

Hormonen, veroudering en levensduur

Veranderingen in hormonale systemen met het ouder worden hebben mogelijk te maken met de levensduur van organismen. Voorbeelden daarvan zijn insuline en IGF-1 (dat is insulineachtige groeifactor 1). In september 2005 verschenen twee interessante artikelen over de mogelijke relatie tussen IGF-1 en levensverwachting bij de mens.^{1,2} Hieronder volgt een bespreking van deze artikelen.

IGF-1, dat onder invloed van groeihormoon (GH) vooral in de lever wordt geproduceerd, is van belang voor de botopbouw. Met het ouder worden zien we een afname van bot- en spierweefsel, hetgeen waarschijnlijk samenhangt met de verminderde productie van GH na het 30^e levensjaar. Uit onderzoek bij knaagdieren en ongewervelde diersoorten is gebleken dat IGF-1 een belangrijke regulerende factor is van het verouderingsproces. Bij mensen zijn er tegenstrijdige bevindingen wat betreft de effecten van IGF-1. Enerzijds hangt een verminderde productie van IGF samen met de ontwikkeling van leeftijdsgerelateerde ziekten als hart- en vaatziekten, diabetes mellitus, osteoporose. Verhoogde IGF-1 niveaus blijken daarentegen een vergroot risico op kanker te hebben.

Verouderingsonderzoek bij proefdieren

Als de weefsels van de proefdieren aan minder IGF-1 worden blootgesteld blijkt de levensduur toe te nemen. Verstoring van de signaalfunctie van IGF-1 leidt tot aanzienlijke verlenging van de levensduur. Deze verlenging varieert van 25% - 68% bij dwergmuizen.¹ Eerder werd het effect van verstoorde signaalfunctie en levensduur vastgesteld bij de nematode *Caenorhabditis elegans*. (REF3) een nietig wormpje. Het blokkeren van de

IGF-1 receptor zet een proces in werking dat het volgende omvat: vetophoping, bescherming tegen oxidatieve stress, vertraagde reproductie en aanzienlijk verlengde levensduur (tot 300%). Ook bij het fruitvliegje (*Drosophila melanogaster*) werd op deze wijze een verlengde levensduur vastgesteld. Bij hogere diersoorten wordt een scheiding aangetroffen tussen de activiteiten van insuline (gericht op cellulaire stofwisseling) en IGF-1 (gericht op groei en differentiatie). Dieetrestricties bij knaagdieren hebben een verlaging van serum insuline, serum glucose en IGF-1 tot gevolg. Bij ratten leidt dit tot verhoogde insuline gevoeligheid, verminderde vetophoping en een verlenging van de levensduur met circa 35%.

Onderzoek bij mensen

Analoog onderzoek, als bij dieren, is bij mensen vooralsnog niet mogelijk. Daarom zijn eventuele conclusie ten aanzien van de relatie tussen IGF-1 en levensduur vooral speculatief. Wel zijn er onderzoeken bij mensen met genetische mutaties mogelijk, welke wellicht kunnen leiden tot meer inzicht omtrent de relatie. Zo is er onderzoek gedaan bij de 'kleine mensen van Krk'.¹ Deze personen hebben diverse hormonale deficiënties. Hierdoor zijn deze mensen klein van stuk en is de puberteit zeer kortdurend. Toch bereikten de mensen hoge leeftijden (tot 91 jaar). Zo ook zijn er diverse studies verricht bij andere mensen met bepaalde groeikenmerken. Yang et al¹ komen tot de conclusie dat er waarschijnlijk een optimaal gehalte aan IGF-1 belangrijk is om te overleven door het voorkomen van aandoeningen welke samenhangen met een verhoogd of verlaagd gehalte IGF-1. Uit prospectief onderzoek is gebleken

dat een verhoogd gehalte IGF-1 een significante stijging van het risico op diverse vormen van kanker tot gevolg had. Daarentegen leidden lage concentratie IGF-1 tot een verhoogde kans op hart en vaatziekten. De auteurs concluderen dat verlaging van het IGF-1 gehalte met het ouder worden gevolgd door een (voorlopig theoretische) toename in IGF-1 in de tweede levenshelft, bij mensen de meest gunstige effecten op de stofwisseling en de levensduur zou hebben. Het is echter nog allerminst zeker of dit moet leiden tot medicamenteuze interventies bij ouderen in casu het gebruik van middelen om te komen tot hogere IGF-1 spiegels. Rincon et al² stellen dat alleen al de relatief lange levensduur van de mens (bijna 125 jaar) impliciet weergeeft dat het humane verouderingsproces zeer complex is. Hoe werken de talrijke determinanten ervan op elkaar in. Daarover is nog niet veel bekend. Men acht vooral de bestudering van chronische aandoeningen die tot de dood van de mens leiden als belangrijke indicatoren.

Bijvoorbeeld: de lipoproteïne stofwisseling lijkt een kritische factor te zijn. Onderzoek bij familie van honderdjarigen toonde aan dat deze mensen een verlaagde incidentie van hart- en vaatziekten en hypertensie hadden waarschijnlijk door andere groottes van hun lipoproteïnen² (Barzilai). Van cruciaal belang is tevens de insulinegevoeligheid. Deze daalt met het ouder worden en leidt tot tal van chronische aandoeningen, waaronder adipositas, suikerziekte en atherosclerose. Onderzoek bij 100-plussers toont juist een verhoogde insuline gevoeligheid. Hoe de insuline signaalfunctie precies samenhangt met de regulatie van de levensduur is vooralsnog onbekend. De spiegels en effecten van insuline en IGF-1 in de stofwisseling bij lagere en hogere dieren zijn waarschijnlijk sterk bepalend voor de levensduur. Dit is volgens Rincon et al een fraai voorbeeld voor een verouderingstheorie die bekend staat als de ‘antagonistisch-pleiotrope theorie.’²

De Antagonistisch-pleiotrope theorie van veroudering zegt dat genen die vroeg in het leven voor de lichamelijke ontwikkeling nodig zijn, nadelige effecten kunnen hebben na de voortplantingsperiode of in de ouderdom. Pleiotrope effecten zijn ongunstige effecten op fenotypisch niveau, d.w.z. op de uitwendige lichamelijke verschijningsvormen, bijvoorbeeld de huid, vetophoping, skeletspieren. Deze verouderingstheorie werd oorspronkelijk opgesteld door Williams (1957) en stemt volgens de welbekende in 2004 overleden Amerikaanse gerontoloog Bernard Strehler, overeen met een theorie uit 1925 van Bidder.⁴ De theorie van Bidder c.s komt er op neer dat er een verband bestaat tussen de beperking van de levensduur van tal van organismen, waaronder de meeste landzoogdieren en de lichaamsgrootte van de dieren. Strehler bestempelt dit fenomeen als een neveneffect van het genetisch programma dat de optimale grootte van een bepaalde diersoort bepaalt. De theorie van Williams is vele jaren na de publicatie nog altijd interessant leesstof en waard om nader te bestuderen en wellicht om er nader in dit tijdschrift aandacht aan te besteden.³

Prof.dr. Willem J.A. Goedhard, arts
Middelburg, april 2006.

Literatuur

- Yang Y, Inzò M, Cohen P. Control of Aging and longevity by IgF signaling. *Exp. Gerontology* 2005; 40:867-872.
- Rincon M, Rudi E, Barzilai N. The insulin/IGF-1 signalling in mammals and its relevance to human longevity. *Exp. Gerontology* 2005; 40:873-877.
- Williams GC. Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence. *Evolution* 1957; 11:398-411.
- Bidder GP, 1925, *Brit Med. Journal* 2:583-585. I.c. Strehler BL Ageing: concepts and theories, in: Viidik A Lectures on Gerontology, Academic Press, London, New York 1982; 1-58