

Insulinsekretion förutsäger viktning

Under senare år har ett flertal välgjorda fetmabehandlingsstudier undersökt frågan om huruvida kostens sammansättning har effekt på viktningens storlek. Frågan är om lågfettkost eller lågkolhydratkost är effektivast eller om kolhydratdosen (glycemic load, GL) kanske är av betydelse. Konklusiva data saknas ännu totalt sett, vilket inte hindrat kommersiella aktörer att försöka skära guld.

Ebbeling och medarbetare har nyligen publicerat en ambitiös studie där lågfettkost (55 procent kolhydrat, 20 procent fett) jämförts med kost med lågt GL (40 procent kolhydrat, 35 procent fett, fokus på mat med lågt glykemiskt index). En tanke var att ett högt GL, som är ett sammanvägt mått på glykemiskt index (GI) och mängden kolhydrat, ger högre postprandiala insulinnivåer, vilket i sin tur minskar tillgången på energi och resulterar i tidig hunger och ökat ätande.

73 unga (18–35 år), obesa (medelvikt 103 kg), icke-diabetiker randomiserades till en av ovanstående kostregimer under sex månader, följt av tolv månaders uppföljning. Bägge behandlingsarmarna fick lika många besök under studiens lopp. Det enda som skilde var kostråden. Alla deltagare rekommenderades att äta ad libitum och fick inga explicit hypokaloriska kostråd.

De kostregistreringar som gjordes under studien visade att bägge grupperna reducerade sitt totala energiintag på likartat sätt och att profilen på makronutrientintaget väl avspeglade regimernas dietära upplägg. Viktning efter 18 månader var ca 2 kg i bägge grupperna, dvs det förelåg ingen skillnad avseende studiens huvudeffektåtgång, (P=0,99). Uppföljningsgraden vid 18 månader var 70 procent.

Studiedeltagarna hade före behandlingsstart genomgått peroral glukosbelastning och kunde därför post hoc-stratifieras med avseende på insulinvärdet efter 30 minuter. Tyvärr kunde endast 56 individer inkluderas i denna analys på grund av hemolys i resterande prov.

Det visade sig att insulinnivån signifikant modifierade behandlingseffekten. Individer med insulinivåer under medianen förlorade lika mycket i vikt oberoende av behandlingsarm, medan de som hade högre insulinsekretion erhö

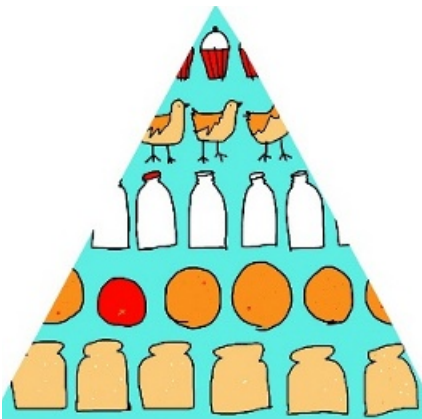


Foto: Science Photo Library

Feta individer med relativt sett hög insulinsekretion uppnår bättre viktning om de får kostråd som fokuserar på låg kolhydratdos i stället för på lågt fettintag.

betydligt bättre viktning efter 18 månader om de ingick i låg-GL-gruppen (-5,8 kg) än om de tillhörde lågfettgruppen (-1,2 kg, P=0,004).

Författarna konstaterar att insulinsekretion kan predicera viktning och att feta individer med relativt sett hög insulinsekretion erhåller bättre viktminskning om de får kostråd som fokuserar på lågt GL snarare än på lågt fettintag.

Detta är ett intressväckande resultat som pekar ut en patientgrupp som verkar kunna dra nytta av kostråd som avviker från den gängse strategin, dvs att fokusera på fettinnehållet.

Det bör betonas att studien är liten och att den signifikanta skillnad som lyfts fram avseende insulinsekretionen är resultatet av en ännu mindre post hoc-analys, vilket kräver fler och bättre designade undersökningar med riktad frågeställning avseende insulinsekretionens betydelse. Författarna har uppenbart haft en annan primär frågeställning för ögonen och när den sprack räddats över på post hoc-analysens livflotte – ett fullt förståeligt agerande, och resultatet blev ju trots allt intressant.

Jarl S Torgerson

verksamhetschef, docent, medicinkliniken, Norra Älvsborgs länsjukhus, Trollhättan

Ebbeling CB, et al. Effects of a low-glycemic load vs low-fat diet in obese young adults. JAMA. 2007;297:2092-102.

Koppling mellan stress och övervikt

Det har hävdats att kroniskt stressade individer löper ökad risk att gå upp i vikt jämfört med individer som inte stressas trots samma kaloriintag.

Nu tror sig en grupp amerikanska forskare veta varför. Förklaringen är neurotransmittorn neuropeptid Y (NPY), som verkar på fettceller och medierar fetma och utveckling av metabola syndromet vid stress, enligt forskare från Georgetown i en artikel som presenteras i tidskriften Nature Medicine.

Författarna har studerat möss som stressats genom att de utsatts för köld eller gjorts aggressiva. Stressen resulterar i ett sympatikuspåslag, som leder till ett utsläpp av neuropeptid Y från sympatikusnerv. Transmittorn påverkar neuropeptid Y2-receptorer (NPY2) som uttrycks av bl a fettceller, och det leder i sin tur till fetma och övervikt samt metabola syndromet.

Författarna har tittat på stressade djur med normal diet, och dessa gick inte upp i vikt. Stressade djur med en högkaloridiet gick däremot upp kraftigt i vikt, och viktökningen var större än vad som var förväntat givet kaloriintaget (alltså jämfört med icke-stressade djur som fick i sig samma energimängd). Särskilt intressant är att forskarna lyckats »remodulera« djurens fettdepåer. Genom att spruta in NPY i fettväv kring midjan på djuren ökade volymen bukfetma kraftigt.

När sedan en NPY2-receptorantagonist injicerades i samma område resulterade det i förlust av fettväv och ett mindre midjemått. Det senare försöket har utlöst våldsamt medial spekulation i USA om huruvida injektion av receptorantagonisten skulle ha samma kosmetiskt gynnsamma effekter på överviktiga människor.

Forskarna uppger till amerikanska medier att pilotförsök gjorts på apor och att man lyckats uppnå liknande effekter i de försöken. Om det fungerar på människa lär det dock ta åtskillig tid innan vi vet svaret på.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Nat Med. doi: 10.1038/nm1611

75 procent av alla amerikaner är överviktiga år 2015

Tre fjärdedelar av alla amerikaner kommer att vara överviktiga år 2015. Det beräknar en amerikansk forskargrupp i en studie presenterad i *Epidemiologic Reviews*. Forskarna har gjort en meta-analys över studier av amerikaners vikt som publicerats perioden 1990–2006. Övervikt definieras som BMI över 25 och fetma (obesity) som BMI över 30. Siffrorna visar, föga förvånande, att en kraftig ökning skett av andelen amerikaner med såväl övervikt som fetma under de senaste decennierna.

Andelen amerikaner med fetma har t ex klättrat från 13 procent på 1960-talet till 32 procent år 2004. Fortsätter ökningen vi sett under de senaste 40 åren kommer 41 procent av amerikanerna att ha ett BMI över 30 år 2015, enligt rapporten. Andelen överviktiga amerikaner, alltså med ett BMI över 25, kommer att utgöra chockerande 75 procent vid samma tidpunkt givet att dagens ökningstakt fortsätter.

Författarna konstaterar vidare att övervikt/fetma idag ökar snabbast i mer utsatta socioekonomiska grupper i USA. Som exempel kan nämnas att bland amerikanska kvinnor över 40 år med afroamerikanskt ursprung är andelen överviktiga idag 80 procent, och ca 50 procent av den gruppen kvinnor har ett BMI som överstiger 30.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Epidemiol Rev. 2007;29(1):6-28.



80 procent av afroamerikanska kvinnor är överviktiga, och ca 50 procent av dem har ett BMI över 30.

Foto: Science Photo Library

Överviktskirurgi kan verkligen rekommenderas för rätt patient

DeMaria har i *New England Journal of Medicine* presenterat en läsvärd genomgång av indikationer för och resultat av överviktskirurgi. I artikelns kliniska vinjett presenteras en 44-årig kvinna som under de senaste tio åren behandlats för diabetes, högt blodtryck och gastroesofageal reflux. Trots bantningsförsök har hon gått upp från 109 kg till 127 kg, vilket lett till ett BMI på 46,6. Hennes behandling allmänpraktiker vill inte rekommendera kirurgi med tanke på osäker effektivitet, risk för komplikationer och brist på långtidsresultat.

I översikten redovisas siffror från USA där populationen med ett BMI över 30 ökat från 15,3 procent 1995 till 23,9 procent 2005 och där 4,8 procent beräknas ha ett BMI över 40 [*JAMA*. 2006;295:1549-55]. När det gäller klinisk evidens för överviktskirurgins effektivitet presenteras den svenska SOS-studien, där 2 010 opererade patienter jämfördes med 2 037 kontroller med signifikant större viktnedgång och förbättrad diabeteskontroll i den opererade gruppen.

En stor del av artikeln ägnas åt den preoperativa bedömningen av patienten, där författaren poängterar att anamnesen avseende diabetes, högt blodtryck, hyperlipidemi, koronarkärllssjuka, sömnapné, pulmonell hypertension och muskuloskeletala sjukdomar måste penetreras för att optimera den medicinska behandlingen perioperativt men också för att ha en baslinje när det gäller att senare utvärdera kirurgins effekt.

Liksom i de allra flesta konsensusdokument poängteras här att den psykologiska värderingen är viktig. Psykosociala faktorer som missbruk, låg socioekonomisk status och ett begränsat socialt nätverk liksom orealistiska förväntningar korrelerar med ett sämre kirurgiskt re-

sultat [*Obes Surg*. 2005;15:552-60]. Depression och ångest är vanligt vid svår övervikt, och antidepressiv medicinering kan också vara en av orsakerna till viktuppgång. Trots denna medvetenhet finns egentligen inga specifika kontraindikationer till överviktskirurgi annat än mental eller kognitiv oförmåga att förstå ingreppet och konsekvensen av det. När det gäller förväntningar påpekar artikel-författaren att oriktig information från Internet och medier [*Surg Endosc*. 2003;17:685-7] avseende överviktskirurgi kan leda till förhoppningar om orealistiskt stor viktnedgång samtidigt som kravet på egen beteendeförändring och risker associerade med kirurgin underskattas [http://www.mass.gov/Eeoohs2/docs/dph/patient_safety/weight_loss_executive_report.pdf].

DeMarias avslutande rekommendation är att den patient som beskrivits i vinjetten är klart lämplig för överviktskirurgi och att en gastrisk bypass-operation bör vara ett lämpligt alternativ. Artikeln ger en balanserad beskrivning av obesitasproblematiken och de kirurgiska behandlingsalternativen. Några nya rön presenteras egentligen inte. För den intresserade, ännu ej insatte, kan artikeln vara värdefull som orientering kring problemområden såsom indikationer i lägre BMI-intervall [*Ann Intern Med*. 2006;144:625-33] och kirurgi i tonåren samt vilken evidens som nu finns för att kirurgi är den enda dokumenterat framgångsrika behandlingsformen vid svår sjuklig övervikt.

Mikael Wirén

överläkare, docent, Gastrocentrum kirurgi, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

DeMaria EJ. Bariatric surgery for morbid obesity. *N Engl J Med*. 2007;356:2176-83.

Ökad strokerisk bland medelålders kvinnor kan bero på övervikt

Kvinnor i åldern 45–54 år löper mer än dubbelt så hög risk att drabbas av stroke som män. Det visar en amerikansk studie som presenteras i *Neurology*. Forskarna har tittat på ett amerikanskt material omfattande drygt 17 000 individer mellan 35 och 64 år som följdes perioden 1999–2004.

Personerna delades in i tre kategorier: 35–44 år, 45–54 år och 55–64 år. Det visade sig att kvinnor i gruppen 45–54 år

löpte 2,39 gånger högre risk att drabbas av stroke än män i samma ålder. Någon könsskillnad för övriga ålderskategorier noterades inte.

Övervikt tros kunna förklara en del av riskökningen, konstaterar författarna, som också noterat att kvinnor ökar sina riskfaktorer som hypertoni och hyperlipidemi i större utsträckning än män i takt med att de blir äldre. Författarna anser att det finns en klart otillräcklig

kunskap och medvetenhet bland läkare och vårdpersonal kring strokerisken bland medelålders kvinnor. De hoppas att studien ska kunna bidra till att ändra på detta.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Neurology. 2007 doi: 10.1212/01.wnl.0000268491.89956.e2

Långtidsprevention med ASA – osäkert läge om dos och tid

Miljontals patienter behandlas med acetylsalicylsyra (ASA) år efter år för primär eller sekundär prevention av hjärt-kärlsjukdomar på basen av åderförkalkning. Allt fler av dessa patienter blir äldre, men endast en liten andel äldre har deltagit i tidigare studier. I två aktuella studier [1, 3] ifrågasätts dos av ASA respektive duration av behandlingen.

I Sverige ges ASA oftast i dosen 75 mg/dygn som underhållsdos. I USA använder 60 procent av läkarna lågdos ASA (81 mg/dygn) och 35 procent använder högdos (325 mg/dygn). De patienter som får underhållsbehandling med ASA får ofta denna behandling resten av livet. Det saknas konsensus om vilken dos av ASA som är optimal och under hur lång tid man ska behandla med ASA.

I en systematisk översikt av studier som jämfört effekten av olika doser av ASA visar Campbell och medarbetare att ökad dos av ASA ökar risken för biverkningar men ger inte bättre skydd [1].

Enligt en studie efter TIA eller lindrig stroke är effekten av ASA i dosen 30 mg/dygn inte sämre än i dosen 283 mg/dygn [2]. För närvarande finns det bäst stöd för att ge 75 mg/dygn som underhållsbehandling. Ännu högre dos, t ex 160 mg eller 320 mg/dygn, ger inte bättre effekt.

ASA är inte riskfritt, inte ens i lågdos. Även lågdos ASA kan ge gastrointestinala blödningar. Andra biverkningar är ökad risk för hjärnblödning, njursvikt, eventuellt minskad effekt vid behandling av hjärtsvikt m m. ASA kan också

minska nyttan av ACE-hämmare vid hjärtsviktsbehandling.

Under hur lång tid ska man då behandla en patient med ASA efter en akut hjärt-kärlhändelse? För närvarande är praxis att ge ASA-behandling tills vidare, kanske för resten av livet. Man sätter ogärna ut ASA-behandling, eftersom den optimala behandlingens duration är okänd [3]. Det saknas dock övertygande bevis för att långtidsbehandling med ASA minskar mortaliteten.

Det har framförts att man kan sätta ut ASA cirka sex veckor efter en akut hjärt-kärlhändelse, t ex akut hjärtinfarkt eller ischemisk stroke [3]. Det behövs studier som jämför nyttan av några veckors ASA-behandling med tillsvidarebehandling, men det är inte sannolikt att man kan generera resurser för att bedriva sådana stora studier med ASA. De flesta riktlinjer rekommenderar långtidsbehandling med ASA, men det vetenskapliga underlaget är inte övertygande.

Md Shahidul Islam

docent, medicinkliniken, Södersjukhuset, Stockholm

1. Campbell CL, et al. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA*. 2007;297:2018-24.
2. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1991;325:1261-6.
3. Cleland JG. Chronic aspirin therapy for the prevention of cardiovascular events: a waste of time, or worse? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3:234-5.

Obligatorisk HBV-vaccination föreslås

Hepatit B bör införas i det allmänna vaccinationsprogrammet i Sverige. Det menar en grupp forskare från ett flertal länder, bland dessa Ola Weiland, professor i infektionssjukdomar vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, i en artikel presenterad i tidskriften *Lancet Infectious Diseases*.

Hepatit B orsakar globalt i storleksordningen en halv till en miljon dödsfall per år, och WHO rekommenderar sedan mitten av 1990-talet att samtliga länder bör inkludera hepatit B i det allmänna vaccinationsprogrammet.

Ett antal europeiska länder, däribland Sverige, Danmark, Storbritannien och Holland, har valt att inte följa detta och

vaccinerar i stället endast individer i riskzonen för sjukdomen. Visserligen är förekomsten av hepatit B mycket låg i dessa länder, men det finns trots det anledning för nämnda länder att ompröva sitt beslut, skriver författarna.

Anledningen till det är att faktorer som ökat resande och ökad invandring leder till att risken för hepatit B ökat. På lång sikt är universell vaccination det enda sättet att begränsa sjukdomens konsekvenser, konstaterar författarna.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Lancet Infect Dis. 2007;7:410-9.

Folat minskar risken för stroke

Folatillskott minskar risken för stroke. Det visar en metaanalys som presenteras i *Lancet*. Det är forskare från USA och Kina som slagit samman ett antal studier över folatillskott. Åtta av dessa hade stroke som effektmått. Totalt omfattar de åtta studierna närmare 17 000 personer. Det sammanlagda resultatet visar att patienter som behandlades med folat i minst 36 månader minskade risken att drabbas av stroke med 18 procent. Resultaten är signifikanta, och riskminskningen var kraftigast bland individer som inte haft stroke tidigare.

Orsakerna till riskminskningen är ofullständigt kända, men ökade halter av folat leder till sänkning av halterna av homocystein, vars roll i utvecklingen av kardio- och cerebrovaskulär sjukdom diskuterades redan på 1960-talet efter forskning kring ämnets roll i utvecklingen av ateroskleros. Därefter har homocysteinsänkande behandling varit omdebatterad, och de studier som presenterats har pekat på olika håll, inte minst när det gäller de skyddande effekterna mot kardiovaskulär sjukdom.

Författarna konstaterar att de nu presenterade resultaten kring folatillskott som strokeskydd var överraskande positiva, men man flaggar också för att det generellt finns en mängd begränsningar i metastudier, såsom att studierna till sin natur är retrospektiva och att det sällan är möjligt att justera för individuella variabler. Författarna konstaterar också att den skyddande effekten av folat förefaller vara betydligt starkare för stroke än för kardiovaskulär sjukdom. Orsaken till detta är inte känd, men en möjlig förklaring skulle kunna vara att kardiovaskulär sjukdom i större utsträckning omfattar större blodkärl än stroke och att folat/homocystein påverkar utvecklingen av ateroskleros i främst mindre kärl.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Lancet. 2007;369:1876-82.

»Hepatit B bör införas i det allmänna vaccinationsprogrammet i Sverige. Det menar en grupp forskare från ett flertal länder, bland dessa Ola Weiland ...«

Folsyraberikning angelägen för riskgrupper

Flera länder har genomfört tvingande berikning av cerealieprodukter med folsyra, t ex USA sedan januari 1998 och Kanada sedan november 1998, för att om möjligt reducera uppkomsten av neuralrördefekter under den tidiga fosterutvecklingen.

Redan 2004 kunde USA redovisa en 20-procentig minskning av fallen av neuralrördefekter och en 32-procentig minskning av förhöjda maternella alfa-proteinvärden i serum. Costa Rica har rapporterat en 74-procentig minskning av fallen av neuralrördefekter sedan berikning infördes.

Kanadas berikningsprogram uppskattas öka intaget av folsyra med 0,15 mg per dag och person. Studien redovisar alla levande, dödfödda och aborterade barn med diagnosen neuralrördefekt under perioden 1993 till 2002 från sju provinser bland totalt 1 909 741 födselar. När berikningen genomförts till fullo sjönk prevalensen av neuralrördefekter från 1,58 per 1 000 till 0,86 per 1 000, dvs en total minskning med 46 procent (95-procents konfidensintervall 40–51). Minsk-



Genom att identifiera och behandla riskgrupper med folsyra – före konceptionen och under den första trimestern – minskar man risken för fostermissbildningar.

Foto: Science Photo Library

ningen var störst i de områden som tidigare visat störst risk.

I Sverige är det genomsnittliga beräknade folatintaget från kosten relativt lågt, för vuxna kvinnor 0,195 mg/dag (Statens livsmedelsverk, 1994), att jäm-

föra med rekommenderat dagligt intag (RDI) 0,3–0,4 mg/dag. Den allra största delen av kostens folater är komplexfolater, som måste reduceras till monofolatform av ett zinkberoende enzym i övre tunntarmens yta innan upptag kan ske i mukosacellerna. Folsyra är den enkla folatformen som kan tas upp både aktivt och via passiv diffusion, oberoende av enzymaktivitet och mukosans utseende.

Dåliga kostvanor, alkoholproblem, here-ditära enzymdefekter (MTHFR C677T), mukosaskador, t ex glutenintolerans, och behandling med antiepileptika är de vanligaste orsakerna till folatbrist.

Det är ytterst angeläget att identifiera och adekvat behandla dessa riskgrupper med folsyra före konceptionen och under den första trimestern för att minska risken för fostermissbildningar.

Sten Jameson

docent, f d överläkare, Uppsala

De Wals P, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med.* 2007;357:135–42.

Folsyratillskott minskar risken för läpp-, käk- och gomspalt

Folsyrabrist är känt för att ge ansiktsspalter på gnagare. Studier på människa har emellertid givit motsägelsefulla resultat. Frågan har emellertid väckts och är relevant i länder där tillsättning av folsyra till födoämnen inte är tillåten. Norge är ett sådant land, och i en studie av barn födda 1996–2001 har man studerat sambandet mellan läpp-, käk- och gomspalt och folsyrintaget.

3 000 kvinnor födde barn den aktuella tiden, och 676 av dessa barn hade någon form av spaltmissbildning som opererades; 88 procent av dessa deltog i studien. Av mödrarna som födde barn utan spalt valdes randomiserat 1 022, och av dessa deltog 76 procent i studien. Data insamlades via ett frågeformulär, där kvinnorna utfrågades om sin diet under de första tre månaderna av graviditeten.

Folsyrintaget bedömdes för en tremånadersperiod, månaden före sista menstruation och de första två månaderna under graviditeten.

I resultaten fann man att ett folsyratillskott överstigande 400 mikrogram per dag var associerat med minskad risk för läpp-käkspalt med eller utan gomspalt.



En diet som är rik på grönsaker och frukt, liksom multivitaminpreparat, kan ha en skyddande effekt mot läpp-käkspalt med eller utan gomspalt.

Foto: Science Photo Library

Något skydd mot isolerad gomspalt fann man inte.

Man skriver också att multivitaminpreparat och en diet som är rik på grøn-

saker och frukter kan ha en skyddande effekt mot läpp-käkspalt med eller utan gomspalt.

Effekten här är dock svagare. Man uppskattar att 22 procent av fallen av läpp-käkspalt med eller utan gomspalt skulle kunna förhindras om gravida kvinnor tog 400 mikrogram folsyra per dag under den tidiga graviditeten.

Detta är en mycket intressant studie som är väl värd att beakta. Folsyra kan används profylaktiskt under graviditet vid förhöjd risk för neuralrördefekter.

Folsyrans effekt som profylax mot läpp-, käk- och gomspalter har varit omdiskuterad, men denna studie ger gott belägg för att folsyra väl kan rekommenderas profylaktiskt under tidig graviditet som skydd mot läpp-käkspalt med eller utan gomspalt.

Ola Larson

överläkare, docent,
kliniken för rekonstruktiv
plastikkirurgi,
Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Wilcox AJ, et al. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. *BMJ.* 2007;334:464–7.