

# **SAMENVATTING**



Met het ouder worden verslechteren de structuren en functies van het menselijke lichaam. Dit proces wordt veroudering genoemd. In populaties van mensen leidt veroudering tot een toename in de risico's op ziekte en sterfte met het toenemen van de chronologische leeftijd. In dit proefschrift meten we veroudering in populaties van mensen aan de hand van de toename in deze risico's.

In Deel I van dit proefschrift onderzoeken we hoe de verouderingssnelheid van een populatie kan worden afgemeten aan de toename in het sterftecijfer over de leeftijd. Traditioneel wordt de verouderingssnelheid afgemeten aan de toename in het sterftecijfer over de leeftijd op een logaritmische schaal. In Hoofdstuk 3 testen we deze meetwijze door haar toe te passen op patiënten met eindstadiumnierfalen die worden behandeld met dialyse. Het is bekend dat deze patiënten een klinisch beeld vertonen van versnelde veroudering. We vergelijken hen met patiënten met een functionerend niertransplantaat en de algemene bevolking waaruit deze patiënten afkomstig zijn. We tonen aan dat de traditionele methode om de verouderingssnelheid van een populatie te meten foutief is, aangezien zij een lagere verouderingssnelheid toekent aan dialysepatiënten dan aan patiënten met een functionerend transplantaat en de algemene bevolking. We tonen aan dat een nieuwe methode, die de verouderingssnelheid van een populatie afmeet aan de toename in het sterftecijfer op een absolute schaal, juist is, aangezien zij de hoogste verouderingssnelheid toekent aan de dialysepatiënten. We leggen uit hoe de verouderingssnelheid kan worden bere-

kend volgens de nieuwe methode door gebruik te maken van de afgeleide functie van het Gompertz-model. In Hoofdstuk 4 laten we zien hoe dezelfde methode niet-parametrisch kan worden toegepast zonder modellering van de sterftecijfers. Zo kunnen de nadelen worden omzeild van het Gompertz-model en andere modellen die het verloop van het sterftecijfer over de leeftijd beschrijven. Omdat het van wezenlijk belang is voor het onderzoek naar veroudering dat verouderingssnelheden van populaties correct kunnen worden vastgesteld en vergeleken, dienen verouderingssnelheden niet te worden afgemeten aan de toename in het sterftecijfer op een logaritmische schaal, maar op een absolute schaal. Zoals we laten zien, kunnen beide methoden radicaal verschillende uitkomsten en interpretaties opleveren.

De traditionele methode om de verouderingssnelheid van een populatie af te meten aan de toename in het mortaliteitscijfer op een logaritmische schaal is gebaseerd op de aanname dat sterfte veroorzaakt wordt door twee onafhankelijke mechanismen: intrinsieke sterfte zou voortkomen uit veroudering van het lichaam onafhankelijk van diens omgeving, extrinsieke sterfte zou voortkomen uit de omgeving onafhankelijk van de veroudering van het lichaam. In Hoofdstuk 5 leggen we uit dat de nieuwe methode om de verouderingssnelheid van een populatie af te meten aan de toename in het mortaliteitscijfer op een absolute schaal onverenigbaar is met deze aanname. Bovendien laten we zien dat zowel de vermeende intrinsieke als de vermeende extrinsieke sterfte exponentieel toenemen over de leeftijd. Theorieën over veroudering

alsook epidemiologische en biologische gegevens wijzen aan dat stressoren vanuit het lichaam en vanuit diens omgeving in wisselwerking veroudering en sterfte veroorzaken. Op basis hiervan concluderen we dat het lichaam en diens omgeving niet kunnen worden gescheiden als oorzaken van veroudering. Omgedraaid: het verouderingsproces hangt af van de eigenschappen van zowel het lichaam als diens omgeving.

In Deel II van dit proefschrift onderzoeken we hoe veroudering afgemeten kan worden aan de toename in ziekte over de leeftijd in een traditionele Afrikaanse plattelandspopulatie zonder westerse leefstijl en hoe het verouderingsproces van deze populatie aldus kan worden vergeleken met dat in westerse populaties. In Hoofdstuk 7 beschrijven we dat deze populatie is verrijkt met genetische varianten die zijn geassocieerd met een pro-inflammatoire immuunrespons, waarschijnlijk als gevolg van de hoge infectiedruk. Er is geopperd dat ontsteking een essentiële rol speelt in het ontstaan van veroudering en van ziekten gerelateerd aan veroudering. We tonen echter aan dat deze genetische varianten geassocieerd zijn met een hoge knijpkracht, wat wordt beschouwd als een teken van een lage biologische leeftijd.

In Hoofdstuk 8 onderzoeken we of knijpkracht een voorspeller is van sterfte in de traditionele Afrikaanse populatie zoals in westerse populaties. Hoewel knijpkracht afhankelijk is van de lichaamsomvang, neemt zij af over de leeftijd en voorspelt zij sterfte onafhankelijk van de socio-economische positie, voedingsstatus en cardiovasculaire gezondheid. Knijpkracht

functioneert als een maat van biologische leeftijd en veroudering in deze niet-westerse zoals in westerse populaties.

In Hoofdstukken 9 en 10 documenteren we dat hart- en vaatziekten — waaronder coronair vaatlijden, perifere vaatlijden en boezemfibrillatie — en diabetes mellitus zeldzaam zijn tot op de hoogste leeftijden, terwijl deze ziekten het verouderingsproces in westerse populaties overheersen. Tegelijkertijd zijn risicofactoren van hart- en vaatziekten en diabetes mellitus — waaronder obesitas, dyslipidemie en hypertensie — afwezig of zeldzaam. Ontsteking op zichzelf blijkt niet voldoende voor het teweegbrengen van deze ziekten. Aangezien de risicofactoren nauw gerelateerd zijn aan een westerse leefstijl, ontstaan ziekten zoals hart- en vaatziekten en diabetes mellitus tijdens veroudering waarschijnlijk als een gevolg van een westerse leefstijl.

In Hoofdstuk 11 bestuderen we de associaties van de hartfrequentie en de variabiliteit van de hartfrequentie met knijpkracht en sterfte in de traditionele Afrikaanse populatie. Terwijl de hartfrequentie afhankelijk is van cardiovasculaire risicofactoren en geassocieerd is met geen van beide uitkomsten, neemt de variabiliteit van de hartfrequentie af over de leeftijd en is zij geassocieerd met knijpkracht en sterfte zoals in westerse populaties. De variabiliteit van de hartfrequentie, maar niet de hartfrequentie zelf, weerspiegelt de biologische leeftijd en veroudering in verschillende omgevingen met verschillende leefstijlen.

De wijze van veroudering is deels vergelijkbaar en deels verschillend in deze niet-westerse populatie vergeleken met westerse populaties. Tegelijkertijd is de snelheid van veroudering, gemeten aan de toename in het mortaliteitscijfer over de leeftijd, vergelijkbaar in beide typen populaties. Dit illustreert dat het verouderingsproces afhangt van de wisselwerking tussen lichamelijke en omgevingsfactoren en toont aan

dat het verouderingsproces kan worden beïnvloed door de omgeving en leefstijl. Wij stellen voor dat het verouderingsproces kan worden verbeterd wanneer aanpassingen van de omgeving het beste van beide werelden verenigen: een niet-westerse leefstijl in combinatie met volksgezondheidszorg van westerse kwaliteit.