

## Kejsarsnitt påverkar DNA

**AUTOREFERAT.** Förlossning med planerat kejsarsnitt ger epigenetiska förändringar av DNA, vilket kan vara en förklaring till rapporterade samband mellan förlossningssätt och ökad risk för sjukdomar senare i livet. Det visar en studie från Karolinska institutet.

Exponeringar under foster- och spädbarnstiden påverkar hälsan senare i livet. Det mest kända exemplet är att låg födelsevikt på grund av dålig fostertillväxt eller för tidig födsel ökar risken för högt blodtryck i vuxen ålder. Nu kommer rapporter om att kejsarsnitt också är associerat med bla astma, allergier och typ 1-diabetes. De biologiska mekanismerna bakom dessa samband är dock okända.

I den aktuella studien testades hypotesen att förlossningssättet påverkar DNA-metyleringen, en epigenetisk mekanism, i samband med födelsen. Studien omfattade 21 barn födda efter vanlig vaginal förlossning och 16 barn födda efter planerat kejsarsnitt. DNA-metylering i vita blodkroppar analyserades i navelsträngsblod och i blod taget vid den så kallade PKU-screeningen vid 3–5 dagars ålder. I navelsträngsblod var DNA-metyleringen högre hos barn födda efter planerat kejsarsnitt än hos barn födda efter vaginal förlossning. I proven tagna 3–5 dagar efter födelsen fanns inte längre någon statistisk skillnad mellan metyleringsnivåerna. DNA-metyleringen hade minskat hos barn förlösta med kejsarsnitt men var stabil hos vaginalförlösta barn.

Studien, som är den första i sitt slag, kan inte besvara frågor om huruvida de observerade förändringarna i epigenomet får några konsekvenser på lång sikt.



Själva förlossningssättet ger epigenetiska förändringar av DNA – enligt den aktuella studien, som är svensk och den första i sitt slag. Foto: SPL/IBL

Däremot öppnas dörren för ett nytt forskningsfält om hur det epigenetiska uttrycket påverkas av den dramatiska förändring av livsbetingelserna som förlossningen innebär. Epigenetiska förändringar skulle kunna vara en förklaring till rapporterade samband mellan förlossningssätt och ökad risk för sjukdomar senare i livet.

**Titus Schlinzig**

barnläkare, neonatalverksamheten, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

Schlinzig T, et al. Epigenetic modulation at birth – altered DNA-methylation in white blood cells after caesarean birth. *Acta Paediatr.* 2009;98:1096-9. Comment in: *Acta Paediatr.* 2009;98:1082-4.

■ *Stefan Johansson, andre författare till den refererade originalartikeln, är numera medicinsk redaktionschef på Läkartidningen.*

## Test avslöjar alzheimerrisk

Amerikanska forskare har skapat en metod för att uppskatta risken att äldre ska drabbas av alzheimer. Författarna har utgått från en grupp på 3375 personer, i genomsnitt 76 år gamla. Deltagarna uppvisade inga demenssymtom då studien påbörjades och följdes sedan under sex år. Under perioden drabbades 480 (14 procent) av demens. Med hjälp av regressionsanalys har man tittat på faktorer som förekom oftare hos individer som senare drabbades av demens.

Utifrån resultaten har en 15-gradig skattningsskala utarbetats. Till faktorer som ger poäng hör bla BMI under 18,5, tidigare bypass-operation, hög ålder, lågt resultat på kognitivt test och bärarskap av en genvariant för en form av apolipoprotein E4. Även resultaten från MR av hjärnan och ultraljudsundersökning av halspulsådern värderas. Intressant är att individer som inte dricker alkohol tycks löpa ökad demensrisk, då total avhållsamhet från alkohol ger 1 poäng enligt skalan.

Författarna analyserade hur väl den totala poängen enligt skalan var associerad med demensrisk. Av personer med hög poäng (minst 8) drabbades 56 procent av demens, medan 23 respektive 4 procent drabbades bland dem med medelhög (4–7) respektive låg poäng (färre än 4). Författarna konstaterar att undersökningen verifierat vikten av en rad kända riskfaktorer, men de förväns över att även mindre kända faktorer har en klar koppling till alzheimer.

**Anders Hansen**

läkare, frilansjournalist

*Neurology.* 2009. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a81636

## REM-sömn bra för kreativiteten

Att ta en tupplur kan vara bra för kreativiteten, i alla fall om man får tro en amerikansk studie presenterad i PNAS. Författarna har använt sig av vad som kallas remote associates test, som prövar kreativiteten. Det bygger på att man ges tre ord och uppmanas att hitta på ett fjärde som binder samman de tre givna orden.

Deltagarna utgjordes av friska försökspersoner som delades in i tre grupper. Alla grupper genomgick testet på morgonen och under följande eftermiddag. En grupp gjorde testet igen på eftermiddagen efter en kort tupplur med

REM-sömn, en grupp gjorde det på eftermiddagen efter att ha sovit men utan sömn i REM-fas och en grupp fick vila men inte sova på eftermiddagen innan de gjorde testet.

De visade sig att gruppen som tagit en tupplur med REM-sömn före testet på eftermiddagen gjorde betydligt bättre ifrån sig än övriga. Gruppen som vilade utan att sova och gruppen som sov utan REM-sömn hade likvärdiga resultat på morgonen och eftermiddagen. Gruppen som sovit REM-sömn före testet presterade däremot i genomsnitt 40 procent

bättre på eftermiddagen än på morgonen. Värt att notera är att testet inte prövar minnet utan bara kreativiteten. Författarna spekulerar över om REM-sömn påverkar kolinerg och noradrenerg neuromodulering och att detta skulle förklara den förbättrade kreativiteten efter REM-sömn.

**Anders Hansen**

läkare, frilansjournalist  
anders.hansen@sciencecap.se

*Proc Natl Sci Acad USA.* 2009. doi: 10.11073/pnas.0900271106

# Ekonomisk katastrof för strokedrabbade kineser

Kineser som haft stroke drabbas, förutom av medicinska komplikationer, av mycket svåra ekonomiska konsekvenser av sin sjukdom. Det visar en studie presenterad i tidskriften *Stroke*.

**Författarna har** tittat på 5 000 strokepatienter som behandlats vid 62 sjukhus i Kina. Man har inhämtat information om hur stor del av vårdkostnaderna som den drabbade och dennes familj behövt betala ur egen ficka under perioden från stroke tillfället och tre månader framåt. Studien visar att patienten fått betala i genomsnitt 2 068 dollar, motsvarande ungefär 16 000 kronor, för strokevården. Det innebär att de drabbade tvingats stå för mer än hälften av alla sjukvårdskostnader själva.

I studien betecknades belastningen på den egna privatekonomi som »katastrofal« om minst 30 procent av hushållets totala inkomst lagts på sjukvårdskostnader relaterade till stroke tillfället, ett kriterium som 71 procent av alla strokepatienter uppfyllde. En grupp strokepatienter som drabbas sär-



Foto: Sheila Terry/SPL/IBL

**Strokepatienterna fick betala motsvarande 16 000 kronor för sin vård. Bilden: Koan-kong, rikedomens gud.**

skilt hårt ekonomiskt är medelinkomstagare utan sjukförsäkring. För de individer som hade sjukförsäkring via arbetet eller privat var andelen som drabbats finansiellt betydligt lägre.

**Stroke är** en av de vanligaste dödsorsakerna i Kina. Varje år inträffar ca 400 fall av stroke per 100 000 invånare, vilket ska jämföras med 200 fall per 100 000 invånare i Sverige. Bidragande till detta är att alltför få kineser får

adekvat blodtrycksmedicinering. De kostnader som familjerna till strokedrabbade kineser tvingas betala gör att många knuffas under fattigdomsgränsen, konstaterar rapporten.

**En reformering** av Kinas sjukvårdsförsäkringssystem pågår och ska vara avslutad år 2020. Syftet är att modernisera och bygga ut systemet så att fler kineser omfattas.

Att det är en granlag uppgift att åstadkomma en sådan förändring inser man om man betänker att Kina har 1,3 miljarder invånare. Den aktuella studien understryker att en omfattande förändring av sjukförsäkringssystemet är akut. Författarna lyfter vidare fram att systemet bör stärkas, särskilt när det gäller fattiga kvinnor utanför städerna, som i dag utgör en mycket utsatt grupp i Kina.

**Anders Hansen**  
läkare, frilansjournalist

Stroke. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.540054

# Antioxidanter motverkar fria radikalens nyttiga effekter

Det är välkänt att regelbunden fysisk aktivitet främjar hälsan och ökar livslängden. Eftersom fria radikaler, biprodukter vid mitokondriernas förbränning av syre till vatten, skadar cellkomponenter borde antioxidanter också ha positiva hälsoeffekter, men detta har inte kunnat visas i epidemiologiska studier. Eftersom fysisk träning ökar bildningen av fria radikaler i muskelcellerna över det »normala«, kan man emellertid tänka sig att antioxidanter har en skyddande effekt vid utövandet av sådana aktiviteter. Ristov et al visar nu att så inte är fallet, snarare drar forskarna slutsatsen att antioxidanter motverkar de hälsofrämjande effekterna av fysisk aktivitet.

**Studien omfattade** 20 fysiskt tränade och 20 fysiskt inaktiva män (medelålder 25–26 år). De tränade hade signifikant högre fettfri kroppsmassa och  $VO_2$  max, medan det inte fanns någon skillnad mellan grupperna beträffande BMI. Båda grupperna delades så att hälften av vardera gruppen dagligen fick 1 000 mg vitamin C och 400 IU vitamin C under fyra veckors fysisk träning, medan de övriga fick placebo. Den fysiska träningen innebar 20 träningspass

på vardera 105 minuter. Blodprov (inklusive insulinklamp) och muskelbiopsi togs före och efter de fyra veckorna.  $VO_2$  max mättes vid båda tillfällena.

**Insulinsensitiviteten** (mätt som glukosinfusionshastigheten för att bibehålla euglykemi under hyperinsulemi och som adiponektin i plasma) ökade signifikant hos alla som fick placebo, tränade såväl som otränade, men inte hos dem som fick antioxidanter. Endogena försvarsmekanismer mot fria radikaler (superoxiddismutaserna 1 och 2 och glutationperoxidas) stimulerades av träningen i placebogruppen men inte i gruppen som fick antioxidanter.

Författarna drar slutsatsen att den av fysisk träning utlösta oxidativa stressen minskar insulinresistensen och stimulerar det endogena försvaret mot fria radikaler. Tillförsel av exogena antioxidanter blockerar dessa för kroppens nyttiga reaktioner.

**I min förra diskussion** av antioxidanter (LT nr 15–16/2009, sidan 1084) konkluderade jag att »piller som innehåller antioxidanter ... i bästa fall verkningslösa och i värsta fall skadliga«. Där var skadligheten menad som ökad dödlighet för

vissa subgrupper i en metaanalys av epidemiologiska rapporter [*JAMA*. 2007; 297:842–57]. Nu kan till detta fogas slutsatsen att när exempelvis en typ 2-diabetiker tränar fysiskt för att mildra sin insulinresistens så är ett intag av antioxidanter kontraproduktivt.

**Andrus Viidik**  
professor emeritus, Wien, Österrike

Ristow M, et al. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009.  
doi: 10.1073/pnas.0903485106.



Foto: Cristina Pedrazzini/SPL/IBL

**För personer med typ 2-diabetes** som tränar fysiskt för att mildra sin insulinresistens är intag av antioxidanter kontraproduktivt.

## Ny kunskap kring Sanfilippos syndrom

Amerikanska forskare har gjort nya rön kring Sanfilippos syndrom, en ovanlig neurodegenerativ sjukdom som leder till utvecklingsstörning och att den drabbade avlider i förtid, ibland redan i 20-årsåldern. Författarna presenterar sina rön i den amerikanska vetenskapsakademins tidskrift PNAS.

Den autosomt recessiva sjukdomen beskrevs för första gången i början av 1960-talet och har namngivits efter den amerikanska barnläkaren Sylvester Sanfilippo. I korthet orsakas sjukdomen av brist på ett av de enzymer som är centrala vid nedbrytning av heparansulfat, något som sker i lysosomen. Fyra enzymala defekter finns beskrivna, och sjukdomen indelas därför i fyra klasser, A, B, C och D.

I den aktuella studien har författarna tittat på Sanfilippos syndrom B och mutationer i enzymet NAGLU (N-acetylglukosaminidas). Bristen på enzymet resulterar i en ansamling av heparansulfat i cellerna, som inte kan fungera normalt. Detta leder till skador på flera organsystem. Ofta framträder skadorna tydligast i det centrala nervsystemet. Drabbade barn brukar utvecklas normalt fram till 2-årsåldern, ibland betydligt längre, då störningar i form av försenad språkutveckling och autistiska drag börjar visa sig. Dessa symtom följs sedan ofta av en progredierande mental försämring med utvecklingsstörning och ibland även förlamning. Vid sidan av centrala nervsystemet drabbas inte sällan skelettet och magtarmkanalen. Infektioner, exempelvis lunginflammation, är vanliga liksom påverkan på koagulationen. Många avlider i förtid, ibland redan i tonåren, men livslängden kan variera kraftigt.

De amerikanska forskarna, som är verkamma vid UCLA (University of California, Los Angeles), har tittat på genmanipulerade möss med en defekt NAGLU-gen och visat att dessa möss har för höga halter av proteinet P-tau (hyperfosforylerat tau) i mediala entorinala kortex, en struktur invid hippocampus som är nödvändig för inlärning. Det intressanta i sammanhanget är att P-tau-proteinet förekommer i högre halter även hos alzheimerdabbade. Proteinet kan klumpas ihop och bilda aggregat, något som är centralt i sjukdomsutvecklingen vid alzheimer. Ytterligare en intressant aspekt är att media-

## Appendicit i ungdomen minskar risken för ulcerös kolit senare

**AUTOREFERAT.** Ulcerös kolit är en kronisk tarminflammation som drabbar drygt 1000 personer per år i Sverige. Sjukdomen har en viss ärftlighet, men omgivningsfaktorer är sannolikt viktigast för sjukdomens utveckling. Upprepade studier har funnit att blindtarmsopererade personer har lägre risk att insjukna i ulcerös kolit. Detta fynd har gjort att man börjat fundera på om avlägsnandet av blindtarmen kan påverka patientens immunsystem och användas som profylaktisk behandling för patienter med hög risk att drabbas av ulcerös kolit. Detta skulle dock fungera bara om det verkligen är själva borttagandet av blindtarmen som skyddar, inte den blindtarmsinflammation i sig som (oftast) ligger bakom operationen. Denna hypotes har nu undersökts i en dansksvensk studie [1].

**Vi följde** 700 000 svenska och danska individer som opererat bort blindtarmen för att se om detta påverkat risken att senare utveckla ulcerös kolit. Vi undersökte också en kohort av anhöriga (barn eller syskon) till patienter med diagnostiserad inflammatorisk tarm sjukdom (ulcerös kolit eller Crohns sjukdom), med en drygt trefaldigt ökad risk att drabbas av ulcerös kolit, som ett uttryck för ärftlighetens betydelse för att insjukna.

Resultaten visar att individer som ge-

nomgått blindtarmsoperation men utan att ha någon underliggande inflammation (»frisk app») inte hade minskad risk för ulcerös kolit, medan de som hade inflammation i blindtarmen hade en halverad risk för ulcerös kolit. Den skyddande effekten var åldersberoende och sågs enbart hos dem som opererats före 20 års ålder. Resultaten var desamma i båda kohorterna.

**Studien bekräftar** tidigare fynd att det inte är borttagandet av blindtarmen som är skyddande utan själva blindtarmsinflammationen i ungdomen [2]. Detta antyder att appendicit är en inflammatorisk medierad sjukdom med patogenetiska mekanismer som samtidigt skyddar mot att utveckla ulcerös kolit. En hypotes, som vi undersöker vidare, är om detta är uttryck för konstitutionella skillnader i reaktionsmönster hos lymfocyter (Th 1- och Th 2-celler).

**Roland Andersson**

docent, kirurgkliniken,  
Länssjukhuset Ryhov, Jönköping

1. Frisch M, et al. Appendicitis, mesenteric lymphadenitis, and subsequent risk of ulcerative colitis: cohort studies in Sweden and Denmark. *BMJ*. 2009;338:b716.

2. Andersson RE, et al. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2001;344:808-14.

la entorinala kortex är ett område som är centralt för minnet och som ofta påverkas tidigt vid alzheimer. Kopplingen mellan alzheimer och Sanfilippos syndrom skulle potentiellt kunna innebära att individer med Sanfilippos syndrom skulle kunna ha nytta av alzheimermedicin. Forskarna är dock inte först med att undersöka om individer med Sanfilippos syndrom har högre halter av just P-tau. Däremot har ingen forskargrupp tidigare lyckats visa att detta faktiskt stämmer. En bidragande förklaring till detta, som författarna själva lyfter fram, är att de ökade halterna av proteinet noterats bara i en liten del av hjärnan och därför varit svårt att upptäcka.

Sanfilippos syndrom är ovanligt. Prevalenssiffror som har angetts i litteraturen varierar från 1 på 25 000 upp till 1 på 500 000. Bidragande till de stora skillnaderna som anges är sannolikt att många drabbade är odiagnostiserade,

vilket kan bero på att symtombilden ofta skiljer sig kraftigt från fall till fall. Den låga prevalensen bidrar givetvis till att forskningen inom fältet är begränsad. I dag finns det heller ingen behandling mot sjukdomen. Alzheimer är ett betydligt större forskningsfält, och författarna hoppas att de forskningsframsteg som görs inom alzheimerområdet i sinom tid ska kunna användas även för att öka förståelsen kring Sanfilippos syndrom nu när det visats att sjukdomarna tycks besläktade. Värt att understryka är dock att rönen gjorts på möss och att det ännu inte visats om P-tau finns i högre halter hos drabbade.

**Anders Hansen**

läkare, frilansjournalist  
anders.hansen@sciencecap.se

Proc Natl Acad Sci U S A.  
doi: 10.1073/pnas.0903223106