

Kost och motion kan minska risken för alzheimer

Kombinationen regelbunden motion och sk medelhavskost, alltså kost rik på olja, fisk, grönsaker och frukt, minskar risken för alzheimer. Detta enligt en studie som presenteras i tidskriften JAMA. Det rör sig om ett relativt omfattande material. 1 880 amerikaner bosatta i New York har följts i en prospektiv kohortstudie mellan åren 1992 och 2006. Deltagarna har regelbundet lämnat uppgifter om motions- och kostvanor. Snittåldern bland studiedeltagarna var 77 år, och under den studerade perioden, som i genomsnitt uppgick till drygt fem år, drabbades 282 personer av alzheimer. Individer som drabbats av annan form av demens än alzheimer har inte inkluderats.

Hur nära deltagarnas kost har liknat det som brukar kallas medelhavskost har graderats utifrån en tiogradig skala. Motion har graderats utifrån både den sammanlagda tid som en individ rörde på sig under en vecka och graden av motion. Graderna av ansträngning har delats i tre grupper: ansträngande motion (löpning), måttligt ansträngande motion (cykling, simning) eller lätt motion (promenad eller golf). Det visade sig att både motion och medelhavskost var två faktorer som oberoende av varandra minskade risken för alzheimer. För både motion och kost noterades ett dosberoende samband: ju mer motion och ju mer kosten liknade medelhavskost, desto lägre risk för sjukdomen. Särskilt mycket föll alzheimerrisken hos individer som både åt medelhavskost och motionerade.

För de individer som tillhörde både de 25 procent som åt mest medelhavskost och de 25 procent av deltagarna som motionerade mest var alzheimerrisken i storleksordningen 60 procent lägre (mellan 61 och 67 procent) än för de individer som rörde minst på sig och samtidigt åt en kost som var minst lik medelhavskost. Rönen står sig även efter att författarna justerat för faktorer som ålder, kön, utbildning, förekomst av depression, rökning, BMI och deltagarnas genotyp av apolipoprotein E, vilket har en välkänd koppling till ökad risk för alzheimer.

Vårt att notera är att för att hamna i gruppen med de 25 procent av deltagar-



Medelhavskost och regelbunden motion minskade oberoende av varandra risken för alzheimer.

Foto: SPL/IBL

na som motionerade mest krävdes det inte överdrivet mycket fysisk aktivitet. Det räckte med en dryg timmes ansträngande fysisk aktivitet som aerobics eller joggning per vecka alternativt drygt två timmar måttligt ansträngande aktivitet per vecka. Det gick också bra med en veckodosa på fyra timmar lättare aktivitet. Slår man ut den lättare aktiviteten över en vecka räcker det alltså med daglig promenad på 30 minuter för att hamna i den grupp som motionerade mest.

Som en parentes kan man konstatera att detta säger en del om amerikaners motionsvanor även om det givetvis bör betänkas att deltagarna var i 70-årsåldern. Rönen innebär sammantaget att man genom relativt begränsad motion kan påverka risken för att drabbas av alzheimer substantiellt. Att fysisk motion påverkar hjärnans hälsa står nu utom tvivel, det finns ett »överflöd av evidens för detta«, konstaterar författarna.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

JAMA. 2009;302(6):627-37.

Koppling mellan kromosom 9 och ovarialcancer

Senare års snabba tekniska utveckling inom sekvensering av genomet har resulterat i att kunskapen kring genetiken bakom ett stort antal sjukdomar ökat kraftigt. I Nature Genetics presenteras ännu en sådan studie; den här gången rör det sig om en omfattande undersökning som identifierar regioner i genomet som kan kopplas till ökad risk för ovarialcancer.

Det är forskare från Storbritannien som analyserat genomet hos 4 345 kvinnor. Av dessa hade 1 810 cancer i äggstockarna medan 2 535 var friska kontroller. Analysen omfattar över två miljoner baspar i genomet.

Resultaten visar att en region på kromosom 9 (9p22) tycks vara särskilt intressant. Regionen rymmer tolv enbaspolymorfier (SNP) som kopplas till ökad risk för ovarialcancer. För en av dessa SNP är kopplingen till ökad risk för sjukdomen särskilt stark. Författarna har tittat på denna SNP:n i ett annat material bestående av 2 670 kvinnor med ovarialcancer och 4 668 kontroller. Resultaten visar sammantaget att kvinnor som har den ofördelaktiga enbaspolymorfien på båda kromosomerna löper en riskökning på ca 40 procent jämfört med kvinnor som inte har den ofördelaktiga varianten på någon av sina kromosomer. Att ha den ofördelaktiga enbaspolymorfien på en kromosom ökar risken med ca 20 procent. Den ofördelaktiga varianten är relativt vanlig; runt 15 procent av alla kvinnor beräknas ha den på båda sina kromosomer, och 40 procent har den på en kromosom.

Att ovarialcancer har en ärftlig komponent är välkänt. Hittills har bla bröstcancer genererna BRCA 1 och 2 kopplats till ökad risk för sjukdomen. Det nu aktuella området i genomet på kromosom 9 har dock inte varit känt tidigare. Ovarialcancer utvecklas ofta utan att den drabbade har några symtom och upptäcks därför sent. Författarna hoppas att rönen ska leda till nya möjligheter att screena kvinnor genetiskt för att identifiera högriskindivider som sedan kan följas mer noggrant.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Nat Genet. doi:10.1038/ng.424

Kan man leva längre om man fastar?

Sedan McCays klassiska observation [J Nutrition. 1935;10:63-79] att råttor lever längre om man begränsar deras födointag har intresset för nyttan av fasta ökat och ökat. Intresset har sedan 1980-talet stegrats alltmer. Aktiviteten i detta forskningsfält är hög, men de flesta forskare undersöker organismer från råttor och möss ner till bananflugor, spolmaskar och jästceller. Masoro har skrivit en aktuell översikt om möjliga mekanismer för ökningen av livslängden [Biochim Biophys Acta. 2009; doi: 10.1016/j.bbagen.2009.02.011].

Det är svårare och kostsammare att studera effekten av begränsat födointag på livslängd och åldersrelaterade sjukdomar hos primater på grund av den långa livslängden. Två omfattande studier pågår på National Institute of Aging (Ingram) sedan 1987 och University of Wisconsin (Weindruch) sedan 1989. Båda studerar rhesusapor. Ingrams apor var 2–23 år gamla vid försökets början, medan Weindruchs djur var 8–14 år. Rhesusapan har en medellivslängd på ca 25 år och en maximal livslängd på ca 40. Ingrams grupp fann att ett begränsat födointag resulterade i lägre kroppsvikt, mindre kroppsfett, lägre blodsocker och lägre risk för diabetes. Också endokrina parametrar påverkades gynnsamt. Däremot kunde man inte påvisa någon signifikant effekt på livslängden [Interdiscipl Top Gerontol. 2007;35:137-58].

Weindruchs grupp har nu sannolikt kommit ett stycke vidare med att besvara frågeställningen. Man rapporterar att av ursprungligen 76 djur dog i kontrollgruppen 14 av 38 (37 procent) i åldersrelaterade sjukdomar, medan i

gruppen med begränsat födointag enbart 5 av 38 (13 procent) dog, vilket med Cox analys var signifikant ($P=0,03$; hazard-kvot 3,0). Om man däremot inkluderade all mortalitet (också narkosolyckor och skador m m) försvann signifikansen ($P=0,13$) även om tendensen gick i samma riktning. Man kunde hävda att begränsningen av födointag försvagade djuren, men mot detta talar bl a förbättringar i insulinsensitivitet och mindre reduktion av hjärnans grå substans, i synnerhet i regioner som reglerar motoriska funktioner.

Cancerincidensen ökar med åldern hos rhesusapan. Med begränsningen av födointaget reducerades incidensen med 50 procent. Incidensen av kardiovaskulära sjukdomar reducerades med 90 procent. Diabetes uppträdde inte alls hos djuren med begränsat födointag, medan 5 av de 38 kontrolldjuren fick diabetes och 11 klassades som prediabetiska. Också åldern vid vilken de åldersrelaterade sjukdomarna debuterade påverkades gynnsamt ($P=0,008$; hazard-kvot 2,9).

Kontrollerade långtidsstudier är omöjliga att genomföra på människa. Ett två-årigt experiment genomfördes med »Biosphere 2«, där under från omvärlden avkapslade förhållanden åtta frivilliga hade begränsad tillgång på föda. En rad gynnsamma effekter kunde konstateras – från lägre blodtryck till lägre kolesterol. Liknande effekter kunde visas i CALERIE fas 1-studien efter ett år och hos medlemmarna av Caloric Restriction Society (CRS) efter upp till drygt sex år. Det man således uppnått är surrogatmätt på åldrande och kanske på livslängd [Exp Gerontol. 2007;42:709-12]. Medicinaren och gerontologen Reu-



I försök med rhesusapor visade sig kalori-restriktion ha gynnsamma effekter på överlevnad. Bland annat minskade cancerincidensen med 50 procent och incidensen av kardiovaskulära sjukdomar med 90 procent. Diabetes uppträdde inte alls.

Foto: SPL/IBL

bin Andres har sagt att om människans livslängd påverkas av fasta borde några av de många religiösa asketer som funnits genom århundraden ha uppnått extremt hög ålder, vilket inte registrerats i historiska annaler.

Ännu en fråga är om djur i laboratorier med obegränsad tillgång på föda är »normala« eller om de som har ett begränsat födointag är det – i den fria naturen blir djur sällan feta liksom inte heller våra förhistoriska förfäder var det. Andres och jag har diskuterat detta med Ed Masoro – under kaffepauser på kongresser kan han medge att detta är en möjlighet, men det har inte påverkat hans föreläsande och skrivande. Klart är att övervikt hos såväl människa som laboratoriedjur orsakar sjukdom och död i förtid.

Andrus Viidik
professor emeritus, Wien

Colman R.J, et al. Science. 2009;325: 201-4.

Fetma bakom 70 000 cancerfall i Europa

Fetma tros varje år orsaka 70 000 fall av cancer i Europa; detta enligt en sammanställning som presenteras i tidskriften International Journal of Cancer och som även sammanfattas i BMJ.

Författarna har tittat på nationella data avseende BMI och cancerprevalens och följt detta från 2002 och framåt. Givet den utveckling man kunnat se avseende utveckling av olika cancerformer och andelen individer med övervikt/fetma har man beräknat hur många cancerfall som anses bero på just högt BMI. Sam-

mantaget visar artikeln att drygt 70 000 cancerfall i Europa per år beräknas orsakas av fetma/övervikt.

De cancerformer där risken påverkas mest är kolorektal cancer och cancer i bröst, njurar och endometrium. Även adenokarcinom i esofagus är i stor utsträckning överviktskopplad; författarna räknar med att drygt hälften av alla fall av sjukdomen i Storbritannien hänger samman med högt BMI.

Den sammanlagda cancerrisken av övervikt/fetma är överlag högre för

kvinnor än för män. De nationella skillnaderna är stora, särskilt i Centraleuropa drabbas många av cancer på grund av övervikt, skriver författarna vidare. I takt med att allt fler slutar röka i västvärlden kan övervikt/fetma komma att bli den riskfaktor för cancer hos kvinnor som är möjlig att förhindra, konstaterar författarna.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Int J Cancer. doi: 10.1002/ijc.24803
BMJ. 2009;339:b3171.

Ticagrelor minskar dödligheten vid akuta koronara syndrom

AUTOREFERAT. Vid akuta koronara syndrom (AKS) rekommenderas behandling med acetylsalicylsyra och klopidogrel under minst sex månader. Klopidogrel har begränsad effekt hos många patienter som har genetiskt ned-satt förmåga att bilda den aktiva metaboliten i levern och på grund av lång halveringstid, vilket ökar blödningsrisken vid olika operativa ingrepp. Ticagrelor är den första tillgängliga reversibla direktverkande blockeraren av trombocyternas sk P2Y12-receptor. Ticagrelor har också snabbare tillslag och kortare halveringstid än klopidogrel.

Vi designade den dubbelblindade, randomiserade multinationella studien PLATO med syfte att testa hypotesen att ticagrelor jämfört med klopidogrel kan minska risken för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke utan att påtagligt öka risken för allvarliga blödningar hos patienter med olika former av AKS – hjärtinfarkt med eller utan ST-höjning eller instabil angina.

18 624 patienter randomiserades till ticagrelor (180 mg laddningsdos följt av 90 mg två gånger dagligen) eller klopidogrel (laddningsdos 300–600 mg följt

av 75 mg dagligen). Efter tolv månaders uppföljning var den primära utfallsvariabeln (kombinerat utfall omfattande kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke) 9,8 procent i ticagrelorgruppen jämfört med 11,7 procent i klopidogrelgruppen, vilket var höggradigt signifikant lägre. Även de sekundära utfallsvariablerna minskade signifikant. Sålunda var hjärtinfarktincidensen 5,8 procent mot 6,9 procent och vaskulär död 4,0 procent mot 5,1 procent. Incidensen av stroke var lika: 1,5 procent mot 1,3 procent. Även den totala dödligheten var signifikant lägre, 4,5 procent mot 5,9 procent liksom incidensen av stentrombos. Samtidigt ökade inte incidensen av allvarliga blödningar, framför allt beroende på att antalet blödningar i samband med kirurgi var lägre. Antalet letala blödningar var lägre, medan antalet spontana blödningar var signifikant högre.

Ticagrelor tolererades väl, men det var signifikant fler patienter som fick övergående dyspné i början av behandlingen. Det förekom också fler korta hjärtpauser (<3 s) i början av behandlingen, men de ledde inte till symtom eller ökat

»Studien är unik, eftersom den visar att det är möjligt att öka effektiviteten av ett tromboshämmande läkemedel utan att öka antalet större blödningar.«

behov av pacemaker. Antalet hjärtstillestånd var mindre i ticagrelorgruppen. Behandling av 1000 patienter med ticagrelor jämfört med klopidogrel vid AKS beräknas resultera i 14 färre dödsfall, 11 färre hjärtinfarkter och 6–8 färre fall av stentrombos, medan 8 patienter kan behöva avbryta behandlingen på grund av dyspné.

Studien är unik, eftersom den visar att det är möjligt att öka effektiviteten av ett tromboshämmande läkemedel utan att öka antalet större blödningar. Det är också första gången på många år som en studie av denna typ av läkemedel visats minska den totala dödligheten hos patienter med AKS. Ticagrelor har därför stor potential att utgöra ett värdefullt tillskott till nuvarande behandlingsarsenal.

Stefan James

överläkare, Thoraxcentrum, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Wallentin L, et al. N Engl J Med. 2009. doi: 10.1056/NEJMoa0904327

Banbrytande resultat för nytt läkemedel vid förmaksflimmer

AUTOREFERAT. Förmaksflimmer är den vanligaste formen av hjärtrytmrubbning och drabbar ungefär 1 procent av befolkningen, ökande till 10 procent hos personer över 80 år. Sjukdomen kan orsaka blodproppar, vilket ger upp till sju gånger ökad strokerisk, med risk för död eller allvarligt handikapp och stora kostnader för samhället som följd.

RE-LY-studien, nyligen förhandspublicerad, omfattade 18 113 patienter från 44 länder, varav 277 patienter i Sverige. Studien jämförde det nya läkemedlet dabigatran (två olika doser) med välkontrollerat öppet warfarin (INR 2,0–3,0) för att förebygga stroke och systemisk embolism under i genomsnitt två års behandling. Studien leddes av bla Lars Wallentin, Uppsala kliniska forskningscentrum (UCR), och undertecknad var nationell koordinator och medlem i styrgruppen.

Resultaten visade att dabigatran (150 mg · 2) var effektivare än warfarin och

minskade risken för stroke och systemisk embolism med 34 procent ($P < 0,001$), utan ökad förekomst av allvarliga blödningskomplikationer. Den lägre dosen av dabigatran (110 mg · 2) var lika effektiv som warfarin men minskade risken för allvarliga blödningar. Båda doserna av det nya läkemedlet minskade dessutom risken för hjärnblödning med ca 70 procent ($P < 0,001$). Den högre dosen ökade också överlevnaden jämfört med warfarin.

I mer än 50 år har K-vitaminhämmare (exempelvis warfarin) varit tillgängliga

»Det finns nu en behandling som är både effektivare och säkrare, och detta utan behov av blodprovskontroller, vilket kan innebära ett paradigmskifte i behandlingen av folksjukdomen förmaksflimmer.«

som blodförtunnande behandling. Välinställd warfarinbehandling minskar kraftfullt strokerisken vid förmaksflimmer. Men den ökade blödningsrisken, multipla läkemedels- och födoämnesinteraktioner och behovet av ständiga blodprovskontroller gör att bara ungefär hälften av patienterna får adekvat behandling. Flera antitrombotiska läkemedel har hittills utan framgång jämförts med warfarin, medan resultaten av RE-LY-studien överträffade alla förhoppningar. Det finns nu en behandling som är både effektivare och säkrare, och detta utan behov av blodprovskontroller, vilket kan innebära ett paradigmskifte i behandlingen av folksjukdomen förmaksflimmer.

Jonas Oldgren

överläkare, Uppsala kliniska forskningscentrum (UCR), Akademiska sjukhuset, Uppsala

Connolly SJ, et al. N Engl J Med. Epub 2009; August 30.