

Finns onormala obesitasgener, "thrifty genes"?

Svensk frontlinjeforskning

Björntorp P. Thrifty genes and human obesity. Are we chasing ghosts?

Lancet 2001;358:1 021

Den obesitasepidemi som nu drabbat inte bara västvärlden är av sådan storleksordning att en majoritet i flera länder lider av övervikt eller fetma.

I denna artikel diskuteras möjligheten av att detta är en normal konsekvens av evolution och selektionsmekanismer, som resulterat i en utdaterad genetisk utrusning. Dessa gener tillåts nu uttrycka sin fulla kapacitet i en omgivning med ett överflöd av kalorier och med starkt minskat behov av muskulär aktivitet. Av denna anledning skulle fetma

inte nödvändigtvis behöva anses som sjukdom.

Ett starkt argument mot denna synpunkt är emellertid att fetma följs av diabetes, hjärt-kärlsjukdom och stroke. Detta drabbar dock i stor sett endast buk-feta, medan harmoniskt distribuerad, »perifer«, fetma av måttlig grad oftast är fri från sådana risker. Detta talar för att fetma i sig inte behöver vara förknippad med ökad risk. Det förefaller som om en «toxisk» faktor är adderad till den typ av fetma, som har en central lokalisering. Denna faktor är troligen modern livsstil med stress.

Om detta är en korrekt interpretation kommer det att bli extremt komplicerat, och kanske omöjligt, att försöka kartlägga fetmagener, eftersom man söker gener som kan anses vara normala. Man kan förvänta sig att här finna en stor grupp av »normala« gener som är involverade i såväl energiintag som energi-

förbrukning och i olika kombinationer. Det förefaller enklare att söka avvikande gener hos personer som lyckas behålla sin kroppsvikt. Det finns nu resultat av studier som visar att denna typ av forskning är mera framgångsrik än att söka obesitasgener. Gener, som skyddar mot fetma har i flera fall visat sig vara mindre frekventa än de som ger fetma. Det förefaller vara mera meningsfullt att rikta ansträngningar mot de gener som ökar känsligheten för den toxiska faktorn, nämnd ovan, och som vi inte är anpassade för, och som leder till utveckling av sjukdom.

Per Björntorp

per.bjorntorp@hjl.gu.se

Statiner stimulerar kärnbildning

Ischemisk hjärtsjukdom är ett gigantiskt hälsoproblem i västvärlden. Bland de riskfaktorer som uppvisar starkast koppling till kardiovaskulär morbiditet och mortalitet har hyperlipidemi tilldragit sig betydande intresse, inte minst på grund av de gynnsamma mortalitetsdata som erhållits med de läkemedel (statiner) som hämmar kolesterolsyntesen.

Emellertid har det varit svårt att förklara dessa effekter med enbart kolesterolsänkning. Andra effekter av statiner har också föreslagits, t ex antiflogistiska och antioxidativa effekter.

I två arbeten beskrivs en helt ny – och oväntad – effekt av statiner: stimulering av angiogenes. Endotelet är onekligen en intressant skådeplats för statinerna eftersom här utspelar sig mycket med relevans för aterosklerosprocessen. Tidigare har visats att statiner påverkar andra fenomen kopplade till endotelet, t ex ökning av blodflödet och NO-syntes.

Vad man nu visar är att statiner förmår öka antalet odifferentierade endoteliala stamceller med angiogenetisk potential genom att mobilisera dessa från benmärgen. Dessutom stimuleras tillväxten av dessa celler, liksom migration och utveckling av resistens mot apoptos. Medelst molekylärbiologisk teknik visar man dessutom att dessa celler ackumuleras i organ där det föreligger behov av revaskularisering, dvs i områden med pågående vävnadsischemi.

Båda grupperna visar tillika att statin-effekterna medieras genom PI3-kinas/Akt-signalvägen. Huruvida de effekter av statiner man noterat på angiogenesen är direkta, eller medierade tex av tillväxtfaktorn VEGF eller NO, återstår att se. Icke desto mindre är dessa fynd högintressanta och ett uppenbart

område för klinisk tillämpning är ju tex endogen revaskularisering av myokardiet efter en hjärtinfarkt eller vid svår angina. Huruvida effekterna på angiogenes svarar för delar av de gynnsamma effekter som ses vid statinbehandling efter infarkt är möjligt men ännu inte klarlagt.

Åke Sjöholm

Ake.sjoholm@sos.sll.se

Dimmeler S, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. J Clin Invest. 2001;108(3):391-7

Llevadot J, et al. HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells. J Clin Invest. 2001;108(3):399-405

Referat till Nya rön skall innehålla:

- Kort titel som speglar huvudbudskapet
 - Bakgrund till varför studien gjordes
 - Något om materialets sammansättning
- Huvudresultat och författarnas konklusion
 - Tillämpning på svenska förhållanden
 - Fullständig referens för artikeln
- Din adress, fax och e-postadress samt telefonnummer
- Tillstånd att publicera referatet på vår hemsida, VIKTIGT!
- Referat får innehålla högst 200 ord

Skicka referatet med e-post som ett vidhängande Word-dokument till nya.ron@lakartidningen.se

Välkommen med Ditt bidrag