

Blodfettsgenetiska framsteg förbättrar prediktionen av hjärt-kärlsjukdomar

Cirkulerande lipidnivåer styrs till ca 50 procent av genetiska faktorer och har ett starkt samband med hjärt- och kärlsjukdomar. Det är därför viktigt att känna till vilka gener som styr lipidmetabolismen, vilka variationer i dessa gener som ökar risken för blodfettssubbningar samt om sådana genvariationer har samband med risk för hjärt-kärlsjukdomar.

Vår studie, som publicerades i *Nature Genetics* [1], är en uppföljning av Diabetes Genetics Initiative (DGI), en genomassociationsstudie för typ 2-diabetes och 18 andra fenotyper omfattande 2 758 individer från Sverige och Finland [Science. 2007;316:1331-6]. Vi analyserade samband mellan 500 000 singelnukleotidpolymorfier (SNP) över hela genomet i DGI-studien och plasmakoncentration av LDL, HDL och triglycerider. För att filtrera bort falskt positiva samband mellan genmarkörer och lipidnivåer jämfördes våra data i en metaanalys med data från två andra genomassociationsstudier; den finska FUSION-studien (n=1 874) och den italienska Sardinia-studien (n=4 184). De statistiskt starkaste sambanden mellan genvariationer och blodfettssubningar kunde vi replikera hos 18 554 individer från Malmö Kost Cancer-studiens kardiovaskulära kohort (n=5 519), NORDIL-studien (n=5 095) och Finnrisk 97-kohorten (n=7 940). Efter dessa omfattande experiment kunde vi slå fast att SNP i 18 olika gener/genområden var genomgående associerade med LDL, HDL och/eller triglycerider. Sex av dessa gener/genregioner, som uppvisade högeligen signifikant association till lipidnivåer ($P < 5 \times 10^{-8}$ för alla) är tidigare helt okända inom lipidmetabolismen (SORT1, CILP2/PBX4, GALNT2, MLXIPL, TRIB1 och ANGPTL3) [1]. Produkterna från dessa gener och genregioner utgör intressanta angreppspunkter vid utveckling av nya blodfettssänkande läkemedel. Utöver detta bekräftade vi tolv kända gener inom lipidmetabolismen.

Kan denna omfattande lipidgenetiska information användas för att förbättra prediktionen av hjärt-kärlsjukdom? För att svara på frågan kombinerade vi nio av de tidigare kända riskvariationerna i gener associerade med antingen LDL-kolesterol (APOB, APOE, HMGCR, LDLR, PCSK9) eller HDL-kolesterol (ABCA1, CETP, LIPC, LPL) och skapade en poängskala med 0–18 ofördelaktiga alleler

(som höjer LDL eller sänker HDL). Vi analyserade sambandet mellan denna lipidgenetiska poängskala och insjuknande i hjärt-kärlsjukdom hos 5 414 deltagare i Malmö Kost Cancer-studien (kardiovaskulära kohorten). I denna kohort inträffade 238 fall av hjärtinfarkt eller stroke under en genomsnittlig uppföljningstid på 10,6 år.

Resultaten av vår analys, publicerade i *New England Journal of Medicine* i mars 2008 [3], visade att ökande poäng i den lipidgenetiska skalan var starkt associerad inte bara med högre LDL och lägre HDL ($P = 2 \times 10^{-18}$ och $P = 3 \times 10^{-24}$), utan även med ökad risk för hjärt-kärlhändelser. I Cox regressionsanalys fann vi att för varje riskallel ökade den relativa risken med 1,15 (95 procents konfidensintervall 1,07–1,24; $P < 0,001$) oberoende av samtliga klassiska riskfaktorer (ålder, kön, släkthistoria för hjärtinfarkt, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglycerider, blodtryck, BMI, diabetes, rökning, CRP och blodfettssänkande behandling). Även den individuella riskbedömningen för hjärt-kärlsjukdomar blev signifikant bättre då blodfettsgenerna adderades till klassiska riskfaktorer [2].

Undertecknad, som är seniorförfattare till dessa båda studier, har ofta fått frågan: »Varför utveckla ett gentest då man enkelt och exakt kan mäta blodfetter?« Det är då viktigt att komma ihåg att blodfettssubningar endast ger en ögonblicksbild av värdet i en fastande situation. Nivåerna kan variera från dag till dag. Genvariationerna är däremot konstanta och kan därför bättre reflektera livslång exponering och eventuellt även ha större betydelse i en icke-fastande situation. Vår studie visar tydligt att det starka sambandet mellan den lipidgenetiska poängskalan och risken för hjärt-kärlsjukdom är fullständigt oberoende av LDL och HDL samt att poängskalan är kliniskt användbar då den förbättrar individuell kardiovaskulär riskbedömning [3].

Redan i dag finns effektiva läkemedel mot blodfettssubbningar. Vi tror att information om nya grundläggande faktorer som reglerar lipoprotein- och lipidmetabolism i framtiden kan bidra till utvecklingen av nya, bättre preparat. Vi tror också att den snabbt växande genetiska informationen kommer att möjliggöra individanpassad behandling och

preventiva åtgärder för dem som ärvt en uppsättning ofördelaktiga genvarianter och därmed en hög risk för dålig blodfettssubning, hjärt-kärlsjukdom och död.

Marju Orho-Melander

docent, institutionen för kliniska vetenskaper/diabetes och endokrinologi, Lunds universitets diabetescenter

1. Kathiresan S, et al. Genome-wide association analysis identifies six novel loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density cholesterol and triglycerides in humans. *Nature Genet.* 2008;40:189-97.

2. Kathiresan S, et al. Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1249-9.

Ökat blodtryck minskar huvudvärk

Högt blodtryck är negativt korrelerat med huvudvärk. Det, kanske lite förvånande, rönet presenteras av norska forskare i en artikel i *Neurology*. Författarna har utgått från epidemiologiska data från drygt 51 000 norrmän, alla över 20 års ålder. Resultaten visar att ökat systoliskt tryck är kopplat till såväl minskad prevalens av migränhuvudvärk som huvudvärk som inte beror på migrän. Sambandet gäller för både kvinnor och män. Kopplingen mellan ökat pulstryck och migrän respektive icke-migränhuvudvärk var särskilt stark.

Exakt genom vilken mekanism högt blodtryck minskar risken för huvudvärk är oklar. En möjlig mekanism skulle kunna vara att högt systoliskt tryck leder till stelare artärer. När baroreflexen aktiveras av stegrat blodtryck blockerar smärtsignaler både spinalt och supraspinalt, och det kan vara orsaken till minskad huvudvärk, spekulerar författarna.

Sambandet mellan huvudvärk och blodtryck är ett komplicerat kapitel. En mängd omfattande studier har gjorts inom fältet. Vissa har visat ökat förekomst av huvudvärk hos individer med hypertoni. Andra har, som den aktuella, i stället visat ett motsatt samband. En komplicerande faktor när man ska göra studier inom fältet är onekligen att såväl huvudvärk som hypertoni är mycket vanligt.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

Neurology. 2008;70:1329-36.

Skolbarn prioriterar ekologisk mat av andra skäl än vuxna

De svenska målen för ekologisk produktion handlar om jordbruksmark, produktion av mjölk, ägg och kött samt uppfödning av grisar och matfågel. Målen harmonierar med EUs policy för ekologiska livsmedel. Ekologiska produkter är vanligen dyrare än konventionella. Detta förklaras av lägre avkastning, högre produktionskostnader och merkostnader som följd av särhantering.

Kunskaper om och förhållningssätt hos vuxna till ekologisk mat präglas vanligen av positiva följder för hälsan mer än för miljön. Motsvarande uppfattningar hos barn är hittills förhållandevis dåligt studerade.

Inom ramen för ett magisterarbete i folkhälsovetenskap vid Mälardalens högskola i Västerås har Julia Joffer studerat kunskaperna och uppfattningarna om ekologisk mat hos skolbarn. Studien hade två metodansatser. Samtliga elever (136) i årskurs nio (15–16 år) vid en skola i en stad i södra Dalarna erbjöds att delta i en enkätundersökning om ekologisk mat. Studien följdes upp med diskussioner i fyra fokusgrupper, var och en omfattande fyra till sex elever.

Resultatet visar att samtliga elever hade kunskaper om ekologisk mat, och mer än 80 procent av eleverna bedömdes ha goda kunskaper, fler pojkar än flickor. När det gäller rangordning av uppfattningar om fördelar med ekologisk mat blev resultatet »bra för miljön«, »bra för djuren«, »hälsosamt«, »bra kvalitet« och »gott« i en fallande skala från ca 85 till 30 procent. Flickorna hade en något mer positiv uppfattning än pojkarna. Hälsospekterna kom således först på tredje plats i rangordningen. Omkring 40 procent ansåg att det är dyrt att köpa ekologiska livsmedel, och omkring två tredjedelar köper sällan eller aldrig sådana livsmedel.

Eleverna betonade vid diskussionerna framför allt det konventionella jordbrukets användning av bekämpningsmedel och konstgödsel med effekter på miljö, människor och djur. De pekade också på kunskaperna om vitaminer och andra näringsämnen i relation till ekologisk odling och djuruppfödning. Betydelsen av närproducerad mat betonades, och eleverna efterlyste en koppling mellan ekologisk livsmedelsproduktion och transportsträckor för livsmedlen, kanske också förknippat med deklaration



Skolelevernas kunskap om och engagemang för ekologisk mat har mer av ett helhetsperspektiv än vad man ser bland vuxna, t ex lärare. Foto: Ismo Pekkarinen/Lehtikuva/Scanpix

för utsläpp av koldioxid. Eleverna ansåg att det högre priset för ekologisk mat är motiverat med hänsyn till miljö och hälsa. Det framkom indikationer på att de goda kunskaperna och uppfattningarna om ekologisk mat bland 15–16-åringar som den här studien påvisat hänger ihop med det ökande informationsflödet i samhället snarare än med skolans engagemang i frågan.

Elevernas kunskap om och engagemang för ekologisk mat är troligen en spegling av deras engagemang för hälsa, miljö och hållbar utveckling över huvud taget. Ett sådant engagemang är rimligen en nödvändig drivkraft att ta till vara i samband med skolans hälsofrämjande arbete. Det gäller att inse att elevernas kunskaper och uppfattningar inom vissa hälso- och miljörelaterade områden kan ha mer av ett helhetsperspektiv och att de kan ha en annan prioritering än vad man kan finna bland vuxna, t ex hos lärarna. Detta borde förvisso kunna vara en vitaliserande faktor i skolarbetet.

Lars Cernerud

docent, Mälardalens högskola, Västerås

1. Joffer J. Ekologisk mat – elevers kunskaper och uppfattningar. En studie i årskurs nio [magisteruppsats i folkhälsovetenskap]. Västerås: Mälardalens högskola, avdelningen för folkhälsovetenskap; 2008.

Undernäring vanligt efter operation för matstrupscancer

Förekomsten av matstrupscancer av typen adenokarcinom (körtelcancer) ökar snabbt i västvärlden inklusive Sverige. Sjukdomen ger ofta inga märkbara symptom förrän tumören hunnit växa sig tämligen stor, med sväljningssvårigheter och viktnedgång som följd, varför tumören ofta diagnostiseras i avancerat stadium. Hos patienter med lokaliserad sjukdom är kirurgi den mest etablerade behandlingen, men den är mycket omfattande och medför betydande risk för komplikationer i efterförloppet.

Det svenska esofagus- och kardiaccancerregistret (SECC) med registrering av patienter som opereras för matstrupscancer i Sverige användes som databas för den aktuella studien. Totalt 226 patienter (77 procent av alla) som opererats mellan 2001 och 2004 besvarade sex månader efter operationen en studiespecifik enkät med uppgifter om bl a vikt och längd samt EORTCs välbeprövade livskvalitetsenkäter (QLQ-C30 och QLQ-OES18). Analyser visade att 64 procent av de opererade patienterna förlorade mer än 10 procent av sin vikt och var femte mer än 20 procent av sin preoperativa vikt fram till sex månader efter operationen. Främst aptitlöshet, åtsvårigheter och smärta vid måltid var kopplade till viktförlusten, däremot inte sväljningssvårigheter och reflux.

Studien visar att viktnedgång är ett vanligt problem hos patienter som opereras för matstrupscancer. Tidigare forskning har visat att undernäring i samband med operation ger längre vårdtid och fler komplikationer. Även psykologiska symptom som nedstämdhet och depression kan vara en följd av undernäringen. Det är därför mycket viktigt att motverka vikt-nedgången hos denna patientgrupp såväl före som efter operation.

Lena Martin

leg dietist, kirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna; doktorand vid enheten för esofagus- och ventrikelforskning, Karolinska institutet, Stockholm

Martin L, et al. Malnutrition after oesophageal cancer surgery in Sweden. Br J Surg. 2007;94(12):1496-500.

»Även psykologiska symptom som nedstämdhet och depression kan vara en följd av undernäringen.«

Ska typ 2-diabetes behandlas kirurgiskt?

Vi blir allt fetare, och med det följer en ökning av följsjukdomar till fetma som typ 2-diabetes. I USA beräknas ca 30 procent av befolkningen vara feta, och fetman har som konsekvens prediabetes eller diabetes [Diabetes Care. 1996;29:1263-8]. Det finns ett flertal arbeten som visat att kirurgiskt inducerad vikttnedgång har positiv effekt vad gäller typ 2-diabetes.

Ett av de bästa exemplen på detta är den svenska SOS-studien, där 2 000 opererade feta jämfördes med 2 000 matchade feta som inte opererats och som behandlats i öppenvård. I den opererade gruppen förelåg en mortalitetsreduktion och färre nyinsjuknanden i typ 2-diabetes [N Engl J Med. 2004;351:2683-93; N Engl J Med. 2007;357:741-52]. SOS-studien har av vissa ifrågasatts då den inte var randomiserad, men detta tilläts inte av de dåvarande etikkommittéerna. Studien genomfördes i stället med noggrann matchning.

Nu finns en randomiserad studie som bekräftar SOS-studiens resultat vad gäller diabetes. I en nyligen publicerad artikel i JAMA jämfördes en kirurgisk metod för behandling av övervikt (laparoscopic adjustable gastric banding, LAGB) med konventionell behandling av feta (n=60, BMI 30–40 kg/m²) med typ 2-diabetes (duration kortare än två år). Efter två års

uppföljning var 73 procent av patienterna i den kirurgiska gruppen i remission från sin typ 2-diabetes, jämfört med 13 procent i den konventionellt behandlade gruppen. I den kirurgiska gruppen var vikttnedgången 20,7 procent, jämfört med 1,7 procent i den konventionellt behandlade gruppen, efter två år. Förbättringen i typ 2-diabetes var korrelerad med vikttnedgången. Författarnas slutsats är att kirurgiskt behandlade patienter med typ 2-diabetes hade högre sannolikhet att uppnå remission av sin typ 2-diabetes än konventionellt behandlade. Resultaten behöver bekräftas i en större patientgrupp, och resultat över lång tid behöver utvärderas.

Arbetet är intressant ur flera aspekter. Ska patienter med typ 2-diabetes med ett BMI mindre än 35 kg/m² erbjudas kirurgi framför konventionell diabetesbehandling? Och i så fall, vilken kirurgisk metod ska man använda? LAGB har i Sverige haft dåliga resultat, och i dag är gastrisk bypass den dominerande operationsmetoden. Gastrisk bypass-ope-

ration ger bättre vikttnedgång än LAGB. Dessutom sker en förändrad frisättning av olika gastrointestinala peptidhormoner, som glukagonlik peptid-1 (GLP-1), efter gastrisk bypass-operation. GLP-1-nivåerna är högre efter en måltid efter operationen än före. GLP-1 har en inkretorisk effekt med insulinfrisättning, vilket kan bidra till förbättrad glukoskontroll efter gastrisk bypass-operation än efter LAGB. Å andra sidan har LAGB relativt få svåra komplikationer, och den perioperativa mortaliteten är lägre än efter gastrisk bypass-operation, som ligger på 0,1–0,2 procent i Sverige [egna icke-publicerade data].

Det finns anledning för Sverige att fundera på att upprepa SOS-studien men nu som en randomiserad studie, där kirurgi jämförs med konventionell behandling av patienter med typ 2-diabetes. Arbetet av Dixon och medarbetare i JAMA är ytterligare ett viktigt arbete som visar på de goda effekter som överviktskirurgi har på morbiditet associerad med övervikt.

Erik Näslund

professor, överläkare, enheten för kirurgi, Danderyds sjukhus, Stockholm

»Det finns anledning för Sverige att fundera på att upprepa SOS-studien men nu som en randomiserad studie ...«

Dixon JB, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA. 2008;299:316-23.

Kortison vid septisk chock ifrågasatt

Kortisonbehandling vid chock som kräver vasoaktiva läkemedel har åter studerats, nu i en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad multicenterstudie. Patienterna, ca 500, inkluderades om de hade systoliskt blodtryck <90 mm Hg trots adekvat volymtillförsel och/eller behov av vasoaktiva läkemedel under minst en timme samt tecken på hypoperfusion eller septiskt betingad organ dysfunktion. Placebo eller hydrokortison, i en dos av 200 mg/dygn, gavs i fem dagar med en successiv nedtrappning av dosen under sex dagar.

Resultaten visade ingen skillnad i 28-dagars-, intensivvårds- eller sjukhusmortalitet, däremot innebar kortisonbehandling fler superinfektioner, högre blodsocker och hypernatremi. Andelen där chocken hävdades var lika mellan grupperna, medan tiden till det att chocken hävdades var signifikant kortare hos de kortisonbehandlade. Det förelåg inte heller någon skillnad i 28-dagarsmorta-

litet, 39 vs 36 procent, för dem som inte svarat normalt på kortikotropintest (knapp 50 procent av patienterna) eller hos dem med normalt svar på kortikotropintest, 29 procent i båda grupperna. Chockens varaktighet före inklusionen hade ingen inverkan på mortaliteten i någon av grupperna.

Dessa resultat står i bjärt kontrast till resultaten i den studie [JAMA. 2002;288:862-71] som tidigare visat gynnsam effekt av hydrokortison och som därmed legat till grund för expertutlåtanden att behandla med hydrokortison vid septisk chock som krävt vasoaktiva läkemedel. I den studien förelåg signifikant minskad mortalitet, dock bara hos dem utan svar på kortikotropintest och företrädesvis hos dem med samtidig akut svår andningsinsufficiens (ARDS).

Det bör dock påpekas att det föreligger skillnader mellan den tidigare studien och den nu aktuella avseende demografi,

kliniska utgångsdata och i protokollens utformning. Olyckligtvis avslutades av olika skäl den nu aktuella studien i förtid. Även om studien därmed inte hade tillräcklig statistisk styrka att säkert visa gynnsam klinisk effekt för det primära effektmåttet, 28-dagarsmortalitet, är det inte givet att en än större studie visat annorlunda resultat.

Data från denna studie har presenterats på kongresser och förstås skapat funderingar kring kortisonbehandling vid septisk chock. Konsensus är inte given, men många experter menar att hydrokortison bör ges först när höga doser vasoaktiva läkemedel krävs och då i tidigt skede eller vid dåligt svar på vasoaktiva.

Hans Blomqvist

överläkare, anestesikliniken, Capio S:t Görans sjukhus, Stockholm

Sprung CL, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med. 2008;358:111-24.