



# LEVENSTIJL EN VOEDING DE LINK MET BIOLOGISCHE VEROUDERING

---

**D. Martens, Prof. dr. T. Nawrot**

Milieu-epidemiologie, Centrum voor Milieukunde,  
Universiteit Hasselt

Gezonde leefstijlfactoren zijn geassocieerd met een langere levensverwachting. Een mogelijke biologische verklaring hiervoor is hun effect op de telomeren, kleine stukjes DNA die zich op het uiteinde van de chromosomen bevinden. **Hoe korter de telomeren, hoe ouder de moleculaire leeftijd van een persoon.** Factoren die de inkorting van telomeren beperken, kunnen wellicht ook het verouderingsproces vertragen en de levensverwachting verhogen.



## BEKNOPT

- De telomeerlengte is een merker voor de biologische veroudering. Cellulaire veroudering gaat gepaard met telomeerverkorting maar ook omgevings- en leefstijlfactoren, zoals roken, obesitas en stress kunnen de telomeerverkorting beïnvloeden en bijgevolg ook het verouderingsproces en de levensverwachting.
- Onderzoek heeft een gunstige associatie gevonden tussen het mediterrane dieet en de telomeerlengte. De verklaring hiervan kan liggen bij zijn rijkdom aan voedingsstoffen met een hoge antioxidatieve capaciteit. Deze antioxidatieve eigenschappen hebben een beschermend effect op oxidatieve stress en inflammatie die de telomeren kunnen verkorten.
- De telomeerlengte wordt reeds vroeg in het leven en zelfs al van voor de geboorte beïnvloed door omgevingsfactoren. De telomeerlengte bij de geboorte blijkt omgekeerd evenredig gecorreleerd met de BMI van de moeder voor de zwangerschap. Een gezonde levensstijl is dus niet alleen voor zichzelf maar ook voor de volgende generatie van belang.

Telomeren kunnen worden beschouwd als een interne biologische klok en een afspiegeling van de levensverwachting. Telomeren zijn stukjes DNA die zich op het uiteinde van de chromosomen bevinden (figuur 1). Ze bevatten duizenden herhalingen van de basenpaarsequentie TTAGGG (de nucleobasen thymine (T), adenine (A) en guanine (G)). Na elke celdeling worden de telomeren een stukje korter omdat het DNA-polymerase niet in staat is om de volledige DNA-streng te repliceren (1). Omdat er enkel herhalende TTAGGG-sequenties verloren gaan, die op zichzelf geen belangrijke genetische informatie bevatten, beschermen de telomeren het genoom tegen verlies aan nuttige genetische informatie die meer centraal

vervat zit op de chromosomen. De TTAGGG-sequenties kunnen bovendien verbindingen aangaan met DNA-bindingsproteïnen en nucleoproteïnecomplexen vormen. Door deze complexvorming hebben telomeren naast een beschermende ook een stabiliserende functie van het DNA (2). Het verlies aan telomeersequenties kan gecompenseerd worden dankzij de werking van het enzym telomerase. Telomerase is een revers transcriptase-enzym dat TTAGGG-sequenties kan synthetiseren en hierdoor de telomeerlengte kan onderhouden. De activiteit van dit enzym gaat echter verloren in somatische cellen terwijl het in de voortplantingscellen en stamcellen levenslang actief blijft.

### HOU OUDER, HOE KORTER

Naarmate mensen verouderen, worden de telomeren onvermijdelijk korter. Zodra ze een kritisch korte lengte bereiken, worden ze instabiel en neemt het risico op fusies van chromosomen en fouten in het genoom toe. Op een bepaald punt treedt er zelfs celdood op. De telomeerlengte is een merker voor de biologische veroudering en een betere indicatie voor veroudering dan de chronologische leeftijd (3). In 2009 werd de Nobelprijs voor Fysiologie of Geneeskunde toegekend aan de onderzoekers Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider en Jack W. Szostak voor de ontdekking van de rol van telomeren en het enzym telomerase.

### TELOMEERPROGRAMMERING EN OUDERDOMSZIEKTEN

De telomeerlengte van de witte bloedcellen is de meest gebruikte referentie om de telomeerlengte

van een persoon te kennen. Er bestaat een zekere synchronie in telomeerlengte tussen de verschillende weefsels van een persoon. Dat betekent dat mensen met lange telomeren in hun witte bloedcellen ook lange telomeren hebben in andere weefsels zoals spier-, vet- en huidweefsels. Dat impliceert ook dat de telomeerlengte van de witte bloedcellen informatie kan geven over verschillende orgaansystemen (4). Mensen met gemiddeld kortere telomeren hebben meer kans om ouderdomsziekten te ontwikkelen, waaronder hart- en vaatziekten en hartfalen, en op sterfte (5,6).

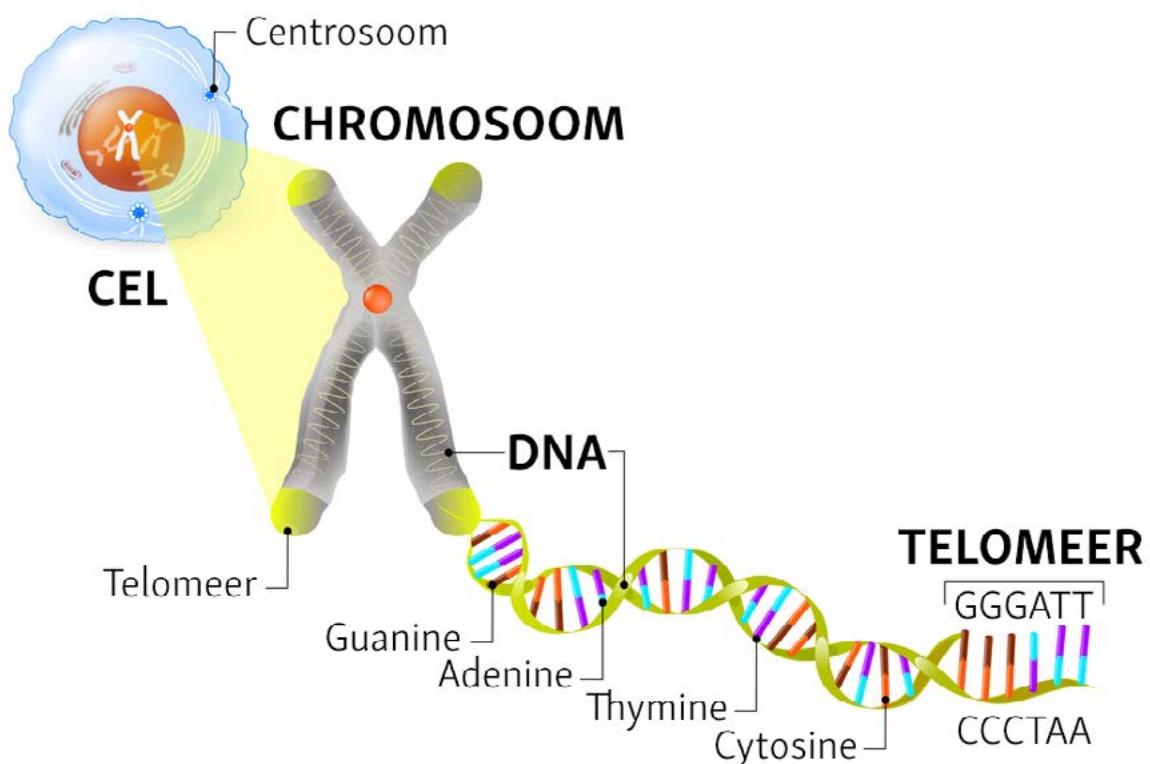
### EFFECT VAN OMGEVINGSFACTOREN

Cellulaire veroudering gaat gepaard met telomeerverkorting maar ook omgevings- en leefstijlfactoren kunnen de telomeerverkorting beïnvloeden. Roken, obesitas, stress en luchtveront-

reiniging zijn gelinkt aan de telomeerlengte van een persoon en geven vaak aanleiding tot toegenomen inflammatoire en oxidatieve stressgeïnduceerde condities waardoor de inkorting van telomeren als het ware het geheugen vormt van de cel omtrent eerdere blootstellingen aan inflammatie en oxidatieve stress (7,8,9,10,11).

Er is een grote variatie in telomeerlengte bij mensen van dezelfde leeftijd. Uit recent onderzoek blijkt dat deze variatie al van bij de geboorte aanwezig is (12). Verder onderzoek bij zebra-vinken heeft bovendien vastgesteld dat de telomeerlengte in het vroege leven een voorspeller is van de levensverwachting (13). Wie dus van bij de geboorte start met kortere telomeren heeft in theorie een kortere levensverwachting of minder buffercapaciteit tegen de inkorting van de telomeren tijdens het leven. Deze waarneming sluit aan bij de Barker-hypothese die stelt dat ouderdomsaandoeningen, waaronder cardiovasculaire ziekten, dementie en diabetes, al potentieel hun oorsprong vinden in het vroege leven als foetus en baby (14). Het onderzoek naar de telomeerlengte op zeer jonge leeftijd (van bij de geboorte) kent daarom een sterke opmars.

FIGUUR 1 - Telomeren



## TELOMEERLENGTE EN VOEDINGSMIDDELEN

Verscheidende studies hebben onderzocht of er een associatie is tussen de inname van bepaalde voedingsmiddelen en de telomeerlengte (15). Er zijn negatieve verbanden beschreven tussen de telomeerlengte en onder meer de consumptie van vlees, rood vlees, verwerkt vlees en suikerrijke frisdranken. Enkele studies hebben een positief verband gevonden met de inname van groenten, fruit en koffie. De relatie met alcohol is nog onduidelijk. Op basis van de beschikbare observationele studies kunnen echter nog geen eenduidige conclusies worden getrokken over het effect van individuele voedingsmiddelen op de telomeerlengte.

## SYNERGISTISCHE EFFECTEN OP DE TELOMEERLENGTE

De idee dat voedingseffecten eerder in een bredere context moeten worden bekeken in plaats van enkel te focussen op specifieke voedingscomponenten wint aan terrein. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat niet de individuele voedingscomponenten maar synergistische samenwerkingen en wisselwerkingen tussen voedingsstoffen geobserveerde positieve gezondheidseffecten kunnen verklaren.

## TELOMEERLENGTE EN HET MEDITERRANE DIEET

Het mediterrane dieet wordt gekenmerkt door een hoge inname van groenten, fruit, noten, granen, olijfolie en vis, een lagere inname van verzadigde vetzuren, melkproducten, vlees en gevogelte en een matige consumptie van alcohol. Het is geassocieerd met minder mortaliteit, een lagere prevalentie van chronische aandoeningen en meer kans op gezonde veroudering. In 2014 werd een grootschalige studie gepubliceerd die een positieve associatie had gevonden tussen

de telomeerlengte gemeten bij 4676 gezonde vrouwen en hun score op het mediterrane dieet (16). Voor elke deelnemer werd een AMED-score (Alternate Mediterranean Diet score) berekend. Dit 9 punten-scoresysteem geeft weer in welke mate iemand het mediterrane dieet volgt. De score wordt bepaald op basis van de innamefrequentie van de volgende 9 voedingscomponenten: groenten, fruit, noten, granen, peulvruchten, vis, verzadigde vetten, rood en verwerkt vlees en alcohol. Hoe hoger de score, hoe nauwer de voeding aansluit bij het mediterrane dieet. Elke verhoging met 1 punt in de AMED-score was geassocieerd met langere telomeren wat overeenkwam met ongeveer 1,5 jaar minder veroudering. Daarnaast werd ook gekeken naar een mogelijk verband tussen de telomeerlengte en de 9 voedingscomponenten apart. Men vond geen enkel significant verband. Dat toont het belang aan van onderzoek naar het effect van de combinatie van verschillende voedingscomponenten samen in plaats van enkel onderzoek naar het effect van individuele voedingscomponenten. De verklaring voor een gunstige associatie tussen het mediterrane dieet en de telomeerlengte ligt mogelijk in zijn rijkdom aan voedingsstoffen met een hoge antioxidatieve capaciteit. Deze antioxidatieve eigenschappen hebben een beschermend effect op oxidatieve stress en inflammatie die de telomeren kunnen verkorten. Een voedingspatroon met veel antioxidatieve voedingscomponenten (bv. groenten en fruit) en weinig voedingscomponenten die oxidatieve stress genereren (bv. transvetzuren en sterk bewerkte producten), kunnen hierdoor bijdragen tot minder snelle veroudering en positieve gezondheidseffecten.

## TELOMEERLENGTE EN OMEGA 3-VETZUREN

De inname van omega 3-vetzuren is in verband gebracht met positieve gezondheidseffecten. Meer omega 3-vetzuren innemen gaat gepaard met betere overlevingskansen van patiënten met een cardiovasculaire aandoening. Andere studies laten zien dat ze ook de kans op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten, diabetes, nierziekten en alzheimer kunnen verminderen. In een prospectieve follow-up-studie bij 608 patiënten met coronaire hartziekten, gepubliceerd in 2010, werd voor het eerst een link gevonden tussen hogere DHA (docosahexaeenzuur)- en EPA (eicosapentaeenzuur)-waarden in het bloed en de telomeerlengte (17).

Na 5 jaar opvolging vertoonden patiënten met de laagste DHA- en EPA-concentraties de sterkste inkorting van telomeren in vergelijking met patiënten met hogere DHA- en EPA-concentraties. Sterk in deze studie is dat de resultaten gebaseerd zijn op exacte bepalingen van de omega 3-vetzuurconcentraties in het bloed en niet op voedingsenquêtes die slechts een schatting zijn van de inname van voedingsstoffen. Omega 3-vetzuren hebben een anti-inflammatoire werking waardoor ze een positief effect kunnen hebben op de telomeren. Bovendien kunnen omega 3-vetzuren het telomeerverlengend enzym telomerase activeren waardoor de telomeerlengte beter onderhouden blijft en telomeerverkortende processen worden tegengegaan.

## OMEGA 3-SUPPLEMENTEN TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

Recent werd een studie uitgevoerd naar het effect van de inname van omega 3-supplementen tijdens de zwangerschap op de telomeerlengte van pasgeborenen. Men vond geen verband maar de onderzoekers stelden wel vast dat het gehalte aan F2-isoprostanen (een merker van oxidatieve stress) in het plasma van pasgeborene baby's van moeders die het omega 3-vetzuur supplement hadden ingenomen, sterk gedaald was. Een verminderd F2-isoprostanengehalte is een indicatie voor een lagere oxidatieve stress-status. Deze verminderde oxidatieve stress tekende zich echter niet af op het niveau van de telomeren van de pasgeborene.

## TELOMEREN EN BODY MASS INDEX (BMI)

De BMI wordt vaak gebruikt als indicator voor de levensstijl (lichaamsbeweging en voeding). Hij is in de algemene populatie ook veel onderzocht als parameter voor de telomeerlengte. Obesitas is wereldwijd een van de belangrijkste doodsoorzaken omdat het metabolisme verstoord raakt door overmatig vetweefsel. De eerste studie die aantoonde dat vrouwen met overgewicht kortere telomeren hadden, werd in 2005 gepubliceerd (18). Het verlies aan

telomeerlengte bij vrouwen met obesitas (BMI groter dan 30 kg/m<sup>2</sup>) werd geschat op 8,8 jaar veroudering in vergelijking met vrouwen met een BMI kleiner of gelijk aan 20 kg/m<sup>2</sup>. Latere studies en een recente meta-analyse brachten verder uitsluitend over het ongunstige verband tussen de BMI en de telomeerlengte. Een waarschijnlijke verklaring hiervoor zijn oxidatieve stress en inflammatoire processen die ontstaan door te veel lichaamsvet.

### TELOMEERLENGTE VROEG IN HET LEVEN

In het ENVIRONAGE (ENVIRONMENTAL INFLUENCE ON AGEING IN EARLY LIFE)-geboortecohort worden meer dan 1000 moeder-kindparen opgevolgd. In dat kader werd vastgesteld dat de telomeerlengte reeds vroeg in het leven wordt beïnvloed door omgevingsfactoren. De telomeerlengte bij de geboorte blijkt omgekeerd evenredig gecorreleerd met de BMI van de moeder voor de zwangerschap. Pasgeborenen van moeders die al voor de zwangerschap kampen met obesitas hadden 5,2 % kortere telomeren (gemeten in zowel navelstrengbloed als placenta weefsel) in vergelijking met pasgeborenen van moeders met een normaal gewicht (BMI minder dan 25kg/m<sup>2</sup>) (19).

Biologische processen die de foetale programmering van ziekten door omgevingsfactoren beïnvloeden, waarvan de Barker-hypothese de grondslag vormt, worden steeds beter begrepen. De blootstelling aan diverse omgevingsfactoren vroeg in het leven maakt dat bepaalde genen meer of minder worden afgelezen. Omgevingsfactoren kunnen de genetische code op zich niet veranderen, maar wel de expressie ervan door genen aan en uit te zetten (epigenetica). Epigenetische wijzigingen kunnen ook de telomeerlengte beïnvloeden.

### BESLUIT

De nutritionele status van een persoon kan zowel een beschermende als een negatieve impact hebben op de telomeren. Dit hangt waarschijnlijk samen met het effect van de voeding op de inflammatoire en oxidatieve stress-status van het individu. Het mediterrane voedingspatroon wordt gekenmerkt door een hoog gehalte aan voedingsstoffen met antioxidatieve eigenschappen en is geassocieerd met langere telomeren, een langere levensverwachting en dus een vertraagd verouderingsproces.

Dertig percent van de vrouwen heeft een te hoge BMI. Pasgeborenen van moeders die al kampen met overgewicht van voor de zwangerschap hebben op basis van kortere telomeren een minder gunstige moleculaire prognose om oud te worden.

Een gezonde levensstijl is dus niet alleen voor zichzelf maar ook voor de volgende generatie van belang.

### MEER INFO [WWW.NICE-INFO.BE](http://WWW.NICE-INFO.BE)

- **Q&A**  
> [Zwangerschap](#)
- **Zoeken per thema**  
> [Gezond eten en bewegen](#)

### Referenties

1. Blackburn EH. Structure and function of telomeres. *Nature* 1991; 350 (6319): 569-573
2. O'Sullivan RJ and Karlseder J. Telomeres: protecting chromosomes against genome instability. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; 11 (3): 171-181
3. Benetos A et al. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension* 2001; 37 (2 Pt 2): 381-385
4. Daniali L et al. Telomeres shorten at equivalent rates in somatic tissues of adults. *Nat Commun* 2013; 4: 1597
5. Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A and Kerber RA. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet* 2003; 361 (9355): 393-395
6. Haycock PC et al. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014; 349: g4227
7. Nawrot TS et al. Telomere length and its associations with oxidized-LDL, carotid artery distensibility and smoking. *Front Biosci (Elite Ed)* 2010; 2: 1164-1168
8. Muezzinler A, Zaineddin AK and Brenner H. Body mass index and leukocyte telomere length in adults: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2014; 15 (3): 192-201
9. Epel ES et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101 (49): 17312-17315
10. Pieters N et al. Biomolecular Markers within the Core Axis of Aging and Particulate Air Pollution Exposure in the Elderly: A Cross-Sectional Study. *Environ Health Perspect* 2016; 124 (7): 943-950
11. Adler N et al. Educational attainment and late life telomere length in the Health, Aging and Body Composition Study. *Brain Behav Immun* 2013; 27 (1): 15-21
12. Factor-Litvak P et al. Leukocyte Telomere Length in Newborns: Implications for the Role of Telomeres in Human Disease. *Pediatrics* 2016; 137 (4)
13. Heidinger BJ et al. Telomere length in early life predicts lifespan. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109 (5): 1743-1748
14. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ* 1990; 301 (6761): 1111
15. Freitas-Simoes TM, Ros E and Sala-Vila A. Nutrients, foods, dietary patterns and telomere length: Update of epidemiological studies and randomized trials. *Metabolism* 2016; 65 (4): 406-415
16. Crous-Bou M et al. Mediterranean diet and telomere length in Nurses' Health Study: population based cohort study. *BMJ* 2014; 349: g6674
17. Farzaneh-Far R et al. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2010; 303 (3): 250-257
18. Valdes AM et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet* 2005; 366 (9486): 662-664
19. Martens DS, Plusquin M, Gyselaers W, De Vivo I and Nawrot TS. Maternal pre-pregnancy body mass index and newborn telomere length. *BMC Med* 2016; 14 (1): 148
20. Ornish D et al. Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study. *Lancet Oncol* 2008; 9 (11): 1048-1057