

# Kort telomerlängd markör för tidigt vaskulärt åldrande



**PETER M NILSSON**, docent, universitetslektor, institutionen för kliniska vetenskaper, medicin, Universitetssjukhuset MAS, Malmö  
 peter.nilsson@med.lu.se

**FREJ FYHRQUIST**, professor, Medicinska Forskningsinstitutet Minerva och Universitetscentralsjukhuset, Helsingfors, Finland

»You are as old as your arteries« (Scott M Grundy, 1999).

Det finns en rad väletablerade, traditionella riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom, framför allt hypertoni, hyperlipidemi, rökning och diabetes, vilket nyligen belysts i ett dokument om prevention av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom från Läkemedelsverket 2006 [1]. Till detta kommer en ökad ansamling av dessa sjukdomar i vissa familjer, vilket talar för ett ärftligt inslag, något som kan vara antingen genetiskt betingat eller påverkat av likartade livsstilsmönster hos olika familjemedlemmar under uppväxten [2]. Trots denna kunskap kvarstår dock det faktum att tilltagande ålder är viktig för utveckling av hjärt-kärlsjukdom, då de flesta sjukdomar inklusive hjärt-kärlsjukdom typiskt ökar i omfattning med stigande ålder.

Länge har dock ålder uppfattats på ett kategoriskt sätt: i form av kronologisk ålder, som det framgår av officiella ID-handlingar (pass, körkort). Ny kunskap om det differentierade åldrandet hos olika individer har medfört att man hellre kan, och bör, tala om biologisk ålder, vilket illustrerar spännvidden mellan olika individer i organfunktion, hälsa och sjukdomsrisk med ökande kronologisk ålder [3]. Inom kardiovaskulär medicin kan detta vara av särskild relevans, eftersom den aterosklerotiska processen kan utvecklas i olika hastighet hos olika individer eller grupper av individer och eftersom det kan vara svårt att separera ett normalt kärllåldrande från ett patologiskt.

Nya markörer för biologiskt åldrande har nu tillkommit, framför allt telomerlängd som ett uttryck för antalet möjliga celledelningar och aktivitet i enzymet telomeras. Detta kan vara av betydelse, såväl för ökad förståelse av sjukdomsprocesser som för behandlingsmöjligheter riktade mot tidigt vaskulärt åldrande [4], vilket här översiktligt skall skildras.

## Normalt eller patologiskt vaskulärt åldrande

I princip kan alla kardiovaskulära riskfaktorer, enskilt eller sammantagna, översättas i mätbara ålderseffekter på kärilväggen om de får verka under längre tid. Ett klassiskt definitionsproblem består i att kunna skilja det normala arteriella kärllåldrandet (tilltagande kärilstyvhet) från det patologiska (vaskulär sjukdom), där riskfaktorerna sannolikt påverkar dels hastigheten i det normala kärllåldrandet, kännetecknat av ökande kärilstyvhet med sjunkande innehåll av elastin men ökande av kollagen i kärilvägg, dels det pålagrade patologiska kärllåldrandet (ateroskleros, makrovaskulär sjukdom) (Fakta 1). På detta sätt åstadkoms en dubbel skadlig kärleffekt (benämnt tidigt vaskulärt åldrande, »early vascular ageing«, vaskulärt EVA-syndrom) jämfört med kärnen hos en individ utan riskfaktorer och med normal åldrandetakt i sina artärer.

Ett sätt att mäta denna process är via pulsvågshastighet, som

vid tilltagande arteriell kärilstyvhet ökar och där värden på mer än 12 m/s är associerade med ökad kardiovaskulär risk, enligt rekommendationer från European Society of Cardiology (ESC) [5]. Här anges att framför allt karotid-femoralpulsståghastighet utgör etablerad standard för mätning av arteriell kärilstyvhet, även om ett enkelt pulstryck är en kliniskt vardagsnära metod (som medelvärde av upprepade mätningar). Minst elva observationella studier har kunnat belägga ett oberoende samband mellan artärstyvhet och prospektiv risk att insjukna i hjärt-kärlsjukdom [5].

Ytterligare mätvariabler är centrala pulstrycket samt pulsvågsanalys via *s k augmentation index (A/I)*. ESC rekommenderar ökad användning av dessa metoder som komplement för att skatta grad och omfattning av kardiovaskulär organskada. Ett annat sätt är att med ultraljud visualisera arteriella kärilväggen, vilket även kan göras intravasalt (IVUS), och då beräkna intima-mediastjockleken (IMT) och förekomsten av aterosklerotiska plack. Ny teknik baserad på magnetresonans (MR) är ytterligare ett sätt att undersöka kärilväggen. Till detta kommer redan kända metoder, som angiografiska undersökningar av olika slag och ankel-armindex.

## Nytt synsätt på biologiskt och vaskulärt åldrande

Nya kunskaper inom vaskulär biologi och patofysiologi har kastat nytt ljus över utvecklingen av makrovaskulär sjukdom på basen av ateroskleros och kronisk inflammation, oftast mer uttalat vid typ 2-diabetes och närbesläktade tillstånd [6, 7]. Tidigt vaskulärt åldrande [4] med ökad arteriell kärilstyvhet, nedsatt endotelfunktion och ökad tromboembolisk risk med starka inslag av kronisk, lågradig inflammation kan ses hos breda patientgrupper, t ex vid riskfaktoransamling (metabola syndromet), eller vara betingat av enskilda riskfaktorer som hypertoni, omfattande rökning och dyslipidemi.

Såväl genetiska som livsstilsmässiga och sociala belastnings-

## SAMMANFATTAT

**Tidigt arteriellt-vaskulärt åldrande** kännetecknar flera kliniska tillstånd med förhöjd kardiovaskulär risk, t ex koronar hjärtsjukdom, typ 2-diabetes och metabola syndromet med insulinresistens. **Detta vaskulära åldrande** kan mätas som ökad kärilstyvhet, ökad pulsvågshastighet, nedsatt endotelfunktion, ökad ateroskleros och i form av den nya markören kort telomerlängd – ett uttryck för cellulärt åldrande och kvarstående mitosföråmga. **På basen av** genetisk känslighet finns det flera faktorer som ökar graden av vaskulärt

åldrande och förkortar telomerlängden, t ex oxiderat LDL-kolesterol, dålig livsstil med rökning och fetma samt ökad psykosocial stressbelastning.

**Metoder för att** motverka vaskulärt åldrande bygger framför allt på förbättrad livsstil och reduktion av kända kardiovaskulära riskfaktorer (hypertoni, hyperlipidemi, rökning och glukosmetabol rubbning).

**Vissa läkemedel kan** antas ha en telomerskyddande effekt, t ex statiner.

**Forskning pågår** om betydelse av blockering av renin-angiotensinsystemet.

faktorer kan påskynda detta kärlåldrande hos predisponerade individer [3]. Av särskild betydelse är hur långvarig exponering för tobaksrök kan skada kärlväggen och accelerera processen mot organskada [8, 9] och vaskulärt åldrande, t ex i kombination med systolisk blodtrycksstegring på grund av ökad kärlstyvhet och prospektiv risk för hjärtinfarkt och stroke [10].

Eftersom hjärt-kärlsjukdomarna vanligtvis ökar som en spegling av det allmänna organåldrandet har det diskuterats om t ex åderförkalkning alltid är ett uttryck för patologiskt kärlåldrande eller om detta tillstånd också kan ligga inom normalvariationen. Vid vissa genetiska tillstånd med snabbt framskridande allmänt biologiskt åldrande, t ex dyskeratosis congenita eller Werners syndrom i medelåldern [11], kan man även finna insulinresistens, glukosmetabol rubbning och ökad risk för kardiovaskulär sjukdom. Dessa ovanliga syndrom utgör därför exempel på hur rent genetiska orsaker kan påskynda det biologiska åldrandet, med negativa konsekvenser för bl a hjärta och kärl.

### Telomerlängd som markör för biologiskt åldrande

Telomer kallas den del av DNA-spiralens kromosomala ändstycke som stabiliserar genomet men som förkortas vid varje celledelning (mitos) av somatiska celler och som byggs upp och skyddas av enzymet telomeras (Figur 1) [12]. Strukturellt består telomerer av ett antal repetitioner av sekvensen TTAGGG. Högst telomerasaktivitet föreligger normalt under fosterstadiet, för att efter födelsen minska till nära noll i vanliga somatiska celler. Stamceller och över 95 procent av alla maligna celler har hög telomerasaktivitet, vilket gör dem »evigt unga» (odödliga), med bibehållen delningsförmåga. Inom cancerforskningen försöker man därför att ta fram substanser som inhiberar telomeras och orsakar apoptos (programmerad celledöd) hos cancerceller.

Telomerlängd kan mätas med en teknik, först introducerad av Cawthon [13] men utvecklad och använd av Göran Roos i Umeå och applicerad i en rad studier. Det är en PCR-baserad metod som kräver relativt lite DNA och som visats vara stabil och reproducerbar, bl a genom jämförande analyser med Southern blotting. Den reglerande genetiken bakom telomerasaktivitet och telomerlängd har också börjat kartläggas, bl a via svenska insatser [14].

### Telomerlängd i relation till hälsa och sjukdom

Mätning av telomerlängd har föreslagits som markör för biologiskt åldrande i allmänhet och har undersökts i en rad studier av olika sjukdomstillstånd (Fakta 2), likaså plasmanivåer av enzymet telomeras. Det finns belägg för att ju kortare telomerer en individ har, desto högre är taktan i det biologiska åldrandet. Telomerlängden avspeglar cellernas framtida replikationsförmåga. Vid en viss kvarstående längd kan cellen inte dela sig längre (»mitotic senescence«, »mitosklocka«), vilket därmed utgör ett mått på biologiskt och även vaskulärt åldrande [15]. Styrningen av telomerlängden förefaller vara bunden till kromosom X i nedärvningen, vilket skulle kunna tala för en X-medierad ärftlighetsgång, enligt slutsatsen i en belgisk studie [16]. Det är oklart om detta kan förklaras med ett i huvudsak maternellt [16] eller paternellt [17] inflytande på telomerlängd.

Tidigare studier har visat att telomerlängden ofta är förkortad hos dels patienter med omfattande aterosklerosjukdom [18, 19], dels kvinnor med dålig livsstil i form av fetma och rökning [20]. Dessutom uppvisar såväl patienter med typ 1-diabetes [21], typ 2-diabetes [22] och annan metabol rubbning [23] som patienter med hjärtsvikt [24] och koronar sjukdom [25, 26] minskad telomerlängd jämfört med friska individer. I en studie av 61-åriga typ 2-diabetiker var telomerlängden från

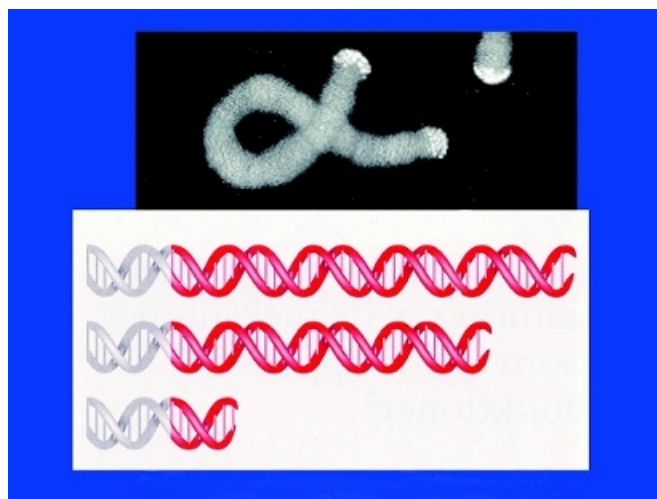
### FAKTA 1

#### Arteriella förändringar i samband med åldrandet

- Kalcium, kollagen och kollagentvärbindingar ↑
- Intima-mediatjocklek ↑
- Kärl diameter ↑
- Elastin ↓
- Endotelfunktion ↓
- Systoliskt blodtryck och pulstryck ↑

- Vaskulär styvhet, pulsvågs-hastighet ↑

**Resultat:** Förändrad central artärpuls vågsform  
**Nettoeffekt:** Ökad vänsterkammerbelastning (»afterload«)



Figur 1. Telomerer skyddar änden av DNA-spiralen.

DNA i monocyter i perifert blod signifikant kortare än hos icke-diabetiska kontroller: 4,0 enheter (SD 1,1) vs 5,5 (1,1);  $P < 0,0001$  [19]. I två studier har kort telomerlängd även kunnat associeras med stigande pulstryck, en känd yttring av ökad kärlstyvhet och som ökar på ett karakteristiskt sätt med åldern [27, 28]. Denna observation knyter samman synen på korta telomerer och risk med synen på artärstyvhet (ökad pulsvågshastighet) som prediktor för kardiovaskulära händelser, enligt ESC [5].

Kortare telomerer kan även predicera ökad risk att insjukna i hjärt-kärlsjukdom [29, 30], men detta förefaller vara mer uttalat hos yngre än hos äldre individer [30]. I en populationsbaserad studie fann man att utveckling av insulinresistens och fetma under 10–12 års uppföljning hos ungdomar i Bogalusa Heart Study (USA) var relaterad till kortare telomerlängd ( $r = -0,5$ ) [31]. Detta talar för en koppling mellan kroppsmått, metabola processer och ökad hastighet i det biologiska åldrandet mätt på detta sätt, något som påminner om det tidigare beskrivna intrikata samspelet mellan nutrition, reproduktion och livslängd hos däggdjur på evolutionsbiologisk bas [32].

Slutligen finns det data som talar för att faktorer tidigt livet, även under fosterstadiet, kan predicera telomerlängd [33], på samma sätt som visats för ökad risk för hjärt-kärlsjukdom och diabetes [34].

### Psykosocial stress och kronisk inflammation

Kronisk psykosocial stress är också via stresshormonnivåer associerad med kortare telomerer [35], vilket verkar kunna predicera ökad total mortalitet [36] hos utsatta individer. I t ex en tvärsnittsstudie av amerikanska mödrar till handikappade barn som fick bristfällig hjälp, och som därmed var utsatta för

kronisk psykosocial stress, fann man kortare telomerlängd associerad med graden av upplevd stresspåverkan. Kausaliteten i detta tvärsnittssamband är svårbedömd, men det fanns även ett dos-responssamband mellan tilltagande stressexponering och kortare telomerlängd, vilket synes styrka sambandet.

## Tolkningsproblem beroende på vävnadskälla

De flesta telomermätningar är som regel utförda på DNA-kedjor från mononukleära celler (leukocyter, lymfocyter, monocyter) i perifert blod, och det är en öppen fråga om fynden avspeglar telomerlängd även i andra specifika vävnader, t ex kärlvägg eller myokard.

Man kan exempelvis tänka sig att ökad grad av kronisk inflammation leder till ökad förekomst av mononukleära celler i perifert blod och att dessa genom frekvent celldelning sekundärt ger upphov till förkortad telomerlängd. Sedan tidigare är det känt att kronisk inflammation är en sammanbindande bakgrundsfaktor för ateroskleros, metabola rubbningar, bukfetma och ökad risk för hjärt-kärlsjukdom [37]. Denna inflammation kan även vara lokalt perivaskulär, med betydelse för lokal kärlflödesreglering, och indirekt även för graden av kärlstyvhet, enligt en hypotes [38].

## Hyperglykemi, oxidativ stress och kärlfunktion

Kärlstyvhet och kärlåldrande kan även påverkas av graden av hyperglykemi, vilket bidrar till den ökade risk för kärlåldrande och makrovaskulär sjukdom som ses hos diabetiker, framför allt vid lång diabetesduration och dålig glukosmetabol kontroll.

En markör för långtidsmetabol kontroll är s k advanced glycation end(AGE)-produkter, vilka utgör en icke-enzymatisk omvandling av proteiner och lipider som ansamlas i kärlväggar [39]. Detta har särskilt observerats hos diabetiker men är även ett åldersrelaterat fenomen inom normalvariationen. Därför kan dåligt inställd diabetes utgöra en modell för ett tidigt biologiskt och vaskulärt åldrande, vilket även återspeglas i kortare telomerlängd [21, 22]. AGE-produkter deltar i mekanismer som är centrala i kärlåldrandet och aterosklerosprocessen. Ett resultat är bildandet av glykeringsbryggor mellan proteiner i kärlväggen, vilket bidrar till ökad kärlstyvhet. Vissa farmaka har testats för att kunna bryta dessa processer, se nedan.

Ytterligare en välbelagd faktor bakom vaskulärt åldrande är exponering för oxidativ stress (reactive oxidative species, ROS). Detta kan bero på ökad endogen produktion av ROS i samband med mitokondriell aktivitet efter födointag men kan även induceras av faktorer i livsstilen, framför allt via kost och genom rökning. Det finns ett flertal tänkbara mekanismer som kan förklara varför oxidativ stress kan vara en central och gemensam faktor i det vaskulära åldrandet och för uppkomsten av aterosklerotisk sjukdom [40].

## Kärlstyvhet och nedsatt endotelfunktion

Kärlstyvheten ökar markant med åldern, beroende på minskad mängd elastin i kärlväggen. Under en livstid ökar puls vågshastigheten i aorta från ca 3–4 m/s till ca 7–9 m/s hos friska individer. Precis som med endoteldysfunktionen sker det en accelererad ökning om man har kardiovaskulära riskfaktorer: en hypertontiker t ex kan ha upp mot 50 procents ökad puls vågshastighet jämfört med en jämngammal normotontiker. Av detta skäl är hypertoni en av de viktigaste faktorerna bakom tidigt kärlåldrande [41, 42]. Med åldern minskar endotelets normala vasodilaterande kapacitet; sänkt produktion av kväveoxid (NO) bidrar till den ökande kärlstyvheten.

Man har nyligen upptäckt att vissa benmärgsceller är förutbestämda att bli endotelceller (endothelial progenitor cells,

## FAKTA 2

### Förkortad telomerlängd ses

ofta vid följande tillstånd:

- Progeria (Hutchinson–Gilford); Werners syndrom
- Dyskeratosis congenita
- Ökad exponering för oxidativ stress
- Ökad exponering för UV-ljus
- Rökning
- Psykosocial stress
- Depression
- För stort kaloriintag (fetma)
- Typ 2-diabetes
- Koronar hjärtsjukdom
- Generell ateroskleros
- Reumatoid artrit
- Osteoporos

**Substanser som ökar telomerförkortning:**

- Oxiderat LDL-kolesterol
- Homocystein
- TNF-alfa
- Angiotensin II
- Telomerasinhibitorer (onkologiska farmaka)

**Substanser som bromsar telomerförkortning:**

- Endogena antioxidanter
- Östrogen
- Antioxidantia
- Statiner
- Angiotensin II-receptorblockerare

EPC) och kan reparera ett skadat endotel [43]. Sänkt antal av dessa EPC i perifert blod har setts hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom. Även hos friska har det rapporterats att såväl antalet som funktionen hos dessa celler minskar med åldern, något som därför blir en markör för endotelialt kärlåldrande.

Sammantaget är nedsättning av endotelmedierad vasodilatation och tilltagande artärstyvhet känsliga markörer för biologiskt åldrande, en process som påskyndas avsevärt av våra vanligaste kardiovaskulära riskfaktorer.

## Intervention för att minska hastigheten i vaskulärt åldrande

Vid sidan av åtgärder för att förbättra livsstilen, framför allt genom ett konsekvent och bestående rökstopp hos rökare, har man prövat olika farmakologiska vägar för att förbättra kärlfunktionen och motverka ett tidigt kärlåldrande. Mycket viktigt är även att öka motionsgraden för att förbättra kärlfunktionen, minska insulinresistensen och motverka oxidativ stress med bl a en kost rik på frukt och grönsaker.

Ett av de mest framgångsrika exemplen på läkemedelseffekter är hur behandling med statiner kan åstadkomma avsevärda vinster beträffande minskad risk för kardiovaskulär sjukdom [44]. Det är känt att statiner verkar på flera sätt (pleiotropa effekter oberoende av LDL-kolesterolsänkning): genom gynnsam kärlpåverkan via sänkning av LDL-kolesterol men också antiinflammatoriskt och genom en förbättring av endotelfunktionen [45]. Frånsett goda kliniska effekter på manifestationen av kardiovaskulär sjukdom har statiner även visats minska in-tima-mediatjockleken hos individer med koronarsjukdom, ateroskleros i halsartärer eller med etablerad hyperkolesterolemi [46]. Dessa effekter är särskilt värdefulla hos individer med diabetes, som även har ökade kardiovaskulära risker.

I en färsk fall-kontrollstudie av 1 542 män med kardiovaskulär risk och som deltog i en primärpreventiv studie i Skottland (WOSCOP) har man nyligen visat att det fanns kortare telomerer redan vid baslinjen hos de 484 män som sedan utvecklade koronarsjukdom och hjärtinfarkt än hos 1 058 matchade kontrollpersoner, som inte utvecklade koronarsjukdom [47]. Pravastatinbehandling föreföll kunna bromsa denna process.

Män i den mellersta och lägsta tertilen för telomerlängd hade sålunda högre risk att utveckla koronarhändelser än män i den högsta tertilen: oddskvot (OR) 1,51 (95 procents konfidensintervall, CI, 1,15–1,98; P=0,029) i den mellersta och OR 1,44 (95 procents CI 1,10–1,90; P=0,009) i den lägsta tertilen.

För de pravastatinbehandlade bortföll den signifikanta riskökningen i både den mellersta och den lägsta tertilen för telomerlängd jämfört med de placebobehandlade [47].

Dessa iakttagelser kan tyda på att leukocyternas telomerlängd avspeglar inte bara kardiovaskulärt åldrande utan också indirekt den potentiella preventiva effekten av statinbehandling. Resultaten måste dock anses vara preliminära och tillåter inte slutsatser om telomerlängd och dess kausalitet vid koronarsjukdom. Det är fortfarande oklart om en abnormt snabb förkortning av telomerer är en följd av åldersrelaterade sjukdomar, t ex hjärt- och blodkärlssjukdomar, eller verkligen har ett kausalt samband med dem. Vid komplexa, polygena sjukdomar, såsom de kardiovaskulära, är bevisföringen svår. Enbart associationer är otillräckliga, och annat har vi ännu inte att tillgå inom detta expanderande forskningsfält.

## Olika läkemedel har testats

Blockering av renin-angiotensinsystemet (RAS) har i djurmodeller åstadkommit liknande förbättring av endotelfunktionen som statiner. Hämmning av RAS kan medföra en långsammare åldersbetingad ombyggnad (remodellering) av artärväggen hos gnagare genom att minska den åldersrelaterade förtjockningen av kärlintiman och hypertrofi av glatta muskelceller i kärlmedian [48].

Hos människa kan dessa läkemedel minska kärlstyvheten i artärsystemet, mätt som artärväggshypertrofi [49], arteriell distensibilitet [50], pulsvågshastighet [51] eller arteriell tryckvågsreflexion [52]. På så sätt kan man förenklat säga att RAS-blockering motverkar de mekanismer som förknippas med det tidiga kärlåldrandet hos riskindivider.

En helt ny behandlingsprincip bygger på att angripa de vaskulära, strukturella AGE-produkterna i kärlväggen genom tiazoliumderivat. Dessa glykoproteiner ökar med åldern och vid dåligt inställt diabetes mellitus, eftersom de avspeglar den glukosmetabola kontrollen över tid, samt vid systolisk hypertoni och bidrar därmed till ökad kärlstyvhet. Nämnade substanser har nyligen visats kunna reducera måttet på arteriell kärlstyvhet hos gnagare, hundar, icke-humana primater och även hos människa [53]. En annan sådan substans med AGE-produkt-modifierande egenskaper är alagebrium (ALT-711), som omnämns i konsensusdokumentet om artärstyvhet och dess behandling bland potentiellt verksamma läkemedel [5]. Ytterligare kliniska försök pågår för att utvärdera dessas långtidseffekter och säkerhet.

Även de nya tiazolidindionerna (glitazoner) kan tänkas ha en kärlprotektiv effekt med gynnsam inverkan på endotelfunktionen, blodtrycket och aterosklerosprocessen [54]. De kliniska effekterna av behandling med pioglitazon jämfört med placebo har rapporterats från PROactive-studien [55], som visade en viss men omdebatterad gynnsam effekt på mortalitet, stroke och hjärtinfarkt (sekundär utfallsvariabel) hos patienter med typ 2-diabetes och tidigare hjärtinfarkt. Ytterligare glitazonstudier med kardiovaskulära effektvariabler (RECORD) behövs för att utvärdera effekt och långtidssäkerhet och är att vänta inom några år [56]. Ett problem vid behandling med glitazon har nämligen varit ökad risk för hjärtsvikt, orsakad framför allt av vätskeretention.

## Behov av nya begrepp inom kardiovaskulär prevention

Kliniska iakttagelser ger upphov till reflexion och skapandet av nya teoretiska modeller, som sedan via laboratorieförsök måste återföras till kliniken för testning (translationell forskning). Länge nog har den traditionella riskfaktormodellen för hjärt-kärlsjukdom, med enkelt mätbara riskfaktorer i medelåldern, behärskat tänkandet. Nya koncept kan ge upphov till nya mät-

metoder och i kombination med den nya genetiken förhoppningsvis bana väg för nya riktade behandlingar. Ett aktuellt exempel på detta är hur kartläggningen av hela genomet vid diabetes och associerade riskfaktorer [57] kan öka förståelsen för kopplingen till olika komplikationer, varav de makrovaskulära är de kliniskt mest betydelsefulla.

Ett påskyndat arteriellt-vaskulärt åldrande med pålagrat patologiskt kärlåldrande (ateroskleros), på basen av genetik och inverkan av kronisk inflammation och riskfaktorer, är en viktig patofysiologisk process, som tar sig uttryck i form av makrovaskulär sjukdom och dess följder. Även livsstilmässiga och psykosociala faktorer är av betydelse [58, 59]. Detta drabbar i ökad grad patienter med typ 2-diabetes, metabola syndromet med insulinresistens och individer med excessiv riskfaktorbelastning (hypertoni, hyperlipidemi, rökning).

Kort telomerlängd kan vara en ny, intressant markör för biologiskt och vaskulärt åldrande, belyst i flera aktuella översikter som speglar ett ökande vetenskapligt intresse [60-62] men är även behäftat med metodologiska problem [63]. Det har visats att individer med fetma, rökning, ateroskleros i kranskärl, hjärtsvikt, ökat pulstryck samt såväl typ 1- som typ 2-diabetes samtliga uppvisar kortare telomerer än individer utan dessa belastningsfaktorer, något som kan tala för ett tidigt biologiskt åldrande vid dessa tillstånd. Eftersom metabola syndromet för närvarande är ställt under debatt [64, 65] kan det behövas nya hypoteser och kliniska modeller för hur hjärt-kärlsjukdom utvecklas.

Mycket talar för att ett tidigt vaskulärt åldrande (EVA-syndromet) kan utgöra en mätbar konsekvens av de riskfaktorer och rubbningar som ses vid bl a metabola syndromet och diabetes, det senare ett tillstånd med 15 års tidigarelagd biologisk ålder jämfört med tillståndet hos icke-diabetiker [66]. Eftersom diabetiker som grupp ofta har mycket hög kardiovaskulär risk måste insatser öka för en bred riskfaktorkontroll, enligt de nya riktlinjerna från ESC/EASD 2007 [67]. Detta har potential att bromsa det vaskulära åldrandet allmänt sett hos denna utsatta patientgrupp under påverkan av hyperglykemi.

## Nya riskmarkörer behövs

Bland 3 209 deltagare i Framinghamstudien visade det sig att användandet av tio nya kardiovaskulära riskfaktorer, som speglar bl a kronisk inflammation, inte tillförde någon påtagligt ökad prediktionsgrad för hjärt-kärlsjukdom jämfört med de traditionella riskfaktorerna [68]. Därför behövs det nya riskmarkörer, baserade på nya teoretiska modeller, och där kan mätning av artärstyvhet och telomerlängd vara kandidater – om bara metodproblem med telomerbestämning kan beaktas [63]. Det får framtiden utvisa.

Nya farmakologiska behandlingssalternativ kan emellertid snart bli aktuella för att bromsa det vaskulära åldrandet vid sidan av etablerade metoder, t ex statinterapi. Man kan även ställa sig frågan om telomerlängd kan påverkas av antidiabetisk terapi – det är en fråga som väntar på att besvaras. Det är idag för tidigt att rekommendera mätning av telomerlängd eller telomeraktivitet annat än i forskningsssammanhang, men med ökade kunskaper kan situationen se annorlunda ut inom något årtionde. Därför blir heller inte frågan om screening av telomerlängd aktuell idag, inte heller att rikta läkemedelsterapi mot annat än etablerade riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom.

## Metodkritik av kardiovaskulär riskfaktorscreening

Alltsedan William Harvey i England (»De motu cordis«, 1628) och Olof Rudbeck d ä i Uppsala (»De circulatione sanguinis«, 1652) i sina respektive avhandlingar på ett nydanande sätt beskrev det normala kardiovaskulära systemet med hjärtats cen-

trala roll för hemodynamiken har kunskaper ackumulerats om kardiovaskulär fysiologi och patofysiologi för att främja kliniska syften. Av detta skäl måste hela tiden nya modeller och ny förståelse sökas – i annat fall riskerar preventionen av kardiovaskulär ohälsa, den kliniskt viktigaste sjukdomsgruppen i vårt land räknat in morbiditet och mortalitet, att bara löpa på i gamla hjulspår.

Det är nu ca 60 år sedan Framinghamstudien inleddes med sina (bristfälliga) baslinjeundersökningar [69], vilket har påverkat vårt nutida paradig av riskfaktortänkande [70-72] på ett så ingående sätt att det gör det svårt att ifrågasätta detsamma. Dilemmat är att kardiovaskulär sjukdomsrisik betingas mer av graden av organskada (som uttryck för patofysiologisk påverkan) än av ständigt föränderliga nivåer och värden på diverse traditionella riskfaktorer. För kardiovaskulär prevention vore det därför logiskt att lägga mer tonvikt vid

## REFERENSER

4. Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension*. 2005;46:454-62.
5. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588-605.
12. Viidik A. Korta telomerer vid sjukdom – orsak eller verkan? Dysfunktion av telomerer försvagar kromosomernas skyddande slutstycken. *Läkartidningen*. 2003;100:3286-7.
14. Nordfjäll K, Osterman P, Melander O, Nilsson PM, Roos G. hTERT<sup>-1327T/C</sup> polymorphism is not associated with age-related telomere attrition in peripheral blood. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;358:215-8.
15. Aviv A, Levy D, Mangel M. Growth, telomere dynamics and successful and unsuccessful human aging. *Mech Ageing Dev*. 2003;124:829-37.
18. Samani NJ, Boulby R, Butler R, Thompson JR, Goodall AH. Telomere shortening in atherosclerosis. *Lancet*. 2001;358:472-3.
20. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, Kimura M, Oelsner E, Cherkas LF, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet*. 2005;366:662-4.
24. van der Harst P, van der Steege G, de Boer RA, Voors AA, Hall AS, Mulder MJ, et al; MERIT-HF Study Group. Telomere length of circulating leukocytes is decreased in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1459-64.
26. Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Gardner JP, Psaty BM, Jenny NS, Tracy RP, et al. Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in the cardiovascular health study. *Am J Epidemiol*. 2007;165:14-21.
27. Jeanclous E, Schork NJ, Kyvik KO, Kimura M, Skurnick JH, Aviv A. Telomere length inversely correlates with pulse pressure and is highly familial. *Hypertension*. 2000;36:195-200.
28. Benetos A, Okuda K, Lajemi M, Kimura M, Thomas F, Skurnick J, et al. Telomere length as an indicator of biological aging: The gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension*. 2001;37:381-5.
31. Gardner JP, Li S, Srinivasan SR, Chen W, Kimura M, Lu X, et al. Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition. *Circulation*. 2005;111:2171-7.
33. Demerath EW, Cameron N, Gillman MW, Towne B, Siervogel RM. Telomeres and telomerase in the fetal origins of cardiovascular disease: a review. *Hum Biol*. 2004;76:127-46.
36. Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A, Kerber RA. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet*. 2003;361:393-5.
47. Brouillette SW, Moore SJ, MacMahon AD, Thompson JR, Shepherd J, Packard C, et al; for the West of Scotland Coronary Protection Study Group. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Coronary Protection Study: a nested case-control study. *Lancet*. 2007;369:107-14.
60. Edo MD, Andrés V. Aging, telomeres, and atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2005;66:213-21.
62. Minamino T, Komuro I. Vascular cell senescence: contribution to atherosclerosis. *Circ Res*. 2007;100:15-26.
63. Aviv A, Valdes AM, Spector DM. Human telomere biology: pitfalls of moving from the laboratory to epidemiology. *Int J Epidemiol*. 2006;35:1424-29.
67. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Zeeuw M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28:88-136.
68. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2006;355:2631-9.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Redan William Harvey kunde t ex belägga sambandet mellan fetma och vänsterkammarhypertrofi – »... in a fleshy man the heart is very muscular ...«, en tidig observation av möjlig kardiovaskulär organskada – utan att kunna mäta vare sig blodtryck eller diverse trofiska faktorer.

Det finns fler än 30 000 artiklar i Läkartidningens artikelarkiv.

Som medlem i Sveriges läkarförbund når du arkivet via [www.lakartidningen.se](http://www.lakartidningen.se)

Utmanande saklig

Läkartidningen