

Biologiskt åldrande – en miniöversikt

Fokus på områdena hjärta/blodtryck och nutrition

II Åldrandet har i alla tider intresserat människan. Ibland har det rört sig om varför man åldras – åldrandets gåta – som bland många andra Tomten i Viktor Rydbergs dikt funderat över:

Släkte följde på släkte snart,
blomstrade, åldrades, gick – men vart?
Gåtan, som icke låter
gissa sig, kom så åter!

Ofta har intresset gällt att uppskjuta åldrandet – att finna droger eller sätt att leva för att uppnå hög ålder. Uppmärksamheten har därvid riktats mot den del av livscykelns som normalt föregår döden, »ålderdomen«, trots att åldrandet börjar långt tidigare i livet. Intresset har tagit sig uttryck i magi, trolldom och allehanda filosofiska spekulationer om liv, åldrande och död. Man kan finna tre återkommande teman i den mytbildning som uppstått kring åldrande och död. Det första bygger på föreställningen om att människan levde längre förr, det andra på att det någonstans finns ett land där människorna blir extremt gamla och det sista på att det finns ett medel som har förmåga att föryngrar människan – ett livselixir.

Men naturligtvis är hög ålder inget självändamål. Det gäller ju hur man lever. Mozart dog när han var 35 år! Vem uträttade mer för mänskligheten?

Det biologiska åldrandet – orsaker och hypoteser

Men nu gäller det biologiskt åldrande ur naturvetenskaplig synvinkel – en av många synvinklar! I denna miniöversikt belyses först vissa basala åldrandeprocesser, därefter (av utrymmesskäl bara två) organ/funktionsområden, nämligen hjärta/blodtryck och nutrition. Självfallet skulle också många andra områden kunna belysas.

Det finns några svåra frågor i detta gerontologiska och geriatrika sammanhang: Vad är biologiskt åldrande? Hur och när går detta åldrande över i sjukdom? Vad är normalt åldrande och vad är sjukdom i de högre åldersgrupperna? Man måste ha kunskaper på detta område för att undvika överdiagnostik och underdiagnostik [1].

En utomordentligt omfattande litteratur rör biologiskt åldrande, och det finns också många tjocka monografier och läroböcker – från Comfords klassiker »The biology of senescence« [2] via Danons, Shocks och Marois' »Aging, a challenge to science and society« [3] och Bellamys »Ageing: a biomedical perspective« [4] till den i dagarna utkomna »The science of geriatrics« på över 700 sidor [5].

Åldrandet på molekylär och cellulär nivå – som rimligtvis

SAMMANFATTAT

Ett flertal teorier har föreslagits för att förklara hur det molekylära och cellulära åldrandet går till. Det mesta talar för att det är en kombination av olika processer som orsakar åldrandet.

Åldrandet i celler, vävnader och organ rör hela kroppen. I denna översikt ges exempel från områdena hjärta/blodtryck och gerontologisk nutrition.

Nya rön rörande kardiellt åldrande har direkta implikationer för geriatriken: vänsterkammarens systoliska afterload kan vara betydligt större än vad det kliniskt uppmätta blodtrycket låter förmoda; psykosocial stress spelar stor roll för blodtrycket.

Både basalmetabolism och fysisk aktivitet minskar med stigande ålder, vilket i princip inte gäller behovet av näringsämnen. Detta ställer särskilda krav på kostens kvalitet.

Med stigande ålder minskar kroppscellmassan, men i stort förändras inte mängden kroppsfett. Den mest betydande åldersförändringen från 70 års ålder är en ordentlig minskning av det totala kroppsvattnet.

Åldrandets manifestationer kan i många fall påverkas med hälsosamt leverne vad gäller till exempel kost, fysisk aktivitet och rökstopp. I djurförsök har livslängden kunnat manipuleras, men det är långt kvar till en överföring av dessa resultat till människa.

Serie: Den äldre patienten

Tidigare artiklar i serien har publicerats i Läkartidningen 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13 och 14/2001.

föregår förändringar i vävnader och organ – har under årens lopp givit upphov till ett stort antal teorier [för översikt se 6]. Man kan urskilja till exempel en neuroendokrin grupp av teorier med ändrad produktion av hormoner och transmittorer [7], en immunologisk teori [8] med framför allt minskat antal

Två äldre män från Georgien. Båda är 100 år, enligt dem själva.

av och sämre funktion hos T-cellerna, samt den välkända teorin, med Hayflick [9] som upphovsman, som utgår från att odlade fibroblaster kan dela sig endast ett begränsat antal gånger.

Bland »wear and tear«-teorierna, som hänger ihop med så kallad oxidativ stress [10], är fria radikaler-teorin omhulad av många. Den går ut på att mycket reaktiva biprodukter från cellmetabolismen reagerar med cellbeståndsdelar som proteiner och lipider, vilket skulle minska cellens funktion, och stöds av att förekomsten av markörer för oxidativ skada ökar med stigande ålder [10].

Det har visat sig att funktionellt viktiga DNA-fraktioner minskar i åldrande celler medan den totala mängden av DNA synes oförändrad. Cellulärt DNA skadas kontinuerligt av ett flertal agens, bland dem fria radikaler [11]. Effektiviteten av DNA-reparationen i cellerna är relaterad till artens livslängd [12].

Redan på 1930-talet påvisade McCay och medarbetare [13] en positiv effekt av kalori restriktion på livslängd och på både fysiologiska och patologiska förändringar hos försöksdjur. Under senare decennier har Masoro i Texas utvecklat denna teori extensivt [till exempel 14].

Det är naturligtvis svårt att översätta McCays och Masoros resultat till förhållandena hos människa. Men – ändå – varför hävdar man annars att människor lever mycket länge på platser med en relativ syrebrist 2 000 meter över havet, med kalori restriktioner och där det är ganska kallt, såsom i Georgiens bergstrakter, i kungariket Hunza i Himalaya och i Vilcabambaområdet i Ecuador? Alexander Leaf, som besökte dessa platser för National Geographic Societys räkning, har givit en fascinerande beskrivning av detta [15, 16]. Vi gjorde för en tid sedan en motsvarande resa till just Georgien [17], men det största problemet i dessa sammanhang är att bestäm-

ma hur gamla dessa förment mycket gamla personer verkligen är.

Intracellulär inlagring av slaggprodukter är karakteristiskt för postmitotiska celler såsom neuron och myokardceller – exempel lipofuscin i sekundära lysosomer, lipider, hyalina granula och vakuoler [för översikt se 18].

Det torde vara mest sanningsenligt att säga att – trots att flertalet teorier är mer eller mindre välunderbyggda – mekanismerna för cellulärt åldrande fortfarande inte är helt klarlagda. Det mesta talar dessutom för en kombination av olika processer.

Hjärta, kärl och blodtryck

Vi har numera en omfattande kunskap om de åldersrelaterade fysiologiska förändringarna i hjärta och kärl och därav följande inverkan på blodtrycket. Folkow och Svanborg [19] skrev för några år sedan en extensiv och detaljerad översikt över det fysiologiska kardiovaskulära åldrandet.

Strukturella åldersrelaterade förändringar i hjärtat innefattar en ökning av mängden kollagen och fett, särskilt i septum och förmak, och uppkomst av klaffskleros. Lipofuscin ackumuleras med stigande ålder, vilket leder till »brun atrofi«. Sinusknutan visar ett minskat antal celler och en relativ ökning av bindväv och fett. Hjärtvolymen ökar fysiologiskt med åldern åtminstone upp till 75 års ålder – till en del på grund av den ändamålsenliga excentriska hypertrofin (som inte får misstolkas som hjärtsjukesjukad hjärtförstoring – cave således överdiagnostik!). I kärlsystemet försämras elastinfunktionen, och en ökning av kollagenmängden leder till ökande vaskulär styvhet.

Åldrandets inflytande på vilohjärtfrekvensen är mycket litet. Däremot finner man en tydlig minskning av maximala hjärtfrekvensen vid fysisk aktivitet. Benägenheten för för-

maksarytmier är ökad. En effekt av dessa och andra strukturella och funktionella förändringar är en minskning av syreupptaget under fysisk aktivitet.

I en longitudinell populationsstudie av friska äldre män och kvinnor fann Lernfelt och medarbetare [20] att vänsterkammaväggens tjocklek ökade signifikant och att en minskad vänsterkammardistensibilitet uppträdde. Däremot fann de inga tecken på förändringar i vänsterkammarens systoliska pumpfunktion.

De strukturella förändringarna i kärlsystemet ger upphov till en ökning av det totala perifera motståndet, och både systoliskt och diastoliskt blodtryck ökar med ökande ålder, liksom pulsamplituden. Detta synes dock vända vid omkring 70 års ålder – även i longitudinella studier [21].

På detta begränsade utrymme skall ges bara två, men anmärkningsvärda, exempel på ny kunskap, båda från blodtrycksområdet.

O'Rourke i Australien [22] jämförde gamla och unga försökspersoner avseende tryck och flöde i aorta ascendens. Det överraskande visade sig vara att en pålagd trycktopp i slutet av den systoliska tryckvågen uppträdde hos de äldre försökspersonerna som resultat av en ordentligt ökad pulsvågsreflektion längs ett stelare artärträd – det kunde röra sig om så mycket som 20 mm Hg som extra påfrestning på vänsterkammaren i den slutsystoliska afterload-fasen. Detta högre tryck i aorta ascendens hos den äldre kan dock inte uppmätas när man – som vanligt är – mäter blodtrycket på överarmen. O'Rourke har vidare kunnat visa att med farmaka som relaxerar stora och medelstora artärer, till exempel nitriter, både minskas och fördröjs den reflekterade tryckvågen. Man kunde med andra ord avsevärt sänka den vänstra kammarens systoliska afterload.

Det andra exemplet rör en märkvärdig studie som torde visa att blodtrycksnivån inte bara beror av rent biomedicinska faktorer utan också av psykosocial stress. Den fullständigt unika studien av Timio och medarbetare i Italien [23] beskriver såväl blodtryck som kardiovaskulär sjuklighet och dödlighet under 30 år i en longitudinell undersökning av 144 nunnor i Umbrien och 138 kontrollkvinnor från samma region. Inga signifikanta skillnader mellan grupperna fanns då studien började vad gäller möjliga störfaktorer (confounding factors). Under observationstiden förblev blodtrycket anmärkningsvärt oförändrat hos nunnorna. Ingen nunna visade ett diastoliskt blodtryck på över 90 mm Hg. Däremot uppvisade kontrollkvinnorna den förväntade ökningen i blodtryck med åldern. Icke-dödliga kardiovaskulära sjukdomsfall var signifikant vanligare hos kontrollkvinnorna, och Timio och medarbetares slutsats blev att det förefaller troligt att skillnader i psykosocial stress var huvudorsaken.

Nutrition

Gerontologisk nutrition är ett starkt expanderande fält [24-27]. Det föreligger en komplex interaktion mellan nutrition och åldrandets fysiologiska effekter [28]. Exempel är att nutritionsbrister accelererar nedgången i vävnaders och organs funktioner och att anorexi, som kan vara resultatet av ett flertal fysiologiska förändringar, kan ha en allvarlig inverkan på energi- och näringsbalansen. När man diskuterar äldres nutrition är det också betydelsefullt att de äldre utgör en extremt heterogen grupp vad gäller till exempel kostintag och fysisk aktivitet.

Energiutgifterna består i basalmetabolism, fysisk aktivitet och termogenes – den senare dock av mindre betydelse och inte beroende av åldrandet [29]. Basalmetabolismen minskar något med åldern [30], men en mer betydelsefull genomsnittlig minskning av energiutgifterna ser man vad gäller den fysiska aktiviteten, och man har beräknat att under ett friskt liv

från 30 till 80 års ålder de totala energiutgifterna minskar med omkring en tredjedel [31].

Det finns flera näringsämnen som är av särskild betydelse för äldre, såsom protein. Även om många äldre har mindre energibehov än yngre minskar inte proteinbehovet. I själva verket har de många äldre som lider av vävnadsnekros eller inflammation ett ökat behov av protein på grund av en ökad proteinomsättning [32]. Young gick igenom litteraturen på detta område och konkluderade – även från egna data – att både hemmaboende och institutionsboende äldre hade ett större behov (omkring 1 gram per kg kroppsvikt) av protein än yngre individer [33]. Även andra näringsämnen är viktiga att beakta i den äldre befolkningen, såsom vitamin D, kalcium, kalium, zink och kostfiber. Vatten intar en särställning. Det är onödigt att säga att vatten är nödvändigt för alla biologiska funktioner, och vatten kan förloras i stora mängder genom njurarna, tarmen och huden vid många tillstånd vanliga i hög ålder, såsom diarré och feber [för översikt se 34]. Risken för uttorkning ökar ytterligare på grund av att åldrandet också medför en försämring av känslan av törst [35] och minskning av kroppsvattnet (se nedan).

Vi vet numera ganska mycket om energiintag och energiutgifter hos friska och sjuka äldre [36, 37]. Inte minst har moderna metoder som dubbelmärkt vatten givit upplysningar även hos de mycket gamla [38, 39]. På basen av sådana undersökningar kan man ganska lätt uppskatta energibehovet och därmed utvärdera om energiintaget är tillräckligt. Det finns formler som Schofields [40], som ger en uppskattning av basalmetabolismen. Var och en kan således övertyga sig om hur den äldres energiintag förhåller sig till den beräknade basalmetabolismen (BMB). Den absolut lägsta gräns man kan tillåta är $1,2 \times \text{BMB}$, en gräns som gäller för fysiskt extremt inaktiva. $1,5 \times \text{BMB}$ kan vara rimligt för fysiskt aktiva och $1,8$ kanske när det gäller patienter med till exempel kronisk lungsjukdom [41].

Vår erfarenhet [Rothenberg, Steen, opubl data] är att också i mycket höga åldrar friska äldre kan ha uppåt $1,8 \times \text{BMB}$ vad gäller energiutgifter och energiintag!

Förändringarna av kroppssammansättningen hos den åldrande människan är av både gerontologiskt och geriatriskt intresse och reflekterar genetiska faktorer och miljöfaktorer, såsom fysisk aktivitet, nutrition och sjukdom såväl som de normala åldrandeprocesserna [för översikt se 42, 43]. Från 70 till 80 års ålder minskar kroppscellmassan något hos män men obetydligt hos kvinnor, kroppsfettet minskar något från 75 års ålder hos kvinnor, men den stora förändringen är en ordentlig minskning av det totala kroppsvattnet hos båda könen [44, 45]. Även kroppslängd och kroppsvikt uppvisar longitudinella förändringar med stigande ålder [46, 47].

Den orala hälsan har självfallet stor betydelse för nutritionen, och den orala hälsan är också åldersberoende [för översikt se 48]. I detta sammanhang skall inga detaljer ges utom den ur gerontologisk synvinkel mycket intressanta att den orala hälsan och tandhälsotillståndet är nära relaterade till den åldrande individens funktionella kapacitet [49, 50]. Det gäller till exempel spirometri, reaktionstid och muskelfunktionsmätt.

Här har givits blott axplock från hjärt-kärl- och nutritionsområdet förutom det basalbiologiska fältet. Vi åldras naturligtvis också i andra organ [för översikt se 51], såsom centrala nervsystemet, njurarna (minskning av cellmassan, minskning av den glomerulära filtrationen med 1 procent årligen från 50 års ålder och av den maximala tubulära vattenreabsorptionen), andningsorganen (minskad elasticitet, alveolär volym och gasutbytesyta samt ökning av residualvolym med ganska oförändrad total lungkapacitet), mag-tarmkanalen (esofagusdysfunktion och slemhinneatrofi), inresekretoriska



Annons

Annons

organ (hyperplasi, dock ej i paratyreoidea, och fibros), immunsystemet, skelettet och huden.

Förlänga livet?

Men så var det ju det här med om vi kan förlänga livet! Hitillsvarande försök har inte givit så stora förhoppningar – det gäller till exempel antioxidanterna. Däremot kan man alldeles klart i många fall uppskjuta åldrandets manifestationer [52].

Men det har gjorts många spektakulära djurförsök i denna riktning, med briljant teknik. Ett enda exempel: Kenyon [till exempel 53] har i många experiment lika eleganta som den lilla masken *C elegans*, som är hennes försöksdjur, påvisat att mutationer i genen *daf-2* kan ge en dryg fördubbling av livslängden jämfört med den »vilda« typen. Hon har också visat att maskens livslängd ökar genom mutationer som påverkar sensorisk perception och framlägger den fascinerande hypotesen att djurets livslängd regleras genom mottagna omgivningssignaler! Cynthia Kenyon belönades också mycket rättvist med kung Feisals stora internationella pris i medicin år 2000. Men det är klart – detta gäller ju *C elegans* och inte säkert *H sapiens*!

Kanske skall vi låta livet självt vara så långt som bestämt är, utan att manipulera de innersta mekanismerna? Det utesluter dock inte att den intresserade försöker påverka åldrandets manifestationer, till exempel med ett hälsosamt leverne, och på vars och ens självvalda sätt ge liv till åren snarare än år till livet.

Referenser

1. Steen B. Stora framsteg inom geriatriken. Ändå svår balansgång mellan över- och underdiagnostik. *Läkartidningen* 1997; 94: 1693-4.
6. Armbrecht HJ, Coe RM. The theories of aging. In: Morley JE, Armbrecht HJ, Coe RM, Vellas B, eds. *The science of geriatrics*. Vol I. Paris: Serdi Publisher; New York: Springer Publishing Company, 2000: 15-30.
8. Hayflick L. How and why we age. New York: Ballantine, 1994.
16. Leaf A. Long-lived populations: extreme old age. *J Am Geriatr Soc* 1982; 30: 485-7.
19. Folkow B, Svanborg A. Physiology of cardiovascular aging. *Physiological Reviews* 1993; 73: 725-64.
22. O'Rourke M. Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension* 1990; 15: 339-47.
23. Timio M, Lippi G, Venanzi S, Gentili S, Quintaliani G, Verdura C et al. Blood pressure trend and cardiovascular events in nuns in a secluded order: a 30-year follow-up study. *Blood Press* 1997; 6: 81-7.
24. James P, Steen B, Lipschitz D, Werner I, Olson RE, eds. *Nutrition and aging*. The twelfth Marabou Symposium. *Nutr Rev* 1988; 46: 109-11.
25. Steen B, guest editor. *Nutrition and ageing*. *Age Ageing* 1990; 19 (Suppl 1): S1-52.
27. Horwitz A, Macfadyen DM, Munro HN, Scrimshaw NS, Steen B, Williams TF, eds. *Nutrition in the elderly*. Oxford: Oxford University Press on behalf of World Health Organization, 1989.
35. Phillips PA, Rolls BJ, Ledingham JG, Forsling ML, Morton JJ, Crowe MJ et al. Reduced thirst after water deprivation in healthy elderly men. *N Engl J Med* 1984; 311: 753-9.
39. Rothenberg E, Bosaeus I, Westerterp KR, Steen B. Resting energy expenditure, activity energy expenditure and total energy expenditure at age 91-96 years. *Br J Nutr* 2000; 84: 319-24.
42. Steen B. Body composition and aging. *Nutr Rev* 1988; 46: 45-51.
44. Steen B, Lundgren BK, Isaksson B. Body composition at age 70, 75, 79 and 81. A longitudinal population study. In: Chandra RK, ed. *Nutrition, immunity and illness in the elderly*. New York: Pergamon Press, 1985: 49-52.
45. Steen B. Body water in the elderly – a review. *J Nutr Health Aging* 1997; 1: 142-5.
47. Dey DK, Steen B. Overweight and obesity in the aged. In: Watson RR, ed. *Handbook of nutrition in the aged*. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press, 2001: 179-90.
50. Österberg T, Era P, Gause-Nilsson I, Steen B. Dental state and functional capacity in 75-year-olds in three Nordic localities. *J Oral Rehabil* 1995; 22: 653-60.
51. Steen B. Gerontology. Physiology. In: Dulbecco R, ed. *Encyclopedia of human biology*. Vol 3. Orlando, Florida: Academic Press, 1991: 899-905.
52. Svanborg A. A medical-social intervention in a 70-year-old Swedish population: Is it possible to postpone functional decline in aging? *J Gerontol* 1993; 48(Special issue): 84-8.
53. Kanyon C, Chang J, Gensch E, Rudner A, Tabtiang R. A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature* 1993; 366: 461-4.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://ltarkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

SUMMARY

Biological aging – a mini-review
Focus on heart/blood pressure and nutrition

Bertil Steen

Läkartidningen 2001; 98: 1924-8

The mechanisms for cellular aging have yet to be elucidated, but most data are in favor of a combination of processes. Such theories include a neuroendocrine group of theories, an immunological theory, the theory with a limited number of cell divisions as a basis, and the »wear-and-tear« theories together with e.g. oxidative stress and DNA damage. New data on cardiac aging have implications for geriatric medicine. With advancing age, although body cell mass decreases, the amount of body fat is relatively unchanged, while a more marked change from age 70 entails a reduction in body water. Data on successful attempts to prolong life in man are scarce, even if life-span in animals has been manipulated.

Correspondence: Bertil Steen, Dept of Geriatric Medicine, Vasa sjukhus, SE-411 33 Göteborg, Sweden
(bertil.steen@geriatrik.gu.se)