

Samband mellan »fitnessgener« och fysisk prestationsförmåga

■ Känner du att du tränar och tränar men att ingenting händer? Det kan i sådana fall bero på dina gener.

Enligt en stor amerikansk studie – The Heritage Family Study – har våra gener en väsentlig inverkan på förmågan att kunna tillgodogöra sig fysisk träning. Huvudsyftet med studien, som startade i början av 1990-talet, är att granska samband och orsaker till att fysisk träning minskar risken för kardiovaskulär sjukdom och diabetes.

De flesta människor kan genom träning öva upp sin syreupptagningsförmåga, ett mått på aerobisk prestationsförmåga. Men hur pass mycket syreupptagningsförmågan förbättras skiljer sig åt från en individ till en annan. Hos en liten andel av befolkningen förbättras den överhuvudtaget inte av träning.

Eftersom det i princip aldrig observerats någon variation mellan enäggsstvilningar har man gjort antagandet att möjligheten att öva upp syreupptagningsförmågan till stor del beror på genetiska orsaker.

I The Heritage Family Study, nyligen kommenterad i en artikel i Nature [1], undersöktes 740 vuxna människor. Samtliga studiedeltagare fick under 20 veckors tid utföra ett noga reglerat träningsprogram. Under studiens gång mättes regelbundet deltagarnas blodtryck, hjärtslagsfrekvens och vissa markörer i blodet. Vidare genomfördes en insamling av blodprov för genetisk analys, allt i hopp om att hitta eventuella gener som är förenade med förmågan att träna upp fysisk prestationsförmåga.

Resultaten visar att syreupptagningsförmågan förbättrades med i genomsnitt 19 procent hos studiedeltagarna. Spridningen var dock stor. Hos 5 procent förbättrades den förmågan inte alls och hos lika många fördubblades den.

De flesta studiedeltagare hade lägre puls och blodtryck efter träningspass under den senare delen av studieperioden, vilket är ett tecken på förbättrad fysisk prestationsförmåga.

En liten grupp deltagare hade dock märkligt nog högre puls och blodtryck. Genom att studera variationen inom hela studiedeltagargruppen och inom de familjer som ingick i studien kunde forskarna dra slutsatsen att genetiska faktorer i princip är halva anledningen till att vi är sämre eller bättre på att öva upp fysisk, aerobisk prestationsförmåga.

Det har tidigare varit en gängse uppfattning att fysisk träning minskar risken för hjärtsjukdom genom att höja HDL-kolesterolnivåerna i blodet, vilket hind-

rar kolesterol från att bilda fettdepåer i blodkärlsväggarna.

Den aktuella studien visar dock att hos så många som en tredjedel av studiedeltagarna sjönk HDL-värdena. Observationen innebär att man kan fråga sig huruvida fysisk träning rentav är ofördelaktig för vissa individer.

Enligt Tuomo Rankinen, projektledare för studien, är dock svaret på den frågan nej. Även om vissa värden inte förbättrades, eller till och med i vissa fall försämrades, kunde man se att det alltid fanns åtminstone några värden hos varje studiedeltagare som förbättrades.

Överlag visar studiens data att fysisk träning minskar risken för kardiovaskulär sjukdom och typ 2-diabetes.

Påståendet stöds av en annan studie som nyligen publicerats i Science [2, 3]. I den studien har forskarlaget använt sig av två grupper av råttor, som har bra respektive dålig aerob prestationsförmåga (HCR- respektive LCR-råttor).



Gener som påverkar vår fysiska prestationsförmåga och våra muskler är på väg att identifieras.

FOTO: PRESENS BILD

Råttorna hade selekterats fram i en 11 generationer lång genetisk selektionsprocess där rättornas aeroba prestationsförmåga uppskattades via mätning av deras uthållighet i löptest.

Mätningar av olika fysiologiska värden hos råttorna visade att LCR-råttorna i högre grad led av fetma, insulinresistens och högt blodtryck, allt tecken på det metabola syndromet, som man vet ökar risken för kardiovaskulär sjukdom. Vidare gjordes mätningar av proteininnehållet i rättornas skelettmuskelmitokondrier. Försöken antydde nedsatt mitokondriefunktion hos LCR-råttorna,

vilket författarna föreslår kan ligga bakom sambandet mellan den låga aerobiska förmågan och den ökade risken för metabol och kardiovaskulär sjukdom.

Forskarna inom Heritage-studien arbetar för närvarande med att kartlägga arvsmassan hos deltagarna. Man letar efter genetiska variationer som kan förknippas med det sätt individerna gagnas av fysisk träning. En av de gener som påvisats kallas Titin och kodar för ett fiberprotein som bidrar till musklernas elasticitet. Hypotesen är att vissa varianter av proteinet kan stimulera hjärtat att pumpa större volymer blod än vad andra varianter förmår göra.

I artikeln i Nature nämns flera andra forskargrupper som också letar efter gener som är förenade med fysisk prestationsförmåga. Ett av de samband som studeras berör gener som antas vara inblandade i syntesen av HDL-kolesterol och av myostatin – ett protein som hämmar musklernas tillväxt. En annan gen av intresse kodar för enzymet ACE (angiotensin-converting enzyme). Detta enzym aktiverar angiotensin som gör att blodtrycket upprätthålls. Dessutom främjar enzymet hjärtats tillväxt som svar på fysisk träning. Personer med en viss genetisk variant av ACE-genen, kallad ACE-D, har visat sig vara bättre på sporter som kräver mycket styrka och kraft, till exempel tyngdlyftning och sprinterlöpning. Personer med en annan genetisk variant, ACE-L, är däremot bättre på sporter som kräver uthållighet, som långdistanslöpning och simning. Sammanlagt beräknas hittills ett hundratal »fitnessgener« ha blivit omnämnda i litteraturen.

Ökad kunskap om vilka gener som påverkar vår fysiska prestationsförmåga och våra muskler kan vara till hjälp vid utvecklingen av nya kliniska behandlingsmetoder. Exempel på användningsområden är behandling av patienter med muskeldystrofier eller cancerpatienter som förlorat mycket av sin muskelmassa. Å andra sidan kan kunskapen givetvis också tänkas bli missbrukad inom idrottsvärlden till att utveckla nya, svårspårade dopningspreparat.

Ulrika Kahl

ulrika.kahl@meb.ki.se

1. Abbott A. All pain, no gain? Nature. 2005 Jan 20;433(7023):188-9.
2. Wisloff U, et al. Cardiovascular risk factors emerge after artificial selection for low aerobic capacity. Science. 2005 Jan 21;307(5708):418-20.
3. Marx J. Low-power mitochondria may raise risk of cardiovascular problems. Science. 2005 Jan 21;307(5708):334-5.

Läkares kommunikation med multisjuka patienter angående behandlingsalternativ

■ Hur bemöter läkare en multisjuk patient som har en akut åkomma med risk för dödlig utgång oavsett behandling? Får patienten information om behandlingsalternativen och deras konsekvenser? Ger läkaren råd? Involveras anhöriga?

Vid ett australiskt sjukhus studerades hur 30 läkare på ST-nivå hanterar situationen. En skådespelare agerade en svårt sjuk man med symtom på aortaruftur. Samtalen utvärderades av fyra seniora läkare. Utvärderingen visar att läkarna förklarade den medicinska situationen väl, men patienternas funktionella förmåga, deras värderingar och farhågor berördes endast i begränsad omfattning. 29 av de 30 läkarna föreslog att en anhörig skulle involveras i beslut angående tillgängliga behandlingsalternativ. En ställföreträdande beslutsfattare för patienten identifierades inte i något fall. 19 läkare gav inte patienten råd trots att denne uttryckligen bad om det. Författarna konstaterar att de utvärderade läkarna tenderade att fokusera på tekniska frågor. Från ett patient-

perspektiv finns ett lika stort behov av att bli sedd också som en person med individuella anspråk på bemötande, rådgivning och behandling.

Studien har lett till ett lokalt utbildningsprogram för att stärka läkares kommunikativa förmåga.

Frågorna har relevans för svensk sjukvård. Läkekonsstens kärna är vår förmåga att känna in individens behov och att kommunicera på patientens villkor. Det innebär ibland att stödja patienten i beslut som saknar »rätt« alternativ.

Rollspel är ett sätt att träna läkare. Ännu viktigare är vår möjlighet att prägla varandra genom föredöme och reflektion i vardagen. Det måste finnas utrymme för sådant lärande även i en modern, hög-effektiv vård.

Jörgen Striem

Jorgen.striem@ds.se

Corke CF, et al. How doctors discuss major interventions with high risk patients: an observational study. *BMJ*. 2005;330:182-5.

Antibiotika mot neurodegenerativ sjukdom?

■ Upptäckten att penicillin är effektivt mot bakterieinfektioner är utan tvivel en av medicinhistoriens största. Sedan antibiotika började användas kliniskt på 1940-talet har många miljoner människors liv kunnat räddas genom antibiotisk behandling.

Nu visar forskning att antibiotiska läkemedel även skulle kunna bli användbara vid behandling av neurodegenerativa sjukdomar.

I en studie publicerad i *Science* screenades 1 040 olika bioaktiva substanser, av vilka 750 redan var godkända som läkemedel av de amerikanska myndigheterna [1, 2]. Samtliga preparat testades i olika analyser för att se om de hade någon verkan på olika neurologiska sjukdomar. Försöken utfördes vid de 27 olika laboratorier som ingick i det konsortium som utförde studien.

Resultaten visar att 15 av de betalaktampreparat som testades, inklusive penicillin och ceftriaxon, har selektiv förmåga att stimulera transkriptionen av den gen som kodar för en glutamattransportör som kallas EAAT2. De övriga preparaten hade inte samma effekt.

Detta är intressant eftersom glutamat spelar en viktig roll vid signaleringen mellan många typer av nervceller, bland annat de motoriska neuron som förmedlar musklernas kontraktion. Skador på dessa neuron kan bland annat leda till neuromotoriska sjukdomar som ALS.

EAAT2 pumpar in de glutamatmolekyler som ansamlas i synapserna vid signalöverföringen från motoriska neuron in i närliggande astrocyter. Fungerar inte denna mekanism skapas ett överskott av glutamat i synapsklyftan vilket är skadligt för nervcellerna. Skador som orsakas av excitatoriska neurotransmittorer som glutamat är orsaken till flera neurologiska sjukdomar, exempelvis ALS, men också stroke och sjukdom till följd av skador på ryggmärgen.

De upptäckter som forskarna i studien gjort ger hopp om nya terapimetoder för behandling av ALS och andra neurologiska sjukdomar. De betalaktampreparat som upptäcktes öka produktionen av EAAT2 finns redan tillgängliga på marknaden och är dessutom inte kända för att orsaka allvarliga biverkningar.

Vidare studier med betalaktampreparat kan förhoppningsvis bidra till utvecklingen av nya behandlingsstrategier för patienter som lider av exempelvis ALS, en förödande sjukdom som trots intensiv forskning ännu inte kan botas.

Ulrika Kahl

ulrika.kahl@meb.ki.se

1. Rothstein JD, et al. Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature*. 2005;433(7021):73-7.
2. Miller TM, et al. Treating neurodegenerative diseases with antibiotics. *Science*. 2005;307(5708):361-2.

Kan antiepileptika stoppa åldrandet?

■ En ny studie visar att antiepileptika förlänger livet hos *Caenorhabditis elegans*, en nematod som ofta används som försöksdjur inom forskningen [1, 2].

Forskarna har nu förhoppningar om att läkemedlen kan ha samma verkan på människor.

I studien testades 19 preparat som verkar på kroppens neuromuskulära system och normalt används mot epilepsi. Forskarna hade tidigare utan framgång testat alla möjliga typer av existerande läkemedel på åldrandet hos olika nematoder, alltifrån diuretika till olika steroider.

När man däremot behandlade *C elegans* med det antiepileptiska medlet etosuximide ökade livslängden med 17 procent. Allt för höga doser av läkemedlet var dock toxiska.

Ytterligare försök med andra antiepileptika förlängde livslängden med nästan 50 procent. Ett strukturmässigt närbesläktat preparat, som inte är verksamt mot epilepsi, hade dock ingen inverkan på livslängden hos *C elegans*.

De antiepileptiska läkemedel som ökade livslängden hos *C elegans* motverkar epileptiska anfall hos människor via en viss typ av kalciumkanaler. Vilka mekanismer som ligger bakom deras inverkan på nematodernas livslängd är dock oklart.

Men försöken visar att läkemedlen påverkar två nervcellstyper: de som kontrollerar äggläggningen och de som kontrollerar djurens kroppsrörelser.

Det är känt sedan tidigare att livslängden hos *C elegans* regleras bland annat via djurens insulinsystem. De antiepileptiska läkemedel som visade sig vara effektiva i den aktuella studien verkar emellertid inte ha en insulinberoende verkan.

Denna slutsats kom man fram till genom att testa läkemedlen även på nematoder som har mutationer i en gen som är nödvändig för att insulinsignaleringen skall fungera.

Forskarna planerar nu att göra studier med antiepileptiska preparat på andra djur, som möss, för att se om preparaten har samma livsförlängande verkan på däggdjur.

Ulrika Kahl

ulrika.kahl@meb.ki.se

1. Evason K, et al. Anticonvulsant medications extend worm life-span. *Science*. 2005;307(5707):258-62.
2. Wickelgren I. Biomedicine. As the worm ages: epilepsy drugs lengthen nematode life span. *Science*. 2005;307(5707):193.