



Veroudering bestuderen in drie-generatiestudie Lifelines

De LifeLines-studie is een bijzonder groot cohortonderzoek in de drie noordelijke provincies, met ruim 160.000 deelnemers, onder wie tien procent 65-plussers. De doelstelling van LifeLines is te onderzoeken waarom sommige mensen gezond oud worden, terwijl anderen al vroeg in het leven kampen met ernstige gezondheidsproblemen.

‘Het leeuwendeel van het geneeskundig onderzoek is gericht op één aandoening per studie. Dat is op wetenschappelijke gronden zeer begrijpelijk. Het betekent echter ook dat veel van het onderzoek, in ieder geval voor oudere patiënten, ver af staat van de klinische praktijk. Oudere patiënten hebben slechts zelden één aandoening.’ Dit zei nefroloog prof. Gerjan Navis (UMC Groningen) in haar lezing ‘LifeLines: veroudering bestuderen aan de hand van de drie-generatiestudie in Noord-

Nederland’ bij het NZO-symposium Voeding en ouderen, eind november jl. in Utrecht. ‘Als we goed onderzoek willen doen naar gezondheidsproblemen van ouderen, dan kunnen we ons niet beperken tot gerandomiseerde gecontroleerde studies. Dan moeten we een groot aantal aspecten van voeding en leefstijl van ouderen tegelijkertijd bestuderen.’ De LifeLines-studie van Navis en haar collega’s is een groot cohortonderzoek in de drie noordelijke provincies. De doelstelling van de LifeLines is te onderzoeken wat de oorzaak is

dat sommige mensen gezond oud worden en anderen niet. Om die vraag goed te kunnen beantwoorden is LifeLines gericht op interacties tussen verscheidene omgevings-, fenotypische en biologische factoren. De onderzoekers willen epidemiologische associaties die in LifeLines worden gezien, vertalen naar risicoschattingen op het niveau van het individu.

Grootste Europese cohortstudie

De recrutering van de LifeLines-populatie is eind 2006 begonnen en eind 2013 afgesloten. Alle huisartsenpraktijken in Groningen, Friesland en Drenthe is gevraagd hun patiënten in de leeftijd van 25 tot 50 jaar uit te nodigen deel te nemen. Exclusiecriteria waren ernstige ziekte en niet-voldoende beheersing van de Nederlandse taal om vragenlijsten te kunnen beantwoorden. De deelnemers is vervolgens gevraagd of hun partners, hun kinderen en hun ouders geïnteresseerd zouden zijn om ook deel te nemen. In september 2012 werd de grens van 100.000 deelnemers gepasseerd, en op het moment van de lezing van Navis in Utrecht bedroeg het aantal deelnemers 167.729; dat is ongeveer tien procent van de bevolking van de drie provincies. Met deze omvang is de studie de grootste cohortstudie in Europa.

Van de deelnemers is 58% vrouw. De leeftijdsverdeling is 84% volwassenen (18 tot 65 jaar oud), 7,2% ouderen, en 8,8% jongeren. Er zijn 596 deelnemers overleden. De deelnemers behoren tot ruim 112.000 gezinnen. In het cohort zijn meer dan 45.000 ouder-kind paren, en 7100 grootouder-kleinkind paren. Het cohort omvat bijna 85.000 twee-generatiefamilies, ruim 20.000 drie-generatiefamilies, en 179 vier-generatiefamilies.

De deelnemers bezochten tweemaal een van de LifeLines onderzoekscentra (het tweede bezoek nuchter) voor antropometrisch onderzoek en collectie van biomaterialen. Thuis beantwoordden de deelnemers vragenlijsten en verzamelden ze 24-uurs urine. Navis: 'We hebben van alle deelnemers informatie gekregen over hun medische geschiedenis, voedingsgewoonten, leefstijl, kwaliteit van leven, psychologische kenmerken, sociaal netwerk, en hun dagelijkse bezigheden en eventuele slaapproblemen. We kennen hun lengte, gewicht, bloeddruk, ECG, longfunctie, cognitieve eigenschappen, en de uitkomsten van een psychiatrisch onderzoek. We hebben acht miljoen buisjes bloed opgeslagen voor DNA-, proteomics-, en metabolomics-onderzoek, en andere testen die in de toekomst relevant kunnen zijn.'

Complete infrastructuur voor onderzoek

In LifeLines zijn de adressen van de deelnemers bekend, zodat kan worden nagaan wat de afstand is tot winkels, een ziekenhuis, groene ruimte en dergelijke. Op basis daarvan kan worden ingeschat wat de blootstelling van deelnemers is aan luchtvervuiling, verkeerslawaaï, en andere potentieel schadelijke omgevingsfactoren. De deelnemers krijgen iedere achttien maanden follow-up vragenlijsten, en ze komen iedere vijf jaar terug voor follow-up onderzoeken. De deelnemers worden ook gevolgd via links met registraties, zoals huisartsendatabases, ziekenhuizen en de Nederlandse Kankerregistratie. Navis: 'We hebben een bijzonder complete infrastructuur voor onderzoek naar relaties tussen leefstijl, voeding en gezond-



'Met Lifelines kunnen we effecten onderzoeken van complete voedingspatronen'

heid. Die infrastructuur is, tegen geringe kosten, beschikbaar voor onderzoekers en onderzoeksorganisaties die met valide onderzoeksvoorstellen komen. Onze Scientific Board beoordeelt de voorstellen aan de hand van criteria, zoals de mate van autoriteit van de onderzoekers, of het onderzoek binnen het thema 'gezond ouder worden' past, of er geen overlap is met eerdere toegelaten voorstellen, en of het een gezonde methodologische kwaliteit heeft.'

Objectieve bepaling van de voedingsstatus

Als voorbeeld van de toepassingsmogelijkheden van LifeLines besprak Navis een studie waarvan ze zelf een van de auteurs was.¹ LifeLines maakt non-biased assessment van de voedingsstatus mogelijk: dit betekent dat onderzoekers niet alleen af hoeven te gaan op door de deelnemers gerapporteerde consumptiegegevens, maar dat ze die gegevens ook kunnen toetsen. Dit principe is gebaseerd op onze eerdere ervaringen in patientengroepen. In een studie waaraan 940 nier-

transplantatie patiënten deelnamen, is tussen zes en achttien maanden na de transplantatie herhaaldelijk 24-uurs urine verzameld. Het ureum in de urine is een maat voor de eiwit-inname van de patiënten. Navis: 'Volgens de aanbevelingen dienen nierpatiënten niet te veel eiwit in te nemen, maar wij zagen dat de ureumuitscheiding in de urine voor alle patiënten tezamen niet geassocieerd was met transplantatiefalen. Voor de patiënten met een BMI lager dan 25 kg/m² was de ureumuitscheiding zelfs invers geassocieerd met transplantatiefalen. Voor alle patiënten tezamen zagen we een inverse associatie tussen ureumuitscheiding en de mortaliteit. Met andere woorden: eiwit-tekort is voor transplantatiepatiënten schadelijk dan eiwit te veel. Dat stel je alleen vast door het echt te meten. Dit illustreert het belang van objectieve vaststelling van de voedingsstatus. Voor veel nutrienten, zoals bijvoorbeeld ook zout, en fosfaat, kan dat heel goed van uit de 24-uurs urine, vandaar dat we in Lifelines bij alle deelnemers 24-uurs urine hebben'

Een andere illustratie van de mogelijkheden door non-biased assessment van de uitscheiding in de urine, is een Groningse studie naar het verband tussen uitscheiding van creatinine en mortaliteit in oudere patiënten met type 2 diabetes en nierziekte.² Uit de studie bleek dat een lagere uitscheiding van creatinine sterk geassocieerd was met toename van de mortaliteit. De uitscheiding van creatinine is een bekende marker van spiermassa. Navis: 'Deze waarneming illustreert het belang van fysieke activiteit van deze patiënten. In LifeLines kan dit

soort associaties ook in andere groepen onderzocht gaan worden. Wie zijn de mensen bij wie verlies van spiermassa optreedt? Zijn dat de ouderen die weinig eiwit innemen, of zijn het vooral ouderen die weinig bewegen? Of treedt het vooral op na ziekte? We kunnen zo bijvoorbeeld relaties onderzoeken tussen voedingsgewoonten en pathologisch overgewicht. Of tussen voeding en leefstijl en het risico van depressie. Daarbij zijn we niet beperkt tot enkele nutriënten of voedingsmiddelen, maar we kunnen effecten van complete voedingspatronen onderzoeken. Zo kunnen we ook interactieve tools voor voedings- en leefstijlmanagement valideren. En het is van belang dat we onze deelnemers blijven volgen. We hebben namelijk niet alleen gegevens beschikbaar van tienduizend ouderen, maar ook van 150.000 toekomstige ouderen. In de toekomst kunnen we het verband tussen voeding, leefstijl en gezondheid over de complete levensloop analyseren.'

• JAN BLOM

[Literatuur]

1. Deetman PE, Said MY, Kromhout D et al. Urinary urea excretion and long-term outcome after renal transplantation. *Transplantation* 2014; epub ahead of print.
2. Sinkeler SJ, Kwakernaak AJ, Bakker SJ et al. Creatinine excretion rate and mortality in type 2 diabetes and nephropathy. *Diabetes Care* 2013;36:1489- 1494.
3. Stolk RP, Rosmalen JG, Postma DS et al. Universal risk factors for multifactorial diseases: Lifelines: a three-generation population-based study. *Eur J Epidemiol.* 2008;23(1):67-74. Epub 2007 Dec 13.

