

Determinanten van ziekte en gezondheid op hoge leeftijd: Nieuwe inzichten uit de Leidse verouderingsstudies

Auteurs: A. J. M. (Ton) de Craen, Ania M. Oleksik, Andrea B. Maier, Rudi G. J. Westendorp

Samenvatting

Het klinisch wetenschappelijk onderzoek van de afdeling Ouderengeneeskunde van het Leids Universitair Medisch Centrum is gericht op de ontrafeling van de oorzaken van ziekte en gezondheid op hoge leeftijd. Wij onderzoeken onder meer de genetische mechanismen van langlevendheid door het vergelijken van kinderen van langlevende ouders met hun partners. De gemiddeld 60-jarige kinderen van de langlevende ouders hebben een lagere prevalentie van verschillende cardiometabole ziekten, waaronder hartinfarct, suikerziekte en hoge bloeddruk. Tevens vertoonden de kinderen van de langlevende ouders een gunstiger risicoprofiel, met lagere waarden voor glucose, insuline, triglyceriden en schildklierhormoon, en een betere insuline sensitiviteit. Daarnaast hebben wij de afgelopen jaren aangetoond dat traditionele cardiovasculaire risicofactoren, zoals een verhoogd cholesterol en hypertensie, niet automatisch toe te passen zijn op de oudste ouderen. Op zeer hoge leeftijd moet men dus rekening houden met het feit dat de risicoprofielen voor ziekte anders liggen dan bij een jongere populatie. Daarom dienen preventieve en therapeutische ingrepen onder strikte controle worden ingezet. De keuze voor de (medicamenteuze) behandelingen moet zijn gebaseerd op de 'best available evidence'. In afwezigheid van gerandomiseerde studies is dit vooralsnog de wetenschappelijk gefundeerde kennis van de pathofysiologie van ziekte en gezondheid op hoge leeftijd.

Causes of health and disease in old age: New insights from the Leiden Research Program on Ageing

Abstract

The clinical research of the Department of Gerontology and Geriatrics of the Leiden University Medical Center focuses on the causes of health and disease in old age. We examine, amongst others, the genetic mechanisms of longevity by comparing children of long-living parents with their partners. At a mean age of 60 years, the children of the longliving parents have a lower prevalence of several cardiometabolic diseases, among which are myocardial infarction, diabetes, and hypertension. The children of the longliving parents also have a more favourable cardiometabolic risk profile, with lower values of glucose, insulin, triglycerides, and thyroid hormone, and a better insulin sensitivity. Moreover, over the past years we have shown that traditional cardiovascular risk factors, such as an increased cholesterol and hypertension, do not automatically apply to the very old. For the very old it must be taken into account that risk profiles for various diseases differ from those of younger populations. The choice of treatment must therefore be based on the 'best available evidence'. In absence of randomized clinical trials this is currently the knowledge on the pathophysiology of health and disease in old age.

Inleiding

Het klinisch wetenschappelijk onderzoek van de afdeling Ouderengeneeskunde van het Leids Universitair Medisch Centrum is gericht op de ontrafeling van de oorzaken van ziekte en gezondheid op hoge leeftijd. Door middel van grootschalige populatiestudies onderzoeken wij of risicofactoren voor ziekte op middelbare leeftijd ook op hoge leeftijd nog risicofactoren zijn. Daarnaast onderzoeken wij de genetische mechanismen van langlevendheid. In dit artikel bespreken wij twee voorbeelden van risicofactoren voor ziekte op middelbare leeftijd die zich anders gedragen op hoge leeftijd dan op de

middelbare leeftijd en laten wij onze aanpak van het onderzoek naar de genetische en cellulaire mechanismen van langlevendheid zien. Ten slotte maken we enkele opmerkingen over de brug tussen wetenschap, verworven kennis en kliniek.

Cholesterol

Zo'n 50 jaar geleden werd voor het eerst gerapporteerd dat een hoog cholesterolgehalte in het bloed op middelbare leeftijd een risicofactor is voor hart- en vaatziekten. In 1964 beschreven Kannel et al. dat deelnemers aan de Framingham Studie met een hoog cholesterolgehalte in het bloed een verhoogde kans hadden op coronaire hartziekten.¹ Sindsdien is deze associatie zeer vaak gerepliceerd.² Echter, begin jaren 90 van de vorige eeuw werd gerapporteerd dat de associatie tussen een hoog cholesterol in het bloed en cardiovasculaire sterfte minder sterk was bij ouderen boven de 65 jaar in vergelijking tot personen tussen de 40 en 65 jaar.³ Gebruikmakend van de gegevens van de Leiden 85-plus Studie (zie box 1), toonden wij aan dat een hoog totaal cholesterol in het bloed op hoge leeftijd geen risicofactor meer was voor cardiovasculaire sterfte, en dat het zelfs beschermend was voor overlijden aan kanker en infectieziekten.⁵ Een soortgelijke observatie werd vier jaar later ook gepubliceerd voor de deelnemers aan het Honolulu Heart Program.⁶

De bevinding in de Leiden 85-plus Studie bracht ons destijds tot het uitvoeren van een randomised clinical trial, de PROSPER studie (zie box 2). Immers, wanneer cholesterol op hoge leeftijd geen indicator is van risico, wat heeft het dan voor zin het circulerend niveau te verlagen? Na ruim 3 jaar behandeling met 20 mg pravastatine per dag bleek de incidentie van hart- en vaatziekten in een grote groep ouderen van 70-82 jaar met een medische voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten of een verhoogde kans daarop, met 15% verlaagd ten opzichte van de placebogroep.⁸ Tot op de dag van vandaag laten deze paradoxale bevindingen zich moeilijk verklaren. Veel is gesproken over de specifieke eigenschappen van pravastatine, anders dan het generieke cholesterolverlagend effect. Mogelijk berust het gunstig effect op een onderdrukking van de aspecifieke ontstekingsreactie in de vaatwand.

De 15% verlaging van de incidentie van hart- en vaatziekten in de PROSPER studie ging gepaard met een 25% verhoogde incidentie van kanker. Dit bracht ons er toe te onderzoeken of op hoge leeftijd er inderdaad sprake is van een verhoogde sterfte aan kanker bij een laag cholesterol. Eerder onderzoek had al laten zien dat statines mogelijk kanker veroorzaakten,⁹ maar een latere meta-analyse van gerandomiseerde clinical trials toonde aan dat het onwaarschijnlijk is dat er een oorzakelijke relatie bestaat tussen het gebruik van statines en kanker.¹⁰ Toen deze meta-analyse later werd herhaald, bleek dat de relatie tussen het gebruik van statines en een verhoogde incidentie van kanker alleen leek te bestaan in ouderen.¹¹ Wij besloten de relatie tussen een laag cholesterol en kanker opnieuw te onderzoeken. In de placebogroep van de PROSPER studie deden wij twee analyses. De eerste analyse, waarbij de deelnemers werden ingedeeld in drie groepen op basis van hun cholesterolgehalte, liet inderdaad zien dat deelnemers met het laagste cholesterolgehalte aan het begin van de studie, de grootste kans hadden gedurende het onderzoek kanker te ontwikkelen.¹² Echter, wanneer wij de deelnemers indeelden op basis van hun ApoE genotype, welke ook een driedeling aanbracht in cholesterol niveaus, zagen wij geen verschillen in kankerincidentie tussen de verschillende cholesterol groepen. Een dergelijke studieopzet staat in de literatuur bekend als een Mendeliaanse randomisatiestudie.¹³ In een Mendeliaanse randomisatiestudie worden mensen ingedeeld op basis van hun onveranderlijke erfelijke code, het genotype. Deze code is ook geassocieerd met de risicofactor die wordt onderzocht, in ons geval cholesterol. Uit het gebrek aan de associatie tussen de ApoE genotype en kankerincidentie valt uit te sluiten dat de gevonden relatie tussen laag cholesterol en kanker veroorzaakt wordt door een laag cholesterolgehalte dat tot kanker zou leiden. In dat geval zou de erfelijke code ook met kanker geassocieerd zijn. Daartegen suggereren de resultaten dat er sprake kan zijn van reverse causality, dat een beginnende kanker een laag cholesterol veroorzaakt, en/of confounding, dat andere risicofactoren die samen hangen met een laag cholesterol de verhoogde incidentie van kanker verklaren. Recent hebben wij de dynamiek van de veranderingen in o.a. cholesterolgehalte over de tijd bestudeerd in relatie tot mortaliteit in de Leiden 85-plus Studie.¹⁴ Hoewel het cholesterolgehalte over de leeftijd in de gehele populatie daalde, was de daling significant hoger in de deelnemers die binnen vijf jaar na intrede in de studie overleden in vergelijking met de deelnemers die na tien jaar nog in leven waren. Een soortgelijk patroon werd ook teruggevonden wanneer de dynamiek van andere traditionele risicofactoren zoals bloeddruk en body mass index (BMI) werd bestudeerd. Bovendien, in een component analyse clusterden de dalingen in cholesterol en bloeddruk die gezamenlijk voorspellend bleken voor de totale mortaliteit, kanker mortaliteit, maar niet voor cardiovasculaire mortaliteit. Deze laatste bevindingen suggereren opnieuw dat reverse causality tenminste deels bijdraagt aan

de gevonden relatie tussen een laag cholesterol gehalte en kanker. Een andere conclusie is dat ziekten die gepaard gaan met 'wasting' en afbraak bijdragen aan de omgekeerde relatie tussen de traditionele risicofactoren en mortaliteit op hoge leeftijd.

Bij de bestudering van het HDL-cholesterol in het bloed en de kans op een beroerte en cognitieve achteruitgang, vonden wij vergelijkbare associaties. Rond de leeftijd van 65-70 jaar is er geen verband tussen de hoogte van het HDL-cholesterol in het bloed en de kans op dementie.¹⁵ Echter, data uit de Leiden 85-plus Studie lieten zien dat 85-jarigen met een hoog HDL-cholesterol gemiddeld genomen een betere cognitie hadden dan leeftijdgenoten met een laag HDL-cholesterol gehalte.¹⁶ In een systematisch literatuuroverzicht van observationele populatiestudies en gerandomiseerde statine trials lieten wij inderdaad zien dat de relatie tussen HDL en cognitieve achteruitgang en dementie leeftijdsafhankelijk is.¹⁷ Een aanvullend uitgevoerde analyse van de gegevens van de Leiden 85-plus Studie gaf meer inzicht in de onderliggende pathofysiologie.¹⁴ Op oudere leeftijd stijgen de HDL-levels, maar de stijging is lager bij deelnemers met de grootse achteruitgang in cognitief functioneren. Tevens bleken de veranderingen in cognitie vooraf te gaan aan de stagnatie in de stijging in HDL-cholesterollevels, maar niet omgekeerd. Veelal zal de relatie tussen hoog HDL en bescherming tegen dementie als causaal worden geïnterpreteerd. Maar het is even zo waarschijnlijk dat de omgekeerde relatie tussen HDL en cognitie op oudere leeftijd een gevolg is van een neurodegeneratief proces dat leidt tot verminderde intake en wellicht een veranderd metabolisme en/of autonome regulatie.

Hypertensie

Naast de relatie tussen HDL-cholesterol en cognitie, lijkt ook de relatie tussen hoge bloeddruk en cognitief functioneren te worden beïnvloed door leeftijd.¹⁸ Het is al langer bekend dat hoge bloeddruk op middelbare leeftijd een risicofactor is voor slecht cognitief functioneren en dementie op latere leeftijd,^{19,20} maar de relatie tussen hoge bloeddruk op hoge leeftijd en cognitief functioneren is lange tijd onduidelijk geweest. Sommige studies lieten een negatieve associatie zien tussen hoge bloeddruk op hoge leeftijd en slecht cognitief functioneren,²¹ terwijl andere studies geen verband lieten zien.²² In een gecombineerde analyse van gegevens van de Rotterdam Studie en de Leiden 85-plus Studie lieten wij zien dat de effecten van hoge bloeddruk op cognitief functioneren worden beïnvloed door leeftijd.²³ In mensen jonger dan 75 jaar was zowel een hoge systolische als een hoge diastolische bloeddruk gerelateerd aan een slechtere cognitieve functie 10 jaar later. Deze associatie was afwezig in mensen van 75 tot 85 jaar en draaide om in mensen van 85 jaar en ouder. Onder de oudste ouderen waren zowel een hoge systolische als een hoge diastolische bloeddruk gerelateerd aan een betere cognitieve functie gedurende vijf jaar follow-up. Een recente analyse van de gegevens van de Leiden 85-plus Studie toont aan dat in analogie tot de eerder genoemde bevindingen voor HDL-cholesterol, de bloeddruk het snelst daalde in deelnemers met ernstigste cognitieve achteruitgang en dat de cognitieve achteruitgang voorafging aan een versnelling in de dalingen van de bloeddruk.¹⁴

Ook de effecten van bloeddrukverlaging op cognitief functioneren zijn niet eenduidig. In 1998 werd in de Syst-Eur studie aangetoond dat bloeddrukverlaging met de calcium antagonist nitrendipine bij ouderen de incidentie van dementie met 50% verlaagt.²⁴ Deze verlaging van incidentie van dementie kon echter niet worden gerepliceerd in de HYVET-COG studie, waarin de effecten van bloeddrukverlaging met indapamide onder ouderen op cognitieve achteruitgang werd bestudeerd.²⁵ Een mogelijke verklaring voor deze discrepantie van resultaten is dat de bescherming van de cognitieve functie in de Syst-Eur studie veroorzaakt werd door een specifiek effect van het geneesmiddel, het calciuminhiberende effect van nitrendipine in plaats van door de bloeddrukverlaging. Deze hypothese toetsten wij in de Leiden 85-plus Studie. Wij lieten zien dat deelnemers die een calciumantagonist gebruikten minder snel cognitief achteruit gingen dan deelnemers die een andere bloeddrukverlager gebruikten.²⁶ Hoe moeten de tegenstrijdige effecten van bloeddrukverlaging op cognitie dan worden verklaard? Een mogelijkheid is dat op hoge leeftijd, bij een beschadigd vaatbed, een hogere bloeddruk nodig is om een voldoende bloeddorstrooming van de hersenen te behouden. Dit kan deels komen doordat bij ouderen de door stikstofoxide (NO) gemedieerde vasodilatatie gecompromitteerd is.²⁷ In een studie onder patiënten die onze geheugenpolikliniek bezochten, vonden wij opnieuw een associatie tussen hoge bloeddruk en beter cognitief functioneren, maar dan alleen bij patiënten met veel laesies in de witte stof of ernstige atrofie van grijze stof.²⁸ De meest waarschijnlijke verklaring hiervoor is dat de structurele en functionele veranderingen van de hersenvaten als gevolg van hypertensie of de ziekte van Alzheimer de autoregulatie verstoren en de hersenen dus gevoeliger maken voor hypoperfusie. In lijn met deze gedachtevorming vonden wij onder deelnemers van de Leiden 85-plus Studie met een uitstekend cognitieve functie een significant betere cerebrale

doorbloeding dan bij een groep ouderen met dementie.²⁹

Genetische oorzaken en cellulaire kenmerken van langlevendheid

Experimenteel onderzoek bij modelorganismen heeft aangetoond dat een enkele puntmutatie in het genoom een dramatische verlenging van levensduur tot gevolg kan hebben. De belangrijkste genen geassocieerd met langlevendheid bij modelorganismen behoren tot de *Insulin/IGF-1 signalling (IIS) pathway*, *Klotho*, *Forkhead Transcription Factors (FOXOs)*, *Nuclear Hormone Receptors (NHRs)* en *Sirtuins*.³⁰ De meeste van deze genen hebben evolutionaire equivalenten in de mens. Door genetische associatie studies in de Leiden 85-plus Studie hebben wij onderzocht of variatie in verschillende van deze genen ook bij mensen gerelateerd is aan langlevendheid.^{31,32,33} Echter, de variantie in langlevendheid die door deze genen verklaard kan worden is klein. Dit is in tegenstelling met de dramatische effecten die variatie in deze genen bij modelorganismen te weeg brengt, maar in overeenstemming met tweelingstudies die tonen dat de variatie in langlevendheid voor slechts 25% is terug te voeren op genetische verschillen.³⁴

Dit heeft ons doen besluiten de Lang Leven Studie op te zetten (zie box 3).

In de Lang Leven Studie zijn deelnemers niet geselecteerd op ziekte maar op een erfelijk bepaalde gezondheid. Immers, het bereiken van een hoge leeftijd van twee of meer mensen binnen één familie is in de regel een teken van afwezigheid van ernstige aandoeningen. Maar de kracht van de Lang Leven Studie zit in het feit dat de kinderen van de langlevende ouders en de partners van de kinderen meedoen aan het onderzoek. De kinderen van de langlevende ouders, die zelf ook een grote kans hebben om heel oud te worden, worden in het onderzoek vergeleken met hun partners met wie zij hun leefomgeving delen, maar van wie zij wel genetisch verschillen. De gemiddeld 60-jarige kinderen van de langlevende ouders hebben een lagere prevalentie van verschillende cardiometabole ziekten, waaronder hartinfarct, suikerziekte en hoge bloeddruk.³⁶ Tevens vertoonden de kinderen van de langlevende ouders een gunstiger risicoprofiel, met lagere waarden voor glucose, insuline, triglyceriden en schildklierhormoon, en een betere insulinesensitiviteit. Opmerkelijk was dat de activiteit van de groeihormoon-as gelijk was in beide groepen.³⁷ Het is deze signaalroute die geïdentificeerd is als een belangrijke determinant van de lengte van het leven in wormen, vliegen, en mindere mate muizen, maar wat nu blijkt niet of nauwelijks van de lengte van het menselijk leven.

Om verder inzicht in het menselijke verouderingsproces te verkrijgen werden van deelnemers aan de Leiden 85-plus Studie op negentigjarige leeftijd en van deelnemers aan de Lang Leven Studie huidbiopten afgenomen. Het is niet onredelijk om aan te nemen dat lichamen die langer mee gaan uit betere componenten bestaan. Cellulaire veroudering kenmerkt zich onder andere door een verlaagd reparerend delingsvermogen en ophoping van schade door blootstelling aan bijvoorbeeld oxidatieve stress. In experimenten met uit de huid geïsoleerde fibroblasten van de deelnemers van de Leiden 85-plus Studie hebben wij het delingsvermogen van cellen van negentigjarigen getest. Het delingsvermogen van deze fibroblasten was opmerkelijk hoog, met een grote variatie tussen de verschillende deelnemers.³⁸ Het delingsvermogen van fibroblasten was niet geassocieerd met ziekte van de deelnemers. In een systematische review van alle soortgelijke studies op dit terrein hebben wij ondubbelzinnig aan kunnen tonen dat het delingsvermogen van fibroblasten onafhankelijk is van de leeftijd.³⁹ Wel is het zo dat genetische aandoeningen die gekenmerkt worden door een sterk versnelde veroudering, en het vroeg optreden van chronische ziekte, zoals het Werner syndroom, worden gekenmerkt door een verminderd delingsvermogen van fibroblasten.³⁹

Eerder werd in diermodellen aangetoond, dat de weerbaarheid van cellen tegen allerlei stressoren, zoals straling, radicalen of glucose, positief samenhangt met de levensverwachting van verschillende soorten.^{40,41} Of deze samenhang ook geldt voor mensen met een verschillende levensverwachting hebben wij getoetst in deelnemers aan de Leidse verouderingsstudies. De fibroblasten van negentigjarigen werden aan stress blootgesteld en vergeleken met de cellen van twintigjarige controles. De fibroblasten van negentigjarigen reageerden significant vaker met 'senescence', een toestand waarin de cellen metabool actief blijven, maar niet meer kunnen delen, en minder vaak met celdood via apoptose en/of necrose.⁴² Dit celsparend effect lijkt in eerste instantie gunstig maar is het niet. De senescent cellen produceren tal van schadelijke signalen die gedacht worden bij te dragen aan veroudering van de weefsels waar zij aanwezig zijn. Beter hadden zij kunnen worden opgeruimd en worden vervangen door goed functionerende 'jeugdige' exemplaren. De vergelijking tussen

fibroblasten van de kinderen uit de langlevende families en hun even oude partners liet eveneens opmerkelijke verschillen zien. De cellulaire kenmerken van de kinderen leken meer op die van de twintigjarige controles en die van hun partners op de kenmerken van de negentigjarigen. Met andere woorden, de kinderen van de langlevende ouders leken biologisch jonger dan hun partners en dit is de eerste en unieke aanwijzing dat cellulaire reacties op stress de biologische leeftijd van het lichaam reflecteert.⁴²

Conclusie

De Leidse verouderingsstudies naar de voorspellende waarde van de traditionele (cardiovasculaire) risicofactoren voor ziekte en sterfte tonen aan dat deze risicofactoren niet automatisch toe te passen zijn op (oudste) ouderen. Multimorbiditeit, waaronder ook subklinisch verlopende kanker of cognitieve achteruitgang zijn belangrijke factoren die de geldende associaties van middelbare leeftijd verstoren. Een normale waarde van wat op middelbare leeftijd als een risicofactor wordt beschouwd moet op hoge leeftijd eerder als een alarmsignaal worden geïnterpreteerd en leiden tot een zoektocht naar de nog verborgen oorzaak. Het huidige gebrek om ouderen met een verhoogd risico op ziekte te kunnen identificeren, tezamen met het gebrek aan klinische effectiviteitsstudies betekent dat de roep om *Evidence Based Medicine* bij ouderen veelal een holle frase is. Protocolaire diagnostiek en behandeling die gebaseerd is op patiënten van middelbare leeftijd zijn aantoonbaar ontoereikend en het aantal protocollen dat is gebaseerd op onderzoek bij oude patiënten met multimorbiditeit zeer beperkt.⁴³ Dit is géén reden om bij ouderen af te zien van preventie of behandeling van ziekte en functionele achteruitgang. Men moet echter rekening houden met het feit dat de risicoprofielen voor ziekte anders liggen dan bij een jongere populatie: een oud mens is dus niet een gekrompen en voorovergebogen variant van een volwassene van middelbare leeftijd. Daarom moeten preventieve en therapeutische ingrepen moeten onder strikte controle worden ingezet. De keuze voor de (medicamenteuze) behandelingen moet zijn gebaseerd op de '*best available evidence*'. In afwezigheid van gerandomiseerde studies is dit vooralsnog de wetenschappelijk gefundeerde kennis van de pathofysiologie van ziekte en gezondheid op hoge leeftijd.

Auteurs

A. J. M. de Craen

Afdeling Ouderengeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

A. M. Oleksik

Afdeling Ouderengeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

A. B. Maier

Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Vrije Universiteit Amsterdam
Afdeling Ouderengeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

R. G. J. Westendorp

Afdeling Ouderengeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Literatuurlijst

1. Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD, Glennon WE, McNamara PM. Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1964;61:888-99.
2. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths.

- Lancet. 2007;3701829-39.
3. Shipley MJ, Pocock SJ, Marmot MG. Does plasma cholesterol concentration predict mortality from coronary heart disease in elderly people? 18 year follow up in Whitehall study. *BMJ*. 1991;30389-92.
 4. Bootsma-van der Wiel A, van Exel E, de Craen AJM, Gussekloo J, Lagaay AM, Knook DL, et al. A high response is not essential to prevent selection bias: results from the Leiden 85-plus Study. *J Clin Epidemiol*. 2002;55:1119-25.
 5. Weverling-Rijnsburger AWE, Blauw GJ, Lagaay AM, Knook DL, Meinders AE, Westendorp RGJ. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet*. 1997;3501119-23.
 6. Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet*. 2001;358351-
 7. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Cobbe SM, Bollen EL, Buckley BM. The design of a prospective study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *Am J Cardiol*. 1999;841192-
 8. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;3601623-30.
 9. Newman TB, Hulley SB. Carcinogenicity of lipid-lowering drugs. *JAMA*. 1996;27555-60.
 10. Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM. Statins and cancer risk: a meta-analysis. *JAMA*. 2006;29574-80.
 11. Bonovas S, Sitaras NM. Does pravastatin promote cancer in elderly patients? A meta-analysis. *CMAJ*. 2007;176649-54.
 12. Trompet S, Jukema JW, Katan MB, et al. ApoE genotype, plasma cholesterol, and cancer: Mendelian randomisation study. *Am J Epidemiol*. 2009; in press.
 13. Davey Smith G, Ebrahim S. What can mendelian randomisation tell us about modifiable behavioural and environmental exposures? *BMJ*. 2005;330:1076-9.
 14. van Vliet P, Westendorp RGJ, van Heemst D, de Craen AJM, Oleksik AM. Dynamics of midlife risk factors associates with specific causes of death in old age. Submitted.
 15. Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, Grady D. Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women. *Arch Neurol*. 2002;59378-84.
 16. van Exel E, de Craen AJM, Gussekloo J, Houx P, Bootsma-van der Wiel A, Macfarlane PW, Blauw GJ, Westendorp RGJ. Association between high-density lipoprotein and cognitive impairment in the oldest old. *Ann Neurol*. 2002;51:716-21.
 17. Vliet P, Water W, Craen AJM, Westendorp RGJ. The influence of age on the association between cholesterol and cognitive function. *Exp Gerontol*. 2009;44112-
 18. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4487-99.
 19. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*. 1995;2741846-51.
 20. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: The Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1993;138353-64.
 21. Waldstein SR, Giggey PP, Thayer JF. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2005;45374-
 22. Herbert LE, Scherr PA, Bennett DA. Blood pressure and late-life cognitive function change: A biracial longitudinal population study. *Neurology*. 2004;622021-
 23. Euser SM, Bommel T, Schram MT, Gussekloo J, Hofman A, Westendorp RG. The effect of age on the association between blood pressure and cognitive function later in life. *J Am Geriatr Soc*. 2009;571232-
 24. Forette F, Seux ML, Staessen JA. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998;3521347-51.
 25. Peters R, Beckett N, Forette F. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): A double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7683-
 26. Trompet S, Westendorp RGJ, Kamper AM, de Craen AJM. Use of calcium antagonists and cognitive decline in old age. The Leiden 85-plus Study. *Neurobiol Aging*. 2008;29306-
 27. Kamper AM, Spilt A, Craen AJM. Basal cerebral blood flow is dependent on the nitric oxide pathway in elderly but not in

- young healthy men. *Exp Geront.* 2004;39:1245-
28. van Vliet P, Oleksik AM, van der Grond J, et al. High blood pressure associates with better cognition in patients with structural brain damage. Submitted.
 29. Spilt A, Weverling-Rijnsburger AWE, Middelkoop HAM. Late-onset dementia: Structural brain damage and total cerebral blood flow. *Radiology.* 2005;236:990-
 30. Kuningas M, Mooijaart SP, Heemst D, Zwaan BJ, Slagboom PE, Westendorp RGJ. Genes encoding longevity: from model organisms to humans. *Aging Cell.* 2008;7:270-80.
 31. Kuningas M, Magi R, Westendorp RGJ, Slagboom PE, Remm M, Heemst D. Haplotypes in the human Foxo1a and Foxo3a genes; impact on disease and mortality at old age. *Eur J Hum Genet.* 2007;15:294-301.
 32. Kuningas M, Putters M, Westendorp RGJ, Slagboom EP, Heemst D. SIRT1 gene, age-related diseases and mortality: The Leiden 85-plus study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62:960-
 33. Mooijaart SP, Kuningas M, Westendorp RG, Houwing-Duistermaat JJ, Slagboom PE, Rensen PC. Liver X receptor alpha associates with human life span. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62:343-
 34. Herskind AM, McGue M, Holm NV, Sorensen TI, Harvald B, Vaupel JW. The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870-1900. *Hum Genet.* 1996;97:319-
 35. Schoenmaker M, Craen AJM, Meijer PHEM, Beekman M, Blauw GJ, Slagboom PE. Evidence of genetic enrichment for exceptional survival using a family approach. The Leiden Longevity Study. *Eur Hum J Genet.* 2006;14:79-
 36. Westendorp RGJ, van Heemst D, Rozing MP, Frölich M, Mooijaart SP, Blauw GJ, et al. Nonagenarian siblings and their offspring display lower risk of mortality and morbidity than sporadic nonagenarians: The Leiden Longevity Study. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Jul 21. [Epub ahead of print]
 37. Rozing MP, Westendorp RGJ, Frölich M, et al. Human insulin/IGF-1 and familial longevity at middle age. *Aging.* 2009; in press.
 38. Maier AB, Cessie S, Koning-Treurniet C, Blom J, Westendorp RGJ, Heemst D. Persistence of high-replicative capacity in cultured fibroblasts from nonagenarians. *Aging Cell.* 2007;6:27-
 39. Maier AB, Westendorp RG. Relation between replicative senescence of human fibroblasts and life history characteristics. *Ageing Res Rev.* 2009;8:237-43.
 40. Harper JM, Salmon AB, Leiser SF, Galecki AT, Miller RA. Skin-derived fibroblasts from long-lived species are resistant to some, but not all, lethal stresses and to the mitochondrial inhibitor rotenone. *Aging Cell.* 2007;6:1-
 41. Kapahi P, Boulton ME, Kirkwood TB. Positive correlation between mammalian life span and cellular resistance to stress. *Free Radic Biol Med.* 1999;26:495-500.
 42. Dekker P, Maier AB, van Heemst D, de Koning-Treurniet C, Blom J, Dirks RW, Tanke HJ, Westendorp RG. Stress-induced responses of human skin fibroblasts in vitro reflect human longevity. *Aging Cell.* 2009 Aug 4. [Epub ahead of print]
 43. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA.* 2005;294:716-