

Steeds verder voorbij de natuurlijke levensverwachting

LUC BONNEUX

*Last scene of all,
That ends this strange eventful history,
Is second childishness and mere oblivion;
Sans teeth, sans eyes, sans taste, sans everything.*

“As you like it”, William Shakespeare

De menselijke levensverwachting is sterk toegenomen. We zijn het langstlevende zoogdier op aarde. De maximale levensduur van halfapen is 30 jaar, van grote apen 50 tot 60 jaar. *Homo erectus*, de eerste succesvolle mens, kon 65 jaar worden, de primitieve *Homo sapiens* haalde de 80. De moderne *Homo sapiens* haalt net geen 120. De vraag is niet waarom de menselijke levensloop zo kort is, maar waarom de levensloop langer is dan die van alle dieren en waarom deze eindigt in ouderdom en gebrek.

Door economische, sociale en medische ontwikkeling is de maximale levensverwachting sinds 1850 gestaag toegenomen met ongeveer tweeënhalf jaar per decennium. Nederlandse vrouwen worden gemiddeld 82 jaar. De levensverwachting van Japanse vrouwen haalt een verbluffende 86

jaar. Als we de stijgende lijn doortrekken, komt de levensverwachting van Japanse meisjes die nu worden geboren tussen de 95 en 100 jaar uit. Is dat een reële verwachting?

Wat is veroudering?

Veroudering wordt gedefinieerd als de toenemende kansen op ziekte, gebrek en sterfte met de toenemende leeftijd. Als we 20 zijn, is de kans dat we onze volgende verjaardag halen 99,98 procent. Als we 100 zijn is die kans nog 66 procent. Dat is veroudering. Er zijn in de natuur vele vormen van veroudering. Een vorm van catastrofale veroudering is die van de zalm: in de fleur van zijn zalmenleven zwemt hij tegen de bergvieren in om kuit te gaan schieten waar hij is geboren, hoog in het gebergte. Als de zalm dat kunststuk heeft volbracht, takelt hij snel af en sterft binnen een paar weken. Waarom zou dit zijn? De kans dat de zalm dit kunststukje nog eens zou doen én overleven is zo klein, dat de aard van de zalm daar niet op is voorbereid. Zijn genetische *hardware* is niet berekend op nog langer overleven. De kern van iedere theorie over veroudering is dat we overleven om ons succesvol voort te planten. Wanneer we dat hebben volbracht, vindt de natuur het niet meer nuttig om nog tijd in ons te steken.

Vanaf de puberteit beginnen we geleidelijk te verouderen (zie ook kader). Die sluipende toenemende kans op ziekte en sterfte begint op een zeer laag niveau, en is bijzonder constant: ieder jaar neemt onze genetisch ingebouwde kans op overlijden met wat minder dan tien procent toe. In het begin merken we daar weinig van omdat de kans op overlijden erg laag is, maar de kans op overlijden voor onze volgende verjaardag verdubbelt ongeveer om de acht à negen jaar. Dat betekent dat 60 jaar na de puberteit die kans op het niet halen van onze volgende verjaardag ongeveer 100 maal groter is geworden.

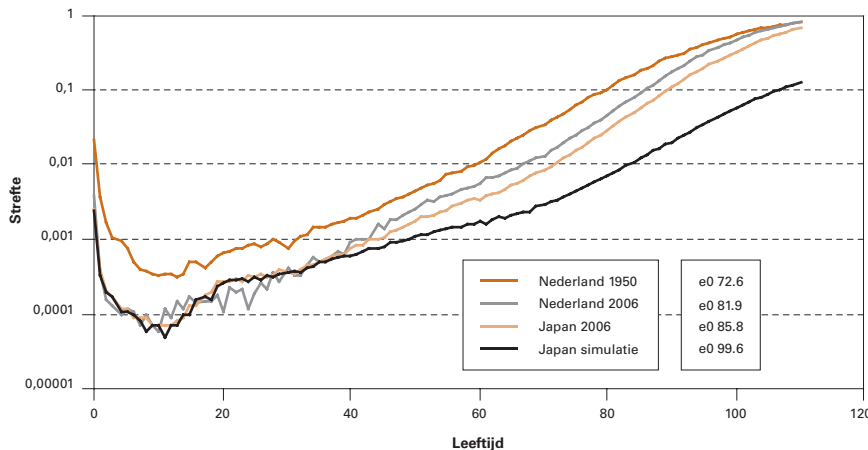
Twee verwante theorieën

De evolutionaire verouderingstheorieën hebben drie uitgangspunten. Ten eerste wordt het succes van een soort bepaald door evolutionaire ‘fitheid’: in natuurlijke omstandigheden kunnen genen

Figuur 1 geeft de sterfte naar leeftijd weer op een logaritmische as voor vrouwen in verschillende landen en jaren. Na de puberteit lopen deze sterftekansen op met de leeftijd. Een rechte lijn op een logaritmische as betekent een exponentiële stijging. De sterfte neemt met acht à tien procent per levensjaar toe. Deze stijging vinden we in alle rassen en bevolkingen als we de externe doodsoorzaken (sterfte door infectieziekten, geweld, oorlog, hongersnood) uitsluiten. Bij iedere verjaardag die u beleeft, is de kans dat u uw volgende verjaardag haalt tien procent kleiner geworden. Sinds 1950 is de hele curve naar onderen verplaatst. Japan kent een zeer lage sterfte bij ouderen, maar een hoge sterfte door zelfdoding bij jongvolwassen vrouwen. Opmerkelijk is hoe in Japan ook op de allerhoogste leeftijden de sterfte is gedaald. De levensverwachting van 100-jarige vrouwen in Nederland is tussen 1950 en 2006 toegenomen met 6 weken, die van Japan met 43 weken.

Projecties veronderstellen dat de snelheid van veroudering ongeveer constant blijft. Ze verschuiven de curve naar onderen of naar rechts, maar houden de groeivoet naar leeftijd intact. Dat is terecht. Ook de Japanse sterftecure blijft trouw parallel lopen aan de Nederlandse. De ‘slow ageing’ curve is een simulatie, waarbij wordt verondersteld dat een medicijn, ingenomen vanaf de 35-jarige leeftijd tot het einde van het leven, de snelheid van veroudering met 30 procent vertraagt. Dat heeft een cumulatief effect over de levensloop. De levensduur wordt dan plots bijna 100 jaar, op basis van de Japanse sterfte van 2006. Dat is *science fiction*, maar het gehalte ‘*science*’ moet niet worden onderschat. Vertragingen van veroudering van vergelijkbare omvang worden behaald in zoogdiermodellen. De grote vraag die ‘fiction’ blijft, is of dergelijke medicijnen ooit voldoende veilig zullen zijn.

Figuur 1. Sterfte van vrouwen in Nederland (1950 en 2006) en Japan (2006 en na simulatie met 30% vertraagde veroudering)



slechts blijven voortbestaan voor zover ze nuttig zijn voor de voortplanting. Ten tweede is in natuurlijke omstandigheden de levensduur onvermijdelijk beperkt. Bijna altijd overlijden dieren (en de mens vroeger) aan ongevallen, voedselschaarste of bejaging. Sterfte op hoge leeftijd is zeer uitzonderlijk. Ten derde springt een organisme zuinig om met beschikbare energie. Omdat middelen schaars zijn, heeft een genotype dat efficiënter omspringt met energie meer kans om zich voort te planten en dus voort te blijven bestaan.

Veroudering toevallig bijverschijnsel

Moderne theorieën verklaren veroudering als een toevallig bijverschijnsel van nuttige levenslopen. Veel karakteristieken hebben geen nut: ze blijven voortbestaan omdat het zo uitkomt. Veroudering is geen actief verschijnsel dat wijst op betere aanpassing, maar alleen een passief gevolg van nutteloos overleven voorbij een zekere leeftijd.

De eerste theorie verklaart veroudering door mutaties en selectiedruk. Toevallige mutaties in het genoom staan aan variabele selectiedruk bloot naargelang de leeftijd waarop ze tot expressie komen. De selectiedruk wordt bepaald door de kans dat een organisme zich heeft voortgeplant: vóór het bereiken van de reproductieve leeftijd is de selectiedruk zeer hoog, daarna neemt deze geleidelijk af om geheel te verdwijnen op hoge leeftijd. Er is geen reden waarom natuurlijke selectie genen zou hebben verwijderd die uw heupen bros, uw hersenen dement of uw hart zwak maken, na een leeftijd waarop uw voortbestaan overbodig is voor uw nageslacht.

Een tweede, verwante theorie verklaart veroudering als een streven naar een optimale levensgeschiedenis. Energie is schaars, een optimale levensgeschiedenis maakt optimaal gebruik van die schaarse energie. Om dat te kunnen doen heeft het organisme steeds moeten kiezen tussen energie aanwenden om zich voort te planten of om te blijven voortbestaan. De duur van de jeugd wordt zorgvuldig geregeld door evolutie: late voortplanting gaat samen met een hoge levensduur en een lage fertiliteit. Vroege voortplanting stelt het organisme vroeg bloot aan de onvermijdelijk hoge eisen van reproductie, wat gepaard gaat met verlies van veel nageslacht. De lange levensloop van de mens is een bijeffect van zijn lange jeugd: twee keer zo lang als die van mensapen en vier keer zo lang als die van andere apen. Die lange jeugd, die lange leerperiode, is noodzakelijk om optimaal gebruik te kunnen maken van de grote hersenen die de mens heeft geërfd. Na het bereiken van de vruchtbare leeftijd is het gebruik van energie om zich voort te planten nuttiger. Net als euro's, kun je calorieën maar één keer uitgeven: calorieën besteed aan voortplanting, zijn niet beschikbaar voor onderhoud en herstel. Veroudering is een noodzakelijk onderdeel van een evolutionair stabiele strategie: omdat ieder organisme toch zal overlijden, is het verspilling om te investeren in duurzaamheid, die de 'fitheid' van het organisme niet ten goede komt.

Lang zullen wij leven

De moderne evolutionaire theorie voorspelt dat er géén 'geprogrammeerde' veroudering is. Ver-



Foto: image60.webshots.com

oudering en sterfte ontstaan niet actief door selectie, maar passief door toeval: door het accumuleren van toevallige schade en het verminderen van onderhoud en herstel bij toenemende leeftijd. Net zomin als er een evolutionaire noodzaak is om te sterven, is er een noodzaak om te blijven leven. De biologische schade neemt toe met de leeftijd, maar vooral neemt de kwaliteit van reparatie en herstel af. Als ieder levensjaar de kans op overlijden met tien procent toeneemt, wordt de kans op overleven uiteindelijk heel klein. De optimalisatietheorie verklaart het gelijktijdig verouderen van velerlei systemen – het heeft geen zin om te investeren in ogen die 500 jaar mee gaan, als je brein er geen 100 haalt. Naarmate de mens ouder wordt, worden wij geconfronteerd met méér letsels in méér systemen. De medische technologie zal daarom op steeds meer fronten steeds meer vooruitgang moeten maken om dezelfde winst in levensverwachting te boeken.

Als we de stijging van de levensverwachting doortrekken naar de toekomst, komen we uit op een 87,9 jaar voor Nederlandse vrouwen en 84,4 jaar voor mannen in 2050. Gegeven het feit dat Japanse vrouwen nu al een levensverwachting van 86 jaar hebben, is dat bepaald niet onmogelijk. Mannen leven wat korter dan vrouwen. Dat is deels omdat ze als onderdeel van de soort iets minder nuttig zijn voor hun nageslacht, deels omdat ze meer risico nemen dan vrouwen. Als u Demos leest, bent u intelligenter dan gemiddeld en beter geschoold. Doet u er dan zeker drie jaar bij. Als 50-jarige gezonde en verstandige vrouw met een goed gewicht (een BMI onder 28, ongeveer 70 kg bij een lengte van 1,60, 80 kg bij een lengte van 1,70 en 90 kg bij een lengte van 1,80), die uiteraard niet rookt (want dat is heel dom), mag u er op rekenen 90 te worden. Dat is geen speculatie: dergelijke overleving wordt nu al waargenomen in gezond levende cohorten met hoge opleiding. Let echter wel op met wat u wenst! Langer leven betekent langer uitstel van de dood als fataal falen van levensonderhoudende processen.

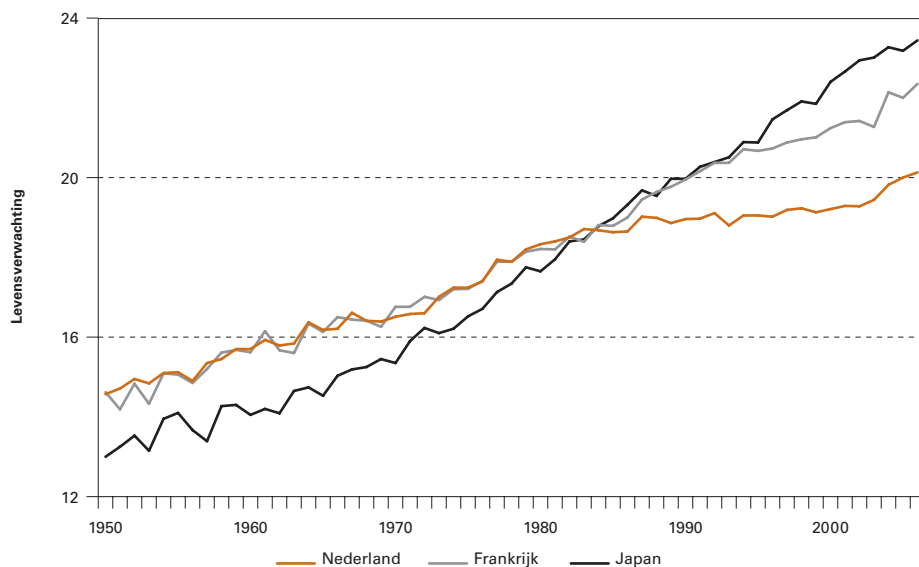
demodata

STEDELIJKE AGGLOMERATIES IN 2010

			x miljoen
1	Japan	Tokyo	36,67
2	India	Delhi	22,16
3	Brazilië	São Paulo	20,26
4	India	Mumbai (Bombay)	20,04
5	Mexico	Ciudad de México (Mexico City)	19,46
6	VS	NewYork-Newark	19,43
7	China	Shanghai	16,58
8	India	Kolkata (Calcutta)	15,55
9	Bangladesh	Dhaka	14,65
10	Pakistan	Karachi	13,12
11	Argentinië	Buenos Aires	13,07
12	VS	Los Angeles-Long Beach-Santa Ana	12,76
13	China	Beijing	12,39
14	Brazilië	Rio de Janeiro	11,95
15	Philippijnen	Manila	11,63
16	Japan	Osaka-Kobe	11,34
17	Egypte	Al-Qahirah (Cairo)	11,00
18	Nigeria	Lagos	10,58
19	Russische Federatie	Moskva (Moskou)	10,55
20	Turkije	Istanbul	10,52

Bron: United Nations World Urbanization Prospects, The 2009 Revision.

Figuur 2. Levensverwachting bij 65 jaar (vrouwen) in Nederland, Frankrijk en Japan (vrouwen, 1950 – 2006)



U stelt prijs op heel wat organen en lichaamsfuncties die u niet nodig hebt om te blijven leven. Ons grootste probleem blijft de beperkte levensduur van ons brein. Zonder uitstel van cognitief verval aan het einde van het bestaan, betekent levensverlenging onvermijdelijk een stijging van de levensduur met dementie aan het einde van ons natuurlijke bestaan.

Nog veel langer kunnen wij leven

Naar aanleiding van de hongersnoden tijdens de Tweede Wereldoorlog werd onderzoek verricht naar de effecten van hongerdieën op de levensverwachting, onder de veronderstelling dat door hongersnood de levensduur zou worden bekort. In diersmodellen pakte dat, aanvankelijk tot ieders verbazing, helemaal anders uit. Dieren die een goed uitgebalanceerde hypocalorische voeding kregen, bleven er veel langer verbazend goed uitzien, en werden ook veel ouder. Het principe lijkt te werken bij alle diersoorten, inclusief primaten, al is tot nog toe enkel levensverlenging gedemonstreerd bij kort levende zoogdiersoorten (muizen). Bij rhesusapen vertraagt een hongerdieet blijkbaar ook veroudering, maar rhesusapen leven vrij lang: de aantallen zijn te klein en de duur te kort om levensverlenging aan te tonen. Het hoeft niet bij alle zoogdiersoorten te werken: mensen leefden semi-nomadisch, en konden zich onttrekken aan hongersnood door te verhuizen. Maar zeer waarschijnlijk zijn deze overlevingsystemen bewaard in onze genetische erfenis. De theorie doet een beroep op de biologische verouderingstheorie, maar langs een heel ander pad. De optimalisatietheorie voorspelt dat er afwegingen zijn tussen overleven en voortplanten. Er zijn heel wat diersoorten die zich kunnen onttrekken aan slechte tijden. Een voorbeeld bij zoogdieren is de winterslaap: dan wordt het metabolisme op een heel klein pitje gezet, worden reserves opgebouwd en houdt reproductie op. Hongerdieën werken als een stress veroorzakende factor die bewaarde evolutionaire systemen activeert die het organisme op overlevingsmodus zetten. Het organisme krijgt de boodschap dat het slechte tijden zijn, maakt geen kinderen omdat die niet veel kansen op overleven hebben, en tracht de hon-

gersnood zo gezond mogelijk te overleven. Er zijn nu in diersmodellen heel wat andere interventies bekend, waarbij genen worden uitgeschakeld of juist geactiveerd en ook waarbij bepaalde medicijnen worden gebruikt die hetzelfde effect hebben. Als deze overlevingsmechanismen bij de mens zijn bewaard, en als we ze zouden kunnen activeren door medicijnen, dan wordt de hele veroudering vertraagd, en komen levensverwachtingen in beeld van 100 jaar of meer. Let wel: we blijven verouderen en sterven, alleen trager en op hogere leeftijd.

Er zijn niet veel wetenschappers die geloven dat je ongestraft de genen die dergelijke overlevingsmechanismen regelen kunt manipuleren, en nog minder die geloven in hongerdieën. De strijd tegen obesitas kent meer nederlagen dan overwinningen. In ieder geval bij diersoorten zijn evenwel medicijnen te ontwikkelen die levensverlenging voor elkaar krijgen zonder opmerkelijke schade. Of dit bij mensen mogelijk is, is zuivere science fiction: deze interventies werken als stressveroorzakende factor die diep in het metabolisme ingrijpt. Als dat mogelijk zou zijn, dan zal het testen op de veiligheid van een dergelijk medicijn, gezien de lange duur van verwachte effecten, ook erg lang zijn. Verhalen van zeer hoge levensverwachting door een vertraagde veroudering blijven voorlopig nog *science fiction*, hoewel de *science* zich steeds overtuigender ontwikkelt.

Conclusie

Eenvoudige voorspellingen op basis van het doortrekken van waargenomen trends voorspellen een levensverwachting van rond de 88 jaar voor vrouwen en 84 jaar voor mannen tegen 2050. In het licht van de reeds waargenomen levensverwachting van 86 jaar van Japanse vrouwen, of van de levensverwachting van 35 jaar bij gezond levende en hoog opgeleide 55-jarige Amerikaanse vrouwen is dat niet onwaarschijnlijk. Japanse vrouwen van 65 jaar hebben zelfs naar verwachting nog 24 jaar te leven. Wie het graag dichter bij huis houdt dan Japan: Franse vrouwen van 65 jaar hebben nog 22 jaar in het vooruitzicht en deze stijging van de levensverwachting buigt nog niet af (zie figuur 2). Het lijken robuuste schattingen om beleid op te baseren. Uiteraard kan de stijging van de levensverwachting in Japan ophouden, maar die staat al dicht bij de 88 jaar. Anderzijds kan er vandaag een medicijn worden ontdekt dat veroudering vertraagt. De technologische ontwikkeling en het testen op veiligheid duurt echter zo lang, dat het onwaarschijnlijk is dat dit tegen 2050 al een revolutie in levensverwachting teweeg zou hebben gebracht.

Dr. L. Bonneux, NIDI. E-mail: bonneux@nidi.nl.

LITERATUUR:

- Bonneux, L., J. J. Barendregt en P. J. van der Maas, (1998), The expiry date of man: a synthesis of evolutionary biology and public health. *J Epidemiol Community Health*, 52(10), pp. 619-623.
- Carnes, B. A., S. J. Olshansky en D. Grahn, (2003), Biological evidence for limits to the duration of life. *Biogerontology*, 4(1), pp. 31-45.
- Kenyon, C. J. (2010), The genetics of ageing. *Nature*, 464(7288), pp. 504-512.
- Kirkwood, T. B. (2008), A systematic look at an old problem. *Nature*, 451(7179), pp. 644-647.
- Olshansky, S. J., D. P. Goldman, Y. Zheng en J. W. Rowe, (2009), Aging in America in the twenty-first century: demographic forecasts from the MacArthur Foundation Research Network on an Aging Society. *Milbank Q*, 87(4), pp. 842-862.
- Vaupel, J. W. (2010), Biodemography of human ageing. *Nature*, 464(7288), pp. 536-542.