

Evolutionsbiologiska rön kan öka förståelsen av hjärt-kärlsjukdom

Kan bidra till mer realistiska preventiva strategier

Nya rön från evolutionsbiologins område kan öka våra kunskaper om de genetiska selektionsmekanismerna bakom uppkomsten av stora folksjukdomar som t ex hjärt-kärlsjukdom och diabetes typ 2. Detta har benämnts evolutionsmedicin. När individer med genetisk programmering för retention av salt och kalorier (insulinresistens) möter det moderna samhällets stress och hälsovådliga livsstil kan denna interaktion mellan arv och miljö resultera i en rad patofysiologiska rubbningar, där slutresultatet kan bli manifesterad hjärtinfarkt eller stroke.

I artikeln diskuteras en evolutionsmedicinsk bakgrund till hjärt-kärlsjukdom. Förhoppningsvis kan ett sådant perspektiv bidra till mer effektiva och realistiska preventiva strategier mot hjärt-kärlsjukdom.

Hjärt-kärlsjukdomarna är av stor betydelse för folkhälsan i Sverige genom sin utbredning i befolkningen och höga morbiditet och mortalitet. Man räknar med att mer än hälften av alla svenskar kommer att avlida i någon av hjärt-kärlsjukdomarna, främst i samband med ischemisk hjärtsjukdom och dess följder hjärtinfarkt och hjärtsvikt, samt efter slaganfall. Bland kända riskfaktorer märks framför allt hypertoni, hyperlipidemi, diabetes och rökning, men även psykosociala och hittills dåligt kartlag-

Författare

PETER NILSSON

docent, universitetslektor, avdelningen för medicin, Lunds universitet, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
E-post: Peter.Nilsson@medforsk.mas.lu.se

OLLE HAGLUND

dr med vet, institutionen för rättsmedicin, Uppsala universitet.

da hereditära/genetiska faktorer anses spela en roll [1].

Vad som dock sällan diskuteras är ett evolutionsbiologiskt perspektiv på dels hälsofrågor i allmänhet [2-4], dels specifikt på utvecklingen av hjärt-kärlsjukdom. Ett sådant perspektiv kan öka förståelsen för människans fysiologiska anpassning till sin miljö, men också för hur patofysiologin kan påverka olika organsystem på basen av en interaktion mellan arv och miljö.

Darwinistisk medicin

I USA har man kommit att dra nytta av evolutionsbiologiska modeller för att kunna förklara beteendet hos såväl lägre djur som däggdjur. Intresset har länge koncentrerats till frågor om evolutionär anpassning och reproduktiv framgång, men nu har det tillkommit försök att omsätta dessa teorier i klinisk medicin. Man talar därför ibland om »Darwinian medicine» [5] när man t ex försöker förstå ett evolutionsanpassat samspel mellan värd och mikroorganismer vid infektionssjukdomar. Andra exempel hämtas från så vitt skilda kliniska fält som allergi/immunologi och mental-sjukdomarnas symtomatologi [5].

Eftersom evolutionen ej går i repris kan man invända att dessa teorier och hypoteser ej är testbara och därför utgör spekulationer av lågt vetenskapligt värde. Någon kan även hävda att ett evolutionsbiologiskt perspektiv förskjuter intresset från det som man inom medicinen kan påverka i den mänskliga livsstilen och miljön till en deterministisk genetik. Så är dock ingalunda fallet.

Snarare är det så att miljöfaktorer får en ökad betydelse om man förstår hur interaktionen med genetiken fungerar, dvs besvara frågan om varför inte alla som utsätts för ett visst definierat skadligt agens (t ex rökning, kolesterol, virus, stress) blir sjuka. En ökad sårbarhet hos en individ för olika agens kan bero på social miljö, men mer sannolikt på en interaktion mellan genetiska förutsättningar och den sociala miljön (gene-environment interaction). Detta har ingående belysts både i svenska tvillingstudier [6] och i danska adoptionsstudier [7].

En mätbar variabel som livslängd

anses t ex hos människan idag betingas till cirka en fjärdedel av genetiskt inflytande och till återstoden av interaktion mellan arv och miljö eller av rena miljöfaktorer [8]. Det förefaller dessutom finnas konkurrerande genetiska program som styr livslängden i ett invertebrerat förhållande till reproduktiv framgång [9].

Evolutionen och hjärt-kärlsjukdomarna

Hjärt-kärlsystemets fysiologi har evolutionsmässigt kommit att anpassas till människans upprätt gång genom en rad tryckreglerande mekanismer, bl a i baroreceptorer, hjärna och njure [10]. Så har t ex renin-angiotensinsystemet (RAS) kommit att bli av stor betydelse för volymkontroll och elektrolytbalans. Fenomen som »remodelling» av kärl och hjärtmuskulatur, vilka utsätts för ökat tryck och ökade krav, uppstår i samspel mellan cellproliferation och cellundergång (apoptos) på ett genetiskt influerat sätt syftande till adaptation i samband med förändrade fysikaliska villkor (högt systemiskt tryck i systemkretsloppet).

I människans förhistoria har dock dessa patofysiologiska kärlförändringar ofta inte behövt leda till manifesterad sjukdom. Under tidigare århundraden har de flesta människor hunnit avlida i andra sjukdomar, framför allt till följd av infektioner och trauma, innan de kommit upp i de åldrar då hjärt-kärlsjukdomarna kunnat göra sig gällande.

Monogena hypertoniformer och mutationer i LDL-receptorn

Det finns en del sällsynta monogena hypertoniformer, t ex Liddles syndrom, som går att studera i olika befolkningar. Dessa tillstånd kan lära oss mera om patofysiologiska mekanismer, men också något om hur skiftande prevalensen av dem är inom olika befolkningar till följd av evolutionsmässig utveckling. På samma sätt har man kunnat studera ansamlingar av familjer med mutationer i LDL-kolesterolreceptorn (s k founder-effect) inom vissa geografiska områden i världen, t ex i Kanada, Libanon och Sydafrika. För dessa familjer föreligger en hög risk att drabbas av ischemisk

hjärtsjukdom till följd av tidig ateroskleros.

Skiftande mortalitet i hjärt-kärlsjukdom

Bland de nordiska länderna finns det en del intressanta geografiska skillnader i hjärt-kärlsjukdomarnas epidemiologi. Högst prevalens föreligger i Finland, bland män i åldersgruppen 55–65 år (810 döda i kardiovaskulär sjukdom/100 000 invånare och år), medan den lägsta prevalensen finns på Island (392 döda i kardiovaskulär sjukdom/100 000 invånare och år) [11]. Sverige ligger mitt emellan med 532 döda i kardiovaskulär sjukdom/100 000 invånare och år. Variationen beror sannolikt dels på genetiska skillnader inom befolkningarna, dels på olika kostvanor, t ex varierande intag av fiskfetter.

Såra levnadsvillkor för våra förfäder

Vad gäller utbredningen av hjärt-kärlsjukdomar bland ättlingar till nord-européer i den svenska befolkningen bör man betänka under vilka fysiska och sociala villkor våra förfäder levde och vad som påverkade dem via selektiv överlevnad. Denna miljö präglades av stora temperaturskillnader mellan sommar och vinter (även om medeltemperaturen mellan olika tidsperioder växlat betydligt), långa perioder av mörker växlande med ljusa årstider, svårigheter att finna föda samt stora geografiska avstånd mellan små grupper av människor.

Sannolikt var barnadödligheten mycket hög, liksom dödligheten bland vuxna periodvis var hög till följd av brist på föda. Infektioner förekom naturligtvis men stora epidemier förhindrades, sannolikt på grund av de stora geografiska avstånden och den sparsamma kontakten mellan de små grupperna av kringströvande eller bofasta familjer. Det skulle dröja in på medeltiden innan en ökad kommunikation lade grunden för en av eftervärlden känd och beskriven stor och dödlig epidemi – digerdöden – på 1300-talet. Inte mycket är känt om eventuella tidigare stora epidemier.

Fysikaliska förhållanden ledde till selektion

Växling mellan kyla och värme samt mellan ljus och mörker ledde sannolikt till anpassning vad gäller årstidsbundna

Förutsättningar för hjärtinfarkt betingas av en interaktion mellan arv, miljö och livsstil. Dagens riskpatient kan ha genetiska förutsättningar för hjärt-kärlsjukdom som vid kombination med skadliga miljöfaktorer bättre förstås ur ett evolutionsmedicinskt perspektiv.

ILLUSTRATION: AIRI ILISTE

hormonella mönster. Det är t ex knappast någon slump att i Sverige än idag flest barn föds i mars–april, dvs när den varma årstiden inleds med historiskt sett en ökad tillgång på föda för både moder och barn. Detta har haft ett överlevnadsvärde och står i samspel med de endokrina mönster hos män och kvinnor som leder till ökad fertilitet nio månader tidigare.

Selektion för preferens av föda

Den relativa bristen på föda ledde till metabol anpassning med bl a ökad insulinresistens för att minska risken för intermittent hypoglykemi. En annan konsekvens var en ansamling av fettdepåer på buken vid kaloritillgång för användning under senare svältperioder, den s k thrifty genotype hypothesis först presenterad av Neel [12]. Tendens till bukfetma finns hos alla folkslag, men graden av insulinresistens kan skifta och därmed styrkan i dess samband med andra fysiologiska variabler, t ex blodtryck. Det har således visats att korrelationen mellan blodtryck och insulinresistens varierar mellan folkgrupper i USA [13].

Kaloririk föda, t ex innehållande animaliskt mättat fett, var värdefull och föredrogs sannolikt i en valsituation för att individerna var hungriga och detta

mättade bäst. Kanske smakade den även bättre. En annan tänkbar anledning till en evolutionsbiologiskt färgad smakpreferens för mättat fett är ansamlingen av de fettlösliga vitaminerna A, D, E och K, vilka är viktiga för en rad funktioner, bl a mörkersyn och koagulation.

Innan jordbrukarsamhället började ta form under bronsåldern fanns kolhydrater att tillgå mest i form av bär och frukt. Att alla folk har en smakpreferens för söt smak (som förknippas med kolhydrater) torde bero dels på att denna åtråvärda smak är sällsynt i naturen och därmed begärlig, dels på att bröstmjölks är söt och att människobarn sannolikt är genetiskt programmerade för att tycka om just denna smak.

Intaget av vitaminer och antioxidanter var sannolikt årstidsvarierande, men man kunde finna C-vitamin i skogens bär. I en bristsituation ökas ofta resorptionen gastrointestinalt. Skörbjugg är därför ej särskilt vanligt förekommande i äldre skildringar av människors hälsotillstånd, däremot flera andra bristsjukdomar, t ex rakit. En viss blodbrist, och därmed järnbrist, skulle enligt vissa teorier emellertid kunna ha haft ett selektivt överlevnadsvärde, eftersom man funnit att höga järnnivåer är associerade till nedsatt infektionsförsvar samt även till hjärt-kärlsjukdom, enligt finska forskare [14]. En tänkbar mekanism är järnets effekter på atherogenes genom en ökad bildning av fria radikaler och lipidoxidation [15, 16]. På motsvarande sätt har förekomst av sicklecellanemi i Afrika satts i samband med ett ökat skydd mot malaria, således till priset av en viss anemitendens.

Saltfattig miljö och saltpreferens

Miljön för nordborna var möjligen relativt saltfattig – några inhemska saltfyndigheter som de i Väst- och Sydeuropa fanns ju inte – varför salt- och vattenkonserverande system selekterades för överlevnad, bl a renin-angiotensin-aldosteronsystemet och njurens fysiologi. Genetiska varianter av såväl angiotensinogen som »angiotensin converting enzyme» (ACE) har beskrivits [17], och dessa kan variera geografiskt. De saltretinerande mekanismerna kan emellertid idag slå tillbaka genom sina blodtryckshöjande effekter, vilket belagts i den internationella studien IN-

TERSALT; hypertoniprevalens har visats variera med saltintag i olika befolkningar över världen.

Bland övriga kostslag med evolutionsmässig bakgrund märks nordbornas tolerans för komjolk, även upp i vuxen ålder, genom att det mjölksockerspjäлкande enzymet laktas finns kvar i gastrointestinkanalen. Det har inte funnits något selektionstryck för att bli av med detta enzym, som fallet varit i befolkningar i varmare klimat där mejeriprodukter lätt blir skämda.

Familjär förekomst av metabola rubbningar

De stora avstånden mellan små grupper av människor kan ha lett dels till inavel och en ökad ansamling av ärftliga sjukdomar i vissa befolkningsgrupper, dels till en långsam introduktion av nya födoämnen och vanor. Ett exempel från hjärt-kärlsjukdomarnas område är de hereditära hyperlipidemierna som beskrivits framför allt hos befolkningen i vissa isolerade fjorddalar i västra Norge [18,19]. Ett annat är att det finns en låg grad av överensstämmelse avseende specifika mutationer i LDL-receptor mellan befolkningar i Norge, Finland och Sverige som tecken på en relativ isolering [20].

Ytterligare ett exempel på hereditära ämnesomsättningsjukdomar är akut intermitterent porfyri, som är vanligt förekommande i vissa delar av Norrland och medför en ökad risk för hypertoni [21]. Även folatomsättningen är av betydelse för hjärt-kärlsjukdom, då man vet att ett otillräckligt kostintag av folat och vitamin B₁₂ kan leda till hyperhomocysteinemi, ibland på grund av parallell gastrit med *Helicobacter pylori* [22] och därmed en ökad risk för ateroskleros [23, 24].

Denna hyperhomocysteinemi kan också uppträda till följd av genetiska faktorer inverkan på de olika enzymstegen vid bildning av homocystein. Ett exempel är den relativt vanliga förekomsten av s k termolabilt metylen-tetrahydrofolat (MTHFR). Personer med denna variant har förhöjda nivåer av homocystein [23], vilket numera är en allmänt accepterad oberoende riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom vilken kan bidra till vanligheten av dessa sjukdomar i de nordiska befolkningarna.

Insulinresistens och arv-miljö

För dagens patienter med hjärt-kärlsjukdom är insulinresistens ett ofta framträdande fenomen, som korrelerar till utvecklingen av typ 2-diabetes och andra metabola rubbningar [25]. Nyligen har man kunnat analysera inslaget av genetiska och icke-genetiska faktorer betydelse för insulinresistens i det svenska tvillingmaterialet. Dessa studier

har visat att en viss uppsättning gener sannolikt förenar variablerna insulinresistens, fetma, triglycerider, HDL-kolesterol och systoliskt blodtryck [26]. Andra genetiska faktorer påverkar sambanden mellan den snabba hämmaren av fibrinolysen (PAI-1), triglycerider samt fetma [26].

Fettväv har dessutom nyligen visats vara en viktig producent av denna fibrinolyshämmare [27]. Således föreligger en stark genetisk grund för insulinresistenssyndromet (genotypen), medan nutritionella och livsstilmässiga faktorer kan påverka det kliniska uttrycket (fenotypen). En sådan nutritionell påverkan, på basen av genetisk känslighet, kan sannolikt ske såväl under den fetala livsperioden [28-32] som senare i livet.

Sammanfattning

Det finns idag en rad belägg för att en familjär ansamling av kardiovaskulära riskfaktorer hos många individer bättre kan förstås genom komplettering med ett evolutionsbiologiskt synsätt. Många av de gener som selekterats för överlevnad och reproduktiv framgång under tidigare generationer innebär numera, i kombination med vissa livsstilsfaktorer som t ex dålig kost och brist på motion, en ökad risk för aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom samt typ 2-diabetes. Utan en förståelse för den evolutionsbiologiska bakgrunden blir det svårare att skapa sig en bild av patofysiologin bakom dessa sjukdomstillstånd. Evolutionsmedicinen kan därför komma att i hög grad påverka vår allmänna sjukdomsförståelse [33].

En kartläggning av det mänskliga genomet i HUGO-projektet kan ge oss ökad kunskap om både likheter och olikheter mellan olika folkgrupper och därmed om deras respektive risk för kronisk sjukdom av metabol och kardiovaskulär typ, t ex hypertoni [34]. Detta kan lägga grunden för mer riktade preventiva insatser med syfte att kunna förhindra uppkomst och progress av hjärt-kärlsjukdom [35]. Att familjär förekomst av tidigt (<65 år) uppträdande kardiovaskulär sjukdom spelar en viktig roll i riskstratifiering av patienter framhålls inte minst i de nya riktlinjer för kardiovaskulär prevention som under 1998 utarbetats av European Societies of Cardiology/Atherosclerosis/Hypertension.

Referenser

1. Werkö L. The enigma of coronary heart disease and its prevention. *Acta Med Scand* 1987; 221: 323-33.
2. Dawkins R. Livets flod. En modern darwinists syn på utvecklingen. Stockholm: Natur och Kultur, 1996.
3. Fagerström T. Den skapande evolutionen.

Forskningens frontlinjer. Stockholm: Scandinavian University Press, 1995.

4. Jersild PC. Darwins ofullbordade. Stockholm: Bonnier Alba Essä, 1997.
5. Nesse RM, Williams GC. Why we get sick. The new science of darwinian medicine. New York: Vintage Books, 1996.
12. Neel JV. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by »progress»? *Am J Hum Genet* 1962; 14: 353-62.
17. Malik FS, Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV, Re RN. Renin-angiotensin system: genes to bedside. *Am Heart J* 1997; 134: 514-26.
18. Norum KR. Studies on inborn errors of metabolism in Norway. *Arteriosclerosis* 1989; 9 suppl 1: 1164-8.
21. Andersson C, Lithner F. Hypertension and renal disease in patients with acute intermitent porphyria. *J Intern Med* 1994; 236: 169-75.
26. Hong Y. Genetic and non-genetic influences on some metabolic cardiovascular risk factors – quantitative genetic analysis [dissertation]. Stockholm: Karolinska institutet, 1997.
28. Barker DJP, ed. Fetal and infant origins of adult disease. 1st edition. London: British Medical Journal, 1992.
30. Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell UB, Leen DA. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50–60 years. *BMJ* 1996; 312: 406-10.
32. Nilsson P, Söderström M, Ericson A, Östergren PO, Allebeck P. Low birth weight is associated with elevated systolic blood pressure in adolescence: a prospective study of a birth cohort of 149 378 Swedish boys. *J Hypertens* 1997; 15: 1627-31.
33. Weiner H. Notes on evolutionary medicine. *Psychosom Med* 1998; 60: 510-20.
34. Pratt RE, Dzau VJ. Genomics and hypertension. Concepts, potentials and opportunities. *Hypertension* 1999; 33 (part II): 238-47.
35. Tonstad S. Do genetic determinants of ischaemic heart disease imply that prevention may become more difficult? *J Intern Med* 1998; 243: 333-7.

Summary

Cardiovascular disease from the viewpoint of evolutionary medicine

Peter M Nilsson, Olle Haglund

Läkartidningen 1999; 96: 5630-2.

Recent findings in evolutionary biology offer new insights into the historical emergence of widespread medical disorders such as cardiovascular disease and type 2 diabetes. This has been named evolutionary medicine. When individuals with a genetic program for retention of sodium and calories (insulin resistance) encounter the stress and unwholesome lifestyle of modern society, cardiovascular disease may soon develop, potential consequences being myocardial infarction or stroke. Focusing on historical changes in climate, social circumstances and food availability in the Nordic countries, factors which very much defined living conditions for our ancestors, we discuss cardiovascular disease from the point of view of evolutionary medicine. A better understanding of this perspective will hopefully increase the likelihood of success in preventive efforts such as lifestyle intervention.

Correspondence: Peter Nilsson, Dept of medicine, Universitetssjukhuset MAS, SE-205 02 Malmö, Sweden.

E-mail: Peter.Nilsson@medforsk.mas.lu.se