

Ökat evidensunderlag för rosiglitazon

Glitazonerna, framför allt rosiglitazon, har anklagats för att öka risken för inte bara hjärtsvikt och frakturer utan också hjärtinfarkt. I RECORD-studien inkluderades totalt 4447 patienter med metformin eller sulfonylurea (SU) i monoterapi. Av dessa randomiserades 2220 patienter till ett tillägg med rosiglitazon 4–8 mg/dag respektive 2227 till en kombinationsterapi där man lade till metformin eller SU beroende på basbehandling.

Målvärdet för HbA_{1c} var 7,0 procent (6,0 procent med svenska Mono-S). Medeluppföljningstiden var 5,5 år. Primär analysvariabel var att kunna påvisa att det inte fanns någon effektskillnad (non-inferiority) mellan behandlingsarmarna med en marginal på 1,20 runt det neutrala effektvärdet 1,0 avseende effekter på kardiovaskulär död och icke-letala kardiovaskulära händelser ledande till sjukhusinläggning.

Totalt inträffade 321 händelser (14,5 procent) i rosiglitazongruppen jämfört med 323 (också 14,5 procent) i kontrollgruppen (hazard-kvot, HR = 0,99; 95 procents konfidensintervall 0,85–1,16). Det betyder att det uppställda kriteriet för »non-inferiority« uppfylldes, dvs rosiglitazonbehandling var varken bättre eller sämre än kontrollbehandlingen för kardiovaskulär prevention överlag. Som förväntat visar dock RECORD att risken för hjärtsvikt var högre i den



Foto: Michael Donne/SPL/IBL

En medelålders patient med metabola syndromet och typ 2-diabetes på basen av ökad insulinresistens kan passa mycket bra för glitazonbehandling.

grupp som randomiserades till behandling med rosiglitazon (61 händelser eller 2,1 procent mot 29 händelser eller 1,3 procent) (HR = 2,10; 95 procents konfidensintervall 1,35–3,27). Skillnaden var statistiskt signifikant.

Denna hjärtsvikt kan påverkas av en tendens till vätskeretention hos vissa patienter, men den kardiovaskulära mortaliteten totalt var inte ökad. Andra biverkningar hos patienter som randomiserades till rosiglitazon var likvärdiga med det som rapporterats tidigare.

Det fanns bl a en ökad risk för frakturer, särskilt hos kvinnor, främst lokaliserade till armar, händer och fötter. Ingen skillnad i cancerrisk sågs.

Min bedömning av studien är att evidensunderlaget för behandling med glitazoner nu ökat betydligt och att man inte kunnat påvisa en kardiovaskulär riskökning totalt sett. Det kan tyckas tilltalande att kombinera en måttlig dos av glitazon med metformin, en kombination med goda synergistiska effekter.

Sedvanliga försiktighetsmått bör gälla för att starta behandling med glitazon, dvs inte behandla gravida och inte patienter med tendens till hjärtsvikt eller hög risk för frakturer, tex äldre kvinnor med känd osteoporos. Däremot kan tex en medelålders patient med metabola syndromet och typ 2-diabetes på basen av ökad insulinresistens säkert passa mycket bra för en kombinationsbehandling med metformin och glitazon om metformin i monoterapi inte leder till behandlingsmålet eller inte tolereras i högre dos. Om metformin inte tolereras alls kan en glitazon ersätta.

Peter M Nilsson

professor, överläkare,
institutionen för kliniska vetenskaper,
Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Home PD, et al; RECORD Study Team. Lancet. 2009;373:2125–35.

Nya alzheimergener identifierade

Två nya gener har kopplats till Alzheimers sjukdom i en omfattande sk genome wide association-studie som presenteras i tidskriften Nature Genetics.

Studien bygger på data från drygt 16000 individer (16151) från USA och Europa. Av dessa var närmare 6000 drabbade av alzheimer medan övriga var friska kontroller. Forskarna har tittat på mer än 600 000 genetiska markörer hos samtliga deltagare och identifierat ett antal gener som tycks vara kopplade till ökad risk för sjukdomen. Särskilt tydlig var kopplingen till alzheimer för tre gener, däribland den sedan tidigare välkända alzheimergenen apolipoprotein E (APOE). De två övriga generna går under namnen CLU och PICALM.

CLU, som kodar för proteinet klustrin, är lokaliserad till kromosom 8. Genen tros vara involverad i formatio-

nen av amyloida plack. PICALM (phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein), som är lokaliserad till kromosom 11, tros däremot påverka själva nedbrytningen av synapsen. Kunskapen om hur generna bidrar till patogenesen är dock begränsad, och författarna efterfrågar mer forskning inom fältet. Det ska också understrykas att CLU och PICALM inte tycks påverka alzheimerrisken i samma magnitud som APOE ε4.

En uppenbar styrka med den aktuella studien är givetvis dess storlek. Med drygt 16000 deltagare är det en av de mest omfattande som gjorts inom fältet. Vid sidan av nämnda tre gener identifierades ytterligare 13 gener som tycks kunna påverka alzheimerrisken, dock i mindre utsträckning än APOE ε4, PI-

CALM och CLU. Forskningen kring genetik bakom alzheimer växer.

Under 2008 presenterades en studie i tidskriften Cell i vilken genen CALHM1 (calcium homeostasis modulator-1) kopplades till sjukdomen. CALHM1 är belägen på kromosom 10 och kodar för en kalciumkanal som uttrycks bara i hjärnan. Att forskningsfältet är relevant inser man då runt 25 miljoner människor beräknas vara alzheimerdrabbade världen över. Siffran befaras öka kraftigt, beräkningar har visat att så många som 100 miljoner människor kan vara drabbade år 2050.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Nat Genet. doi:10.1038/ng.440

Bättre sex efter överviktskirurgi

Hos både män och kvinnor är sexuell funktionsnedsättning korrelerad med graden av övervikt. Olika viktreduktionsprogram har visat divergerande resultat vad avser sexuella funktioner. Obesa män med erektil dysfunktion som behandlades med bla medelhavskost och motion fick signifikant förbättrad erektionsförmåga [Public Health Nutr. 2006;9:118-30, JAMA. 2004;291:2978-85]. Någon förbättrad sexuell funktion kunde däremot inte noteras i en årslång viktreduktionsstudie, med en initial period med lågkaloridiet (VLCD) om tio veckor, trots en viktreduktion på 17 kilo och ökade testosteronnivåer [J Obes Res. 2003;11:689-94].

Författarna till den aktuella studien på obesa män fann att graden av otillfredsställelse i den sexuella livskvaliteten uppdelad i fyra aspekter – kontakt, genomförande, lust och njutning – var korrelerad med kroppsvikten med speciell relation till undvikande av kontakter och svårigheter att genomföra sexuella aktiviteter. Hos de män som genomgick gastrisk bypass fann man efter två år att BMI sjunkit med drygt 16 enheter jämfört med en kontrollgrupp. Östradiolhalterna sjönk, och såväl de totala som de framräknade fria testosteronhalterna ökade signifikant. Viktredaktionen var också associerad med förbättrad sexuell livskvalitet i alla ovan uppräknade aspekterna.

Det har framkommit att överviktiga som önskar gastrisk bypass uppvisar sämre sexuell livskvalitet än andra överviktiga. Dålig sexuell livskvalitet kan således vara ett motiv till varför överviktiga önskar genomgå bariatrisk kirurgi. Den refererade studien bidrar till kunskap inom ett i övrigt inte alltför välupplyst problemområde.

Arvo Hänni

överläkare, överviktsenheterna vid Akademiska sjukhuset, Uppsala, och Sätters sjukhus

Hammoud A, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(4):1329-32.



Önskan om bättre sexuell livskvalitet kan vara ett motiv till gastrisk bypass. Foto: IBL

Blodmarkör för hjärnskada hos boxare

Forskare från Sahlgrenska har visat att ett protein återfinns i förhöjda halter i blodet hos amatörboxare två månader efter att de slutat boxas. Rönen presenteras i tidskriften Brain Injury och bygger på data från 44 amatörboxare från Turkiet. Dessa lämnade ett blodprov i samband med ett träningsläger (då de alltså boxades aktivt) och därefter ett nytt blodprov efter att de gjort uppehåll från boxning i två månader.

Proven har jämförts med »icke-boxare«-kontroller. Resultaten visar att proteinet NSE (neuronspecifikt enolas), som är en känd markör för hjärnskada, återfanns i högre halter i serum hos boxarna än hos kontrollerna både då boxarna var aktiva och efter tvåmånadersuppehållet. Intressant i sammanhanget är att det tidigare visats att neurofilament från axonens cytoskelett återfinns i högre halter i cerebrospinalvätskan hos boxare flera månader efter att de slutat boxas. Den aktuella studien skulle således kunna innebära ett enk-



Även amatörboxare löper ökad risk för hjärnskada.

Foto: Arne Forsell/Scanpix

lare sätt att följa boxningsorsakade hjärnskador, då NSE kan mätas med ett vanligt blodprov.

Att det finns en koppling mellan proffsboxning och hjärnskador finns det starka belägg för. Skadorna kallas ofta chronic traumatic brain injury associated with boxing (CTBI-B), en term som omfattar skilda symtom såsom emotionell och kognitiv påverkan, ataxi och parkinsonism. En rad kända boxare såsom Muhammad Ali och Ingemar Johansson vittnar illustrativt om dessa skador. Studien ska ses mot bakgrund av att kopplingen mellan amatörboxning och hjärnskada inte är lika utredd som den mellan proffsboxning och hjärnskada.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

Brain Injury. 2009;23:723-6.

Hypertoni kopplad till kognitiv nedsättning

I en artikel i tidskriften Neurology kopplas högt diastoliskt blodtryck samman med kognitiv nedsättning. Rönen, som gjorts av amerikanska forskare, bygger på 19836 män och kvinnor som ingick i Reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS), en nationell amerikansk kohort som omfattar individer av såväl europeiskt som afroamerikanskt ursprung. Samtliga var över 45 år, och ingen hade haft stroke eller TIA.

En undersökning av deltagarnas kognitiva förmåga gjordes. I samband med denna gjordes även undersökningar, där bla blodtrycket mättes. Det visade sig att 7,6 procent av deltagarna uppfyllde kriterierna för kognitiv nedsättning och att detta var vanligare bland individer med högt diastoliskt blodtryck. En diastolisk tryckökning på 10 mm Hg var korrelerad med 7 procents ökad förekomst av kognitiv nedsättning.

Resultaten står sig även efter att författarna justerat för riskfaktorer för demens såsom rökning, ålder, låg utbildningsnivå, depression, förekomst av

diabetes och hyperlipidemi. Värt att notera är att studien ger en ögonblicksbild av blodtryck och kognitiv nedsättning och inte säger något om kausalsambandet, varför man inte kan dra slutsatsen att högt diastoliskt blodtryck ökar risken för demens och/eller kognitiv nedsättning. Författarna konstaterar dock att det finns en möjlighet att kraftfull behandling av hypertoni, särskilt när det gäller högt diastoliskt tryck, skulle kunna innebära att risken för kognitiv nedsättning minskar.

Kognitiv nedsättning är ett förstadium till demens, och i förlängningen skulle således blodtrycksbehandling kunna skydda mot demens, spekulerar författarna. Värt att understryka är att detta inte är första gången som hypertoni kopplas till demens. Hypertoni är en sedan tidigare känd riskfaktor för både alzheimerdemens och cerebrovaskulär demens.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

Neurology. 2009;73:589-95.