

# OMEGA-3-FETTSYRER, TELOMERER, TELOMERASE OG KARDIOVASKULÆR SYKDOM

Knud Landmark\*, Knud Landmark jr\*\* og Helge Haarr\*\*.

\*Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo, \*\* Universitetet i Tromsø

En rekke observasjonelle og prospektive, randomiserte kliniske studier samt metaanalyser har vist at inntak av fisk, fiskeoljer og omega-3-fettsyrer som inneholder eikosapentaensyre (EPA) og dokosaheksaensyre (DHA), har gunstige effekter ved koronar hjertesykdom og blant annet beskytter mot alvorlige ventrikulære arytmier og plutselig død (1-5). I *GISSI-Prevenzione*-studien var det rask effekt av omega-3-fettsyrer 1 gram/dag på total dødelighet (etter tre måneder), kardiovaskulær død (etter seks-åtte måneder) og plutselig død (etter fire måneder) (6). På dette grunnlaget har *American Heart Association* anbefalt økt inntak av fet fisk og bruk av omega-3-fettsyretilskudd i primær- og sekundærprofylakse av koronar hjertesykdom (7). Nylig er det publisert en multisenterstudie som ikke kunne vise noen effekt av EPA+DHA 400 mg/dag hos individer med et gjennomgått hjerteinfarkt (8). Årsaken til dette negative funnet kan være følgende: Pasientene, som vesentlig var eldre menn, ble inkludert i gjennomsnitt 4 år etter hjerteinfarkt, og de var optimalt behandlet (98 % brukte antitrombotiske midler, 90 % blodtryksmedisiner og 85 % lipidsenkende preparater). I en sekundærprofylaktisk, placebokontrollert studie hos pasienter med et gjennomgått hjerteinfarkt, var det heller ingen effekt av omega-3-fettsyrer på flere kardiovaskulære endepunkter (9). Grunnen til dette kan være at begge gruppene ble optimalt behandlet med aspirin og/eller klopidogrel, ACE-hemmere eller angiotensin II-antagonister, beta-blokkere og statiner (90 - 96 %), i tillegg var inntaket av fisk høyt, dvs. det var sannsynligvis intet mer å hente!

En eksperimentell hundemodell og en observasjonell undersøkelse hos infarktpasienter har for øvrig indikert at omega-

3-fettsyrer kan ha en infarktsbegrensende effekt (10, 11).

## Mulige mekanismer bak de gunstige effektene av omega-3-fettsyrer ved koronar hjertesykdom?

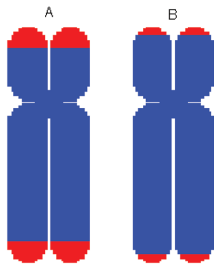
Den gunstige effekten av omega-3-fettsyrer ved koronar hjertesykdom er ikke helt klarlagt (12). Men antiinflammatoriske, antiplateaktiverende, antihypertensive, antiarytmiske, triglyseridsenkende og plakkstabiliserende effekter har vært postulert (4, 13, 14). Andre patogenetiske faktorer kan også tenkes å spille en rolle, og en nylig publisert studie har hos pasienter med stabil koronar sykdom beskrevet et inverst forhold mellom telomerforkortning og basale verdier av marine omega-3-fettsyrer (12). Dette vil bli nærmere omtalt i det følgende.

## Materiale og metode

Artikkelen er basert på egen litteraturliste, et ikke-systematisk søk i *PubMed* på søkeordene *telomeres*, *telomerase*, *omega-3 fatty acids* og *cardiovascular diseases* samt på et skjønnsomt utvalg av artikler basert på klinisk erfaring og forskning.

## Telomerer og telomerase

Telomerer er små, korte DNA-sekvenser i enden av eukaryocytiske kromosomer, som ikke koder for gener og som beskytter enden av kromosomet mot ødeleggelse. På grunn av egenskapene til både DNA og enzymene som deltar i DNA-kopieringene vil en liten del av telomereene gå tapt (forkortes) ved hver celledeling. Uten telomereene vil en liten del av kromosomets funksjonelle DNA tapes ved hver celledeling. Etter ca. 30 til 40



Figur 1 Telomerlengde (rødfarge) hos yngre (A) og eldre individer (B)

cellesykluser vil telomeren være helt borte, og cellen vil gå i apoptose, dvs. i programmert celledød. Telomernavnet er dannet fra gresk av telos (τέλος) som betyr "ende" og meros (μέρος) som betyr "del". Telomerase er enzymet som bygger opp telomeren og derved reduserer forkortningen. Telomerase består av to enheter: "telomerase reverse transcriptase" (TERT) og "telomerase RNA component" (TERC) (4).

Telomerer kan være en biologisk markør for aldring (fig.1), kardiovaskulær sykdom, en rekke kroniske sykdommer og kreft (15, 16), og korte telomerer har vært forbundet med mange kardiovaskulære risikofaktorer så som røyking, overvekt, hypertensjon, økt insulinresistans og diabetes mellitus type 2 (4,17). Voksne menn har kortere leukocyt-telomerer enn det aldersrelaterte kvinner har, hvilket er blitt fortolket til hen at den biologiske alderen er mer fremskredet hos menn enn hos kvinner (18). Hos koronarpasienter reflekterer telomerforkortning (fra leukocytter, glatte muskelceller, endotelceller) en mulig biologisk markør for prematur aldring, og denne forkortningen er blitt satt i sammenheng med død og sykkelighet hos pasienter med kardiovaskulære sykdommer, men også hos individer uten tegn til manifest aterosklerose (19-21). I humane fibroblaster avtok telomerlengde med alderen (22), og koronare endotelceller fra koronarpasienter hadde kortere telomerer enn dem fra aldersrelaterte, friske individer (23). Endotelceller med korte telomerer er blitt isolert fra koronararterier utsatt for økt hemodynamisk stress (24). Infeksjon og oksidativt stress, to viktige faktorer i patogenesen for utvikling av aterosklerose, er blitt assosiert med økt telomerforkortning (15, 25, 26).

Hos individer under 50 år med et gjennomgått hjerteinfarkt, hadde de med kortere enn gjennomsnittlig telomerlengde i leukocyt-DNA, tre ganger så høy risiko for nytt hjerteinfarkt (21). I en undersøkelse hvor 143 normale individer over 60 år ble inkludert, hadde etter 15 års observasjonstid de med kortere telomerer i DNA fra blodet dårligere overlevelse, som delvis skyldtes en statistisk signifikant 3,18 ganger høyere dødelighet av hjertesykdom (27). I hele materialet var total dødelighet 1,86 ganger høyere hos dem med kortere telomerlengde ( $p = 0,004$ ), og hvor telomerlengde ble analysert som en kontinuerlig variabel var denne inverst assosiert med aldersrelatert dødsrate ( $p = 0,013$ ).

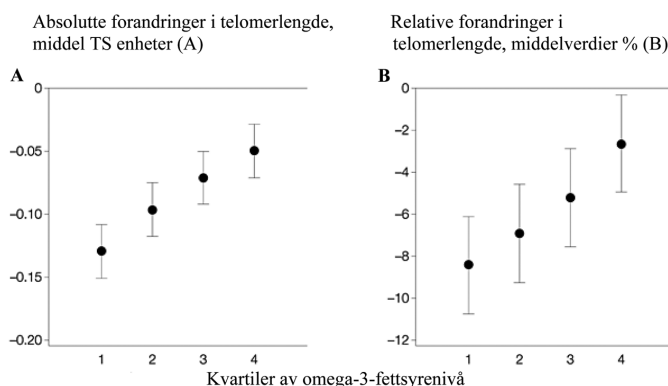
Hos pasienter med lavrisiko prostatacancer førte omfattende livsstilsforandringer (diett, fettfattig kost, frukt, grønnsaker, lavt karbohydratinntak, mosjon, stressmestring og yoga + fiskeolje 3 gram/dag) etter 3 måneder til lavere blodtrykks-, LDL- og kolesterolverdier mens telomeraseaktiviteten i perifere mononukleære celler økte signifikant (28).

Progeria er en sjelden tilstand hvor kroppen eldes mye raskere enn normalt. Det er blitt hevdet at denne tilstanden kunne være relatert til korte telomerer (29).

## Omega-3-fettsyrer, telomerer og koronar hjertesykdom

Det er blitt postulert at omega-3-fettsyrer kan forhindre, reversere eller stoppe utviklingen av aterosklerose og kardiovaskulær sykdom ved å øke syntesen av nitrogenmonoksyd (NO) (4). Dette vil igjen kunne øke aktiviteten av telomerase og derved beskytte endotelceller mot aldring.

I en prospektiv kohortstudie ble 608 pasienter med stabil angina pectoris fulgt i flere år (12). Hensikten med undersøkelsen var å finne ut om det kunne være en sammenheng mellom basale blodverdier av marine omega-3-fettsyrer (DHA og EPA) og forandringer i leukocyt-telomerlengde. Etter fem års observasjonstid hadde individer i laveste kvartil av omega-3-fettsyrer en reduksjon i telomerlengde på 0,13 T/S (telomere-to-single-copy gene ratio)-enheter (95



Figur 2 Absolute og relative forandringer i telomerlengde (middelverdier  $\pm$  95 % konfidensintervall) (ordinat) i forhold til omega-3-fettsyre nivå (abszisse), justert for alder og basal telomerlengde ( $p < 0,001$  for lineær trend). Oversatt og gjengitt med tillatelse av American Medical Association (Farzaneh-Far R et al. Association of marine omega-2 fatty acid levels with telomere aging in patients with coronary heart disease. JAMA 2010; 303: 250-7 (ref. nr. 12)).

% konfidensintervall (KI) 0,09-0,17), mens de i høyeste kvartil bare hadde en reduksjon på 0,05 T/S-enheter (95 % KI 0,02-0,08),  $p < 0,001$  for trend. Både absolutt og relativt var det et invert og lineært forhold mellom basale verdier av omega-3-fettsyrer og telomerforkortning (fig 2). I en multivariat modell var det ingen effekt av alder, kjønn, rase/etnisitet, røyking, inntekt, utdannelse eller type 2 diabetes mellitus på effekten av omega-3-fettsyrer på telomerer. Forfatterne av denne studien hevdet at de ovennevnte funnene åpnet for muligheten av at omega-3-fettsyrer hos koronarpatienter kunne beskytte cellene mot aldring (12).

## Konklusjon

Hvor lang tid det tar før omega-3-fettsyrer kan påvirke telomer- og telomeraseaktiviteten, er ikke klarlagt. Men etter omfattende livsstilsforandringer, hvor også fiskeolje inngikk i kosten, økte telomeraseaktiviteten i perifere mononucleære celler signifikant etter tre måneders observasjonstid (28). Dette kan indikere en rask effekt av omega-3-fettsyrer på telomerforkortningen. Effekten av omega-3-fettsyrer på flere kliniske endepunkter kom også raskt (6).

Virkningen av omega-3-fettsyrer på telomerforkortningen kan kanskje forklare noen av de gunstige effektene disse fettsyrer har ved aldring og aldersrelaterte

sykdommer, inklusive kardiovaskulære sykdommer (30). Selv om mange studier støtter verdien av telomerlengde som en biologisk markør for aldring og kardiovaskulære sykdommer, er de underliggende mekanismene i hovedsak ukjente (15).

Elizabeth H Blackburn, Carol W Greider og Jack W Szostak fikk i 2009 Nobelprisen i fysiologi/medisin for deres arbeid om telomerer og telomerase ("how chromosomes are protected by telomeres and the enzyme telomerase") (31).

## Referanser

1. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. N Engl J Med 2002;346:1113-8.
2. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 1999;354:447-55.
3. Whelton SP, He J, Whelton PK et al. Meta-analysis of observational studies on fish intake and coronary heart disease. Am J Cardiol 2004;93:1119-23.
4. Das UN. Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules. Lipids Health Dis 2008;7:1-18.
5. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M et al. for the Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open labeled, blinded endpoint analysis. Lancet 2007;369:1090-8.
6. Marchioli R, Barzi F, Bomba E et al. Early protection against sudden death by n-polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto miocardico (GISSI)-Prevenzione. Circulation 2002;105:1897-1903.

7. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel J and for the AHA Nutrition Committee. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: New recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:151-2.
8. Kromhout D, Giltray EJ, Geleijnse JM, for the Alpha Omega Trial Group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015-25.
9. Rauch B, Schiele R, Schneider S et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on the top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;122:2152-9.
10. Oskarsson HJ, Gowin J, Gunnar RM et al. Dietary fish supplementation reduces myocardial infarct size in canine model of ischemia and reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1280-5.
11. Landmark K, Abdelnoor M, Urdal P et al. Use of fish oils appears to reduce infarct size as estimated from peak creatine kinase and lactate dehydrogenase activities. *Cardiology* 1998;89:94-102.
12. Farzaneh-Far R, Lin J, Epel ES et al. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2010;303:250-7.
13. Harris WS, Miller M, Tighe AP et al. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis* 2008;197:12-24.
14. Lee KW, Lip GYH. The role of omega-3-fatty acids in the secondary prevention of cardiovascular disease. *Q J Med* 2003;96: 465-80.
15. Bekaert S, Meyer T De, Rietzschel ER et al. Telomere length and cardiovascular risk factors in a middle-aged population free of overt cardiovascular disease. *Aging Cell* 2007;6:639-47.
16. Jiang H, Ju Z, Rudolph KL. Telomere shortening and ageing. *Z Gerontol Geriat* 2007;40:314-24.
17. Meyer T De, Rietzschel ER, Buyzere ML De et al. Studying telomeres in a longitudinal population based study. *Front Biosci* 2008;13:2060-70.
18. Benetos A, Okuda K, Lajemi M 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.
19. Farzaneh-Far R, Cawthon RM, Na B et al. Prognostic value of leukocyte telomere length in patients with stable coronary artery disease. Data from the Heart and Soul Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1379-84.
20. Fuster JJ, Andrés V. Telomere biology and cardiovascular disease. *Circ Res* 2006;99:1167-80.
21. Brouillette S, Singh RK, Thompson JR et al. White cell telomere length and risk of premature myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:842-6.
22. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* 1990;345:458-60.
23. Ogami M, Ikura Y, Ohsawa M et al. Telomere shortening in human coronary artery diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:546-50.
24. Chang E, Harley CB. Telomere length and replicative aging in human vascular tissues. *Proc Natl Sci USA* 1995;92:11190-4.
25. Zglinicki T von, Saretzki G, Döcke W et al. Mild hyperoxia shortens telomeres and inhibits proliferation of fibroblasts: a model for senescence? *Exp Cell Res* 1995;220:186-93.
26. Ramirez R, Carracedo J, Soriano S et al. Stress-induced premature senescence in mononuclear cells from patients on long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2005;45:353-9.
27. Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E et al. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet* 2003;361:393-5.
28. Ornish D, Lin J, Daubenmier J et al. Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study. *Lancet Oncol* 2008;9:1048-57.
29. Neveling K, Bechtold A, Hoehn H. Genetic instability syndromes with progeroid features. *Z Gerontol Geriat* 2007; 40: 339-48.
30. Visioli F, Hagen TM. Nutritional strategies for healthy cardiovascular aging: focus on micronutrients. *Pharmacol Res* 2007;55:199-206.
31. [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2009/press.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2009/press.html)



*A computer program does what you tell it to do, not what you want it to do.*

GREER'S THIRD LAW