitochondriële functie in de kinderen van langlevenden. Echter, er zijn ook aanwijzingen dat het intramyocellulair vet zelf schade aan de mitochondrien induceert, waarbij de mitochondriële functie niet de oorzaak, maar het gevolg is van de hoeveelheid intramyocellulair vet (14). Om deze kwestie te kunnen verduidelijken zouden interventiestudies nodig zijn die zowel het intramyocellulair vet als mitochondriële functie meten voor en na interventie met bijvoorbeeld fysieke activiteit.

Naast insulinegerelateerde verrijking van het glucosemetabolisme, zoals beschreven in hoofdstuk 2 en 3, vonden wij ook aanwijzingen voor niet-insulinegerelateerde verschillen in glucosemetabolisme tussen kinderen van langlevenden en hun partners. Om op grotere schaal glucosemetabolisme te kunnen onderzoeken hebben we in **hoofdstuk 5** gebruik gemaakt van glucosemonitors die in de thuissituatie 24-uursglucoseritmes registreren. Op deze wijze verkregen wij inzicht in het circadiaanse ritme van het glucosemetabolisme in een zoveel mogelijk fysiologische setting, te weten de thuissituatie van de deelnemers waarin zij een normaal dagelijks ritme volgde. Wij vergeleken de 24-uursglucoseritmes van kinderen van langlevenden uit de LLS met die van hun partners. Als 3e groep onderzochten wij bovendien jonge gezonde vrijwilligers. Het betrof allen deelnemers zonder suikerziekte. De 24-uursritmes omvatten 288 glucosemetingen per dag, waaruit verscheidene parameters waren af te leiden: gemiddelde maten van glucosemetabolisme zoals de gemiddelde glucose overdag en 's nachts, en maten van glucosevariabiliteit, zoals



standaarddeviatie en gemiddeld verschil in glucose tussen verschillende dagen. Uit het onderzoek bleek dat met de leeftijd alle maten van glucose veranderden; de jonge vrijwilligers hadden zowel lager gemiddeld glucose als lagere glucosevariabiliteit. Tussen de groepen kinderen van langlevenden en hun partners vonden wij een lager gemiddeld glucose binnen de kinderen van de langlevenden, dat met name werd gezien in de nachtelijke uren. Er was geen verschil in glucosevariabiliteit. (figuur 1). Hypothetisch kan beredeneerd worden dat met de leeftijd eerst een verlies van homeostase optreedt, waarbij het 'set point' van glucose verschuift naar hogere waarde. In een later stadium zou er dan ook verlies van regulatievermogen op kunnen treden waarbij het lichaam minder goed in staat is de glucose snel te reguleren. Er is nog zeer beperkt onderzoek gedaan naar

24-uursglucoseritmes in gezonde vrijwilligers, waardoor deze hypothese nog verder getoetst zal moeten worden. Een andere belangrijke bevinding was de nachtelijke verlaging van glucose in kinderen van langlevenden vergeleken met hun partners. Nachtelijke glucoseregulatie is een zeer zelden bestudeerd fenomeen. Onderzoek naar circadiane ritmes laat zien dat glucose 's nachts wordt gereguleerd door zogenaamde contraregulatorische mechanismes die een te diepe daling van het glucose voorkomen in de tijd dat er gevast wordt (4). Deze mechanismes zijn insulineafhankelijk. Groeihormoon zorgt ervoor dat in het eerste deel van de nacht de glucose relatief hoog blijft (4). In de tweede helft van de nacht is er juist een lager glucose, mogelijk door een verlaagd effect van lage cortisolspiegels aan het einde van de avond en begin van de nacht (10), of door toename van verbruik van glucose gedurende REM-slaap en wakkere periodes (13). Of deze laatste mechanismes ook in onze deelnemers een rol spelen zal verder onderzocht moeten worden. Concluderend kunnen we stellen dat in kinderen van langlevenden zowel insulineafhankelijke als niet-insulineafhankelijke preservatie van de glucosehuishouding bestaat, met een aanwijzing voor veranderingen in mitochondriële functie en/of circadiaans ritme. Toekomstig onderzoek zal precies deze mechanismes verder in kaart moeten brengen om te bestuderen welke functie zij hebben in menselijke langlevendheid.

In **hoofdstuk 4** bestuderen we de relatie tussen glucose en de capaciteit tot cytokineproductie in 85-jarigen uit de algemene bevolking, de Leiden 85+-studie. Hier wordt gevonden dat een hogere willekeurige glucosewaarden verband houden met een verminderde capaciteit tot het maken van cytokines als gevolg van een inflammatoire stimulus. Dit zou kunnen betekenen dat een hoog suiker, naast de bekende metabole gevolgen, ook een slechtere invloed heeft op het afweersysteem, en dan m.n. de capaciteit om snel een afweerreactie op te roepen bij een eventuele infectie. Gezien deze studie observationeel van aard was kunnen causale verbanden echter niet gelegd worden.

Deel 2.

In het tweede gedeelte van dit proefschrift worden de resultaten van de Actief en Gezond Oud (AGO) Studie beschreven, waarin het effect is onderzocht van een internetinterventie op fysieke activiteit en metabole gezondheid in inactieve

ouderen. In het licht van de biologische kenmerken van langlevendheid, zoals beschreven in het eerste deel van dit proefschrift, zochten wij een mogelijke interventie om ook daadwerkelijk de huidige ouderen van de algemene bevolking gezonder te laten worden, met als belangrijkste doeleinde fysieke activiteit, en als gevolg daarvan verbetering van metabole gezondheid. Daar ouderen gemiddeld minder actief zijn dan jongeren, en zij daarmee ook minder intensieve fysieke activiteit verrichten (zoals hardlopen, fitness), hebben wij getracht de dagelijkse beweging te verbeteren, temeer omdat juist inactief (of sedentair) gedrag als een van de belangrijkste gezondheidsrisico's wordt beschouwd (15; 16). Daarbij hebben we gebruik gemaakt van internet, een techniek die grote mogelijkheden biedt in de gezondheidszorg en wetenschap. Niet eerder is een studie verricht die op een grote schaal het effect van verhogen van fysieke activiteit heeft bestudeerd en daarmee ook parameters van metabole gezondheid heeft gemeten. **Hoofdstuk 6** beschrijft de eerste resultaten van dit onderzoek. In totaal werden 235 deelnemers tussen de 60 en 70 jaar oud geïncludeerd in een gerandomiseerde trial die het effect bestudeerde van het programma Directlife, een voor consumenten beschikbare internetinterventie van Philips Consumer Lifestyle. Dit programma heeft als kenmerk het zelf monitoren van fysieke activiteit met daarbij een digitale coach die de deelnemers verder helpt actiever te worden. In deze trial zagen wij dat deelnemers die de interventie gebruikten na 3 maanden gemiddeld dagelijks 11 minuten meer matig-intensief gingen bewegen, terwijl de controlegroep gelijk bleef. Verder verloren de deelnemers in de interventiegroep meer gewicht, vetmassa, en middelomtreken hadden zlagere insulinewaarden en een betere insulinegevoeligheid. In **hoofdstuk 7** worden deze resultaten verder uitgewerkt. Hieruit bleek dat de deelnemers die binnen het Directlife programma in staat waren hun gestelde doel te behalen meer gezondheidswinst behaalden, en dat deze relatie recht evenredig was met de hoeveelheid verhoging van de fysieke activiteit.

Deze studie was de eerste die in een grote groep verouderende deelnemers heeft aangetoond dat een internetinterventie fysieke activiteit en gezondheid kan verbeteren. Gezien internet groot potentieel heeft om met lage kosten toegankelijke interventies te bieden, lijkt het van groot belang de mogelijkheden van ontwikkeling en implementatie van digitale interventies in de preventieve zorg voor ouderen te inventariseren. Echter, om deze weg vrij te maken moet nog een aantal vragen beantwoord worden. Allereerst is het onduidelijk of een zodanige interventie ook op lange termijn gezondheidswinst kan geven. Het feit dat internetinterventies gemakkelijker in de thuissituatie kunnen worden uitgevoerd maakt ze meer

toegankelijk voor oudere populaties en het slagen op lange termijn daarmee wellicht kansrijker. Vervolgens zal moeten worden bestudeerd of dit soort interventies ook effect hebben in een zorgsetting, zoals bijvoorbeeld de huisartsenpraktijk, waar, in tegenstelling tot de studiedeelnemers, patiënten niet allen gemotiveerd zullen zijn een gezondere leefstijl na te streven. Tot slot moeten kosten-effectiviteitsanalyses worden uitgevoerd om te zien of een internetinterventie gericht op fysieke activiteit kosten-effectief genoeg is in termen van verbetering van in kwaliteit doorgebrachte levensjaren (QALYs). Als dit het geval blijkt te zijn zouden internetinterventies gericht op leefstijl – en dus metabole gezondheid – een welkom alternatief bieden voor farmaceutische interventies, en ook als zodanig gewaardeerd moeten worden.

Referenties

1. **Atzmon G, Schechter C, Greiner W, Davidson D, Rennert G and Barzilai N.** Clinical phenotype of families with longevity. *J Am Geriatr Soc* 52: 274-277, 2004.
2. **Barr EL, Boyko EJ, Zimmet PZ, Wolfe R, Tonkin AM and Shaw JE.** Continuous relationships between non-diabetic hyperglycaemia and both cardiovascular disease and all-cause mortality: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetologia* 52: 415-424, 2009.
3. **Calle EE and Kaaks R.** Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 4: 579-591, 2004.
4. **Cauter E v, Blackman JD, Roland D, Spire JP, Refetoff S and Polonsky KS.** Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J Clin Invest* 88: 934-942, 1991.
5. **Facchini FS, Hua N, Abbasi F and Reaven GM.** Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 3574-3578, 2001.
6. **Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD and Stern MP.** Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 34: 416-422, 1991.
7. **Herskind AM, McGue M, Holm NV, Sorensen TI, Harvald B and Vaupel JW.** The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870-1900. *Hum Genet* 97: 319-323, 1996.
8. **Perls TT, Wilmoth J, Levenson R, Drinkwater M, Cohen M, Bogan H, Joyce E, Brewster S, Kunkel L and Puca A.** Life-long sustained mortality advantage of siblings of centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 8442-8447, 2002.
9. **Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R and Shulman GI.** Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 350: 664-671, 2004.
10. **Plat L, Byrne MM, Sturis J, Polonsky KS, Mockel J, Fery F and Van CE.** Effects of morning cortisol elevation on insulin secretion and glucose regulation in humans. *Am J Physiol* 270: E36-E42, 1996.
11. **Rozing MP, Westendorp RG, de Craen AJ, Frolich M, de Goeij MC, Heijmans BT, Beekman M, Wijsman CA, Mooijaart SP, Blauw GJ, Slagboom PE and van Heemst D.** Favorable glucose tolerance and lower prevalence of metabolic syndrome in offspring without diabetes mellitus of nonagenarian siblings: the Leiden longevity study. *J Am Geriatr Soc* 58: 564-569, 2010.
12. **Salgin B, Sleigh AJ, Williams RM, Jackson SJ, Bluck LJ, Murgatroyd PR, Humphreys SM, Harding S, Carpenter TA and Dunger DB.** Intramyocellular lipid levels are associated with peripheral, but not hepatic, insulin sensitivity in normal healthy subjects. *Clin Sci (Lond)* 117: 111-118, 2009.
13. **Scheen AJ, Byrne MM, Plat L, Leproult R and Van CE.** Relationships between sleep quality and glucose regulation in normal humans. *Am J Physiol* 271: E261-E270, 1996.
14. **Schrauwen P.** High-fat diet, muscular lipotoxicity and insulin resistance. *Proc Nutr Soc* 66: 33-41, 2007.
15. **Shaw BA and Agahi N.** A prospective cohort study of health behavior profiles after age 50 and mortality risk. *BMC Public Health* 12: 803, 2012.
16. **Shortreed SM, Peeters A and Forbes AB.** Estimating the effect of long-term physical activity on cardiovascular disease and mortality: evidence from the Framingham Heart Study. *Heart* 99: 649-654, 2013.

17. **Stumvoll M, Goldstein BJ and van Haefen TW.** Type 2 diabetes: pathogenesis and treatment. *Lancet* 371: 2153-2156, 2008.
18. **vB Hjelmberg, Iachine I, Skytthe A, Vaupel JW, McGue M, Koskenvuo M, Kaprio J, Pedersen NL and Christensen K.** Genetic influence on human lifespan and longevity. *Hum Genet* 119: 312-321, 2006.
19. **Westendorp RG, van Heemst D, Rozing MP, Frolich M, Mooijaart SP, Blauw GJ, Beekman M, Heijmans BT, de Craen AJ and Slagboom PE.** Nonagenarian siblings and their offspring display lower risk of mortality and morbidity than sporadic nonagenarians: The Leiden Longevity Study. *J Am Geriatr Soc* 57: 1634-1637, 2009.

Dankwoord

Dit proefschrift was niet tot stand gekomen zonder alle vrijwilligers die zich beschikbaar hebben gesteld om de wetenschap te bevorderen. Ik ben grote dankbaarheid verschuldigd aan alle deelnemers van de Leiden Langleven Studie en de AGO-studie. Naast hun ‘getallen’ heb ik het voorrecht gehad velen van hen in levende lijve te ontmoeten, wat ik als een enorme verrijking van de promotietijd heb ervaren.

Daarnaast wil ik Rudi Westendorp danken, die mij de kans heeft geboden de wetenschapper in mijzelf te ontdekken, en die mijn liefde voor de veroudering immer blijft voeden. Veel dank ook aan Simon Mooijaart, Andrea Maier, Diana van Heemst en Ton de Craen voor de intensieve begeleiding en ondersteuning.

Maarten, dank voor de aangename en leerzame samenwerking, en je bereidheid een welkom muzikaal intermezzo te delen.

Tot slot dank aan alle collega’s, vrienden, pap, mam en natuurlijk Jeroen, voor alle randvoorwaarden om nog vrolijker naar mijn werk te gaan.

List of publications

Wijsman CA, Roeters van Lennep JE, Von dem Borne PA, Fogteloo AJ. *A diagnostic difficulty: two cases of haemophagocytic syndrome in adults*. *Neth J Med* 2009; 67(1): 29-31

Rozing MP, Westendorp RG, de Craen AJ, Frolich M, Heijmans BT, Beekman M, **Wijsman CA**, Mooijaart SP, Blauw GJ, Slagboom PE, van Heemst D. *Low serum free triiodothyronine levels mark familial longevity; the Leiden Longevity Study*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010; 65(4):365-8

Rozing MP, Westendorp RG, de Craen AJ, Frolich M, de Goeij MC, Heijmans BT, Beekman M, **Wijsman CA**, Mooijaart SP, Blauw GJ, Slagboom PE, van Heemst D. *Favorable glucose tolerance and lower prevalence of metabolic syndrome in offspring without diabetes mellitus of nonagenarian siblings: the Leiden Longevity Study*. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58(3):564-569

Wijsman CA*, Rozing MP*, Streefland TC, le Cessie S, Mooijaart SP, Westendorp RG, Pijl H, van Heemst D. *Familial longevity is marked by enhanced insulin sensitivity*. *Aging Cell* 2011; 10(1):114-121 * both authors contributed equally

Wijsman CA, Maier AB, de Craen AJ, van den Biggelaar AH, Westendorp RG, *An unopposed proinflammatory response is beneficial for survival in the oldest old. Results of the Leiden 85-plus Study*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; 66(4):393-9

Mooijaart SP, van Heemst D, Noordam R, Rozing MP, **Wijsman CA**, de Craen AJ, Westendorp RG, Beekman M, Slagboom PE. *Polymorphisms associated with type 2 diabetes in familial longevity: the Leiden Longevity Study*. *Aging (Albany NY)* 2011; 3(1): 55-62

Rozing MP, Mooijaart SP, Beekman M, **Wijsman CA**, Maier AB, Bartke A, Westendorp RG, Slagboom PE, van Heemst D. *C-reactive protein and glucose regulation in familial longevity*. *Age (dordr)* 2011; 33(4):623-30

Rozing MP, Westendorp RG, Maier AB, **Wijsman CA**, Frolich M, de Craen AJ, van Heemst D. *Serum triiodothyronine levels and inflammatory cytokine production capacity*. *Age (dordr)* 2011; 34(1):195-201

Wijsman CA, van Heemst D, Rozing MP, Slagboom PE, Beekman M, de Craen AJ, Maier AB, Westendorp RG, Blom HJ, Mooijaart SP. *Homocysteine and familial longevity: the Leiden Longevity Study*. *PLoS One* 2011; 6(3): e17543

Wijsman CA, Mooijaart SP, Westendorp RG, Maier AB. *Responsiveness of the innate immune system and glucose concentrations in the oldest old*. *Age (Dordr)* 2012; 34(4):983-6

Wijsman CA, van Opstal AM, Kan HE, Maier AB, Westendorp RG, Slagboom PE, Webb AG, Mooijaart SP, van Heemst D. *Proton magnetic resonance spectroscopy shows lower intramyocellular lipid accumulation in middle-aged subjects predisposed to familial longevity*. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 302(3): E344-8

Wijsman CA, van Heemst D, Hoogeveen ES, Slagboom PE, Maier AB, de Craen AJM, van der Ouderaa F, Pijl H, Westendorp RG, Mooijaart SP. *Ambulant 24-h glucose rhythms mark calendar and biological age in apparently healthy individuals*. *Aging Cell* 2013; 12(2): 207-13

Wijsman CA, Westendorp RGJ, Verhagen E, de Craen AJM, Catt M, Van der Ouderaa F, Van Mechelen W, Mooijaart SP. *Effects of a web-based intervention on physical activity and metabolism in older adults; randomized controlled trial*. *J Med Internet Res* 2013 Nov; 15(11); e233

de Goeij MC, Halbesma N, Dekker FW, **Wijsman CA**, van Heemst D, Maier AB, Mooijaart SP, Slagboom PE, Westendorp RG, de Craen AJ. *Renal function in familial longevity: the Leiden Longevity Study*. *Exp Gerontol* 2014 Jan 2; 51C:65-70

Curriculum Vitae

Carolien Adrienne Wijsman werd op 20 april 1983 geboren te Den Haag. Na het behalen van het gymnasiumdiploma aan het Gymnasium Haganum te Den Haag in 2001, begon zij met de studie geneeskunde aan de Universiteit van Leiden. Haar wetenschappelijke stage voerde zij uit op de afdeling ouderengeneeskunde van het LUMC naar longfunctie bij 90-jarigen uit de Leiden 85+ studie. In 2008 behaalde zij haar artsexamen (cum laude), waarna zij startte met het promotietraject op de afdeling ouderengeneeskunde van het LUMC onder leiding van prof. R.G.J. Westendorp, waarvan het resultaat beschreven staat in dit proefschrift. In september 2013 is zij gestart met de opleiding tot internist in het Bronovo Ziekenhuis te Den Haag (opleiders dr. Y.W.J. Sijpkens en prof. J.W. de Fijter). Samen met Jeroen den Bok heeft zij een dochter: Cato (2013).