

# Biomarker und vaskuläres Altern

**DGG Göttingen 26.09.2009**

M. Gogol  
Klinik für Geriatrie



Coppenbrügge

# Definition

**Biomarker sind Parameter, die uns erlauben**

- eine Krankheit früher zu erkennen
- möglicherweise in einem prä- oder sub-klinischen Stadium
- möglicherweise für die Risikoabschätzung hinsichtlich einer zukünftigen Krankheitsmanifestation genutzt werden können
- möglicherweise die Mortalitätswahrscheinlichkeit präzisieren helfen
- zu besserer Diagnosestellung führen kann
- zu besserer Prognosestellung führen kann
- zu besserer Therapie führen kann
- zu besserem Therapiemonitoring führen kann

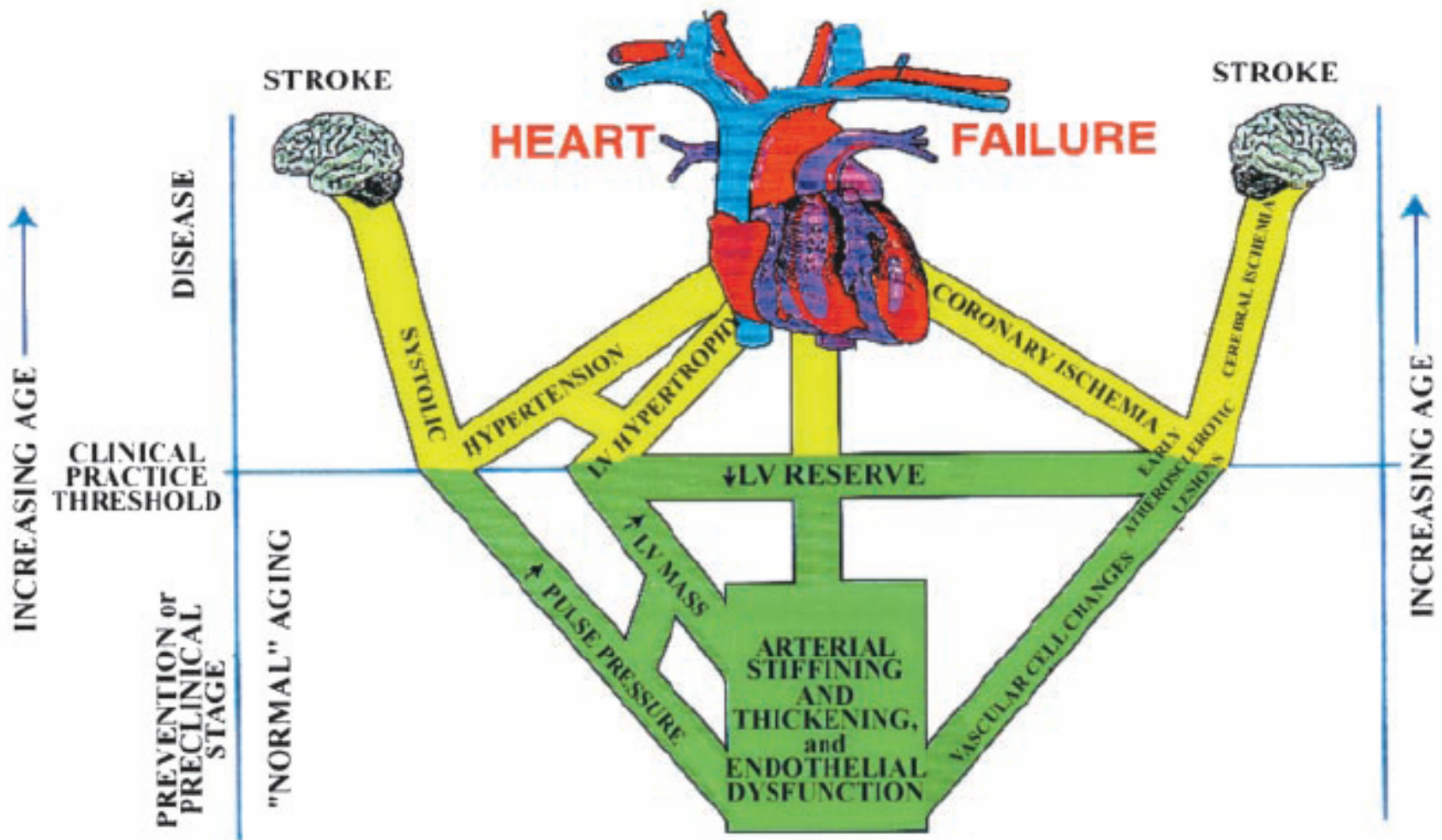
# Definition

**Biomarker sind Parameter, die uns erlauben**

- eine Krankheit früher zu erkennen
- möglicherweise in einem prä- oder sub-klinischen Stadium
- möglicherweise für die Risikoabschätzung hinsichtlich einer zukünftigen Krankheitsmanifestation genutzt werden können
- möglicherweise die Mortalitätswahrscheinlichkeit präzisieren helfen
- zu besserer Diagnosestellung führen kann
- zu besserer Prognosestellung führen kann
- zu besserer Therapie führen kann
- zu besserem Therapiemonitoring führen kann

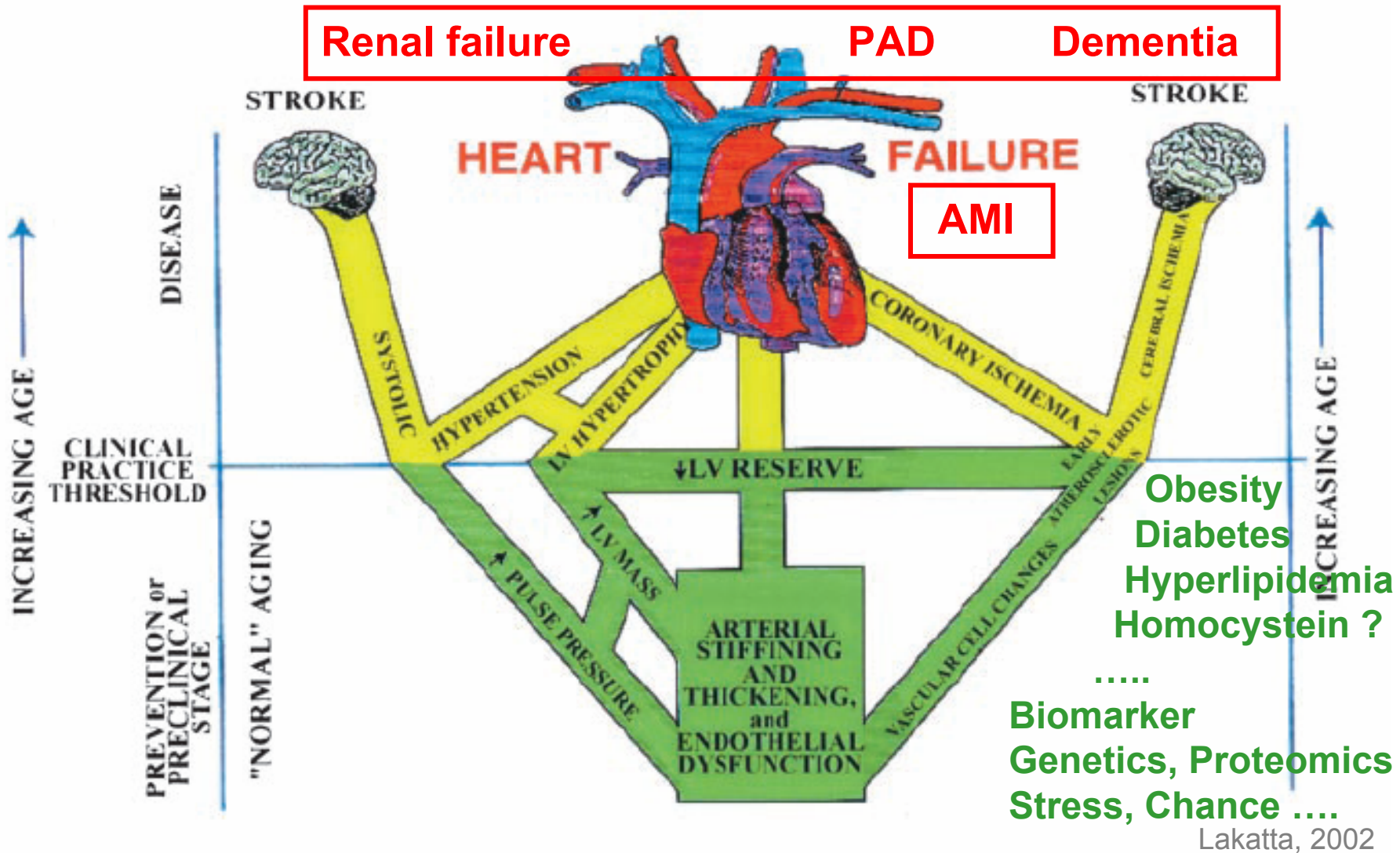
**Biomarkers are wonderful**

# AGING: THE MAJOR RISK FACTOR FOR CARDIOVASCULAR MORBIDITY AND MORTALITY

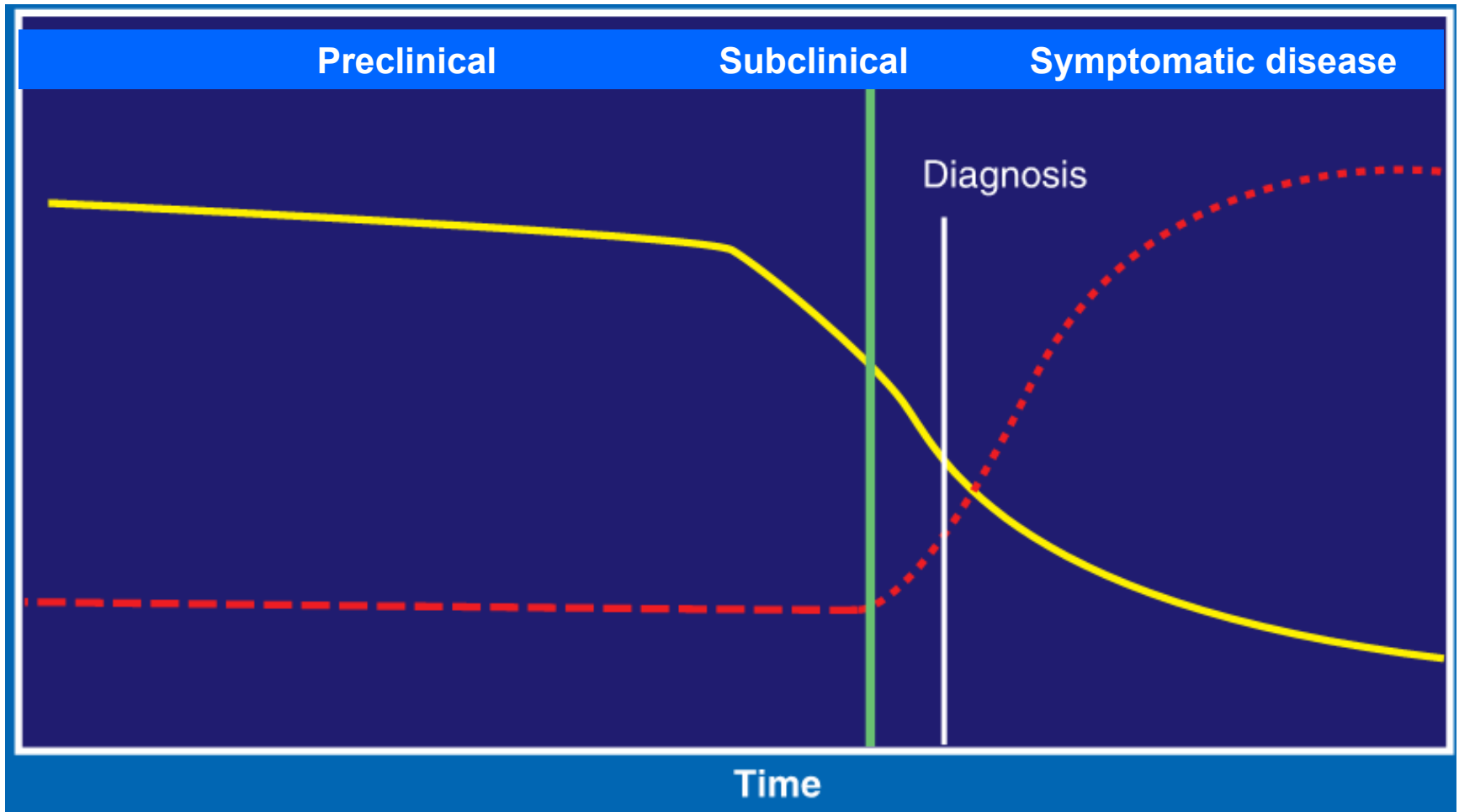


Lakatta, 2002

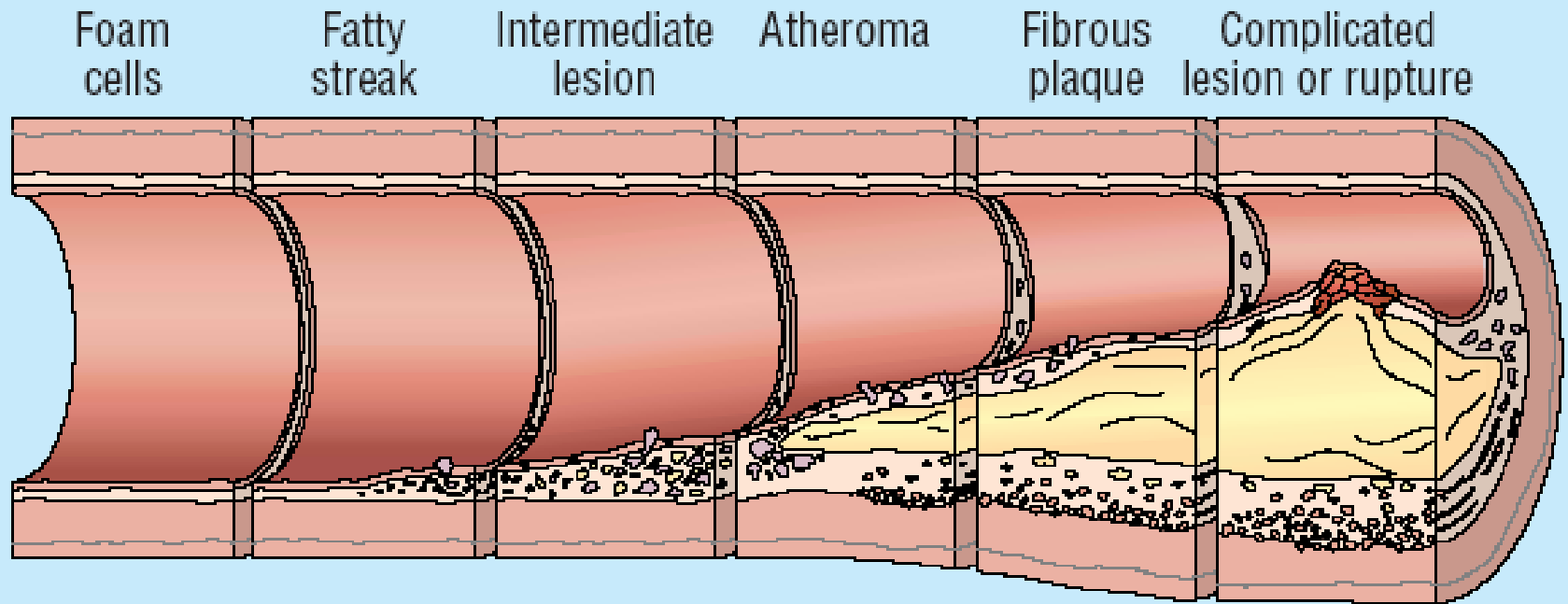
# AGING: THE MAJOR RISK FACTOR FOR CARDIOVASCULAR MORBIDITY AND MORTALITY



Lakatta, 2002



nach: DeKosky ST; Science 2003;302:830-4



From first decade	From third decade	From fourth decade
Growth mainly by lipid accumulation		Smooth muscle and collagen
		Thrombosis, haematoma

Grech ED. BMJ 2003;326:1027

# Vaskuläre CV-Biomarker I

- Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM)
- 1135 M, 71 a bei Eintritt, Follow-up 10,0 a
- Verstorben 315, CV-Tod 136
- CV-gesunde Kontrollgruppe (n = 616)
  
- **Konvent. RF:**
  - **Alter, systol. RR, Hypertonie-Beh. j/n, Ges.-Chol, HDL-Chol, Chol.-senkende Therapie j/n, Raucherstatus, BMI**

Zethelius B et al. NEJM 2008;358:2107-16

# Vaskuläre CV-Biomarker II

- Troponin I
- N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP)
- Cystatin C
- CRP

- **Vorhersage Sterblichkeit:**

➤ **ULSAM** HR 0,766 vs. 0,664 (p < 0,001)

➤ **Kontrolle** HR 0,748 vs. 0,688 (p = 0,03)

Zethelius B et al. NEJM 2008;358:2107-16

# Vaskuläre CV-Biomarker III

- Kohortenstudie Malmö (Schweden)
- n = 5.067, 58 a, 60 % F
- CV-gesund
- Einschluß 1991-94, Follow-up 12,8 a
- Konventionelle RF +
  - **CRP**
  - **Cystatin C**
  - **midregional proadrenomedullin (MR-proADM)**
  - **midregional proatrial natriuretic peptide (MR-proANP)**
  - **N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (N-BNP)**

# Vaskuläre CV-Biomarker IV

- **Konventionelle RF**

- **Cardiovaskuläre Ereignisse** HR 0,758

- **Koronare Ereignisse** HR 0,760

- **Additiver prädiktiver Wert**

- **Cardiovaskuläre Ereignisse** HR 0,007 (p = 0,04)

- **Koronare Ereignisse** HR 0,009 (p = 0,08)

Melander O et al. JAMA 2009;302:49-57

# Chronic inflammation

- In basic and clinical research there is a lot of evidence that chronic inflammation plays a major (or key) role in cardiovascular disease
- and in chronic degeneration processes

# Beispiel 1

Ca. 40.000 Personen aus 3(4) Kohorten\* *C. City Heart St., C. General Population St., C. Ischemic Heart Disease St., C. Carotid Stroke St.*

Mit cv-Erkrankungen bzw. sich entwickelnden Erkrankungen i.d. Kohorten

hs-CRP, genotyping für 4 CRP- und 2 Apolipoprotein E-Varianten

These: Polymorphismus → erhöhtes CRP →  
**+ 32 % KHK und + 25 % Stroke**

Zacho J et al. Genetically elevated c-reactive protein and ischemic vascular disease. N Engl J Med 2008;359:1897-908

## Beispiel 2

17.802 gesunde M + F, mittl. Alter 66 a, mittl.  
Follow-up 1,9 a

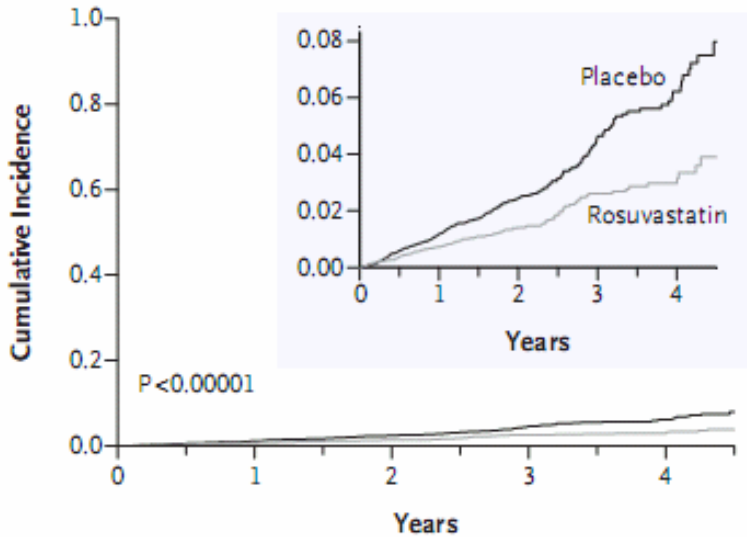
LDL-Chol < 130 mg% und CRP > 2,0 mg

Rosuvastatin 20 mg oder Placebo tgl.

Ros.-Gruppe: LDL ↓, HDL =, CRP ↓, Trigl. (↓)  
Cardio-vaskuläre Endpunkte signifikant besser  
i.d. Ros.-Gruppe verglichen mit Placebo

Ridker PM et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated c-reactive protein. N Engl J Med 2008;359:2195-207

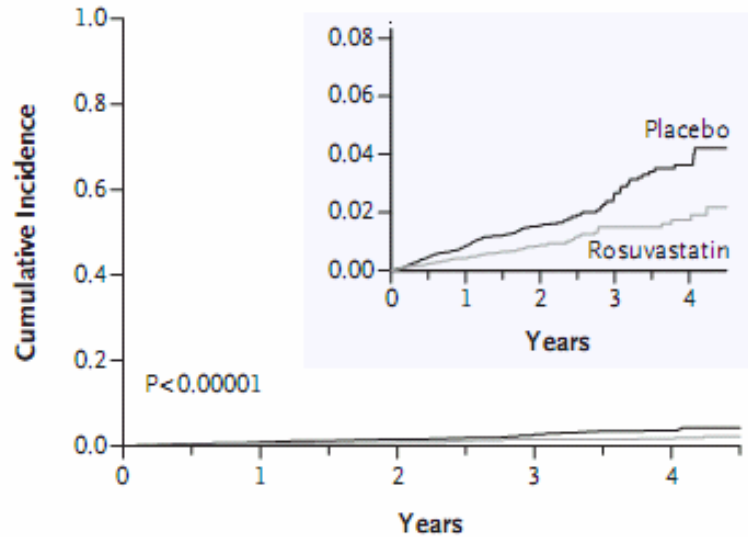
**A Primary End Point**



**No. at Risk**

Rosuvastatin	8901	8631	8412	6540	3893	1958	1353	983	538	157
Placebo	8901	8621	8353	6508	3872	1963	1333	955	531	174

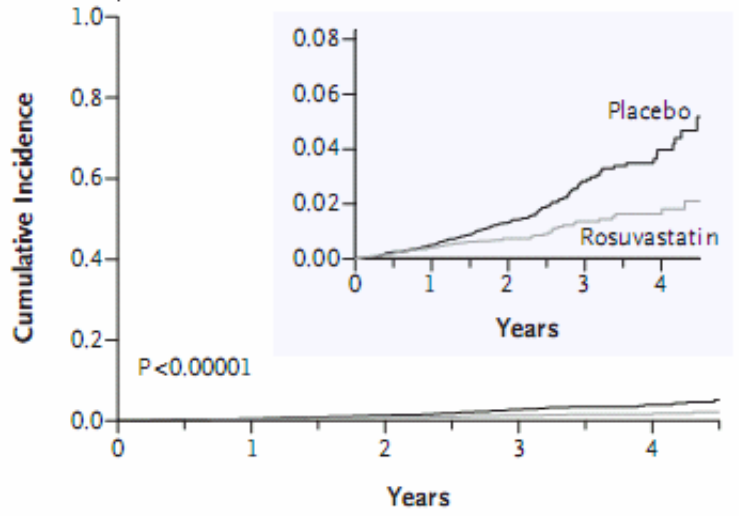
**B Myocardial Infarction, Stroke, or Death from Cardiovascular Causes**



**No. at Risk**

Rosuvastatin	8901	8643	8437	6571	3921	1979	1370	998	545	159
Placebo	8901	8633	8381	6542	3918	1992	1365	979	547	181

**C Revascularization or Hospitalization for Unstable Angina**



**No. at Risk**

Rosuvastatin	8901	8640	8426	6550	3905	1966	1359	989	541	158
Placebo	8901	8641	8390	6542	3895	1977	1346	963	535	176

# Cronic inflammation ?

Tsimane population in south america (amazonas)

CRP ↑

Obesity ↓

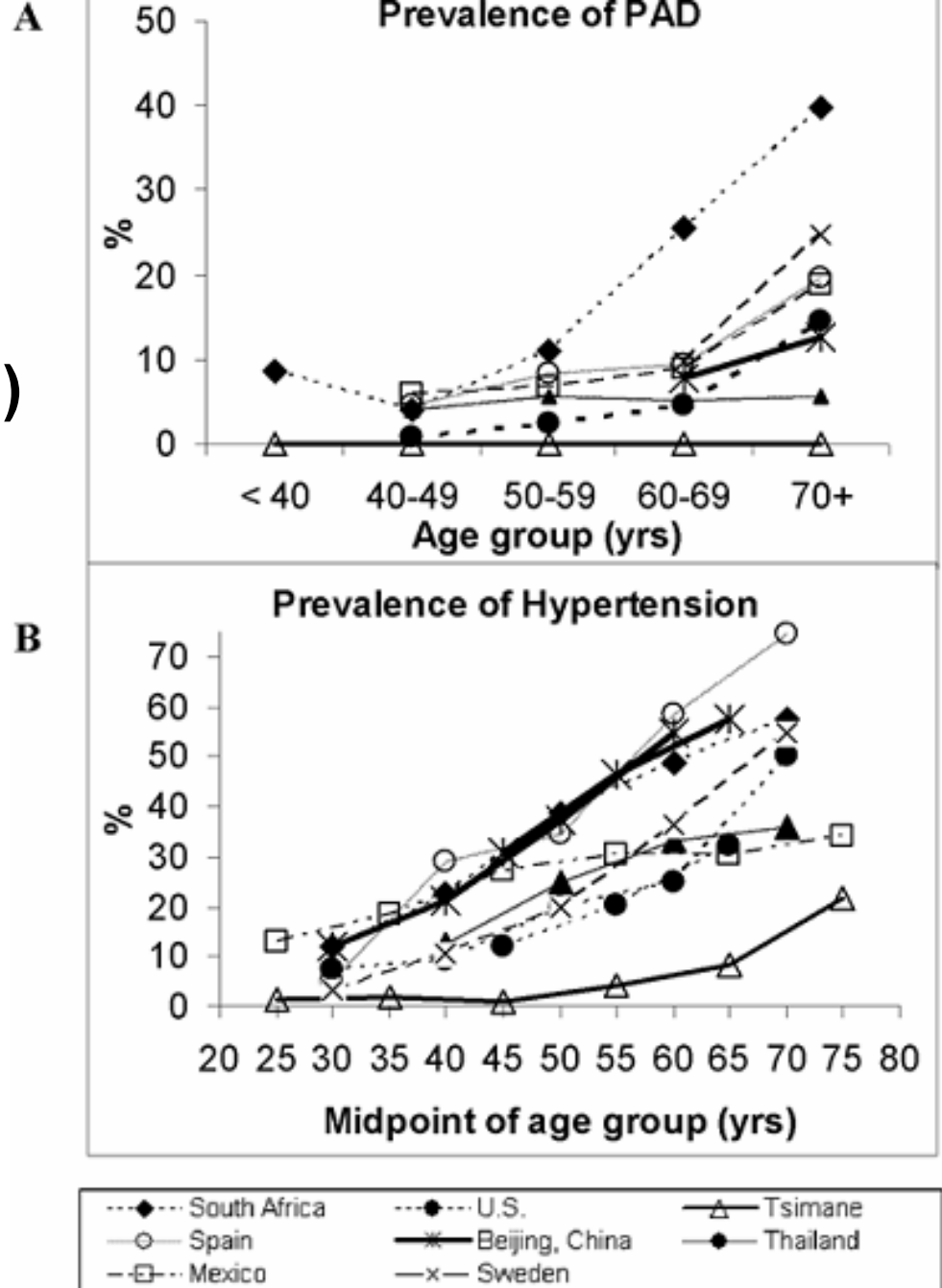
HDL cholestrol ↓

Total cholestrol ↓

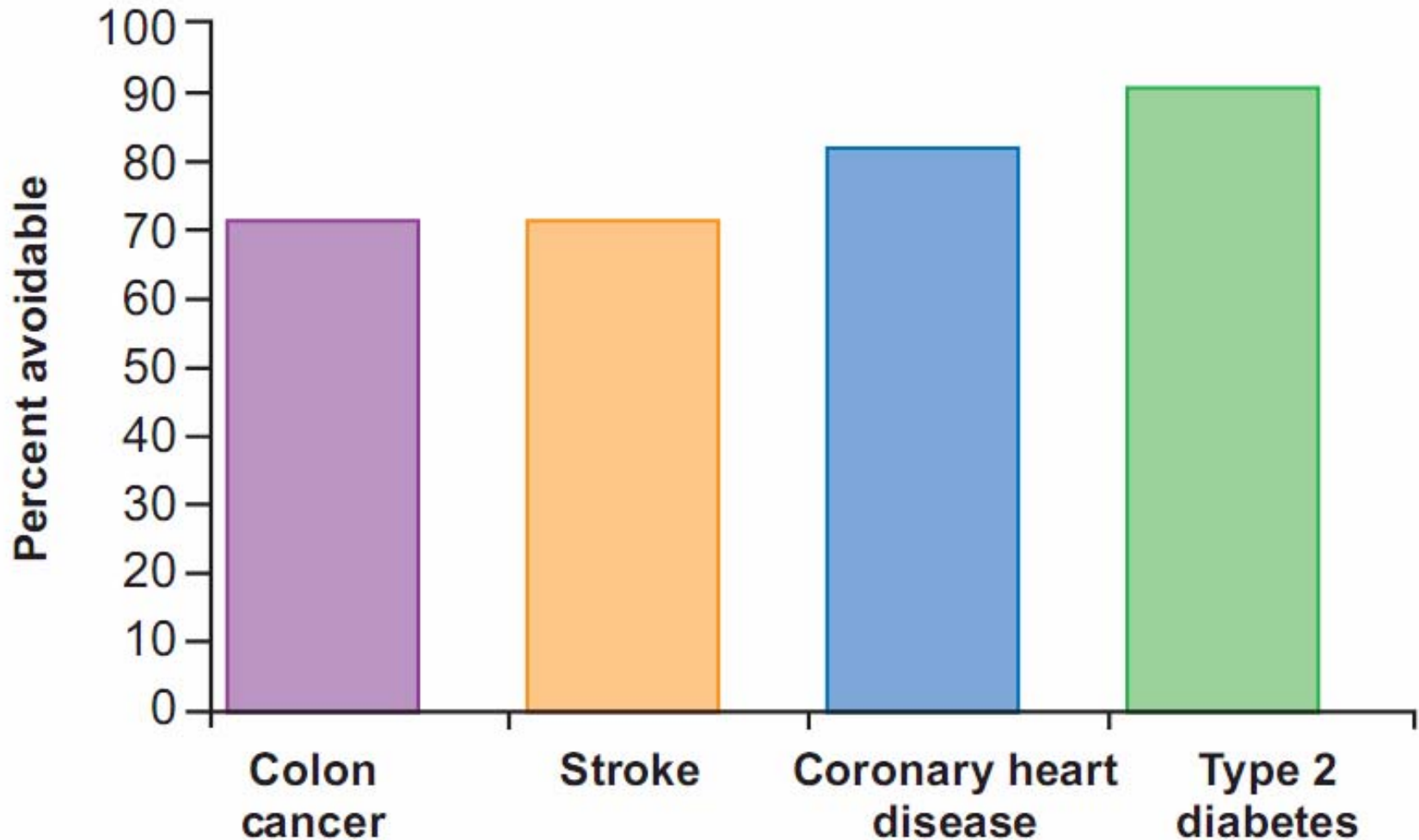
Active lifestyle ↑

Lean diet ↑

Gurven M et al. PLoS ONE 2009;4(8):e6590



# Potentiell „preventable disease“



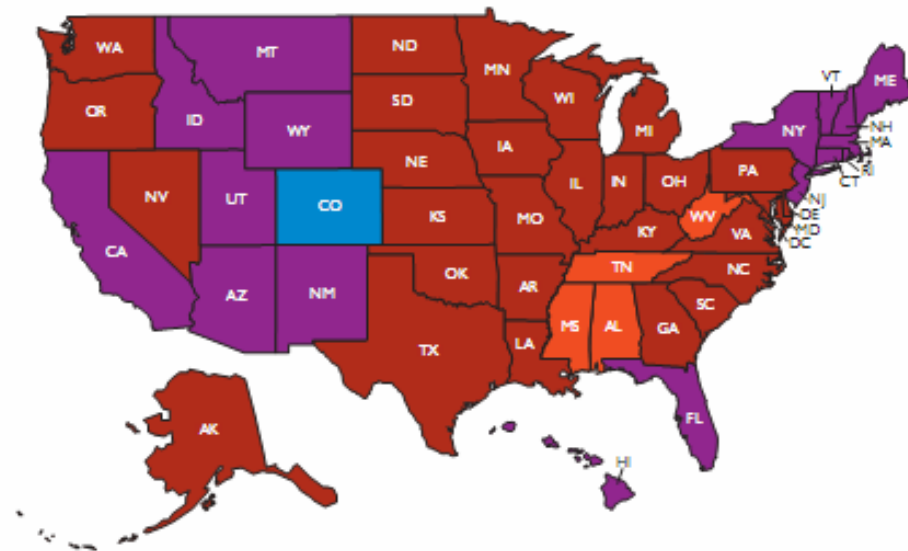
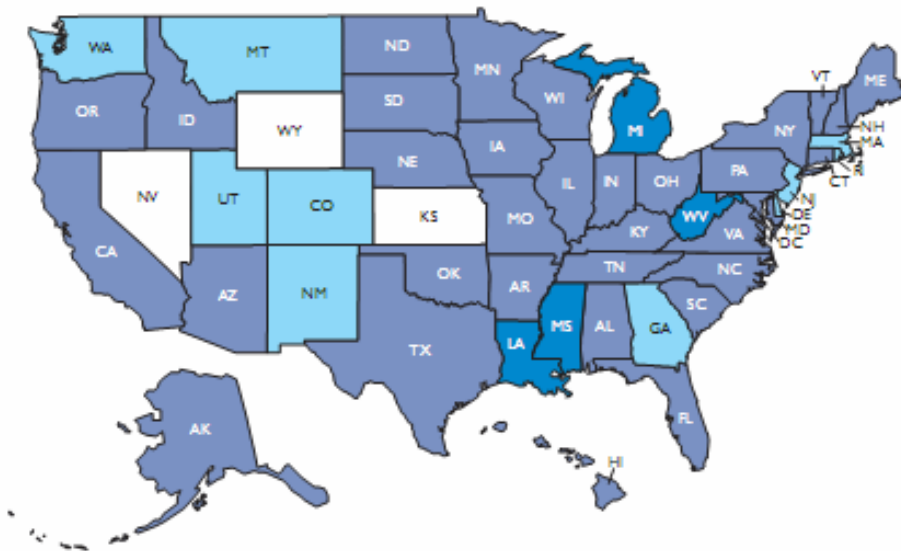
Willett WC. Science 2002;296:695-8

# Obesity

**OBEESITY TRENDS\* AMONG U.S. ADULTS**  
**BRFSS, 1991 and 2006-2008 Combined Data**  
(\*BMI >30, or about 30 lbs overweight for 5' 4" person)

1991

2006-2008 Combined Data

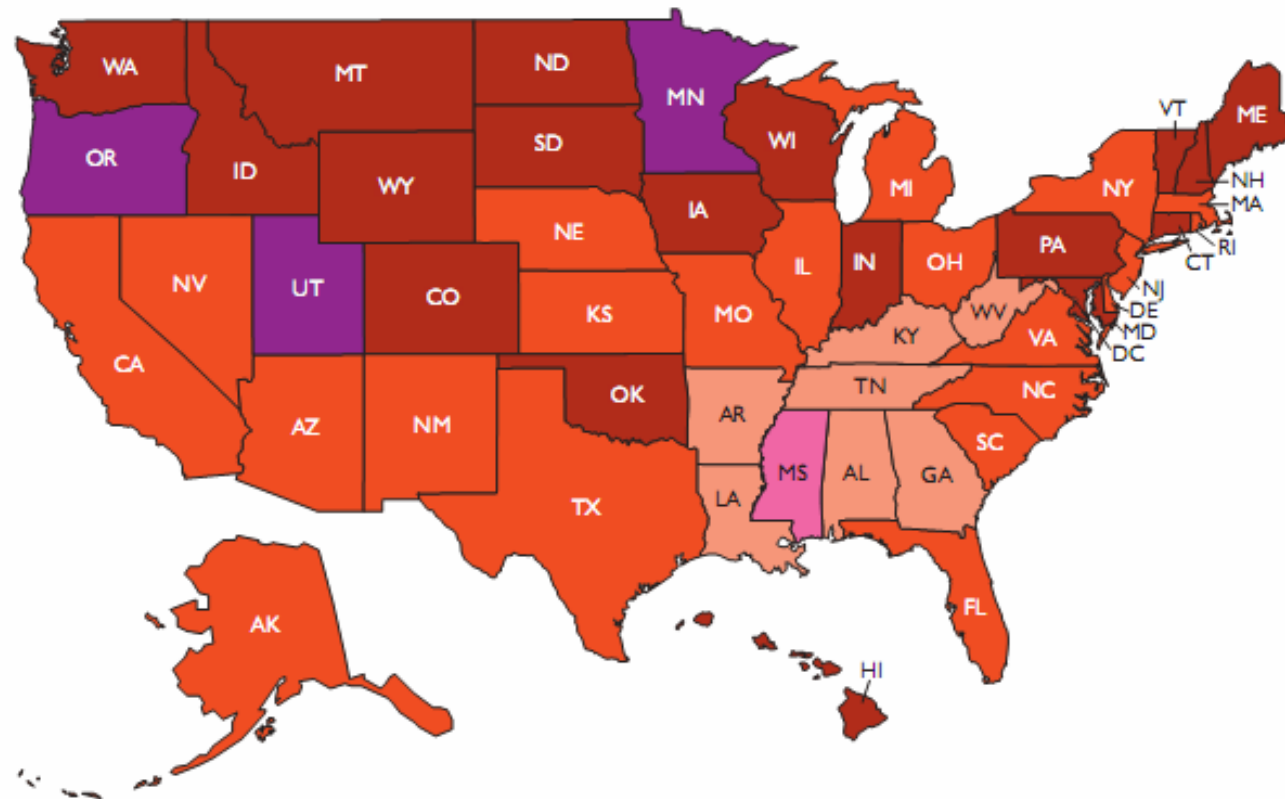


□ No Data   □ <10%   □ ≥10% and <15%   □ ≥15% and <20%   □ ≥20% and <25%   □ ≥25% and <30%   □ ≥30%

Robert Wood Johnson Foundation 2009

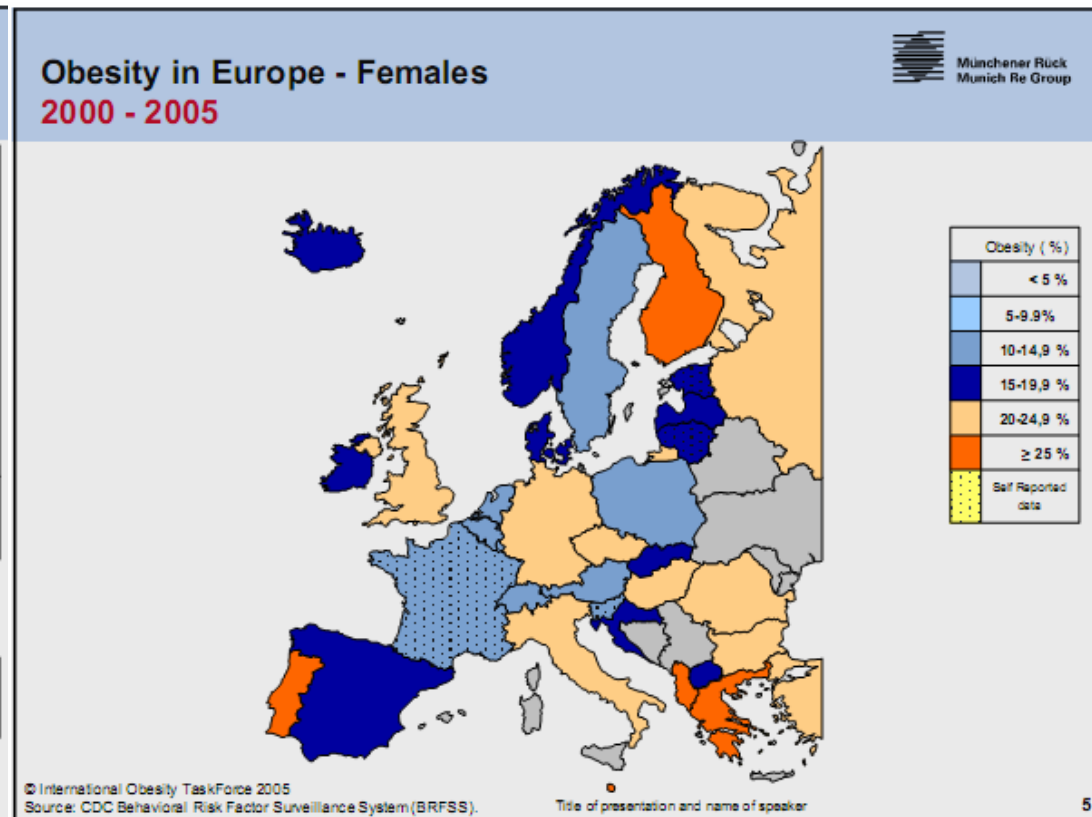
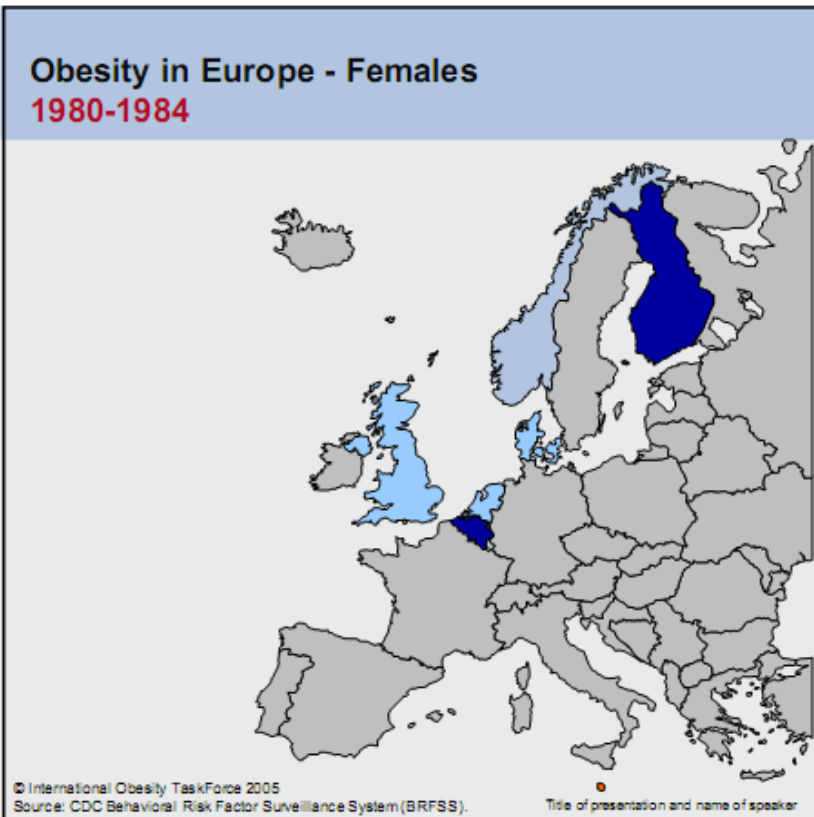
# Obesity in children, US 2007

PROPORTION OF CHILDREN AGES 10-17 CLASSIFIED AS OVERWEIGHT OR OBESE, BY STATE



Robert Wood Johnson Foundation 2009

# Obesity Europe - Females

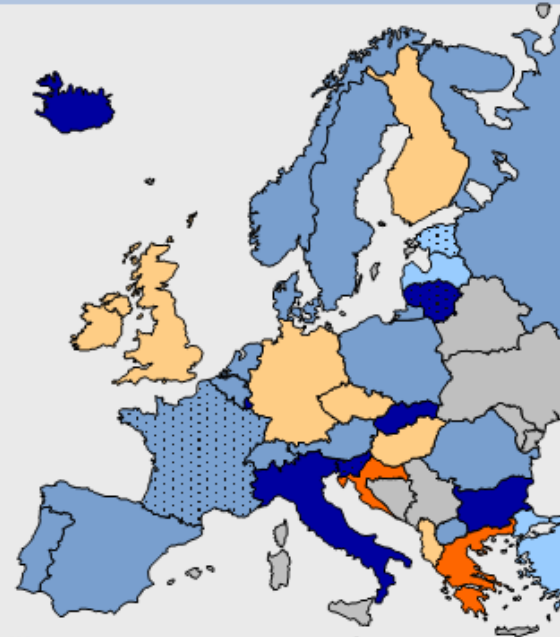


# Obesity Europe - Male

Obesity in Europe - Males  
1980-1984



Obesity in Europe - Males  
2000 2005

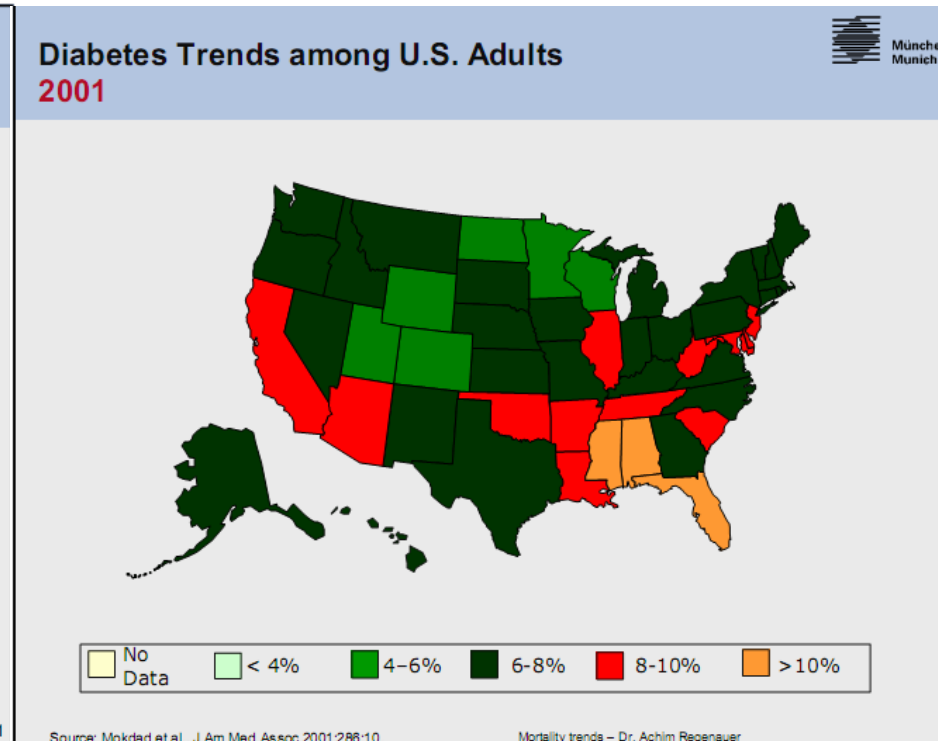
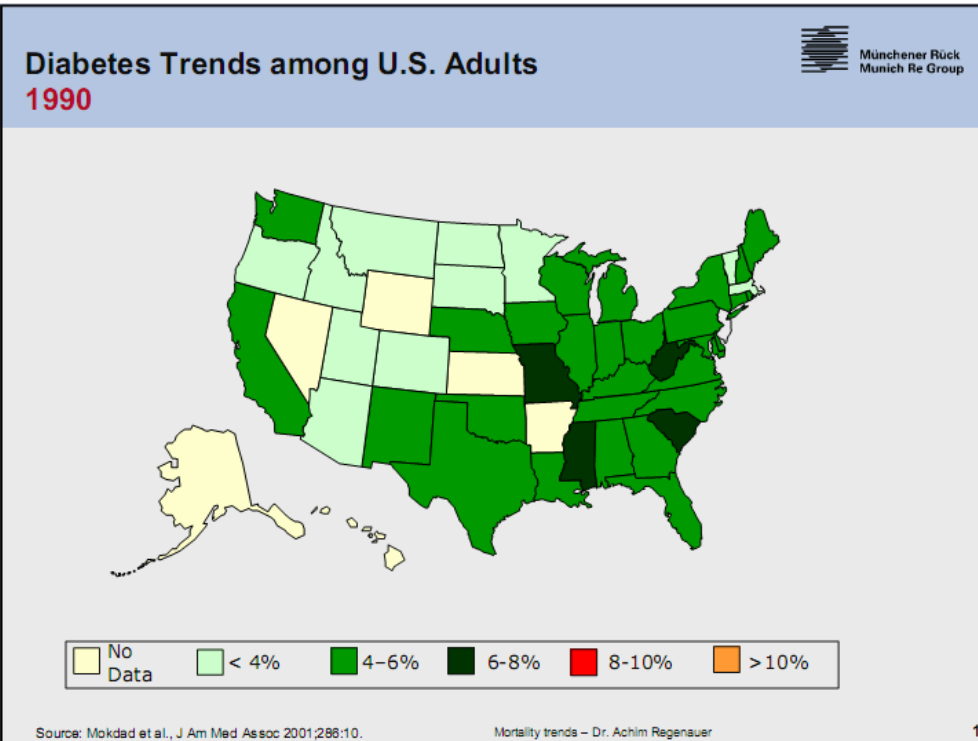


Obesity ( % )	
	< 5 %
	5-9.9 %
	10-14.9 %
	15-19.9 %
	20-24.9 %
	≥ 25 %
	Self Reported data

© International Obesity TaskForce 2005  
Source: CDC Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS).  
Title of presentation and name of speaker

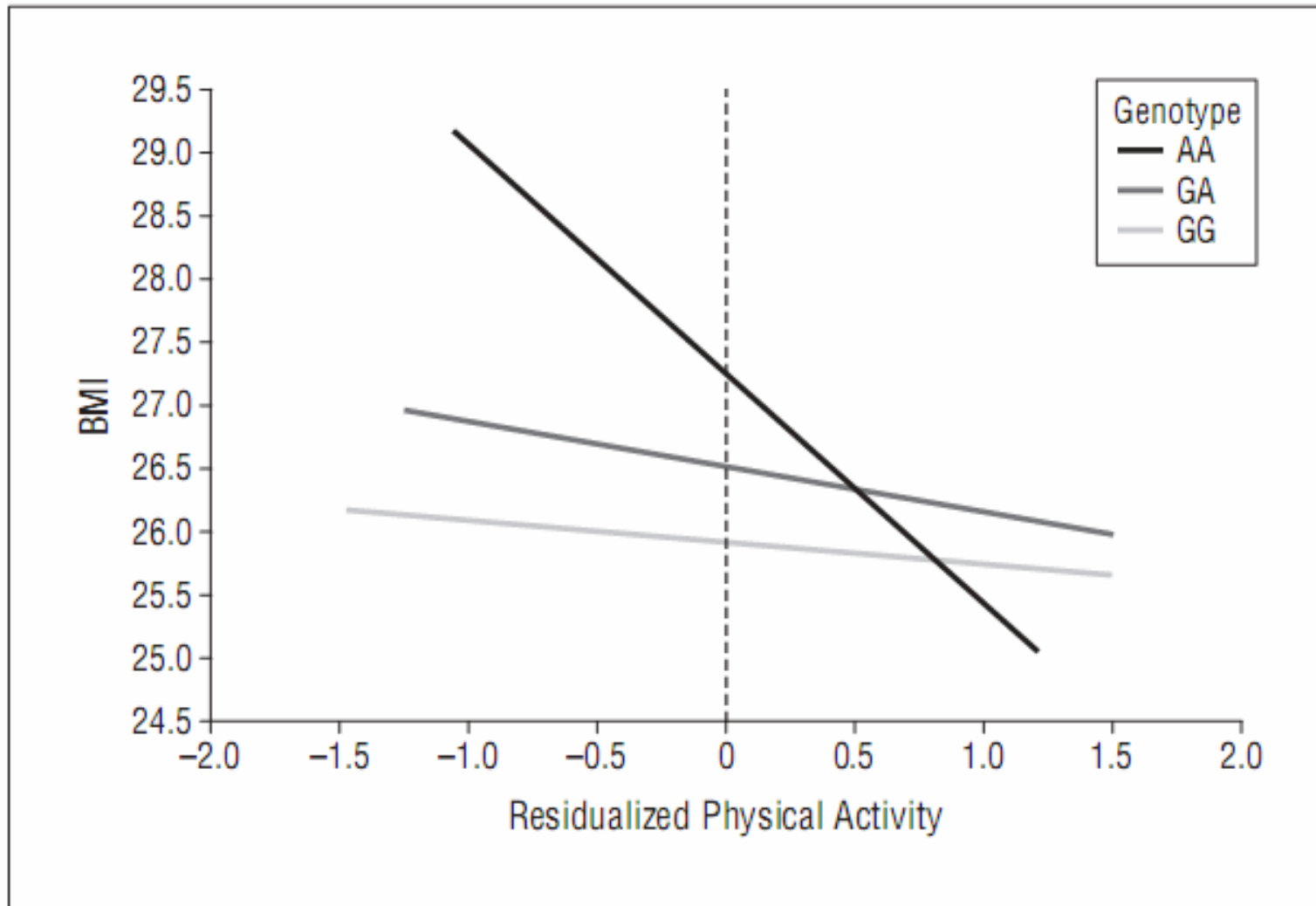
© International Obesity TaskForce 2005  
Source: CDC Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS).  
Title of presentation and name of speaker

# Diabetes



# FTO Gen-Varianten und Adipositas

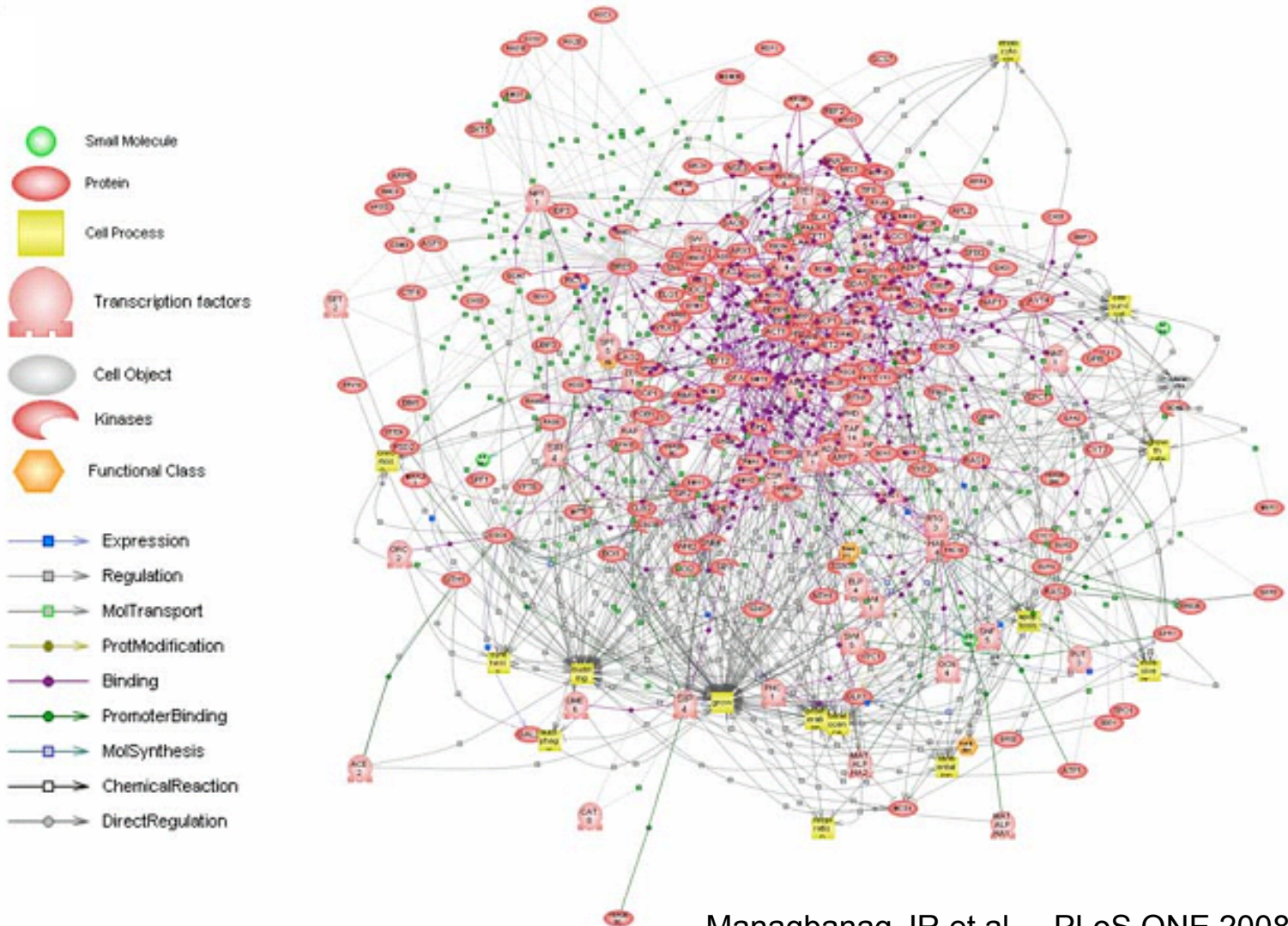
*FTO – common fat mass and obesity associated*



Rampersound E et al. Arch Intern Med 2008;168:1791-7

# Longevity genes network in yeasts

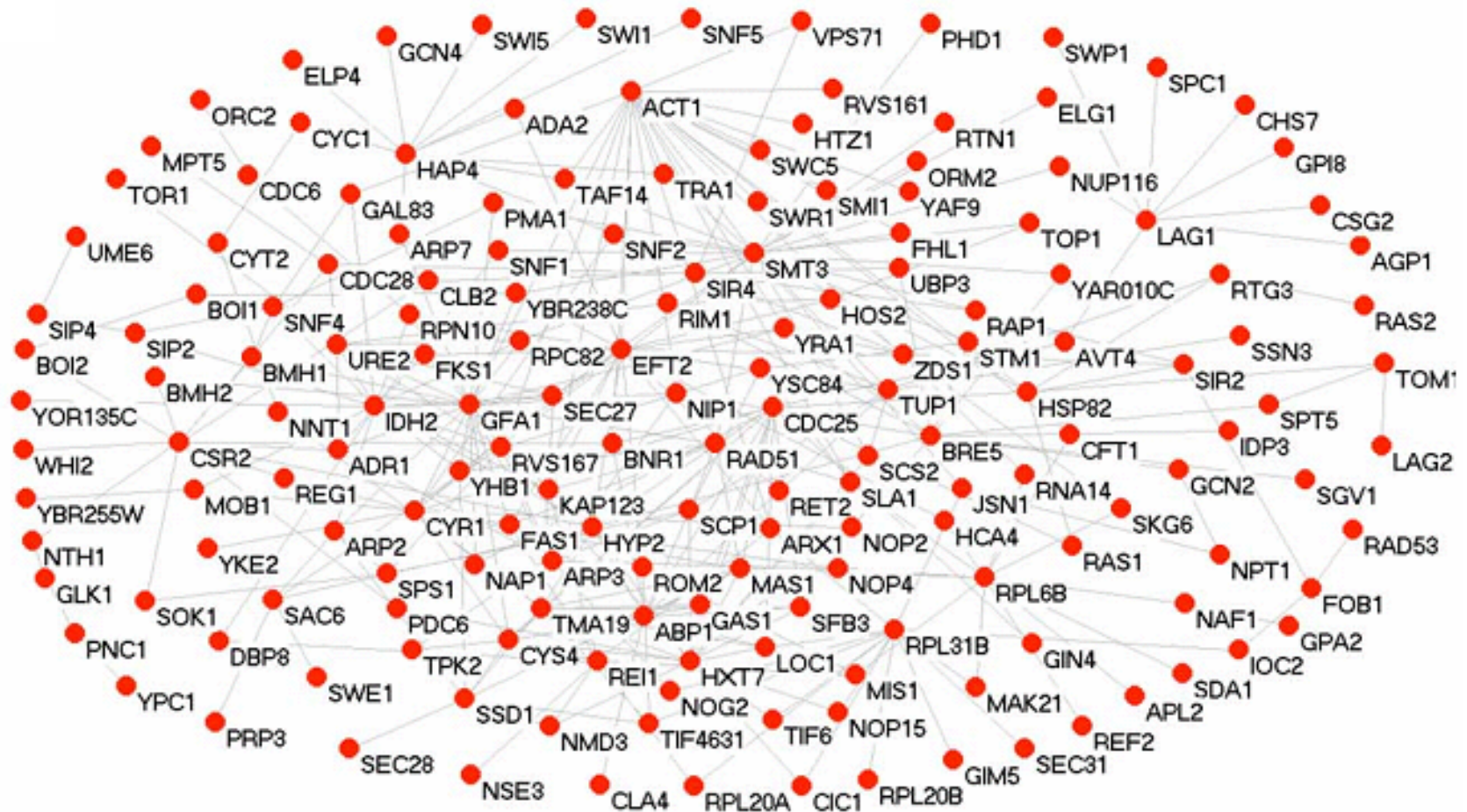
**A**



Managbanag JR et al. – PLoS ONE 2008;3:e3802

# Longevity network in yeasts

## Protein – protein interactions



Managbanag JR et al. – PLoS ONE 2008;3:e3802

# Macht Training Sinn ?

- Jerusalem Longitudinal Cohort Study 1990-2008
- 1.861 Personen, 17.109 Beobachtungsjahre
- Untersucht mit 70, 78, 85 a
- „physical active vs. sedentary participants“

8-a-Mortalität 70 a: 15,2 vs. 27,2 % ( $p < 0,001$ ) – HR 0,61

8-a-Mortalität 78 a: 26,1 vs. 40,8 % ( $p < 0,001$ ) – HR 0,69

3-a-Mortalität 85 a: 6,8 vs. 24,4 % ( $p < 0,001$ ) – HR 0,42

Initiating PA 70-78 a: Mortalität  $p = 0,04$

Initiating PA 78-85 a: Mortalität  $p < 0,001$

Independent ADL [PA]: OR 1,92 (95%CI 1,11-3,33)

Stessmann J et al. – Arch Intern Med 2009;169:1476-83

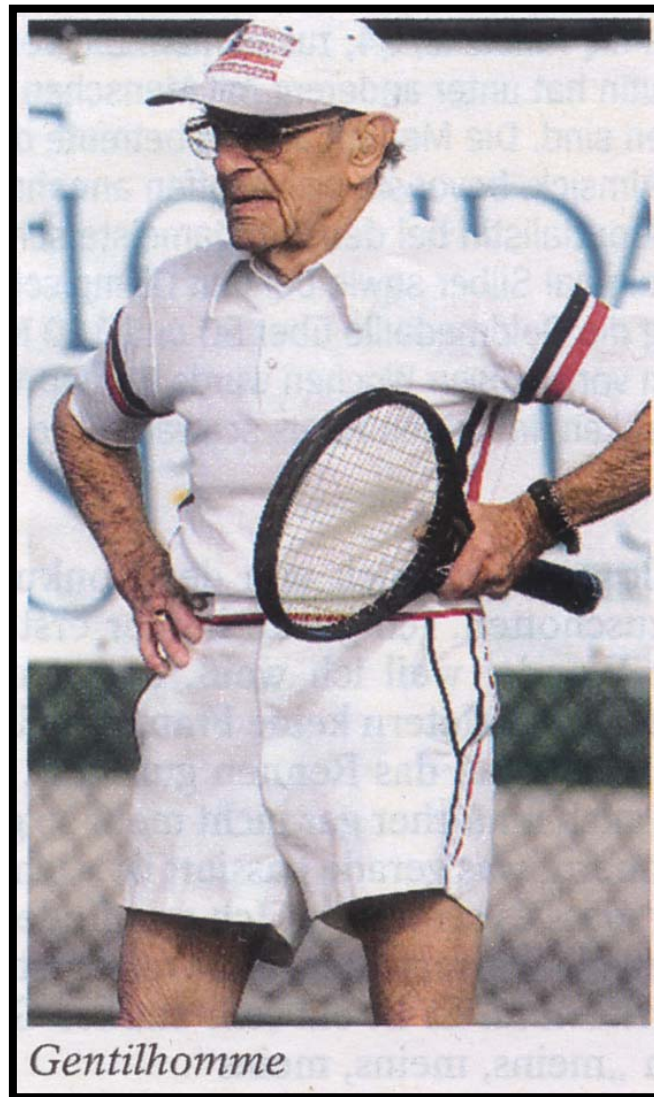
# Zusammenfassung I

- Viele Fragen
- (noch) unzureichende Antworten
- Biomarker können hilfreich sein
- ...insbesondere in spezifischen Fragestellungen u./o. Subgruppen
- Generell sind sie nicht die richtige Antwort für die gesamte Population
- Bedeutung für Alterspopulationen z.Z. nicht sicher beurteilbar (Multimorbidität ...)
- Confounder häufig nicht analysiert (Aktivität, Ernährung, sozioökonomische Faktoren...)

# **Zusammenfassung II**

## **Empfehlungen für ein gesundes Altern**

- 1. Körperliche Aktivität**
- 2. Geistige Aktivität**
- 3. Gesunde Ernährung**
- 4. Soziale Beziehungen**
- 5. Krisenmanagement**
- 6. CV-Risikofaktoren**
- 7. Moderater Alkoholkonsum**
- 8. Positive Lebenseinstellung**



Spiegel 37/2009

[www.krankenhaus-lindenbrunn.de](http://www.krankenhaus-lindenbrunn.de)

→ Geriatrie → Fachbeiträge