

Ny teori:

Leptin reglerar benmassan genom en central mekanism

Osteoporos, en av västvärldens vanligaste sjukdomar är förenad med minskad benmassa och en ökad risk för frakturer. Benmassan regleras genom två olika mekanismer; nedbrytning av ben genom osteoklaster och en efterföljande osteoblastmedierad bennybildning. Enligt rådande uppfattning sker ombildning av benmassan primärt genom olika auto- och parakrina mekanismer. Det finns dock skäl att tro att benmassan även regleras genom centrala mekanismer. Det är t ex väl känt att gonadsvikt ökar risken för osteoporos medan fetma verkar skyddande.

Leptin är ett nypupptäckt polypeptidhormon (16 kD) som bildas i fettceller och som genom att stimulera receptorer i hypotalamus direkt eller indirekt påverkar kroppsvikt och gonadfunktion. Möss som inte producerar funktionellt leptin (ob/ob) eller saknar fungerande leptinreceptorer (db/db) saknar leptin i centrala nervsystemet och har en likartad fenotyp karakteriserad av bl a fetma, diabetes och hypogonadism. Då dessa möss dessutom karakteriseras av hyperkortisolism borde de ha en låg benmassa. Något överraskande har dock både ob/ob- och db/db-möss visat sig ha en ökad benmassa.

Detta faktum har stimulerat Ducey och medarbetare till att studera samband mellan leptin och benmassa hos dessa feta möss. I ett första försök visade man att det är avsaknaden av en central leptinsignal (och inte ökad mängd fett) som ger upphov till den ökade benmassan. Man kunde också visa att det inte föreligger någon funktionell defekt i osteoklastaktiviteten medan däremot osteoblastmedierad bennybildning hämmas av leptin. Detta sker sannolikt genom en central mekanism eftersom man inte fann några leptinreceptorer på osteoblasterna.

Vidare fann man att en kontinuerlig fyra-veckors infusion av leptin intracerebroventrikulärt i den tredje ventrikeln signifikant minskade benmassan. Slutligen kunde man visa att leptin inte påverkar benmassan via neuropeptid Y vilket talar för att leptin använder sig av olika mediatorer för att kontrollera fettrespektive benmassa.

Sammanfattningsvis visar denna eleganta studie att leptin via en central mekanism hämmar bennybildning hos möss. Kan man visa att leptin har samma effekt på benmassan hos människa ökar dessa fynd påtagligt vår förståelse

för de patofysiologiska mekanismer som styr människans benomsättning.

Hur kan då dessa resultat vara förenliga med det välkända faktum att feta individer med höga leptinnivåer så sällan lider av osteoporos? Författarna förklarar detta fenomen med att en central resistens för transport av leptin råder över blod-hjärn-barriären, ett fenomen som tidigare har beskrivits hos obesa individer. Patienter med avancerad njursvikt är en annan patientgrupp med förhöjda nivåer av cirkulerande leptin, vilket inte beror på ökad fettmassa utan en defekt renal utsöndring av leptin. Är transporten av leptin över blod-hjärn-barriären normal hos uremiker skulle förhöjda nivåer av leptin således kunna vara en av många bidragande faktorer till osteoporos i denna patientgrupp.

Vem vet, i framtiden kommer man kanske att kunna använda sig av farmaka som hämmar leptinaktiviteten för att behandla och/eller förebygga osteoporos hos människa.

Peter Stenvinkel

peter.stenvinkel@klinvet.ki.se

Cell 2000; 100: 197-207

Lita inte på obekräftade resultat!

För länge sedan fattade Sabin – han med poliovaccinet – misstankar rörande en medarbetares resultat, gjorde om experimenten och tog offentligen tillbaka deras artikel.

Så gör kvalificerade forskare med integritet. Att det inte alltid går så visar ett par tusen artiklar i fackpressen om vetenskapligt bedrägeri. Det definieras skiftande: FFP (fabricering, falsifikat, plagiering), förtigande av »fel» resultat, felaktiga författarskap och dubbelpublicering kan räknas hit. Olika länder förebygger, utreder och bestraffar på skilda sätt.

Särskilt stötande är bedrägerier som leder till påfrestande och överksamma behandlingar vid livshotande sjukdomar. Onkologiprofessorn Bezwoda i Johannesburg påstod nyligen att högdos cytotatikabehandling med stamcellstillsförsel för första gången förbättrat överlevnaden vid bröstcancer med spridning eller hög recidivrisk, jämfört med vanlig cytotatikabehandling.

Inför en bekräftande studie besökte USAs National Cancer Institute Bez-

woda. Trots att han försvarade gruppens arbete fann man så många fel att man kontaktade Bezwodas universitet, som avskedade honom. Han medgav »misconduct ... out of a foolish desire to make the presentation more acceptable».

Granskningen har skildrats i Lancet av Weiss och medarbetare. Det har påpekats, att felaktigheter kunde misstänkas på grund av en enda mans författarskap i en stor studie, motstridande patientantal och avsaknad av prövning i etisk nämnd.

Patienterna är nu tillbaka på ruta ett; trots förenkligen att stamcellerna tas ur perifert blod rekommenderas inte behandlingen utanför kontrollerade studier.

Vetenskapssamhället har kanske tillfälligt höjt sin sunda misstänksamhet: »what's true is not new, and what's new is not true» – lita inte på obekräftade resultat.

Peter Gunvén

Lancet 2000; 355: 999-1003

Meddela Läkartidningen
när Du har fått ett
manuskript publicerat
i en internationell tidskrift
med hög impact-faktor

för info se
www.kib.ki.se/info/pub/journal_se.html

Vi publicerar Din egen
sammanfattning av arbetet
under vinjetten
Nya rön

Referatet bör vara på ca 200 ord och skrivet på ett sätt som gör det lätt av förstå oberoende av specialitet. Välkommen med Ditt bidrag

Josef Milerad