

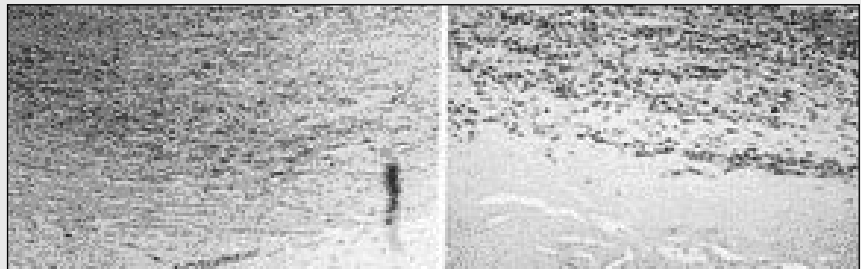
Svensk frontlinjeforskning

## Cystatin C-brist – ny riskfaktor för aterosklerosutveckling?

Shi G-P, Sukhova GK, Grubb A, Ducharme A, Rhode LH, Lee RT et al.  
*J Clin Invest* 1999; 104: 1191-7

**En av många hypoteser** om patogenesen vid ateroskleros hävdar att en ökad proteolytisk aktivitet i kärlväggen är en viktig komponent i aterosklerosprocessen. Tidigare har man kunnat visa ökad aktivitet av särskilt vissa så kallade metalloproteaser i aterosklerotiska kärlväggar. Dock har då också halten av metalloproteas-hämmaren, TIMP, i allmänhet också varit ökad i de aterosklerotiska kärlväggarna, vilket ställt hypotesen om metalloproteasernas betydelse i aterosklerosprocessen i tvivelsmål.

Vårt arbete visar att en hämmare av cysteinproteaser, cystatin C, saknas eller har en mycket låg koncentration i aterosklerotiska kärlväggar till skillnad från förhållandet i normala kärlväggar. Tidigare har man kunnat visa, att cysteinproteaserna cathepsin S och K finns i ökad halt i aterosklerotiska kärlväggar. Således tycks det finnas en kraftig obalans mellan cysteinproteaser och deras viktigaste hämmare,



**Figuren visar** hur immunhistokemisk färgning för cystatin C påvisar detta protein i rikt mått i normal artärvägg (rödfärgningen i den vänstra bilden) medan den aterosklerotiska kärlväggen i ett aortaaneurysm helt saknar cystatin C (ingen rödfärgning i den högra bilden).

cystatin C, lokalt i aterosklerotiska kärlväggar. Låg plasmahalt av cytokinet TGF- $\beta$ 1 har tidigare visat sig vara förknippad med ökad aterosklerosutveckling, och vårt arbete visar nu att TGF- $\beta$ 1 kan stimulera glatta muskelceller från human kärlvägg att in vitro producera ökad mängd cystatin C och således därigenom möjligen förebygga aterosklerosutveckling. Arbetet visar också att en omvänd relation föreligger mellan en aterosklerosparameter, diametern hos ett aortaaneurysm,

och plasmahalten av cystatin C, även om detta fynd behöver konfirmeras i större patientgrupper. Arbetet visar således på en ny tänkbar patogenetisk mekanism vid ateroskleros, att det kan finnas möjligheter att kliniskt gynnsamt påverka denna samt att låg plasmahalt av cystatin C kan vara en ny riskfaktor för aterosklerosutveckling.

Anders Grubb  
 professor

Universitetssjukhuset i Lund  
 E-post: anders.grubb@klinikem.lu.se

## Tvillingstudier bekräftar samband mellan låg födelsevikt och förhöjt blodtryck

**Den så kallade** Barkerhypotesen har ändrat vår syn på hur omgivningsfaktorer kan påverka sjukdomars uppkomst. Begreppet fetal programmering innebär att en suboptimal fetal tillväxt manifesterad som asymmetrisk tillväxthämning (reducerat fettskikt och ändrade storleksförhållanden mellan de visceral organen) ökar risken för kardiovaskulär sjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom och insulinresistens i vuxen ålder.

Många studier har kunnat belägga sambandet mellan låg födelsevikt och förhöjt blodtryck. Vilka maternella faktorer som orsakar den fetala tillväxtretardationen är oklart. David Barker har understrukit betydelsen av en adekvat näringstillförsel men helt säkra belägg för att mammans näringstillförsel påverkar fostrets tillväxt i avgörande grad saknas ännu.

Ett sätt att analysera dietens och genetiska faktors betydelse är att studera diskordanta tvillingar, och två stora tvillingstudier har nyligen publicerats i

BMJ. I en australisk studie ledd av Terence Dwyer studerades sambandet systoliskt blodtryck vid 8 års ålder och födelsevikten hos 888 barn varav 104 var tvillingar. I en brittisk studie studerades blodtrycket hos 492 tvillingpar, samtliga kvinnor, vid studietillfället med en genomsnittsålder på 54 år.

I den australiska studien jämfördes specifikt mono- respektive dizygota tvillingar med olika födelsevikt. Hypotesen var att om blodtrycksvariationerna huvudsakligen beror på en genetisk predisposition så skulle skillnader i födelsevikten ha mindre inflytande hos de monozygota jämfört med de dizygota tvillingarna.

Resultaten visade att sambandet mellan födelsevikt och systoliskt blodtryck är mycket starkare hos tvillingar än hos icke-tvillingar men inga skillnader förelåg mellan monozygota och dizygota tvillingar. Hos alla tvillingar minskade blodtrycket 7 mm kvicksilver för varje kilos ökning av födelsevikten.

Skillnaden mellan enkelbörder och tvillingar bedömdes vara beroende på att man hos tvillingarna kunde eliminera en del av den biologiska relationen hos enkelbördsaterialet.

I den engelska studien sågs samma inversa relation mellan systoliskt och diastoliskt blodtryck och födelsevikt efter det att man korregerat för potentiella confounders, såsom rökvanor, alkoholkonsumtion och antihypertensiv mediciner. I den engelska studien minskade blodtrycket med 8,7 mm kvicksilver för varje 500 grams ändring av födelsevikten.

Båda studierna tillsammans styrker således hypotesen att låg födelsevikt är en viktig predisponerande faktor för förhöjt blodtryck, och tyder även på att placentära faktorer mer än moderns näringstillförsel kan vara avgörande.

Josef Milerad

E-post: josef.milerad@lakartidningen.se

BMJ 1999; 7221: 1325-139