

Tidigt åldrande – modell för samspel mellan arv och miljö

Det finns ett fåtal medicinska tillstånd med renodlat genetiska orsaker till prematurt åldrande. Däremot finns flera fall där bristtillstånd under fosterstadiet eller dålig livsstil, som rökning, kan bereda väg för ett påskyndat och tidigt begynnande biologiskt åldrande, med därtill förknippade sjukdomsyttringar. Sannolikt kan även psykosociala faktorer medverka i denna process hos sårbara individer.

Åldrandet är en oundviklig process med ett typiskt tidsförlopp hos de flesta människor. Det kan studeras utifrån många olika perspektiv inklusive vitalstatistik, medicin, psykologi och socialvetenskaperna. En omfattande litteratur har beskrivit de olika stadierna av naturligt åldrande hos människan, där det trots dominerande likheter mellan människor ändå kan förekomma etniska och sociokulturella skillnader i hur man uppfattar åldrandeprocessen på olika håll i världen.

Livslängd bestäms ursprungligen av biologiska mekanismer, selekterade under evolutionen [1, 2], men som dock även kan stå under inflytande av livstil och levnadsvillkor [3]. För människan som art har den maximala livslängden beskrivits vara 122 år. Det är dock så att de flesta människor har en reducerad livslängd till följd av genetisk variation

och negativt inflytande på hälsan av de villkor som hon lever under. Ett påskyndat (prematurt) åldrande kan studeras i många olika sammanhang, till exempel vid specifika medicinska syndrom eller som resultat av en negativ livsstil, till exempel överdriven rökning. På vilket sätt detta kan ha betydelse för åldrandeprocesser hos personer i olika psykosociala miljöer skall diskuteras närmare.

Definitionen på prematurt åldrande är en accelererad åldrandeprocess jämfört med den hos motsvarande individer från samma etniska bakgrund och geografiska område.

Folksjukdomarna och prematurt åldrande

Orsakerna till aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom och flera andra stora folk-

aldern hos både män och kvinnor, för de senare främst postmenopausalt. Det finns en möjlighet att åldrandet, som ett uttryck för en »biologisk klocka», påverkas inte bara av genetiska förutsättningar utan också av negativt eller positivt inflytande av yttre faktorer under hela livscykel. Exempel på detta kan vara samband som beskrivits mellan negativ inverkan på det växande fostret, med tillväxthämning som följd, och senare i livet uppträdande sjukdom [4, 5]. Mycket talar för att ett påskyndat biologiskt åldrande skulle kunna utgöra en patofysiologisk mekanism för mer generella samband mellan å ena sidan negativ psykosocial och nutritionell påverkan och å andra sidan sjuklighet och dödlighet hos utsatta (sårbara) individer [6].

Genetiskt styrt åldrande

Hur styrs då åldrandet och cellernas livscyklar? Kroppens olika cellsystem har genetiskt styrda mekanismer för celledning och nybildning av vävnad, i växelverkan med selektiv cellundergång (apoptos). Detta är en förutsättning för tillväxt, organutveckling och reparationsmöjligheter. Enligt vissa rön styrs åldrandeprocessen av ett samspel mellan olika genetiska faktorer, där reglering av cellomsättning (via bland annat telomerer) är ett avgö-

rande steg. Processen är komplex och medför att den del av variansen för livslängd som hereditet kan förklara blir förhållandevis liten, hos människa ca 30–35 procent, baserat på tvillingstudier [7]. Det finns också exempel på när den genetiska programmeringen är onormal så att ett snabbt progredierande åldrande blir följden, till exempel vid progeria hos barn (Hutchinson-Gilfords syndrom) [8] eller vuxna (Werners syndrom) [9], två renodlat genetiska tillstånd med snabb vävnadsnedbrytning och tidig död som följd. Ett annat

sjukdomar brukar anges vara multifaktoriella. På basen av en genetisk disposition bidrar riskfaktorer med olika styrka till hur folksjukdomarna uppträder i befolkningen. Bland de traditionella riskfaktorerna för till exempel ateroskleros märks främst rökning, lipidrubbing, hypertoni och diabetes. Även psykosociala faktorer kan tänkas spela en viktig roll eftersom dessa sjukdomar är ojämnt distribuerade i befolkningen. Det är dock otvivelaktigt så att ålder är och förblir den viktigaste riskfaktorn då dessa sjukdomar tenderar att öka med

Författare

PETER NILSSON

docent, universitetslektor, klinisk forskningsenhet, institutionen för medicin, Universitetssjukhuset MAS, Malmö.

exempel är de degenerativa förändringar i neuroanatomien som uppträder hos personer med Downs syndrom (trisomi) över 40 års ålder då den patologiskt anatomiska bilden liknar den man ser hos patienter med senil demens av Alzheimerstyp.

Somatisk sjukdom

Personer som drabbas av ryggmärgsskada och blir rullstolsbundna utvecklar ofta insulinresistens och en störd metabolism. Detta har studerats hos tetraplegiska/paraplegiska amerikanska krigsveteraner som jämförts med friska kontroller [10]. Man fann en hög frekvens av dyslipidemi, diabetes och störd glukostolerans i den förlamade gruppen, sannolikt sekundärt till muskelimmobilisering och bukfetma. Detta tolkades som ett uttryck för ett påskyndat åldrande hos dessa individer [10]. Ett flertal endokrina avvikelser har också satts i samband med påskyndat åldrande, bland annat gällande könshormon och tillväxthormon [11]. Inom dermatologin finns olika kliniska tillstånd med påskyndat åldrande i hud och stödjevävnad, ibland genetiskt betingade men ofta sekundära till frekvent exponering för starkt solljus på ljus skinn [12].

Epidemiologiska studier

Det går emellertid att även studera interaktionen mellan olika genetiska och icke-genetiska belastningsfaktorer genom att mäta markörer för biologiskt åldrande i populationsbaserade studier. Sådana markörer kan hämtas från klinisk fysiologi (lungfunktion, kärlstyvhet, sinnesfunktioner), neurofysiologi (sömnmönster, kognitiv funktion) eller laboratoriemedicinen (hormonanalyser). Belastningsfaktorer som påskyndar det biologiska åldrandet kan bland annat tänkas ge en negativ påverkan på halterna av anabolt verkande könshormon, och därmed en ökad katabolism. Kanske är psykosociala villkor en sådan faktor? Hos män uppvisar den totala halten av testosteron en sakta sjunkande trend med åldern, även om den fria (och biologiskt aktiva) delen av testosteron länge hålls konstant. Olika livsstilsfaktorer kan dock negativt påverka halten av testosteron hos män, till exempel överdriven alkoholkonsumtion eller påfrestningar i arbetet [13, 14].

Glostrupstudien på män

För att beskriva biologiska och psykosociala variabler samt livsstil i en definierad storstadspopulation undersöktes med detta syfte medelålders danska män [15]. De var alla födda 1936 i Glostrups kommun, Köpenhamn, och inbjöds till en hälsoundersökning vid 51 års ålder. Deltagarfrekvensen var 76

Olika aspekter på prematurt åldrande

Genetiska syndrom med prematurt åldrande

Progeria hos barn (Hutchinson-Gilfords syndrom)
Progeria hos vuxna (Werners syndrom)
Downs syndrom (trisomi)
Cutis laxa (Ehlers-Danlos syndrom)

Medicinska tillstånd associerade till prematurt åldrande

Diabetes mellitus
Ateroskleros
Hypertension
Presenil demens
Dyspné (sänkt lungfunktion)
Tetraplegi

Livsstil relaterad till prematurt åldrande

Rökning
Alkoholism
Fysisk inaktivitet
Bristfällig kost

Psykosociala faktorer relaterade till prematurt åldrande

»Defeat reaction»
Kronisk stressbelastning
Bristande socialt stöd
Klass och ohälsa

procent (n=439), med representation från olika sociala grupper. Man utförde en *klinisk undersökning* (längd, vikt, midja/stuss, blodtryck, lungfunktion), gjorde *laboratoriegenomgång* (lipider, fibrinogen, fritt testosteron (FT), luteiniserande hormon (LH), insulin, och C-peptid) samt lät deltagare besvara en enkät med frågor om psykosociala förhållanden. Kvoten FT/LH skapades som ett hypogonadalt index (HI), där låga värden motsvarar vad man normalfysiologiskt finner hos åldrande män med primär gonadhypofunktion och sekundär LH-stegring. Personer med låga nivåer av FT, eller inom den lägsta kvintilen av HI, uppvisade en ansamling av negativa psykosociala variabler (bland annat låg socialklass) samt psykiska och fysiska hälsoproblem. Hypogonada män hade lägre ($p<0,05$) mått på lungfunktion, men högre fibrinogennivåer och pulstryck (mått på kärlstyvhet) än män med normal gonadfunktion. Detta var oberoende av kroppsmasseindex, midja/stuss-kvot, rökning och alkohol. I denna undersökning förelåg således samband mellan negativa psykosociala förhållanden samt nedsatt gonad- och lungfunktion hos 51-åriga män, motsvarande ett hormonellt och fysiologiskt mönster av tidigt åldrande. Kausaliteten i sambandet låter sig dock inte

med säkerhet bevisas eftersom det var en tvärsnittsundersökning.

Tidig menopaus

En annan möjlig modell för samband mellan genetik, livsstil, social situation och effekter på den »biologiska klockan» är tidig menopaus, ej betingad av medicinska-kirurgiska åtgärder, vilket innebär en ökad risk för bland annat hjärt-kärlsjukdom [16]. Medianåldern för menopaus bland skandinaviska kvinnor är idag 51 år. Man vet att familjära faktorer, reproduktionsmönster samt dålig livsstil, framför allt rökning, kan leda till tidigarelagd menopaus hos vissa kvinnor [17]. Tidig menopaus kan därmed ses som ett uttryck för ett av sociala faktorer påskyndat biologiskt åldrande hos predisponerade kvinnor. Detta beskrivs epidemiologiskt i en annan del av Glostrupstudien då ett befolkningsurval av kvinnor följdes från 40 till 51 års ålder [18]. Kvinnor med tidig menopaus under uppföljningsperioden var vid 40 års ålder ofta rökare, från låg social klass samt upplevde subjektiv trötthet, medan kvinnor med senare menopaus kännetecknades av bland annat god lungfunktion. Eftersom denna studie var prospektiv så har den större bevisvärde för hypotesen om prematurt åldrande.

Mekanismer för regleringen av prematurt åldrande

Det föreligger komplexa samband mellan perception av omvärlden, reaktion på stimuli samt neuroendokrin reglering med konsekvenser för metabolism och organfunktioner. Björntorp har föreslagit att ett neuroendokrint betingat prematurt åldrande kan ha sina orsaker i bland annat frustration och depression inför övermäktiga problem i individernas livssituation [19]. I sådana situationer stiger kortisol genom CRH-ACTH-binjurebarkaxeln och minskar könshormonen. Hyperkortisolemi kan sedan leda till cellskador, bland annat i hypotalamus. Detta endokrina mönster kallar J P Henry för »defeat reaction» till skillnad från »defence reaction», som är en mer akut, katekolaminerg, psykofysiologisk reaktion [20]. Genom ökade kunskaper om immunologisk reglering står det också alltmer klart att neuroendokrina reaktioner interagerar med immunologin vid både hälsa och sjukdom [21-23]. Här kan nya biologiska kunskaper öka förståelsen för hur prematurt åldrande sker eftersom immunsystemet genomgår typiska åldersförändringar. Då mycket talar för att immunologiska mekanismer spelar en betydande roll vid aterosklerosutveckling kan detta stödja uppfattningen om att tidig, grav ateroskleros är ett uttryck för prematurt åldrande. I djurmodeller har man till

exempel funnit att långvarig stress och statusinkongruens kan påskynda aterosklerosprocessen [24].

Biologiska modeller

Det finns idag en omfattande litteratur om hur dålig lungfunktion (dyspné) predikterar morbiditet och mortalitet i ett flertal sjukdomar, inte bara i andningsvägarna, och detta oberoende av rökning [25, 26]. Nedsatt lungfunktion hos icke-rökare kan ses som ett integrerat mått på inverkan av faktorer som fetal programmering, postnatal tillväxt, nutritionsstatus, muskelfunktion, neurogen styrning och lungvävnadens egen struktur. Eftersom lungfunktionen förändras på ett karakteristiskt sätt med åldern kan nedsatt lungfunktion vara ett mått på prematurt åldrande. Detta förstärks påtagligt vid rökning. Manliga diabetiker med lång sjukdomsduration har visat sig ha en sämre lungfunktion än icke-diabetiker [27]. Diabetes mellitus, liksom rökning, är därmed modeller för ett påskyndat biologiskt åldrande i kroppens olika vävnader [28]. Detta har sedan en betydelse för komplikationer och tidig mortalitet. Vid diabetes ökar glykeringsgraden på grund av intermittent hyperglykemi med därav följande tendens till tvärbinding av olika proteiner samt bildandet av »advanced glycosylation end (AGE) products», vilket påverkar struktur i såväl bindväv som vävnader i olika organsystem till bland annat nedsatt elasticitet [29]. Denna process, fastän mindre uttalad, anses även ingå som en komponent i ett normalfysiologiskt åldrande. Det betyder att diabetessjukdomen även ur denna aspekt kan ses som ett uttryck för påskyndat biologiskt åldrande. Nedsatt hjärtfrekvensvariabilitet och ökad kärlstyvhet är andra mätbara fenomen som kan förknippas med både diabetes och ett prematurt åldrande hos vissa icke-diabetiska individer.

Dålig livsstil samverkar med biologiska processer

Prematurt åldrande är som kliniskt och epidemiologiskt fenomen i viss mån mätbart med dagens fysiologiska och laboratoriemässiga tekniker. Det är dock ett uttryck för en gammal klinisk paradox när läkare så ofta i patientmötet häpnar över diskrepansen mellan biologisk och kronologisk ålder, alltifrån den pigga 85-åringen med fullt bevarad mental förmåga till den i förtid åldrade 40-åringen med till exempel tidig ateroskleros och hjärt-kärlsjukdom eller missbruksrelaterade skador. Det finns en genetisk predisposition för sjukdom hos många individer och för livscykelns stadier hos oss alla.

Psykosociala faktorer och dålig livsstil kan emellertid ge en negativ påver-

kan på biologiska processer, och det finns vissa belägg för att olika åldrandeprocesser i kroppens vävnader och fysiologi då kan påskyndas. Det finns till exempel svenska epidemiologiska rapporter om hur sjunkande funktionsnivå med åldern är mer uttalad i låg än i hög social klass [30]. På motsvarande sätt har man frågat sig om någon miljöfaktor verkligen kan förlänga livet utöver de ramar som genetisk programmering medger. Detta är svårt att studera. Hitills har endast kalori restriktion hos vuxna försöksdjur (gnagare) verkat kunna uppfylla denna strävan [31]. Målet för alla människor, oavsett om de är patienter eller inte, bör emellertid vara att åtminstone få en rimlig möjlighet att komma i närheten av den livslängd som deras genetiska förutsättningar medger [32, 33]. Detta mål uppfylls idag inte för majoriteten av världens befolkningar.

Referenser

1. Austad SN. Why we age? What science is discovering about the body's journey through life. New York: John Wiley & Sons, 1997.
2. Gosden R. Cheating time. Science, sex and aging. New York: WH Freeman and Company, 1997.
6. Nilsson P. Premature ageing – the link between psychosocial risk factors and disease? Med Hypotheses 1996; 47: 39-42.
7. Finch CE, Tanzi RE. Genetics of aging. Science 1997; 278: 407-11.
10. Bauman WA, Spungen AM. Disorders of carbohydrate and lipid metabolism in veterans with paraplegia or quadriplegia: a model of premature aging. Metabolism 1994; 43: 749-56.
13. Vermeulen A. Environment, human reproduction, menopause, and andropause. Environmental Health Perspectives Supplements 1993; 101 suppl 2: 91-100.
15. Nilsson P, Möller L, Solstad K. Adverse effects of psychosocial stress on gonadal function and insulin levels in middle-aged males. J Intern Med 1995; 237: 479-86.
18. Nilsson P, Möller L, Köster A, Hollnagel H. Social and biological predictors of early menopause – a model for premature ageing. J Intern Med 1997; 242: 299-305.
19. Björntorp P. Neuroendocrine ageing. J Intern Med 1995; 238: 401-4.
21. Reichlin S. Neuroendocrine-immune interactions. N Engl J Med 1993; 329: 1246-53.
28. Nilsson P. Stress, neuroendokrin reglering och metabol kontroll vid diabetes. Läkartidningen 1997; 94: 145-7.
30. Parker MG, Thorslund M, Lundberg O. Physical function and social class among Swedish oldest old. Journal of Gerontology 1994; 49: 196-201.
31. Weindruch R, Sohal RS. Caloric intake and aging. N Engl J Med 1997; 337: 986-94.
32. Strawbridge WJ, Cohen RD, Shema SJ, Kaplan GA. Successful aging: Predictors and associated activities. Am J Epidemiol 1996; 144: 135-41.
33. Guralnik JM, Kaplan GA. Predictors of healthy aging: Prospective evidence from the Alameda County Study. Am J Public Health 1989; 79: 703-8.

En fullständig referenslista kan erhållas från Peter Nilsson, Institutionen för medicin, Universitetssjukhuset MAS, 205 02 Malmö.



MEDICINENS SPRÅK

Särtryck ur Läkartidningen 1990–93

Läkartidningens språkspalt innehåller både stort och smått, både dagsländor och "eviga" sanningar – om nu sådana över huvud taget finns i språket och medicinen.

Ett urval mer översiktliga artiklar från fyra år har samlats i detta 32-sidiga särtryck, som togs fram i anslutning till arbetet med "Förslag till skrivregler för medicinska termer".

Pris 48 kr. Vid 11-50 ex 43 kr, vid högre upplagor 40 kr/ex.

Beställ här

..... ex Medicinens språk

.....
Namn

.....
Adress

.....
Postnummer/Postadress

Sändes till Läkartidningen, Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet "Medicinens språk".

Beställning per fax:
08-20 76 19