

Genetiska doseffekter av MS-associerade HLA-alleler

■ I januarinumret 2003 av *American Journal of Human Genetics* beskrev Barcellos och medarbetare en doseffekt av HLA klass II-haplotypen DR15 (DR2), den hittills enda konfirmerade ärftliga faktorn som bidrar till en ökad risk för att utveckla multipel skleros (MS). Författarna rapporterade en tilltagande risk för bärare av dubbel uppsättning av riskhaplotypen jämfört med individer som enbart hade en kopia.

Vi konfirmerar deras fynd i årets juni-nummer av samma tidskrift i ett material insamlat i Stockholmsregionen bestående av 937 patienter och 739 kontroller. Dessutom visar vi i vår studie att en annan haplotyp vid samma lokus, DR17, tillika uppvisar en doseffekt, dock av recessivt slag: två uppsättningar av DR17 ger en ökad risk, medan en kopia inte ökar risken för MS.

Att DR15 och DR17 är riskhaplotyper för MS är känt sedan tidigare, däremot inte att de utövar sin effekt på olika sätt. Detta stärker hypotesen att två olika faktorer inom HLA-området predisponerar för MS.

I denna kromosomala region råder stark kopplingsjämvikt (»linkage disequilibrium«, LD), dvs många alleler som sträcker sig över åtskilliga gener ärvs tillsammans i en lång haplotyp. På grund av kopplingsjämvikten är det svårt att identifiera den exakta kausala ärftliga genvarianten. Trots att våra data beskriver genotyper vid ett och samma lokus, skulle de alltså ändå kunna tyda på att det finns två olika riskfaktorer i detta område som disponerar för MS var och en för sig. Med andra ord verkar det som om två gener som råkar ligga nära varandra påverkar MS-patogenesen via olika verkningsmekanismer.

Helena Modin

helena.modin@neurotec.ki.se

Modin H, et al. Modes of action of HLA-DR susceptibility specificities in multiple sclerosis. *Am J Hum Genet* 2004;74(6):1321-2.

Bedömning av arbetsförmåga grundades mer på emotionella faktorer än kliniska fynd

■ Det är läkare som sjukskriver och författar intyg till försäkringskassan. Det är dock fåga studerat på vad de baserar sin bedömning av patienters arbetsförmåga.

Ett sätt att studera medicinsk praktik är att insamla data genom deltagande observation. Detta användes av en manlig och en kvinnlig distriktsläkare vilka gemensamt undersökte alla nya patienter 16–45 år med pågående sjukskrivning. 49 män och 102 kvinnor inkluderades. Alla, utom två, var invandrare och en fjärdedel behövde tolk. Sjukskrivningstiden varade i median i 27 veckor. En fjärdedel var deprimerade, och hälften var psykosocialt belastade, särskilt en del män. Alla hade värk, oftast muskelutlöst, 67 procent hade ett uttalat smärtbeteende, och 75 procent ansåg sig vara helt oförmögna till arbete.

En tredjedel bedömdes som helt arbetsförmögna (75–100 procents ned-sättning). Läkarna var oeniga i 7 procent av fallen. Deprimerade män löpte störst risk att bedömas som arbetsförmögna (oddskvot 12,8) men risken var stor också för männen med smärtbeteende (oddskvot 5,6) och för kvinnor som sagt att de inte alls kunde arbeta (oddskvot 7,0).

Båda läkarna hade berörts mycket av männens depressiva och lidande beteende samt av kvinnornas livssituation. Denna medkänsla, snarare än sjukdomsfynd, hade tydligen starkt bidragit till deras bedömning.

Någon form av bedömning av arbetsförmåga föregår omedvetet beslutet om fortsatt sjukskrivning. Det faktiska utfärdandet av sjukintyg studerades inte här. Studieresultatet är inte generaliserbart, delvis på grund av den stora socio-kulturella skillnaden mellan patienterna och läkarna. Studien bör dock ge en uppfattning om vilka faktorer som gör det svårt att bryta långa sjukskrivningar, liksom vikten av att belysa grundstenarna i komplexa beslutsprocesser.

Monica Löfvander

monica.lofvander@klinvet.ki.se

Löfvander M, Engström A. An observer-participant study in primary care of assessments of inability to work in immigrant patients with ongoing sick leave. *Scand J Prim Health Care* 2003;21(4):199-204.

Länken mellan homocystein och hjärtsvikt

■ En förhöjd plasmanivå av homocystein (p-Hcy) har i ett stort antal studier visat sig vara en oberoende, måttlig riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom. I Framingham Heart Study gjordes nyligen en serie studier med syfte att ytterligare kartlägga risken förknippad med hyperhomocysteinemi. Ett p-Hcy över medianvärdet visade sig fördubbla risken för hjärtsvikt hos 2 500 studiedeltagare som inte tidigare hade haft hjärtinfarkt eller hjärtsvikt, justerat för kovariater. Risken för hjärtsvikt var störst och mest kontinuerligt kopplad till p-Hcy hos kvinnor som uppvisade en fyrfaldig riskökning i den högsta jämfört med i den lägsta kvartilen av p-Hcy [Vasan RS, et al. *JAMA* 2003;289(10):1251-7].

För att utforska detta samband undersökte vi om p-Hcy ökade risken för hypertoni, den viktigaste riskfaktorn för hjärtsvikt. Ett högt p-Hcy visade sig inte vara kopplat till incidens av hypertoni efter justering för kön och ålder hos 2 100 Framingham Heart Study-deltagare [Sundstrom J, et al. *Hypertension* 2003;42(6):1100-5].

I ett nyligen utkommet nummer av *European Heart Journal* visade vi däremot att p-Hcy var kopplat till ekkardiografiskt uppmätt vänsterkammarmassa och vänsterkammarsväggjocklek hos kvinnor, men inte hos män, hos 2 700 studiedeltagare som inte tidigare hade haft hjärtinfarkt eller hjärtsvikt.

Kardiovaskulära celler saknar två av de tre nedbrytningsvägar för Hcy som finns i andra celler. Detta gör att de kan vara särskilt känsliga för även måttligt förhöjda nivåer av p-Hcy. Hcy stimulerar till fibros i myokardiet och ökad styvhet i stora artärer. De myokardiella effekterna tycks i våra studier överväga.

Våra fynd kan delvis förklara varför kvinnor i större utsträckning än män får hjärtsvikt med framförallt diastolisk dysfunktion och bevarad systolisk funktion. Hcy förefaller vara en kraftigare riskfaktor hos kvinnor än hos män även för andra kardiovaskulära händelser än hjärtsviktsincidens. Kopplingen mellan Hcy och vänsterkammars hypertrofi hos kvinnor kan förklara även dessa könskillnader, eftersom vänsterkammars hypertrofi är en mycket stark riskfaktor för stroke, hjärtinfarkt och plötslig hjärtdöd, förutom för hjärtsvikt.

Johan Sundström

johan.sundstrom@pubcare.uu.se

Sundstrom J, et al. Relations of plasma homocysteine to left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J* 2004;25(6): 523-30.