

KUNGL. VETENSKAPS-
OCH VITTERHETS-SAMHÄLLET
I GÖTEBORG

Människans hälsa och ohälsa

Föreläsningar
vid
KVVS-konferens 6-7 oktober 2011



GÖTEBORG 2014

Redaktörer: BIRGER KARLSSON och BJÖRN RYDEVİK

© Kungl. Vetenskaps- och Vitterhets-Samhället i Göteborg
och resp. författare

Kungl. Vetenskaps- och Vitterhets-Samhället i Göteborg
Box 222, 405 30 Göteborg

www.kvvs.se

[2]

Människans hälsa och ohälsa

Kungl. Vetenskaps- och Vitterhets-Samhället i Göteborg (KVVS) är en interdisciplinär vetenskapsakademi som grundades 1778. Akademien har under senare tid årligen ordnat konferenser och symposier för att belysa olika ämnesområden ur ett vetenskapligt perspektiv. 2011 års konferens rörde det övergripande ämnet "Människans hälsa och ohälsa". Centrala och intressanta områden inom det medicinska fältet behandlades.

I konferensen ingick följande sex olika delteman:

- Hälsa och ohälsa – historisk och socialmedicinsk bakgrund
- Evidensbaserad medicin (EBM) – betydelse och begränsningar
- Läkemedelsutveckling – behov och hinder
- Ont i ryggen – vetenskap och praktik
- Psykiatri – möjligheter och begränsningar
- Kostens betydelse för hälsan.

Totalt presenterades ett tjugotal föredrag. Dessa gavs av ett antal auktoriteter inom de olika ämnesområdena. En kommitté med ämnes-specialiserade KVVS-ledamöter utförde ett noggrant arbete vilket ledde fram till det resulterande programmet.

I föreliggande e-publikation presenteras ett urval av dessa föreläsningar. Dessa bidrag varierar i längd; vissa är kortare sammandrag av föreläsningen, medan andra är mer omfattande och utvidgade versioner av själva föreläsningen.

Vi vill varmt tacka alla föreläsare för värdefulla framställningar och inte minst dem som även bidrog med de bilder som ingår i denna publikation.

Göteborg i oktober 2014



Björn Rydevik
Ordförande 2011



Birger Karlsson
Ständig sekreterare

INNEHÅLL

Författare – affiliering	6
BJÖRN SMEDBY: Hur mäter man befolkningens hälsa och dess förändringar?	7
BENGT MATTSSON: Personlig vård och generella riktlinjer – går det ihop?	21
MARTA GRANSTRÖM: Vaccination på gott och ont	31
BJÖRN RYDEVIK: Varför gör det ont? – Reflektioner över smärta ur medicinskt och mänskligt perspektiv Särtryck ur KVVVS Årsbok 2012, pp.77-85	
MARGARETA NORDIN: Evidensbaserad behandling av ländryggsmärta	39
SVEN ENERBÄCK: Functional brown adipose tissues in healthy humans – a new target for anti-obesity therapy	49
GÖRAN BERGLUND: Kost, hjärt-kärlsjukdom och cancer	53
BIRGITTA STRANDVIK: Vuxnas sjukdomar kan programmeras hos barn	59

Författare - affiliering

BJÖRN SMEDBY

Hälso- och sjukvårdsforskning, Uppsala universitet
bjorn.smedby@nordclass.uu.se

BENGT MATTSSON

Allmän medicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet
bengt.mattsson@allmed.gu.se

MARTA GRANSTRÖM

Klinisk mikrobiologi, Karolinska Institutet
marta.granstrom@ki.se

BJÖRN RYDEVIK

Ortopedisk kirurgi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet
bjorn.rydevik@orthop.gu.se

MARGARETA NORDIN

Ortopedisk kirurgi/Miljömedicin, New York University
dmn2@nyu.edu

SVEN ENERBÄCK

Medicinsk genetik, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet
sven.enerback@medgen.gu.se

GÖRAN BERGLUND

Invärtes medicin, Lunds universitet
goran.berglund@med.lu.se

BIRGITTA STRANDVIK

Pediatrik, Karolinska institutet/Göteborgs universitet
birgitta.strandvik@ki.se

Hur mäter man befolkningens hälsa och dess förändringar?

BJÖRN SMEDBY

Mortalitet

Studier av dödligheten är den äldsta och den vanligaste metoden för att mäta hälsa på befolkningsnivå, särskilt i ett globalt perspektiv. Dödligheten kan analyseras i långa tidsserier, särskilt i vårt land som har världens äldsta befolkningsstatistik med start 1749. Pehr Wargentin – som fått hederstiteln ”den svenska statistikens fader” – beskrev tidigt sambandet mellan dödlighet och befolkningens hälsa. Hans främsta demografiska insats var att han redovisade åldersspecifika dödskvoter som byggde på antalet döda i en viss ålder relaterat till folkmängden i motsvarande ålder.

Knappt en procent av befolkningen dör under ett år. År 2010 var det s.k. allmänna dödstalet för män 9,4 per 1000 män och för kvinnor något högre, 9,9 per 1000 kvinnor. Men det måttet är inte användbart för jämförelser. Det beror på att dödligheten är starkt relaterad till åldern och att ålderssammansättningen i befolkningar kan variera över tiden och mellan olika befolkningar och också mellan män och kvinnor. Man måste därför göra som Wargentin gjorde, beräkna den åldersspecifika dödligheten, d.v.s. dödligheten inom varje åldersgrupp. Efter spädbarnsåret sjunker dödligheten först men stiger sedan kontinuerligt med ökande ålder. Inte ens i de högsta åldersgrupperna når den emellertid 100 procent. Så är t.ex. risken att dö under det närmaste året mindre än 40 procent för en hundraåring. Trots att dödligheten i alla åldersgrupper är lägre för kvinnor än för män blir ändå det allmänna dödstalet, som räknas på hela befolkningen, högre för kvinnor än för män på grund av ålderssammansättningen med fler kvinnor i de högsta åldersgrupperna.

Men det är svårt att göra jämförelser baserade på ett stort antal åldersgrupper om man inte sammanfattar måtten. Det kan ske på olika sätt. Ett är att åldersstandardisera dödstalen varigenom man frigör sig från effekten av olikheter i ålderssammansättningen. Ett annat är att beräkna medellivslängden. Medellivslängden är inte – vilken man kanske skulle kunna tro – den genomsnittliga åldern på dem som dör ett visst år, utan det är en teoretiskt framräknad livslängd med hänsyn tagen till de dödsrisker i olika åldersgrupper som gäller vid en viss tid. Man gör tankeexperimentet att en hypotetisk kohort av 100 000 nyfödda under sin levnad utsätts för just de dödlighetsrisker i olika åldrar som råder i dag och beräknar så den genomsnittliga livslängden för individerna i denna kohort. På detta sätt får man en enda siffra som i sig sammanfattar dödlighetsmönstret i olika åldrar vid en bestämd tidpunkt. Man bör observera att detta inte är en prognos i egentlig mening. De barn som föds i dag kommer med all säkerhet att utsättas för andra dödlighetsrisker när de blir 50 år eller 80 år än vad som gäller idag, sannolikt lägre men möjligen också högre.

Medellivslängden är alltså ett praktiskt användbart mått på befolkningens hälsa, ofta använt för jämförelser mellan olika länder eller över tid. Ju högre medellivslängden är, desto bättre folkhälsa är den enkla filosofin. Många har sett Hans Roslings fascinerande presentation av utvecklingen av hälsa och välstånd i världens länder under de senaste 200 åren där han använder just medellivslängden som hälsomått.

Medellivslängden har utvecklats dramatiskt. För 100 år sedan var den vid födelsen 55 år för män och 57 år för kvinnor. Idag är den 79,5 år för män och 82,5 år för kvinnor. På motsvarande sätt kan man beräkna en återstående medellivslängd för personer som redan uppnått en viss ålder. De har ju undgått dödlighetsriskerna under den tidigare delen av livet och deras återstående medellivslängd blir alltså längre än skillnaden mellan medellivslängden beräknad från födelsen och den ålder de redan uppnått. Fig. 1 visar den återstående medellivslängden för män och kvinnor som redan uppnått en viss ålder [1]. Det framgår att medellivslängden för de allra äldsta också har ökat. Skillnaden mellan män och kvinnor återfinns även här.

Under tidigare århundraden liksom i många av dagens utvecklingsländer har dödligheten under det första levnadsåret mycket stor

betydelse för medellivslängden, eftersom denna tidiga dödlighet ju drar ned medelvärdet kraftigt. Spädbarnsdödligheten är ett viktigt folkhälsomått i sig och ses ofta som ett mått på ett lands hälsomässiga och socioekonomiska utveckling. Fortfarande vid 1900-talets ingång dog i Sverige vart tionde barn under första levnadsåret, år 1950 dog 2 av hundra och idag är vi nere på siffran 3 barn per 1000 levande födda, en av de lägsta siffrorna i världen. Men även i U-länderna sjunker spädbarnsdödligheten kraftigt.

Under de senaste decennierna beror den ökade medellivslängden främst på att dödligheten sjunkit i den medelålders och äldre delen av befolkningen. Det gäller både män och kvinnor. Detta har lett till att idag utgör personer i åldern 65 år eller äldre drygt 18 procent och de i åldern 80 år eller äldre 5 procent av befolkningen. Hälften av alla män som dog 2010 hade hunnit uppleva sin 81-årsdag och hälften av alla kvinnor som avled hade upplevt sin 85-årsdag. Hundraåringar var förr en sällsynthet; i dag uppgår de som är 100 år eller äldre till mer än 1600 personer i Sverige.

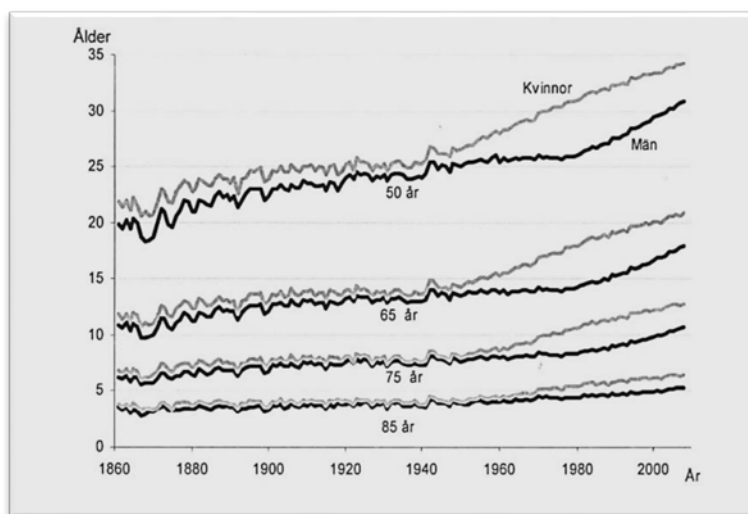


Fig. 1. Återstående medellivslängd vid olika åldrar under perioden 1861-2008. Källa ref. [1].

Dödsorsaker

Hittills har vi talat om dödlighet utan att gå in på vilka dödsorsaker som är de viktiga. Skall man på befolkningsnivå beskriva dödsorsaks-mönstret uppkommer frågan hur man bäst grupperar dödsorsakerna i större grupper som blir meningsfulla, vilket naturligtvis också gäller beskrivning av sjukdomspanoramata. Det finns inte någon självklar princip för detta – alltså inget ”sjukdomarnas naturliga system” – och därför inte heller något självklart sätt för hur man skall rangordna dödsorsaker eller sjukdomar efter vanlighet. Rangordningen påverkas ju starkt av hur man gör grupperingen.

Den internationella sjukdomsklassifikationen (ICD), som i dag används världen över, bygger på en mer än hundraårig statistisk tradition. ICD är uppbyggd med kapitel som huvudsakligen grupperar sjukdomarna efter kroppens organsystem, men flera sjukdomstyper ingår inte i de här organkapitlen utan utgör egna kapitel. Systematiken följer alltså inte en enhetlig princip, utan man blandar olika klassifikationsprinciper. Det är det praktiska folkhälsoarbetets krav som dikterat klassifikationens uppbyggnad. Infektionssjukdomar, tumörer, mödra- och barnadödlighet och skador genom yttre våld speglar vad som var viktigt när klassifikationen skapades, och de utgör ännu idag de största folkhälsoproblemen i ett globalt perspektiv och har därför egna kapitel i ICD.

Att tolka dödsorsaksstatistik kräver också insikt i det regelverk som styr valet av underliggande dödsorsak, vilket är vad statistiken bygger på. I princip söker man i dödsorsaksintyget ta fram det tillstånd som startade kedjan av händelser som ledde till en persons död. Detta är rimligt, eftersom en effektiv prevention bör rikta sig mot faktorer som ligger tidigt i orsakskedjan. Av samma skäl anger man vid skadefall den yttre orsaken till skadan som underliggande dödsorsak, inte skadans natur. Som dödsorsak anger man t.ex. motorcykelolycka i stället för skallfraktur och fallolycka i stället för höftledsfraktur. Men det finns också regler som bryter den här principen om underliggande dödsorsak. Så anges t.ex. hjärtinfarkt som dödsorsak även om den varit föranledd av en annan underliggande sjukdom som högt blodtryck eller diabetes. Ett självmord på grund av depression redovisas i statistiken som skadefall och inte som ett dödsfall i psykisk sjukdom.

År 2010 avled drygt 90 000 personer i Sverige. Använder man ICD:s kapitel som indelningsgrund kan man konstatera att 40 procent av alla dödsfall har en hjärt-kärlsjukdom, d.v.s. en sjukdom från cirkulationsorganens sjukdomar som underliggande dödsorsak (vanligast är här hjärtinfarkt och slaganfall). En fjärdedel dör av tumörer. På tredje plats kommer faktiskt numera psykiska sjukdomar och beteendestörningar, ungefär lika vanliga som skador och förgiftningar. Den främsta anledningen till att de psykiska sjukdomarna seglat upp på tredje plats är ändrade regler för hur dödsfall i demens skall räknas. Tidigare fördes dessa dödsfall ofta på den somatiska komplikationen som direkt orsakade döden, t.ex. lunginflammation eller urinvägsinfektion, men inte så nu längre. Flertalet demenstillstånd kodas i ICD-10 som psykisk sjukdom men en tredjedel, alzheimerfallen, förs faktiskt till nervsystemets sjukdomar. Överhuvudtaget är gränsdragningen mellan cirkulationsorganens och nervsystemets sjukdomar inte självklar. Hjärnblödning och blodpropp i hjärnans kärl – det som med en sammanfattande benämning kallas ”stroke” – räknas i ICD till hjärt-kärlsjukdomarna. Men så har det inte alltid varit; längre tillbaka räknades stroke till nervsystemets sjukdomar och många tycker nog intuitivt att det vore lika rimligt.

Eftersom nästan tre fjärdedelar av dem som dör avlider efter 75 år ålder kommer naturligtvis dödsorsaksmönstret att präglas av de äldstas sjukdomar. Därför är det viktigt att också se vilka dödsorsaker som dominerar inom andra åldersgrupper. Under spädbarnsåret är det de specifika nyföddhetssjukdomarna och missbildningarna som är de viktigaste dödsorsakerna. Bland barn är det skador som dominerar, men tumörer är en nästan lika stor grupp. För unga vuxna kommer också skador och förgiftningar (som alltså inkluderar självmord) först och de följs av tumörer. I åldersgrupperna mellan 45 och 74 år dominerar tumörerna. För personer i åldern 75 år och däröver är hjärt-kärlsjukdomarna den helt dominerande dödsorsaken med tumörer på andra plats och de psykiska sjukdomarna på tredje plats.

Morbiditet

Låt oss nu lämna mortaliteten och i stället se på andra sätt att belysa befolkningens hälsa, främst då utifrån vad vi vet om morbiditeten, d.v.s. sjukligheten, i olika sjukdomar. Viktiga källor är de nationella epidemiologiska register som Socialstyrelsen har ansvar för. Cancerregistret är ett av de tidigaste, och dit anmäls alla nydiagnosticerade cancerfall. Till registret kommer årligen anmälningar om cirka 50 000 nyupptäckta maligna tumörer. Från cancerregistrets risksiffror kan man beräkna att var tredje person kommer att få en cancerdiagnos under sin livstid men också att det skett en dramatisk förbättring av överlevnaden genom tidigare upptäckt och nya behandlingsmetoder, så att femårsöverlevnaden för all cancer numera är omkring 67 procent.

Det medicinska födelseregistret innehåller uppgifter om alla barn som föds i Sverige; år 2010 var det 116 000 barn. Födelseregistret beskriver mödrarnas och de nyfödda barnens hälsa och med registrets hjälp kan man visa de dramatiska förbättringarna som skett inom förlossnings- och nyföddhetsvården under de senaste 40 åren.

Sedan början av 1960-talet finns också en registrering av patienter som vårdats i slutenvård, d.v.s. som inlagda på sjukhus. I ett nationellt rikstäckande patientregister samlas sedan 25 år data om alla vårdtillfällen med uppgifter om diagnoser och operationer som utförts. Detta slutenvårdsregister ger en något annan bild av sjukdomspanoramats än dödsorsaksstatistiken. Men även här är det cirkulationsorganens sjukdomar som dominerar följda av tumörer. Tillstånd i samband med graviditet och förlossning föranleder dessutom ofta sjukhusvård. Skador och förgiftningar och rörelseorganens sjukdomar framträder också som viktiga.

Alltmer sjukvård ges i öppna vårdformer. En registrering av anledningar till läkarbesök både vid och utanför sjukhus håller på att byggas upp, men någon riksomfattande öppenvårdsstatistik finns inte ännu. Primärvårdens patienter behandlas framför allt för sjukdomar i cirkulationsorganen och rörelseorganen, för luftvägsinfektioner och för skador.

En helt annan bild av de viktigaste folksjukdomarna får man av Försäkringskassans statistik över sjukdomar som svarar för de största sjukförsäkringskostnaderna och för det s.k. ohälsotalet [2]. Statistiken

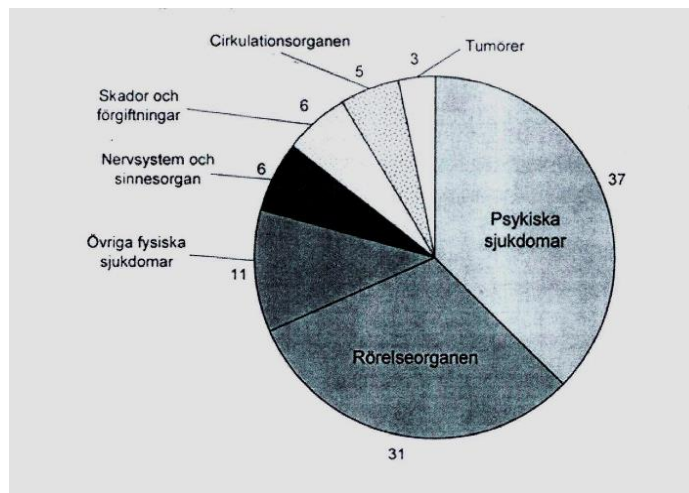


Fig. 2. Sjukförsäkringskostnaderna 2009 fördelade efter diagnoskategori (procent). Källa ref. [2].

belyser kostnaderna för sjukpenning till sjukskrivna samt – och det är den största delen – sjuk- och aktivitetsersättning, det som tidigare kallades förtidspension. Ohälsotalet är ett mått på antalet utbetalade ersättningsdagar, och det ligger för närvarande på 28,5 dagar per person och år.

Sjukförsäkringsstatistiken har uppenbara begränsningar; den gäller bara försäkrade personer i arbetsför ålder och den innefattar inte de första 14 dagarna av ett sjukfall då som regel arbetsgivaren betalar ersättning. Dessutom är den starkt influerad av de ändringar av regelverket som skett under senare år. Det är därför svårt att här dra slutsatser om sjukdomspanoramats utveckling. Statistiken grundar sig på sjukskrivande läkares diagnoser i sjukintygen som har varierande grad av precision.

Figur 2 visar att av de samlade sjukförsäkringskostnaderna kommer 37 procent på de psykiska sjukdomarna om man använder ICD:s kapitel som indelningsgrund. Nästan lika stor andel (31 procent) tar rörelseorganens sjukdomar. Cirkulationsorganens sjukdomar tar bara 5 procent av kostnaderna. Bland de psykiska sjukdomarna är depressionerna en stor grupp som svarar för 12 procent av de samlade sjukförsäkringskostnaderna. En lika stor grupp är den rätt heterogena

grupp där stressrelaterade tillstånd ingår och utgör den största delen. Den dramatiska ökningen av långtidssjukskrivna vid det senaste sekelskiftet satte fokus på betydelsen av stress för uppkomsten av psykisk sjukdom. Begreppet utbrändhet stod ett tag i centrum men har nyanserats och flera olika former av stressrelaterad psykisk ohälsa har definierats. Den publicerade sjukförsäkringsstatistiken tillåter dock inte en mer detaljerad beskrivning av dessa. Bland rörelseorganens sjukdomar är ryggvärk den största enskilda diagnosen; andra framträdande tillstånd är värk i axlar, hals och nacke. Bland männen spelar också skadorna en framträdande roll.

Ytterligare belysning av befolkningens hälsa kan man få genom de undersökningar av svenska folkets levnadsförhållanden som Statistiska Centralbyrån sedan 1970-talet genomför årligen med ett slumpmässigt urval av befolkningen, de s.k. ULF-undersökningarna. Intervjufrågorna rör bland annat hälsa, långvariga sjukdomar och levnadsvanor. De kan alltså belysa människors egen uppfattning om hälsotillståndet. De fångar därför mer av den psykiska ohälsan och speglar hur människor mår.

Sammanfattning

Om sjukdomar leder till för tidig död kan det vara meningsfullt att försöka mäta "förlorade år". Alla dödsfall som inträffar före uppnådd medellivslängd eller före en viss ålder, t.ex. 75 år, anses då ge upphov till ett antal förlorade levnadsår som kan summeras. Sådana beräkningar visar var förebyggande åtgärder kan ge störst effekt i vunna levnadsår. Beräkningarna lyfter fram dödsorsaker som tumörer, trafikolyckor och självmord som viktiga medan hjärt-kärlsjukdomarnas betydelse minskar, eftersom de dödsfallen oftast inträffar vid hög ålder.

Inom folkhälsoforskningen har man också försökt beskriva hälso-utvecklingen i en befolkning med hjälp av sammanfattande mått som väger ihop dödlighet och funktionsförmåga eller hälsorelaterad livskvalitet. Flera olika sådana mått har konstruerats. Kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) är ett sådant kombinerat mått, ofta använt i hälsoekonomiska utvärderingar vid jämförelser mellan olika behandlingsmetoder.

På befolkningsnivå har man använt måttet förväntad återstående livslängd utan funktionsnedsättning, på engelska disability free life expectancy. Begreppet motsvarar alltså det antal år som man vid en viss ålder kan förväntas leva utan funktionsnedsättning orsakad av långvarig sjukdom. En förutsättning för den här typen av beräkningar är att man har tillgång till uppgifter om förekomsten av långvarig sjuklighet och funktionsnedsättning för olika åldersgrupper i befolkningen. I Sverige har vi det i ULF-undersökningarna, och SCB har utvecklat ett hälsoindex som bygger på dödlighet i olika befolkningsgrupper och uppgifter om självrapporterat hälsotillstånd. I sin enklaste form är måttet av typen förväntad livslängd med full hälsa eller full funktionsförmåga, där det vanliga livslängdsmåttet justerats ned för år med nedsatt hälsa. År med nedsatt hälsa kan också tas med i beräkningen men till ett lägre värde.

På senare år har det tillkommit ett mer sofistikerat mått, det s.k. DALY-måttet. DALY står för disability adjusted life years och har utvecklats i samarbete mellan forskare vid Harvard, Världsbanken och WHO. Det har använts i ett stort projekt kallat The Global Burden of Disease, ett projekt som går ut på att beskriva samhällsörden av olika sjukdomar i olika länder [3].

En DALY är ett förlorat friskt levnadsår på grund av dödsfall eller sjukdom. Som framgår av figur 3 består begreppet av två komponenter. Den ena utgörs av förlorade levnadsår på grund av förtida död. I kalkylerna av DALY:s har man räknat med en återstående medellivslängd om 82,5 år för kvinnor och 80 år för män. Dödsfall före den åldern anses ge upphov till förlorade levnadsår. Den andra komponenten utgörs av år som "förloras" till följd av sjukdom som lett till funktionsnedsättning, där man också tar hänsyn till graden av funktionsnedsättning. Beräkningarna görs separat för ett stort antal dödsorsaks- och sjukdomsgrupper, omkring 130 grupper. Summerat över alla grupperna beskriver DALY-måttet alltså den samlade "samhällsörden" av olika sjukdomar.

Måttet är rätt komplicerat att beräkna. Antalet år med funktionsnedsättning förutsätter ett omfattande statistiskt material om före-

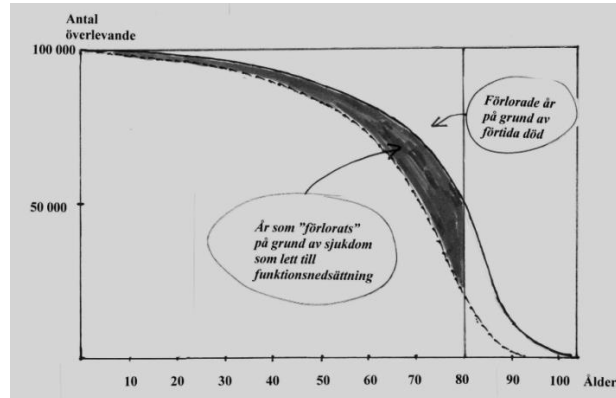


Fig. 3. DALY-måttets princip

komsten av olika sjukdomar, både incidens och varaktighet, för olika åldersgrupper och kön. Därtill krävs att man gör en värdering av de enskilda sjukdomarnas allvarlighet och konsekvenser. Denna viktning av sjukdomar sker med hjälp av expertpaneler som värderar en rad hypotetiska stadier av sjukdom. WHO tillhandahåller ett omfattande grundmaterial som kan anpassas till nationella förhållanden.

En forskargrupp kring Peter Allebeck har gjort beräkningar av sjukdomsördan i Sverige med DALY-tekniken [4]. Det är intressant att notera att WHO i det här sammanhanget och i sina resultatredovisningar använder en delvis annan gruppering av sjukdomarna än kapitlen i ICD, i flertalet fall mer detaljerat – vilket är mycket rimligt – men också bredare grupper. Så sammanför man t.ex. psykiska sjukdomar och nervsystemets sjukdomar till en större grupp som man kallar neuropsykiatriska sjukdomar. Det är lite oklart varför man gjort så; ett skäl kan vara att demenssjukdomar återfinns i båda de här ICD-kapitlen. Effekten blir naturligtvis att den här gruppen blir särskilt framträdande.

För kvinnorna gäller att neuropsykiatriska sjukdomar kommer att svara för största delen av sjukdomsördan räknat i DALY, nämligen 24 procent av det totala antalet DALY, med hjärt-kärlsjukdomarna på andra plats (21 procent) och tumörerna på tredje plats (19 procent). För männen svarar dock hjärt-kärlsjukdomarna för den största sjukdomsördan (26 procent) med neuropsykiatriska sjukdomar på andra plats (19 procent) och tumörer på tredje (17 procent).

Det finns en omfattande vetenskaplig diskussion om DALY. Den gäller både metodiken och etiken. Metodkritiken har framför allt gällt sättet att värdera olika sjukdomstillstånd så att deras allvarlighetsgrad kan uttryckas i förhållande till full hälsa och död. Handikapporganisationerna har vänt sig mot att det är det fullt friska som ses som normen med risk för nedvärdering av personer med funktionsnedsättning.

DALY-måttet mäter således en befolknings aktuella hälsotillstånd i relation till ett bestämt mål, nämligen att leva till 80 års ålder utan någon funktionsnedsättning. DALY mäter inte alls den del av sjukdomsördan som personerna över den här valda åldern bidrar med. Det är naturligt nog den allra största delen. Det är här som vi har mer än hälften av dödsfallen, flertalet föregångna av långvarig sjukdom och funktionsnedsättning.

De äldstas hälsa

Hälsotillståndet hos den allra äldsta delen av befolkningen är svårare att belysa med statistiska registerdata. En viktig källa till kunskap om dem är de populationsundersökningar som direkt riktar sig till de äldre. Jag tänker i första hand på de s.k. H70-studierna i Göteborg [5] och de undersökningar som Mats Thorslund och hans forskargrupp gjort bland de allra äldsta [6]. Utrymmet medger inte att närmare gå in på de delvis motstridiga resultat som de här studierna har redovisat. I korthet visar H70-studierna förbättrat hälsotillstånd i senare kohorter av både 70-åringar och äldre. Mats Thorslund, som särskilt intresserat sig för de allra äldsta åldersgrupperna, finner dock tecken på en försämring av hälsan över tiden och sämre funktionsförmåga hos de allra äldsta.

Några framtidsaspekter

I början av 1990-talet fördes diskussioner både i massmedier och bland experter om huruvida det skulle gå att förlänga medellivslängden mycket mera. Men under det senaste decenniet har livslängden faktiskt förbättrats med omkring 3 år för män och cirka 2 år för kvinnor.

Ett sätt att få en uppfattning om hur stor potentialen är för att öka livslängden är att göra hypotetiska beräkningar av effekten av om man kunde eliminera vissa dödsorsaker. Hur mycket ökar livslängden om en viss sjukdom inte längre leder till döden? Här utgår man ifrån att om man inte kan dö i en viss sjukdom kommer man ändå att så småningom dö av någon annan sjukdom eller skada. På så vis är det här ett slags nollsummespel. Om dödligheten av en bestämd orsak minskar så ökar den relativa betydelsen av andra.

Sådana eliminationsberäkningar på svenska förhållanden har gjorts. Om cancer försvinner som dödsorsak skulle medellivslängden kunna öka med cirka tre år. Att skador och förgiftningar elimineras som dödsorsak skulle ge en vinst på ett år för män och ett halvår för kvinnor. Men det är inte meningsfullt att tänka sig att dödsfallen i hjärt-kärlsjukdomar skulle kunna försvinna, eftersom det är den grupp som rimligen skulle öka om andra minskar. Man kan nämligen inte dö i Sverige utan en medicinskt formulerad dödsorsak.

Mot bakgrund av den här typen av beräkningar och ett antal antaganden om förbättrade levnadsvanor och ytterligare medicinska framgångar i behandlingen av sjukdomar med fortsatt dödlighetsminskning som följd har Statistiska Centralbyrån prognostiserat medellivslängden år 2060 till 85 år för män och 87 år för kvinnorna, d.v.s. en ökning med drygt 5 år för män och drygt 4 år för kvinnor under de närmaste 50 åren [1].

På grund av den minskande dödligheten uppnår alltså allt fler människor hög ålder men de vunna levnadsåren riskerar att komma att präglas av sjukdom och funktionsnedsättning. Frågan om det är friska eller sjuka år som läggs till livet har gett upphov till mycken debatt. Antingen medför den ökade medellivslängden en längre period av sjukdom mot slutet av livet än tidigare eller så lever människor friskare längre än i dag och sjukligheten skjuts fram men har ungefär samma omfattning som tidigare. En tredje teoretisk möjlighet är att perioden av sjukdom senareläggs och förkortas. En sådan "compression of morbidity" skulle naturligtvis vara det mest önskvärda [7].

Studier på svenska hälsodata visar att allt flera äldre överlever efter allvarlig sjukdom som hjärtinfarkt och cancer på grund av mer aktiva och förbättrade behandlingsmetoder. Allt fler lever alltså med långvariga sjukdomar som cancer, hjärtsjukdom, högt blodtryck och

diabetes. Under de senaste 20-25 åren har förekomsten av dessa sjukdomar ökat väsentligt bland äldre, särskilt bland äldre män. Från den här typen av studier kan man konkludera att vi inte tycks få fler friska överlevare utan fler sjuka som överlever. Allt fler sjuka personer når hög ålder och kommer att behöva mycket vård, både sjukvård och omvårdnad. Man har kallat det här för den medicinska paradoxen som innebär att de medicinska framstegen leder till större krav på sjukvårdsinsatser i framtiden och en ökad belastning på sjukvårdssystemet. Gapet mellan ökade vårdbehov och stigande förväntningar å ena sidan och begränsade resurser å den andra kommer att innebära allt större problem med resursfördelning, rättvisa och prioritering. Det stigande behovet av social äldreomsorg är ett liknande bekymmer.

Sammanfattningsvis finns det många sätt att beskriva befolkningens hälsa på. Men de rikhaltiga källmaterialen som finns i vårt land kräver kännedom om de förutsättningar och begränsningar som gäller för att de skall tolkas på rätt sätt. Jag har särskilt velat framhålla att sättet att klassificera och gruppera sjukdomar och dödsorsaker spelar roll för vad som kommer att framstå som viktigt. Varje försök till rangordning av sjukdomar och dödsorsaker måste därför mottas med viss skepsis – rangordningar är i hög grad manipulerbara.

Mycket mer skulle kunna sägas om det här ämnet men utrymmet är begränsat. En viktig aspekt som jag inte har berört är fördelningen av hälsa och ohälsa i olika socioekonomiska grupper. I Sverige har vi en hälsopolitisk målsättning som innebär att skapa samhällsliga förutsättningar för en god hälsa på lika villkor för hela befolkningen. De skillnader som föreligger i medellivslängd och hälsa mellan grupper med olika lång utbildning och med olika ekonomiska och sociala villkor är därför av särskilt intresse. Fyndet att de sociala skillnaderna i hälsa dessutom tycks öka har stor politisk sprängkraft. De sociala skillnaderna i dödlighet kan i stor utsträckning föras tillbaka på livsstilsfaktorer som rökning, kostsammansättning och fetma. Men detta belyses i andra föreläsningar i denna konferens.

Referenser

1. SCB. Demografiska rapporter 2009:1. *Sveriges framtida befolkning 2009-2060*.
2. *Vad kostar olika sjukdomar i sjukförsäkringen?* Socialförsäkringsrapport 2011:4. Stockholm: Försäkringskassan, 2011
3. Murray C, Lopez A. *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Geneva: World Health Organization, 1996.
4. Moradi T, Allebeck P, Jacobsson A, Mathers C. *Sjukdomsördan i Sverige mätt med DALY. Neuropsykiatriska sjukdomar och hjärt-kärlsjukdomar dominerar*. Läkartidningen 2006;103(3):137-41.
5. Wilhelmson K, Allebeck P, Steen B. *Improved health among 70-year olds: comparison of health indicators in three different birth cohorts*. Aging Clin Exp Res 2002;14(5):361-70.
6. Thorslund M. *Åldrandet och äldreomsorgens utveckling*. Socialmedicinsk tidskrift 2010; 87(5-6):397-406.
7. Fries JF. *Aging, natural death, and the compression of morbidity*. N Engl J Med 1980; 303(3):130-5.

Personlig vård och generella riktlinjer – går det ihop?

BENGT MATTSSON

Rubriken antyder en motsättning. Är det möjligt att bedriva en personlig vård, att arbeta med en vård som tar individuella hänsyn och är nära knuten till den enskilda personens villkor och att samtidigt följa generella behandlingsriktlinjer, som riktar sig till en grupp av människor? Det som är bäst för grupper av människor, kan det tillämpas på den enskilde?

Om personlig vård

Först en kort medicinsk-historisk återblick. Sjukdom var ursprungligen något som drabbade hela människan. Det kunde vara Gudarna eller annan övernaturlig kraft som sände sjukdomen, och Gudarna var de som kunde ta sjukdomen tillbaka. Med hjälp av bot och bön kunde man kämpa mot de onda krafterna och läkekonst var mer teologi än medicin.

I samband med stora naturvetenskapliga upptäckter i 1800-talets slut och 1900-talets början förändrades inställningen till sjukdom; sjukdom var inte något som drabbar hela människan. Sjukdom drabbar organ eller delar av organ, inte hela människan. Av botandet blir det sjukdomslära, patologi; botandet blir en förnuftshandling som kräver intellektuell skärpa och känslomässig kyla och neutralitet.

Det inträder också en tredje part i behandlingen, apparaten. Det kan vara ett mikroskop, en röntgenapparat, ett laboratorium eller en EKG-utrustning. Apparaten kommer in och ersätter den diagnostik som tidigare var främst baserad på personkännedom och mänsklig kontakt. Läkemedlen blir inte heller unika och specifikt framställda blandningar som riktar sig mot den enskilda personen utan ges i färdigdoserade, enhetliga förpackningar.

Det sker också parallellt en centralisering av sjukdomarnas bot. På sjukhusen tas sjukdomarna om hand vid olika specialavdelningar, inrättade efter det organ som drabbats. Patienten som person tonar bort [1].

Synen på patienten som ett "undersökningsobjekt" har giltighet även i dag. Sjukdom är den medicinska vetenskapens kunskapsobjekt och sanning; sjukdom är i fokus för intresset medan patienten, den enskilda människan, lämnas en smula utanför. Sjukdom hålls för sannare än den människa som har sjukdomen.

Men i skuggan av ett mästerligt naturvetenskapligt bygge lever den enskilda människan kvar. Organisatoriska och medicinska utvecklingar har inte eliminerat individperspektivet. Det är inte ett symptom som kliver över tröskeln till doktors rum; det är vanligen en levande människa med en symptompresentation – d.v.s. en person som berättar sina egna upplevelser och ger sina beskrivningar av något nytt, svårt, smärtsamt eller annat som väcker obehag [2].

Michael Balint var en ungerskfödd psykiater som i England på 1950-talet arbetade med allmänläkare. I sitt arbete lyfte han fram den personliga aspekten i sjukvården och återupprättade principerna för "den patientcentrerade medicinen" [3].

Allmänläkarna ser i sitt dagliga arbete mycket av patientens livsvillkor. De får tidigt ta del av sjukdomarna i ett "organiserat stadium", de har en "första kontakt-funktion"; sjukdomen är ännu inte klassificerad eller diagnostiserad. Är det magonda som patienten söker för ett uttryck för spänning och oro eller är symptompresentationen ett första diskret tecken på en cancer? I arbetet med att finna klarhet var besvären har sitt ursprung är det nödvändigt att också få en bild av den person som har symptomet. En personlig aspekt måste med i bedömningen.

Ian McWhinney, en kanadensisk allmänmedicinsk professor, aktualiserade på 1970-80-talen behovet av en person-centrerad medicin [4].

Han preciserade begreppet genom att peka på att det är viktigt

- att *inbjuda* patienten till att på ett öppet sätt berätta om anledningen till besöket;
- att *tillåta* patienten att berätta om funderingar, förväntningar och känslor;

- att *underlätta* för patienten att berätta om egna upplevelser.

Om detta görs på ett gott sätt når man framgång rent medicinskt och patientens tillfredsställelse ökar.

Patientcentreringen har nu också tagit sig in på sjukhusen. Den finns i läkarutbildningar över hela landet (i Göteborg heter det "konsultationskurs") [5]. Även i den medicinska forskningen har patientcentreringen kommit in som en etablerad verksamhet. Vid Sahlgrenska akademien, med säte vid Institutionen för vårdvetenskap och hälsa, finns sedan ett drygt år "Centrum för personcentrerad vård" (GPCC). I dess programförklaring kan man läsa: *Utgår från en person med en sjukdom och inte sjukdomen i en person. Personens upplevelse av sin verklighet är central. Patienten görs till en aktiv samarbetspartner.* Vid GPCC bedrivs forskning, utveckling och pedagogisk träning inom ramen för programförklaringen.

I British Medical Journal, en ansedd medicinsk tidskrift, skrev man på ledarsidan på våren 2011 *Welcome to the century of the patient* [6]. Texten underströk vikten av patientens delaktighet i medicinska beslut och "nothing about me, without me" är mantrat i en rörelse som enligt tidskriften sprider sig. Och patienter är i dag mer välinformerade, de tar del av olika vårdalternativ (ofta via internet) och ställer frågor och vill diskutera behandlingsalternativ.

Sammanfattningsvis så vinner personlig vård (ibland benämnd personorienterad eller patientorienterad vård) terräng i sjukvården i dag. Den är efterfrågad, accepterad och tjänar ett gott syfte.

Om generella riktlinjer

Den andra delen i min rubrik är **Generella riktlinjer** vilket är ett samlingsbegrepp för olika regelverk som anvisar föreskrifter för behandling vid vissa sjukdomar. Dessa riktlinjer (vanligen kallade guidelines eller vårdprogram) finns på olika sjukvårdsnivåer och är ofta skapade av landsting, specialistföreningar eller enskilda sjukvårdsenheter. Riktlinjernas uppgift är att ge rekommendationer om bästa behandlingsalternativ vid det givna sjukdomstillståndet. De

generella riktlinjer som fått särskild genomslagskraft är *Nationella riktlinjer* som Socialstyrelsen utfärdar [7].

Grunden för Nationella riktlinjer vilar på den evidensbaserade medicinen (EBM). EBM sätter en "golden standard" för vad som är den bästa behandlingen, och den definieras vanligen som principen att "varje åtgärd i sjukvården skall vara baserad på den bästa (mest tillförlitliga) kunskap som är tillgänglig". EBM bygger sin faktabas framförallt på s.k. randomiserade, kontrollerade studier (RCT), meta-analyser och systematiska litteraturöversikter. SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering) är den myndighet i Sverige som mest arbetar efter principerna för EBM, och SBUs analyser har vanligen stor genomslagskraft och röner hög tilltro. De rekommendationer som kommer från centrala organ slår ofta kraftfullt igenom ner till vårdprogram skapade av landsting eller specialistföreningar.

År 2010 utgavs Nationella riktlinjer för ångest och depression. I dessa säger man: "Det vetenskapliga underlaget har så långt det är möjligt baserats på redan befintliga systematiska litteraturöversikter av god kvalitet, i första hand systematiska kunskapsöversikter från SBU. På områden som saknar systematiska litteraturöversikter har vi gjort en översiktlig litteratursökning". Huvuddragen i dessa riktlinjers återfinns nu i olika lokala föreskrifter över hela landet.

Personlig och evidensbaserad vård

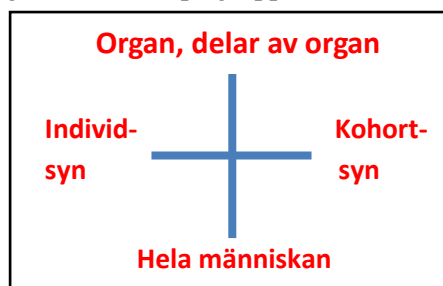
Att praktisera personlig vård är således högt skattat och eftersträvanvärt. EBM har också åtnjutit respekt och haft betydelse. Går principerna att förena? I några avseenden uppstår problem med integrationen.

EBM är sjukdomsorienterad. Det är sjukdom framför den sjuka personen som studeras inom EBM. I de studier, särskilt RCT-studier, som bygger på EBM-slutsatser har patienter inkluderats på basis av sin sjukdom medan patienternas personliga behov, önskemål och omständigheter är satta inom parentes. Det gemensamma i RCT-studier är att patienter har en viss diagnos enligt ett speciellt diagnossystem och patientgrupperna är enhetliga. För att bli inkluderad får inte uttalad samsjuklighet (annan samtidig sjukdom) föreligga och den grupp som studeras skall vara så homogen som möjligt [8].

I en viss RCT-studie skulle dialys via blodet jämföras med dialys via buken vid njursjukdom, och det behövdes enligt tidiga statistiska beräkningar 50 patienter för att avgöra om en skillnad skulle föreligga mellan grupperna. Efter en undersökningsperiod på drygt 3 år och efter att mer än 1200 patienter hade screenats hade bara 38 tagits in i studien. Många motsvarade inte inklusionskriterierna och andra hade en klar egen preferens för den ena eller den andra metoden. Studien gick inte att genomföra utan fick avbrytas [9]. RCT-studier kräver en noggrann selektion. I detta fall hade en observationsstudie sannolikt varit bättre, men den ligger klart lägre i rankingen av god evidens.

EBM är läkarorienterad. EBM syftar till att ge läkare kunskaper och den anvisar vad de skall kunna. Den har sitt ursprung i vetenskapliga artiklar och kunskapsfält som är inriktade på vad som är viktigt för läkare att veta. Det är läkarnas behov och önskemål som är fokus för intresset.

Den schematiska bilden nedan (fig. 1) illustrerar kunskap ur olika perspektiv. Den vertikala axeln sträcker sig från kunskaper om organ eller delar av organ till vetande om hela människan. Det innebär lärodomar om det partikulära (i övre delen) till kunskaper om helhetsperspektiv (nederst). Den horisontella axeln återger spänningen mellan kunskapen om den enskilde personen, om det särskilda för varje människa (till vänster) och gruppvetandet, det som är gemensamt för gruppen/kohorten (till höger). EBM ger underlag för kunskaper framför allt i fältet uppe till höger; speciella sjukdomar knutna till särskilda organ eller organsystem är i fokus. Kunskaperna har erhållits genom studier på gruppnivå. Mer sällan bidrar EBM med kunskaper i



fältet nere till vänster. I detta fält finns kunskaper om den enskilda personen. Mänskliga egenarter träder fram och samsjuklighet (flera sjukdomar samtidigt) förekommer mycket ofta i verkligheten.

Fig. 1. Schematisering av olika medicinska sjukdomsområden. En ensidig inriktning på EBM skapar problem.

EBM har via administrativa regelverk i stor utsträckning blivit kopplad till ekonomisk premiering, tjänstetillsättningar och utbildningspengar inom sjukvårdsorganisationer. Det innebär att en enhets ekonomi blir beroende på hur man förhåller sig till rekommenderade riktlinjer.

Vid diabetes mäter man det s.k. långtidssockret (HbA1c) hos patienten. Detta bör ligga under 6 enheter. Om alltför många patienter inom en enhet ligger över målvärdet riskerar det ekonomiska stödet att minska – detta oavsett om enheten har intresserade, välutbildade patienter eller om de är mindre motiverade eller har andra svåra sjukdomar som försvårar diabetesläget. En patient som går ner från 11 till 7 enheter kan göra en stor prestation, kräva stora insatser av diabetes-sköterskan men det ger ingen ekonomisk belöning.

Vid utvärdering av depressions-ångestbehandling visade behandlingsmetoden kognitiv beteendeterapi (KBT) goda resultat och rankades högt bland behandlingsalternativen. I de studier som låg till grund för rekommendationerna hade KBT vanligen utförts av välutbildade, erfarna terapeuter. KBT-kompetens blev ensidigt efterfrågad efter det att rankingen offentliggjorts (på bekostnad av annan väl prövad terapi) och snabbutbildningar, veckokurser, startades. KBT blev mantrat.

EBM har också satt avtryck i kvalitetsregister, d.v.s. register som innehåller personbundna uppgifter om problem/diagnos, behandling, och resultat. Kvalitetsmått har utarbetats bland annat i linje med prioriteringar från EBM och har legat till grund för ekonomiska styrmedel. Inom primärvården har det visat sig svårt att få behandlare att medverka i sjukdomsbaserade register. Många av primärvårdens patienter är multisjuka och att se en sjukdom enbart isolerad blir för partikulärt när verkligheten är komplex. Behandling enligt riktlinjer för varje enskild sjukdom kan ge god registreringskvalitet men sänkt vårdkvalitet.

Nyligen beskrevs s.k. ”undanträngningseffekter” i vården; incitamentstyrning försämrar handläggningen av ”icke-belönade” sjukdomar [10].

Evidensen i balans. I en nyutkommen bok har vetenskapsteoretiker vid Göteborgs universitet skärskådat evidensbegreppet [11]. De har

beskrivit begränsningar, gjort nyanseringar och visat hur termen kan användas och hur begreppet kan tillämpas i den praktiska vården. I slutkapitlet har de en rubrik som heter "Mellan Skylla och Charydis". Där skisserar de hur Evidensbegreppet kan ta sig fram på ett säkrare sätt mellan två olika hot. Det ena är en fara i form av att begreppet är mycket skarpt avgränsat och tydligt, men blir då också ensidigt, vilket innebär att termen reserveras för kunskaper som tagits fram genom RCT-studier, metaanalyser och systematiska översikter. Den andra faran är att begreppet är för obestämt gentemot metodologiska ramar och därigenom bli öppet och vagt. Evidensbegreppet hotar att tömmas.

Avslutande kommentar

Svaret på min ursprungsfråga "Personlig vård och generella riktlinjer – går det ihop?" vill jag ge ett jakande genmäle på, men det är av vikt att navigera mellan olika faror.

Styrmanskonsten kan underlättas om följande omständigheter uppmärksammas:

- ***Mer forskning bör göras som speglar patientperspektivet.***

I fig.1 med fyrfältsframställningen behöver fältet nere till vänster fyllas ut. Det omfattar kunskapsområdet som rör ett brett perspektiv på patienten ("den sjuka människan") och en individuell patientsyn. Det rör sig framför allt om kunskap om värderingar och åsikter, och ofta används kvalitativa forskningsmetoder. Vid intervjuer, i grupp eller enskilt, uttrycks patientens förhoppningar och önskemål om ett visst fenomen men även innebörd och mening eftersöks. Arbete med dessa metoder kan ge goda kunskaper till stöd vid individuella ställningstaganden. Och kvalitetskrav går att ställa på både kvantitativa och kvalitativa forskningsmetoder.

- ***Större varsamhet måste gälla när underlag för ekonomiska incitament skall beräknas.***

Det är inte självklart förenligt med bästa patientvård om riktlinjerna efterföljs noggrant. Den mänskliga variationen är så stor att det för den enskilda patienten inte alltid är bäst när Socialstyrelsens Natio-

nella riktlinjer tillämpas. Multisjuklighet, patienters egna preferenser, lokal och beprövad klinisk erfarenhet (inte forskningsmässigt bekräftad) spelar stor roll för val av bästa behandlingsalternativ. Det bästa får inte bli det godas fiende.

- ***Det är skillnad på sjukdom och sjukdom (och på människa och människa).***

I uppkomsten av en del sjukdomar (t. ex. cancersjukdomar och infektioner) spelar vanligtvis personliga omständigheter en mindre roll än vid andra sjukdomar (t. ex. utmattningsdepression och belastningsjukdomar). Det personliga perspektivet varierar mycket i vård och behandling; ibland dominerar det helt, andra gånger är det biomedicinska omständigheter som förhärskar.

Man bör i allt sjukvårdsarbete ha en ödmjuk inställning till vad som är bäst. Ett ständigt sökande och en öppenhet för omprövningar hör kliniskt arbete till. En formulering värd att ha i åminnelse är André Gides kloka ord:

”Följ den som söker sanningen, men var skeptisk inför den som funnit den!”

Referenser

1. Zweig S. *Själslig läkekonst* (pp 7-21). Stockholm: Aktiebolaget Skoglunds bokförlag, 1945.
2. Rudebeck CE. *Medicinens mänskliga språk. Kroppsempati förenar diagnostik och förståelse*. Läkartidningen 1998; 95:4500-09.
3. Balint M. *Läkaren patienten och sjukdomen*. Lund: Studentlitteratur, 1964.
4. McWhinney I. *Familjemedicin*. Lund: Studentlitteratur, 2004

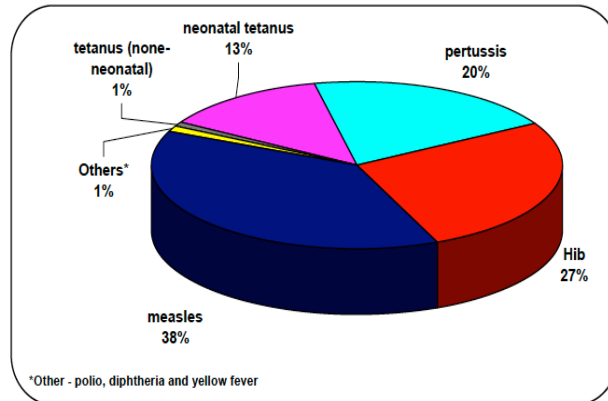
5. Wahlqvist M, Skott A, Björkelund C, Gause-Nilsson I, Dahlin B, Mattsson B. *Konsultationen lärs bäst genom handledning i ett kliniskt sammanhang*. Erfarenheter från en kurs i Göteborg. *Läkartidningen* 2001;98:3238-44.
6. Gulland A. *Welcome to the century of the patient*. *BMJ*. 2011 Apr 6;342:d2057
7. <http://www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellariktlinjer>
8. Bensing J. *Bridging the gap. The separate worlds of evidence-based medicine and patient-centered medicine*. *Patient Educ Couns*. 2000 Jan;39(1):17-25
9. Grootendorst DC, Jager KJ, Zoccali C, Dekker FW. *Observational studies are complementary to randomized controlled trials*. *Nephron Clin Pract* 2010;114(3):c173-7
10. Doran T, Kontopantelis E, Valderas E, Campell S, Roland M, Salisbury C, Reeves D. *Effect of financial incentives on incentivised and non-incentivised clinical activities: longitudinal analysis of data from the UK Quality and Outcomes Framework*. *BMJ* 2011 Jun 28;342:d3590.
11. *Evidensens många ansikten*. Bohlin I, Sager M. Lund: Arkiv Förlag, 2011.

Vaccination på gott och ont

MARTA GRANSTRÖM

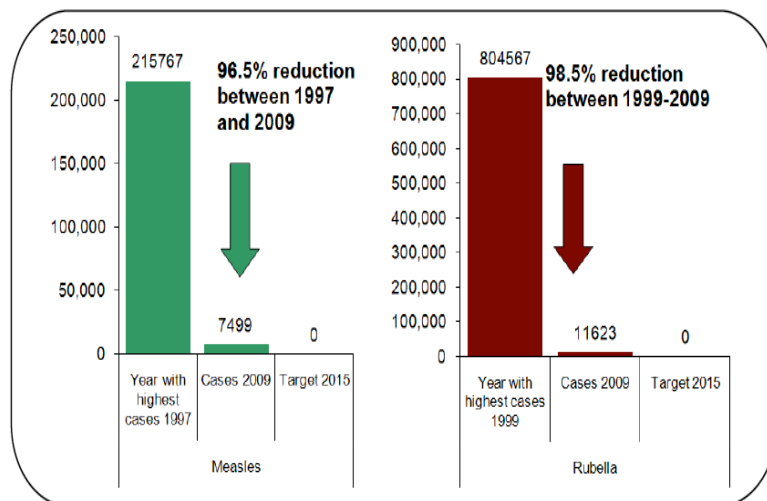
Vaccination räddar mer än 3 miljoner liv årligen och räddar dessutom många miljoner från sjukdom och bestående men [1]. Världshälsoorganisationen (WHO) anger att 10,6 miljoner barn i världen dör före 5 års ålder, varav 1,4 miljoner dör av sjukdomar där vi har vacciner som hade kunnat rädda deras liv (fig. 1, [1]). Många av dessa sjukdomsfall inträffar i utvecklingsländer men även i Europa där vi med stor framgång bekämpat polio (eliminerad i Europa sedan 2002) samt haft en 97-99% nedgång av mässling respektive rubella mellan 1997 till 2009 (fig. 2, [1]). WHO hade som mål att ha eliminerat mässling och rubella i Europa till 2015, men dessa förhoppningar kommer helt klart att grusas med t.ex. mässlingsutbrotten i Europa under år 2010 och 2011 (fig. 3, [1]).

När nu vaccination har visat sig vara så effektiv för att förhindra barnsjukdomarna, varför får vi dem tillbaka, och då främst mässling, i Europa? Orsaken anses vara dålig vaccinationstäckning i många länder. WHO fann i en litteraturgenomgång (fig. 4, [1]) att orsakerna till att barn var undervaccinerade (fått färre doser än rekommenderat) och ovaccinerade var delvis olika. Undervaccinering berodde främst på rent organisatoriska brister i vaccinationssystemen där framför allt marginaliserade grupper t.ex. romer inte blev vaccinerade. Den dominerande orsaken till att barn förblev ovaccinerade sammanhängande däremot mest med föräldrarnas inställning till och kunskaper om vacciner. Just genom att vacciner har varit så effektiva har många föräldrar i dagens generationer ingen kunskap om de sjukdomar som vaccinerna förhindrar. Man oroar sig främst för biverkningar. Många rapporterade biverkningar utgör falska larm [2], men även äkta biverkningar förekommer [3], särskilt med nya vacciner, men det är från dessa som man dragit lärdomar som leder till säkra vacciner.



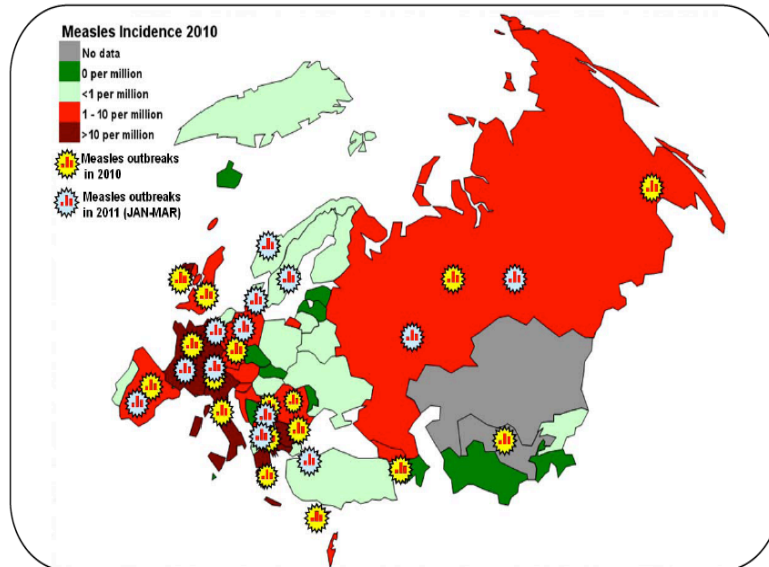
(Source: WHO/World Bank, Global Disease Burden Estimates, 2005)

Fig. 1. Global fördelning av de årligen 1,4 miljoner dödsfall hos barn under 5 år som orsakas av infektioner som hade kunnat förhindras av vaccination (ref. 1)



(Source: WHO/UNICEF Joint Reporting Form)

Fig. 2. Antalet rapporterade fall av mässling och rubella inom WHO:s Europaområde (ref. 1)



(Source: Measles and Rubella (MR) Outbreak Notification Report and Monthly MR surveillance reporting 2010 and 2011)

Fig. 3. Rapporterade fall av mässling och mässlingsutbrott per miljon invånare inom WHO:s Europaområde – 2010-2011 (från ref. 1)

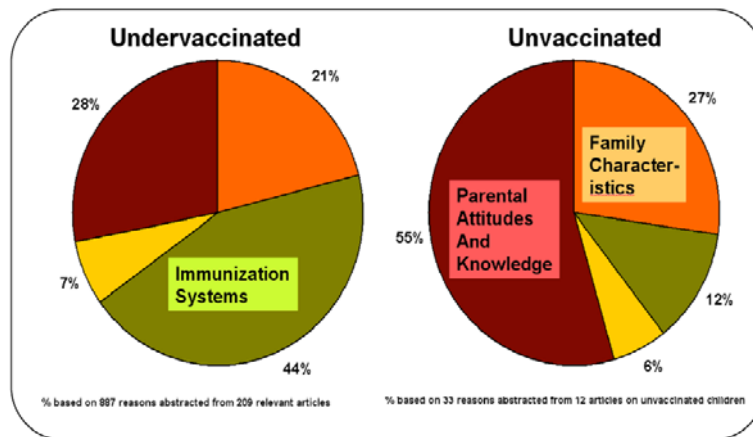


Fig. 4. Sammanställning av publicerad litteratur: Orsaker till att vara ovaccinerad/undervaccinerad (från ref. 1)

Ett klassiskt exempel på en äkta biverkan var det så kallade "Cutter incident" i USA på 1950-talet när man införde allmän vaccination med avdödat poliovaccin (Inactivated Polio Vaccine, IPV) [4]. Vaccinet hade precis utvecklats och prövats och det fanns en stor brådska att erbjuda vaccination mot den fruktade barnförslamningen, som även hade drabbat USA:s dåvarande president Roosevelt. Tillverkningen gick från en tillverkare över till ett halvt dussin mindre erfarna sådana. Avdödandet av virus misslyckades i flera satser från tillverkaren Cutter men även hos andra tillverkare, och vaccinet kom att innehålla levande virus. Detta orsakade en mildare form av polio hos omkring 40 000 barn, varav 51 barn blev permanent förslamade och fem dog. Händelsen hade en djup påverkan på inställningen till avdödat poliovaccin, och USA använde enbart det orala, levande poliovaccinet (OPV) till slutet av 1980-talet. Emellertid visade det sig att OPV i sällsynta fall kunde leda till vaccinassocierad polio med långt fler svåra fall världen över än de fall som orsakades av det felaktigt tillverkade IPV vid Cutter incidenten. Det var i stort sett bara Sverige och Nederländerna som fortsatte att tro på IPV som ju visade sig vara ett mycket säkert vaccin, och exemplet visar också vådan av att dra förhastade slutsatser.

Exemplet ovan kanske leder till frågor kring den mer aktuella influensapandemin och vaccinet mot svininfluensa. Pandemin blev mildare än de mörkaste scenarier som hade diskuterats utifrån minnet av Spanska sjukan på 1910-talet. Svininfluensan gav dock långt fler svåra fall bland unga med behov av intensiv- vård och även dödsfall än de man ser vid en vanlig säsongsinfluensa. Det är också svårt att uppskatta hur många sjukdomsfall som undvikits genom den allmänna vaccinationen, men de finska myndigheterna beräknade att den hade förhindrat 40 000 fall år 2009-2010 och lika många under 2010-2011, och detta i en befolkning som är ca hälften av den svenska [5]. Vaccinet har visats vara ytterst effektivt med 87-95% skyddseffekt [6]. Det bästa skyddet sågs hos barnen, medan avdödade vacciner utan adjuvans, t.ex. i USA, visade sig ha ytterst låg eller ingen skyddseffekt alls för just barn [7].

När vaccinet Pandemrix nu gav ett så gott skydd är det alldeles särskilt tragiskt att man i Finland och Sverige även kom att observera en ökning av fall med narkolepsi hos 4-19 år gamla barn

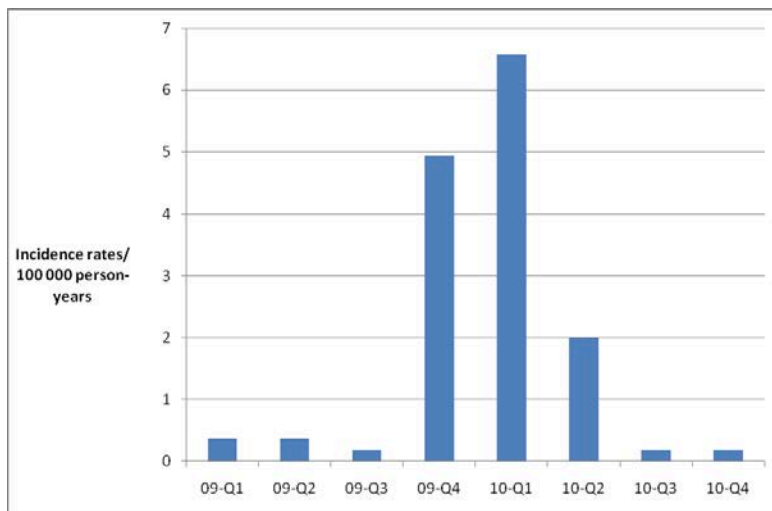


Fig. 5. Narkolepsi incidens per kvartiler (3-månadersperioder), 2009-2010 (ref. 9)

[5, 8, 9]. Ingen ökning sågs i övriga åldersgrupper. Man såg en skarp ökning av fall som började 4:e kvartalet 2009 och fortsatte till 2:a kvartalet 2010 (fig. 5, [9]). Läkemedelsverkets utredning visade att risken för narkolepsi bland vaccinerade barn var 6,6 gånger (95% CI 3.1-14.5) högre än bland ovaccinerade barn [9]. Allmänheten och pressen tycks därför ha tillskrivit enbart vaccinet denna biverkan, men sambandet förefaller inte vara så enkelt. Dels har man inte sett en ökning av narkolepsi i många länder trots att över 30 miljoner människor främst i Europa vaccinerades med Pandemrix, varav över 6 miljoner barn. Dels kom en rapport från Kina där mycket litet vaccination givits men där man trots det såg en ökning av narkolepsi efter pandemin [10]. Dessutom noterade Läkemedelsverket en märklig regional skillnad i förekomsten av narkolepsi i Sverige (fig. 6, [9]), med ingen ökning alls i Norrland (0,25 fall/100 000 personår), en medelhög ökning i Stockholmsområdet (0,99) och en mycket markant ökning i Skåne (2,99). Nivån i Norrland motsvarade pre-pandemi-nivån (0,31) av narkolepsi hos barn, studerad med samma metodik, medan siffran i Skåne representerar en 10-faldig ökning.

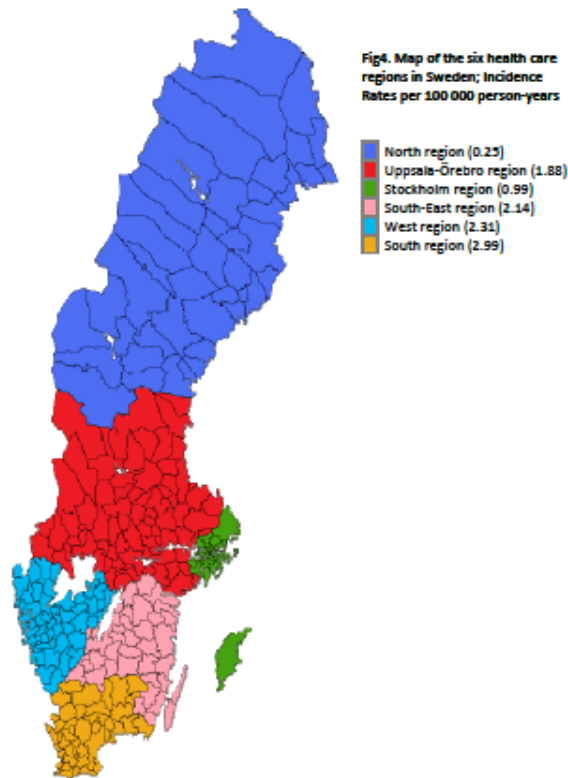


Fig. 6. Karta över de 6 sjukvårdsområdena i Sverige: Narkolepsi incidens per 100.000 personår (från ref. 9)

Dessa observationer gör att man ytterligare behöver utreda sambanden mellan narkolepsi, vaccination och själva influensapandemin. Pandemin i Europa gick från väst till öst, medan vaccinationerna överallt började samtidigt som vaccinet blev tillgängligt. Vi här i Norden kom därför att vaccinera mer eller mindre samtidigt med att pandemin slog till, medan toppen av pandemin längre västerut i Europa redan hade passerat. Pandemin slog heller inte till samtidigt i hela i Sverige utan började i norr och gick söderut. Smittskyddsinstitutet och Läkemiddelsverket utreder om man kan komma vidare med våra data om rapporterade sjukdomsfall och tidpunkten för vaccinationer.

nerna. Vidare skall man utreda om ökningen av narkolepsi representerar fall som orsakats av eller om de blev framkallade i förtid av vaccinationen och pandemin, d.v.s. om de hade inträffat ändå men vid ett senare tillfälle, kanske då utlöst av någon annan infektion. Detta har självklart inget med frågan om ersättning att göra utan bör utredas för att öka vår kunskap om sjukdomen och kanske för att kunna ge de drabbade en liten tröst om det skulle röra sig om det sistnämnda.

Det är en stor brist i sammanhanget att endast fyra landsting registrerade vaccinationerna [6] vilket försvårade uppföljningen av vaccinetts effekt och säkerhet. En slutsats för svenskt vidkommande bör därför vara att vi måste ha ett vaccinationsregister! Vi bör även akta oss för förhastade slutsatser beträffande adjuvanterade vacciner, då adjuvans (immunstimulerande ämnen) behövs för primärvaccination av barn mot influensa. Detta gäller även säsongsvaccinet som ges till riskbarnen, och det kommer att komma ett säsongsvaccin med mindre adjuvans än i Pandemrix. Man bör här även hålla i minnet att någon ökning av narkolepsi inte sågs hos barn under 4 års ålder. Vid det Europeiska läkemedelsverket (EMA) har man dragit slutsatsen att vi måste utarbeta en ny "guideline" för utveckling av influensavacciner samt att dessa först bör utvärderas som barnvacciner, eftersom vacciner som är säkra och effektiva för barn med säkerhet är det även för vuxna medan det omvända inte med nödvändighet gäller.

Referenser

1. WHO/Europe: *7 key reasons to immunize*; www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/publications/2010/7-key-reasons-to-immunize.
2. Larson HJ, Cooper LZ, Eskola J, Katz SL, Ratzan S. *Addressing the vaccine confidence gap*. Lancet 2011; 378:526–35.
3. Wilson GS. *The hazards of immunization*. The Athlone Press, University of London, 1967.

4. Offit PA. *The Cutter incident*. Yale University Press, New Haven and London, 2005.
5. Finska institutet för hälsa och välfärd (THL). *Sambandet mellan Pandemrix och fallen av narkolepsi bland barn och unga har bekräftats*. 1.9.2011; www.thl.fi/doc/sv/26352.
6. Örtqvist Å, Berggren, I, Insulander M, de Jong B, Svenungsson B. *Effectiveness of an adjuvanted monovalent vaccine against the 2009 pandemic strain of influenza A(H1N1)v*, in Stockholm County, Sweden. *CID* 2011; 52: 1203-11.
7. Griffin MR, Monto AS, Belongia EA et al. *Effectiveness of non-adjuvanted pandemic influenza A vaccines for preventing pandemic influenza acute respiratory illness visits in 4 U.S. communities*. *PLoS ONE* 2011;6 (8) e23085 www.plosone.org.
8. Läkemedelsverket. *A registry based comparative cohort study in four Swedish counties of the risk for narcolepsy after vaccination with Pandemrix - A first and preliminary report, by the Medical Products Agency*, March 28, 2011, www.mpa.se.
9. Läkemedelsverket. *Narcolepsy – Case inventory study in Sweden 2009-2010*. MPA June 30, 2011. www.mpa.se.
10. Han F, Lin L, Warby SC et al. *Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China*. *Ann neurol* 2011; wileyonlinelibrary.com. DOI: 10.1002/ana.22587.

KUNGL. VETENSKAPS-
OCH VITTERHETS-SAMHÄLLET
I GÖTEBORG

VARFÖR GÖR DET ONT?
**Reflektioner över smärta ur medicinskt och
mänskligt perspektiv**

av
BJÖRN RYDEVIK

Särtryck ur
ÅRSBOK 2012



Bakgrund

Smärta är den vanligaste orsaken att människor söker sjukvård. Aktuella epidemiologiska data från USA visar att fler än 115 miljoner människor rapporterar att de upplever smärta någonstans i kroppen under veckor eller månader (Pizzo & Clark 2012). Punktprevalensen av smärttillstånd är 15-50% enligt olika undersökningar och vanliga sådana tillstånd är muskuloskeletal smärta (t.ex. ryggsmärta och ledvärk), huvudvärk och buksmärtor. De totala samhällskostnaderna för smärta i USA, inkluderande alla sjukvårdskostnader (direkta kostnader) samt sjukskrivning och produktionsbortfall (indirekta kostnader) har på senare år uppskattats till ca 600 miljarder dollar per år. Dessa samhällskostnader för smärta är högre än de sammanlagda motsvarande årliga kostnaderna i USA för cancer, diabetes och hjärtsjukdomar.

Definitioner, etymologi och historiska aspekter

Den internationella vetenskapliga sammanslutningen för forskning kring smärta, IASP (International Association for the Study of Pain), definierar smärta på följande sätt:

”Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage.”

Det är värt att notera att definitionen således framhåller att smärta inte enbart är ett sensoriskt fenomen utan även en emotionell upplevelse. Dessutom bör noteras att smärta inte behöver vara beroende på vävnadsskada; smärta kan utgöras av en upplevelse av vävnadsskada utan att sådan skada faktiskt föreligger. Definitionen av smärta enligt IASP framhåller således bl.a. smärtupplevelsens subjektiva karaktär, vilket i sin tur kan förklara svårigheterna att objektivt mäta och kvantifiera smärta.

Det svenska ordet smärta är härlett från tyskans "Schmerz". Engelskans "pain" har sitt ursprung i begreppet "punishment" som det användes på 1300-talet, särskilt i betydelsen straff eller bestraffning för begånget brott. Det finns även hållpunkter för att begreppet "pain" på 1300-talet användes för att beskriva ett tillstånd man känner om man är skadad och för att beskriva motsatsen till att känna sig nöjd och tillfreds (Rey 1998). I gammalfranska fanns ordet "peine", som i sin tur anses komma från det latinska ordet "poena": straff eller bestraffning. "Poena" förekommer även i det engelska ordet "subpoena", stämning eller kalla inför rätta. Poine (eller poena) var en företeelse eller en personifiering för hämnd i den grekiska mytologin.



René Descartes (1596-1650)

I gamla kulturer ansågs sjukdom och smärta utgöra bestraffning för olika mänskliga tillkortakommanden. Man kunde förstå smärta som uppstod till följd av yttre skador, t.ex. sår och frakturer, men det var på den tiden uppenbarligen svårare att förstå uppkomst och orsak till smärta som uppstod inne i kroppen.



Bild 1. Enligt René Descartes uppkom smärta genom att "eldpartiklar" transporterades genom "nervbanan" från skadad vävnad till hjärnan.



Bild 2. Enligt den biopsykosociala smärtmodellen (Waddell m.fl.) kan smärta och smärtupplevelse gradvis påverkas av psykologiska faktorer och olika omgivningsfaktorer.

René Descartes (1596-1650), fransk vetenskapsman och filosof, beskrev hur man på hans tid uppfattade smärta som kroppsligt fenomen. Smärta ansågs uppkomma genom skada på t.ex. en fot varvid "eldpartiklar" transporterades genom nervtrådar till hjärnan (bild 1). Denna grundprincip enligt Descartes gäller fortfarande men vi har numera en utvidgad förståelse av hur smärta och smärtupplevelse även kan påverkas av bl.a. genetiska faktorer samt personers psykologiska egenskaper och av omgivande sociala faktorer. Begreppet "biopsykosocial" smärtmodell (bild 2) introducerades av Gordon Waddell och medarbetare (Waddell 2004). Denna modell, som fr.a. är tillämpad inom klinisk forskning rörande ryggsmärtor, har möjliggjort en fördjupad insikt i samspel inklusive tidsrelationer mellan smärta, smärtupplevelse, psykologisk stress och sociala omgivningsfaktorer. Den biopsykosociala smärtmodellen har fått konkreta tillämpningar när det gäller rehabilitering av personer med t.ex. långvarig ryggsmärta, genom att man inte enbart fokuserar på den fysiska smärtkomponenten utan även på att identifiera och hantera eventuella psykosociala faktorer.

Smärta och upplevelsen av smärta är ett vanligt förekommande motiv inom konsten. Den mexikanska konstnären Frida Kahlo (1907-1954) har i sin konst illustrerat upplevelsen av svår, långvarig smärta. Hon drabbades av polio i barnaåren och var dessutom med om en svår trafikolycka vid 18 års ålder då hon ådrog sig en svår ryggskada. Hon utvecklade ett mycket besvärligt och livslångt smärttillstånd som hon bl.a. illustrerade i ett av sina kända verk (bild 3). Hon be-



Bild 3. Självporträtt av den mexikanska konstnären Frida Kahlo, som led av livslånga smärtor efter en trafikolycka med svår ryggskada.

Från Museo Dolores Olmedo, Mexico City.

skrev även sin smärtupplevelse på följande sätt: *“They thought I was a surrealist, but I wasn’t. I never painted dreams. I painted my reality”*. En del av Frida Kahlos verk visades på Konstmuseet i Göteborg under 2011.

Kirurgiska ingrepp är definitionsmässigt förenade med smärta och smärtupplevelse för patienten. Detta var ett stort och för kirurgin begränsande problem fram till 1846, när för första gången en smärtfri tandextraktion genomfördes under eternarkos, vilket skedde vid Massachusetts General Hospital i Boston, under ledning av William T.G. Morton (1819-1886). Denna händelse, som utgjorde ett mycket stort medicinskt genombrott, möjliggjorde en snabb och dynamisk utveckling av kirurgin och begreppet anestesi infördes. Till minnet av införandet av eternarkos finns i Boston Public Garden ett s.k. ”Ether Monument”. Modern anestesi utnyttjar en kombination av injicerade och inhaleda medel för att uppnå en fullgod och säker anestesi. Utvecklingen inom detta område har varit betydande och idag kan omfattande kirurgiska ingrepp utföras smärtfritt och med stor säkerhet. I detta sammanhang bör även nämnas lokalanestesi, som infördes under 1940-talet med användande av ämnet lidocain, som utvecklades av den svenske forskaren Nils Löfgren. Lokalanestesi användes numera rutinmässigt inom bl.a. tandvård och vid vissa kirurgiska ingrepp på extremiteterna.

Smärta, genetiska faktorer och nikotinbruk

Smärta är alltså den vanligaste orsaken att personer söker sjukvård, men samtidigt föreligger stora skillnader mellan individer rörande t.ex. hur ofta man upplever smärta, om smärtan är kort- eller långvarig liksom graden av smärta. Aktuell forskning talar för att risken för att utveckla långvariga smärttillstånd har en komplex genetisk bakgrund (Young och medarbetare 2012). Djurexperimentell forskning och test av kandidatgener hos människa har givit insikt i hereditära aspekter på smärta och ett antal gener har identifierats vilka synes ha betydelse för smärtekänslighet och benägenhet att utveckla långvariga smärttillstånd. Fortsatt forskning inom detta område kan förväntas leda till kliniskt relevanta resultat inom de närmaste åren.

Nikotin kan påverka smärta och smärtupplevelse. Experimentella studier på djur och människor har visat att nikotin har analgetiska (smärtlindrande) egenskaper. Sådana observationer kan tyckas stå i motsats till epidemiologiska studier, som visar att tobaksrökning är en riskfaktor för

att utveckla långvariga smärttillstånd, men aktuell forskning har bl.a. visat att personer som är cigarettökare uppvisar tecken på förändrade neuroendokrina och smärtfysiologiska processer på receptornivå i nervsystemet; sådana förändringar kan ge en ökad smärtupplevelse (Shi och medarbetare 2010). Således har nikotin på kort sikt en smärtinhiberande effekt, men vid långvarigt bruk kan effekten bli den motsatta, vilken kan leda till ökad risk för utveckling av långvariga smärttillstånd, t.ex. ryggsmärta, hos cigarettökare genom att nikotinet på sikt potentierar smärtupplevelsen. I detta sammanhang kan också nämnas att cigarettökning visats vara en negativ faktor när det gäller resultaten vid kirurgisk behandling av smärttillstånd i ryggen, t.ex. spinal stenos, en form av nervinklämning i ryggraden (Pearson och medarbetare 2012).

Smärtmekanismer och upplevelser av smärta

Smärta kan uppkomma i alla vävnader och organ som är försedda med nervförsörjning (innerverade), vilket är i stort sett alla strukturer i kroppen. I detta sammanhang kan nämnas att kroppens största avaskulära struktur, kärnan (nucleus pulposus) i intervertebraldiskarna, saknar inte enbart blodkärl utan även innervation, men nucleus pulposus kan trots dessa förhållanden framkalla ischiassmärta i samband med diskbräck, genom att nucleus pulposus påverkar intilliggande nervrot i ryggen genom mekanisk kompression och biokemiska mekanismer (se nedan).

I kliniska sammanhang skiljer man inte på enbart akut och långvarig smärta, utan även om smärtan hos en patient är ”nociceptiv” (smärta som beror på skada eller sjukdom i vävnader, förutom i nervsystemet) eller ”neuropatisk” (smärta som beror på skada eller sjukdom i nervsystemet). Denna distinktion är viktig eftersom behandlingen av nociceptiv och neuropatisk smärta skiljer sig åt, t.ex. vad gäller möjligheterna till farmakologisk terapi. Generellt är nociceptiva smärttillstånd, t.ex. smärta i samband med skador och sjukdomar i olika vävnader i rörelseorganen, nack-skuldersmärta och ryggsmärta tillgängliga för behandling med olika typer av perifert och/eller centralt verkande smärtlindrande läkemedel. Neuropatiska smärttillstånd, t.ex. smärta efter skada på nerver i extremiteter eller ischiassmärta vid diskbräck, är mer svårbehandlade farmakologiskt eftersom flertalet analgetiskt verkande läkemedel inte är verksamma vid sådana smärttillstånd, inte ens morfin och mor-

finliknande preparat, vilka annars har en mycket stark analgetisk effekt. Forskning kring hjärnans roll vid långvariga smärttillstånd med användande av funktionell magnetkameratechnik (fMRI) har kunnat visa och kvantifiera förändringar i smärtrelaterade områden av hjärnbarken. Man har även med sådan teknik kunna påvisa ett neuroanatiskt korrelerat i hjärnan till en ökad känslighet för perifera smärtstimuli, som ofta ses vid t.ex. långvarig muskuloskeletal smärta. Sådan ökad smärtekänslighet, kallad sensitisering, och kan ha såväl perifera som centralnervösa mekanismer.

Diskbråck och ischias

Diskbråck som orsak till ischiassmärta beskrevs första gången 1934 i den amerikanska vetenskapliga tidskriften *New England Journal of Medicine* av neurokirurgen Jayson Mixter och ortopedkirurgen Joseph Barr (Mixter och Barr 1934). Innan dess hade man uppfattningen att ischiassmärta berodde på lokal sjukdomsprocess i ischiasnerven i låret, utan någon egentlig relation till ryggen, varav benämningen ischias som anatomiskt kan härledas till sittbenet, os ischii. Ischias som kliniskt tillstånd är dock känt sedan lång tid tillbaka. Redan Hippokrates beskrev ischias i sina skrifter. Den engelska benämningen av ischias är "sciatica" och användes av William Shakespeare (1564-1616) som i "Timon of Athens" (akt 4, scen 1) skriver "*Thou could sciatica, cripple our senators that their limbs may halt as lamely as their manners*". Ingen tycks dock känna till om det är Shakespeare som införde begreppet "sciatica" eller om han tagit det från annat håll.

Personer med diskbråck i ländryggen har ofta ryggsmärta som en del i symptombilden, men det är oftast den i benet utstrålade ischiassmärtn som är den mest uttalade smärtproblematiken. Det finns anledning att förmoda att den lokala ryggsmärtan är av nociceptivt ursprung, medan ischiassmärtn är av neuropatisk karaktär. Mixter och Barr (1934) menade att ischiassmärtn vid diskbråck beror på att diskbråcket mekaniskt komprimerar intilliggande nervrot och som stöd för sin uppfattning framhöll man bl.a. att kirurgiskt avlägsnande av diskbråcket (och därmed den mekaniska nervkompressionen) kunde leda till att ischiassmärtn lindrades eller försvann. Senare började dock kliniska observationer publiceras där man hade noterat att man med magnetresonanstomografisk (MRT) undersökning av ryggen kunde påvisa att diskbråck kunde före-

ligga utan att personen hade vare sig ryggsmärta eller ischias, s.k. ”tysta diskbräck” (Boden och medarbetare 1990). Sådana kliniska observationer, tillsammans med vissa grundbiologiska iakttagelser, ledde fram till att en hypotes formulerades i vår forskargrupp vid Göteborgs universitet att diskvävnad (nucleus pulposus) genom biologiska mekanismer skulle kunna framkalla förändringar i intilliggande nervrot i samband med diskbräck så att nervroten på detta sätt blev ”irriterad” och därmed sensibiliserad, vilket skulle kunna leda till att mekanisk nervrotskompression gav upphov till utstrålade ischiassmärta. Bakom denna hypotes låg även observationen att mekanisk deformation av normal, icke skadad nervvävnad, t.ex. nervrot, inte framkallar smärta, medan irriterad nervrot är mycket känslig för mekanisk deformation, t.ex. kompression, som i sådana fall kan ge upphov till kraftig utstrålade ischiassmärta.

Vår forskargrupp initierade i början av 1990-talet, med utgångspunkt i ovan nämnda hypotes, experimentella studier för att analysera eventuella effekter av diskvävnaden (nucleus pulposus) på ryggens nervrötter. I en inledande studie kunde vi visa att närvaro av nucleus pulposus intill nervrötter, utan samtidig mekanisk nervrotskompression, kunde framkalla uttalade strukturella och funktionella förändringar i nervrötterna (Olmarker och medarbetare 1993). I en serie fortsatta studier har vi därefter analyserat dels de mekanismer genom vilka den nucleus pulposus-inducerade nervskadan uppkommer, dels vilka substanser i nucleus pulposus som orsakar eller initierar denna nervskada (Olmarker och medarbetare 1995, Olmarker och Rydevik 2001, Olmarker och medarbetare 2011). Dessa studier har bl.a. visat att nucleus pulposus kan inducera permeabilitetsökning i nervrotens mikrokärlbädd med åtföljande svullnad (ödem) i nervroten samt ge uppkomst av inflammatoriska celler i nervroten. Denna art av vävnadsförändringar synes vara relaterade till frisättningen av olika pro-inflammatoriska cytokiner från diskvävnaden vid diskbräck, t.ex. tumörnekrosfaktor (TNF). Den pro-inflammatoriska cytokinen TNF (bild 4) har ett flertal biologiska effekter och synes vara en nyckelsubstans när det gäller diskbräck, nervrotspåverkan och ischias (Myers och medarbetare 1999, Olmarker och medarbetare 2011). Det har också visats djurexperimentellt att farmakologisk inhibering av TNF kan minska eller förhindra de negativa effekterna av nucleus pulposus på nervfunktionen (Olmarker och Rydevik 2001). På basen av sådana djurexperimentella observationer har under de senaste åren kliniska studier

TNF – neurobiologiska effekter

- TNF är en pro-inflammatorisk cytokin
- TNF uppregleras vid nervskada
- TNF kan inducera nervskada och neuropatisk smärta
- Blockering av TNF kan reducera nervskada och neuropatisk smärta
- Behandling med anti-TNF-preparat har visats vara effektiv i experimentella studier av neuropatisk smärta

Bild 4. Sammanfattning av neurobiologiska effekter av den pro-inflammatoriska cytokinen tumörnekrosfaktor, TNF. För referenser, v.g. se texten.

initierats, i vilka effekterna av TNF-hämmande läkemedel vid diskbråck och ischias utvärderats. Anti-TNF-substanser har under det senaste årtiondet utvecklats till att bli mycket framgångsrikt använda läkemedel vid bl.a. reumatoid artrit och tarmsjukdomen Morbus Crohn. Vid diskbråck och ischias har inledande kliniska studier visat preliminära resultat som talar för en positiv effekt vid subkutan injektion av den lösliga receptorn eta-

nercept för att blockera TNF (Cohen och medarbetare 2009). Ytterligare klinisk forskning fordras för att fastställa om sådan anti-TNF-behandling kan införas i sjukvården som ett alternativ och komplement till övriga behandlingsmöjligheter vid diskbråck och ischias.

Referenser:

- Boden SD, Davis DO, Dina TS, Patronas NJ, Wiesel SW. *Abnormal magnetic resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects. A prospective investigation.* J Bone Joint Surg Am 1990; 72(3): 403-408
- Cohen SP, Bogduk N, Dragovich A, Buckenmaier CC 3rd, Griffith S, Kurihara C, Raymond J, Richter PJ, Williams N, Yaksh TL. *Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response and preclinical safety of transforaminal epidural etanercept for the treatment of sciatica.* Anaesthesiology 2009; 110(5):1116-1126.
- Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ. *Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain.* Arthritis Rheum. 2004; 50(2):613-23.
- Mixer WJ, Barr JS. *Rupture of the intervertebral disc with involvement of the spinal canal.* N Engl J Med 1934; 211:210-215
- Myers R, Wagner R, Sorkin LS. *Hyperalgesic action of cytokines on peripheral nerves.* In: Watkins LR, Maier SF (eds): Cytokines and Pain. Basel, Birkhäuser Verlag, 1999, pp 133-157.
- Olmarker K, Rydevik B, Nordborg C. *Autologous nucleus pulposus induces neurophysiologic and histologic changes in porcine cauda equina nerve roots.* Spine 1993; 18(11): 1425-1432

- Olmarker K, Blomquist J, Strömberg J, Nannmark U, Thomsen P, Rydevik B. *Inflammatory properties of nucleus pulposus*. Spine 1995; 20(6): 665-669
- Olmarker K, Rydevik B. *Selective inhibition of tumor necrosis factor-alpha prevents nucleus pulposus-induced thrombus formation, intraneural edema, and reduction of nerve conduction velocity: possible implications for future pharmacologic treatment strategies of sciatica*. Spine 2001;26(8):863-869.
- Olmarker K, Rydevik B, Kikuchi S, Myers. *Sciatica and nerve root pain in disc herniation and spinal stenosis*: In: Herkowitz HN, Garfin SR, Eismont FJ, Bell GR (eds): Rothman-Simeone The Spine, Elsevier-Saunders, Philadelphia, 2011, pp 129-145
- Pearson A, Lurie J, Tosteson T, Zhao W, Abdu W, Weinstein JN. *Who Should Have Surgery for Spinal Stenosis? Treatment Effect Predictors in SPORT*. Spine 2012; 37(21):1791-1802
- Pizzo PA, Clark NM. *Alleviating suffering: pain relief in the United States*. N Engl J Med 2012; 19;366(3):197-199
- Rey, R. *The history of pain*. 1998. Harvard University Press, Boston.
- Shi Y, Weingarten TN, Mantilla CB, Hooten WM, Warner DO. *Smoking and Pain. Pathophysiology and clinical implications*. Anesthesiology 2010; 113:977-999
- Young EE, Lariviere WR, Belfer I. *Genetic basis of pain variability: recent advances*. J Med Genet 2012 49: 1-9
- Waddell G. *The Back Pain Revolution*. 2nd Edition, 2004. Elsevier Science Limited, London.

Föreläsning vid högtidssammankomsten den 24 januari 2012.

Björn Rydevik är professor i ortopedisk kirurgi vid Göteborgs universitet. Han var Kungl. Samhällets ordförande under 2011.



Evidensbaserad behandling av ländryggsmärta

MARGARETA NORDIN

Sammanfattning

Ryggbesvär är vanligt förekommande i alla åldrar men mest i arbetsför ålder. För det mesta är prognosen gynnsam. För att förstå ländryggsbesvär bättre utnyttjas evidensbaserad medicin (EBM) formulerad i en forsknings- och erfarenhetsbaserad metodik som medger noggranna, tydliga och omdömesgilla beslut för vård av enskilda patienter. Forskning har visat att klassifikation av ländryggsbesvär är nödvändig, eftersom sådan klassifikation möjliggör strukturerad diagnostik och behandling. Det finns idag fler än 400 olika behandlingsmetoder för ländryggsbesvär och få av dem har överträffat naturalhistorien, d.v.s. att ländryggsbesvär är självläkande. För de patienter som söker vård idag finns ökad kunskap om tillgängliga behandlingsmetoder och lämpligt omhändertagande. Patienter i tidigt stadium av ländryggsbesvär behöver först förstå betydelsen av egenvård. Efter 4-6 veckor bör vissa diagnostiska metoder tas i bruk. Patienter med mer långvarig smärta bör utvärderas, antingen för ett multidisciplinärt program eller för ett eventuellt kirurgiskt ingrepp.

Nyckelord: Vanligt förekommande ryggsmärta, klassificering, diagnos, behandling, resultat.

Allmänt

Ryggbesvär är vanligt förekommande. I västvärlden är livstidsprevalens omkring 70%, månadsprevalens omkring 30% och veckoprevalens ungefär 15%. Prevalensvärden för ryggbesvär kan variera beroende på frågeställning, typ av population och metod. I stora popu-

lationsstudier är prevalensvärdena i allmänhet något lägre och mer robusta. Prevalensen av ryggbesvär har varit stabil de sista 20 åren för västvärlden. Den är likartad för män och kvinnor, något lägre för barn under 15 år och lägre för individer över 60 år.

En person som söker information om "ländryggsmärta" eller "low back pain" via en sökmotor får idag ungefär 4 miljoner träffar på några sekunder och informationen ökar för varje dag. I denna mångfald av information är det svårt för den oinitierade att hitta rätt.

Evidensbaserad medicin (EBM)

För ungefär 20 år sedan skapades "Evidence Based Medicine" (EBM) eller bevisbaserad medicin. Den utgör en tillämpning av en enhetlig bevisstandard för vissa aspekter av medicinsk vård och är hämtad från naturvetenskaplig arbetsmetodik. EBM försöker framförallt att mäta behovsrelevans för risk och nytta av behandlingar (inklusive avsaknad av behandling). Enligt "Centre for Evidence Based Medicine" i Washington DC, USA, är "*evidensbaserad medicin en samvetsgrann, tydlig och omdömesgill användning av bästa tillgängliga kunskap för att fatta beslut om vård av individuella patienter*". I EBM erkänns att många aspekter av medicinsk vård beror på individuella faktorer som livskvalitet och bedömning av livets värde, faktorer som bara partiellt kan bedömas med vetenskapliga metoder. EBM försöker emellertid att klargöra dessa delar av medicinsk behandling som i princip bedöms med vetenskapliga metoder och att tillämpa dessa metoder för att försäkra sig om bästa *resultatförutsägelse* av medicinsk behandling, även om debatten om vilka resultat som är önskvärda fortsätter.

Målsättningen med denna artikel

Ryggbesvär är vanligt förekommande. De sänker den dagliga livskvaliteten, de är besvärande och stressande för individen och kostsamma för samhället. För individen som söker vård finns det fler än 400 olika behandlingar tillgängliga. Ny forskning ökar snabbt antalet tillgängliga behandlingsmetoder.

Avsikten med denna artikel är att presentera nya forskningsrön från EBM och klinisk ryggforskning för vanligt förekommande benigna ländryggsbesvär.

Orsak till vanligt förekommande ryggsmärta i ländryggen

I de flesta fall är orsaken till vanlig ländryggssmärta okänd. Både fysiska och psykologiska orsaker kan föreligga. Vid ett första besök försöker klinikern avgöra om ryggsmärtan är s.k. ”specifik” eller ”ospecifik”. Kliniska fynd som talar för viss specifik sjukdom eller struktur som orsak till ryggsmärtan kallas för ”röd flagga” och föranleder bruk av ytterligare diagnostiska hjälpmedel och eventuellt annan behandling (fig. 1).

För ungefär 85% av alla individer som söker vård är ryggsmärtan ospecifik, d.v.s. man kan inte påvisa någon speciell struktur eller sjukdom som orsak till smärtan i ryggen. 15% har specifik ryggsmärta, d.v.s. en speciell struktur eller annan orsak, exempelvis trauma (fraktur), tumör eller annan sjukdom (t.ex. diabetes, reumatoid artrit, AIDS) eller för kvinnor havandeskap.

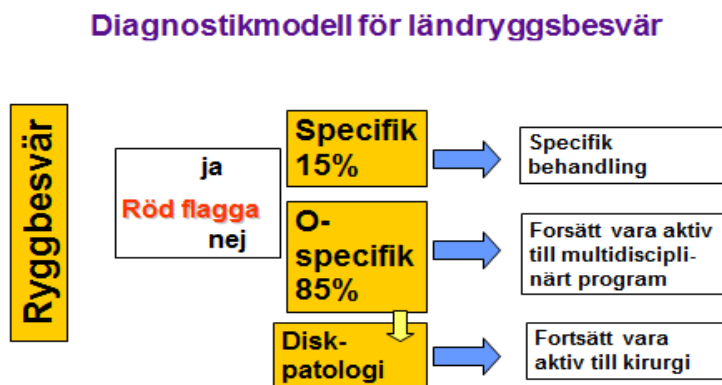


Fig. 1. Diagnostikmodell för ländryggsbesvär

En "halvspecifik" diagnos är ischiassmärta (med eller utan ryggsmärta) som strålar ut från nedre delen av ryggen, ut i ben och/eller fot, med eller utan förlust av känsel i benet och/eller sänkt muskelstyrka i samma ben. Smärtan kan vara orsakad av ett diskbråck. Diskbråck beror på att den utbuktande disken trycker mot nerver i ryggens nedre del. Om kontroll av urin och avföring eller förlorad känsel i underlivet förekommer, blir den kliniska diagnosen specifik, akut och måste behandlas omedelbart, oftast med ett akut kirurgiskt ingrepp.

Denna relativt grova klassifikation har blivit populär eftersom den grundar sig på EBM och har underlättat klinikernas överföring av information till patienterna inför val av behandling. Att gruppera ländryggsbesvär i specifik och ospecifik ryggsmärta är idag accepterat i stora delar av världen.

Prognos för vanlig förekommande ländryggsmärta

Prognosen för vanligt förekommande ospecifika ryggbesvär är generellt sett god men återkommande besvär är vanliga (10-60%) och kan bero på typ av arbete. Forskning har visat att mycket tungt kroppsligt arbete är förenat med större recidivrisk än lätt arbete, och risken kan då vara upp till 60%. Ungefär 1/3 av individerna får mer långvariga besvär. 5-6% av individerna som söker vård får grava funktionsstörningar och kan inte arbeta under normalt arbetsför ålder. EBM har visat att den typiska profilen för ryggbesvär är återkommande smärta men att individen ofta kan hantera detta med egenvård (fig. 2). Kroniska ryggbesvär leder till sänkt livskvalitet. Därför är det nödvändigt att försöka förebygga kronicitet.

Bland individer äldre än 60 år är ryggbesvär vanliga men ofta beroende på en specifik diagnos. Behandlingsresultaten är vanligen goda men av mer varierande slag ofta p.g.a. förekomst av andra sjukdomar (komorbiditet). För barn är generellt ländryggsbesvär godartade, men specifika diagnoser som t.ex. tumör eller infektion finns i ungefär 1% av fallen.



Fig. 2. Vanliga ryggbesvär

Behandling av vanlig ländryggsmärta

De fyra första veckornas behandling av vanligt förekommande ospecifik ländryggsmärta är väl etablerad genom forskningen. Vid ett första vårdsökande och även om smärtintensiteten är hög har EBM visa att ingen behandling överträffar "naturalhistorien". Behandlingen består i att fortsätta att vara aktiv i möjligaste mån och ta smärtstillande medicin om så behövs. Något som är svårt för patienten att förstå och som klinikern också måste förklara är att den värsta smärtan vanligen kommer att dämpas inom 3-5 dagar. Forskning har visat att första besöket också bör omfatta en diskussion med patienten om vad som är god egenvård och varför man skall fortsätta att vara aktiv. Om patienten är orolig, måste oron också diskuteras eftersom oro och rädsla tenderar att förvärrar smärtan.

Röntgen och blodprov är ej nödvändigt vid första besök för ländryggsmärta i arbetsför ålder, men kan vara nödvändigt för barn eller patienter över 60 år. Om andra sjukdomar eller besvär föreligger, kommer återgång till arbete eller aktiviteter att bli fördröjd. EBM har visat att ju fler tillstånd som finns samtidigt (exempelvis ländryggsmärta, knäsmärta och diabetes), desto mer utdragen blir återhämtningen för patienten vad beträffar smärttillstånd i ländryggen och återgången till arbete (fig. 3).

Return to Work from Non-Specific Low Back Pain Sickness-Absence
by Number of Body Systems affected with comorbidity

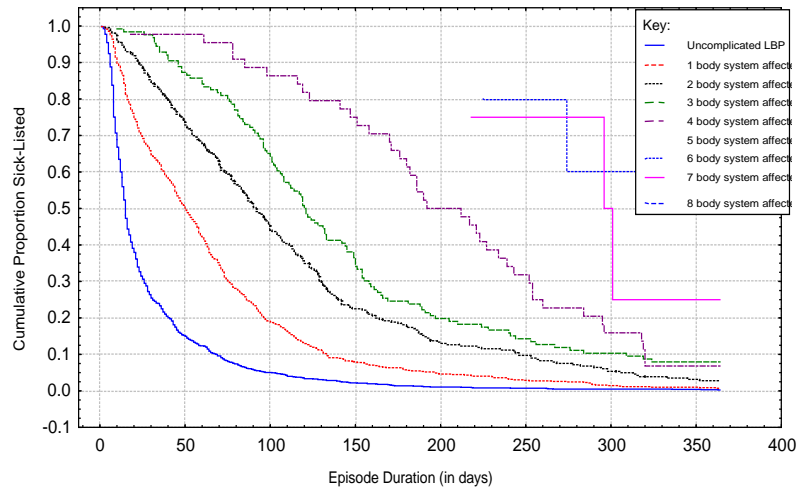


Fig. 3. Sjukskrivningstider för ospecifika ländryggsmärtor i relation till olika grader av komorbiditet

Om smärttillståndet i ländryggen ej har förbättrats inom 4 veckor vid återbesök har EBM visat att en klinisk undersökning ("har besvären förändrats?") är av stort värde samt att röntgen och blodprov kan vara befogade för att utesluta annan diagnos av mer specifik natur. Är resultaten av sådana undersökningar negativa är en remiss till sjukgymnast, kiropraktor eller psykolog värdefull. EBM visar också att en bedömning av ev. förekomst av psykosociala faktorer är nödvändig. Fig. 4 visar några av de värderingar som patienten kan ha och som inverkar negativt på tillfrisknandet – sådana värderingar hos patienten betecknas med "gul flagga".

Sjukgymnasten kan lära patienten specifika träningsprogram för ländryggen, kiropraktorn kan manipulera ländryggen och psykologen kan diskutera med patienten om dennes oro för att dämpa onödig muskelaktivitet som kan framkalla smärta. Enligt EBM har alla tre behandlingsformerna visat sig ha en lika god

Klinisk “Gul Flagga”

- Övertygad att smärta är debilerande
- Rädsla för tillståndet och för att röra sig
- Vill inte göra något, lägre aktivitet, “mood low”
- Tycker bäst om passiva behandlingar
- Hög “perceived disability”
- Inga framsteg med nuvarande behandling



Fig. 4. Patientvärderingar som inverkar negativt för tillfriskandet betecknas med gul flagga.

effekt för ryggbesvär. Här kan en diskussion med patienten vara värdefull då den tar upp dennes preferenser.

Om patienten fortfarande inte är bättre 6 till 8 veckor efter första besöket och om någon annan sjukdom eller indikation inte föreligger är det dags att remittera patienten till ett multidisciplinärt rehabiliteringsprogram. Diagnosen är fortfarande ospecifika ländryggsbesvär. Ett multidisciplinärt program kännetecknas ofta av närvaron av ett behandlingsteam (till exempel läkare, sjukgymnast och psykolog) och att programmet har ett specifikt mål, nämligen att få patienten att återgå till en aktiv livstil (exempelvis arbete, promenader, golfspel, dans etc.). Dessa program har 3 komponenter: fysisk träning, kognitiv beteendeterapi (KBT) och utbildning av patienten i egenvård och förståelse av dess betydelse. EBM har visat att dessa behandlingskomponenter givit bättre resultat eftersom programmen både tillåter och ger patienten tillfälle att ta ansvar för sin hälsa, till utbildning och fysisk träning samt att lära sig hantera problem och avslappning.

Fysisk träning innebär att patienten kan utföra ett fysiskt program och egenvård, alltifrån gång till ett mer specifikt program för aktivitet eller arbete.

KBT innebär att patienten kan känna igen sina symptom, slappna av via meditation och andningsövningar, men också finna lösningar för sina dagliga problem.

Utbildning innebär att patienten förstår sina besvär i ländryggen och får svar på sina speciella problem om hur man skall hantera ökad smärta via egenvård eller när man måste söka vård igen.

De multidisciplinära programmen är mest effektiva om patienten blir remitterad inom 6-12 veckor efter första besöket till klinikern och besvären fortfarande är hindrande för återgång till vanliga och önska- de aktiviteter. Programmen är effektiva upp till 9 månader efter första besöket, men effekten minskar därefter för återgång i arbete. Dessa program har till ungefär 80-95% givit positiva resultat för personer i arbetsför ålder med just sikte på återgång i arbete. Det saknas dock resultat för individer över 60 år med vanligt förekommande rygg- besvär men som önskar att fortsätta att vara aktiva. Detta är en intres- sant grupp eftersom levnadsåldern stiger och behovet av sjukvård ökar i denna åldersgrupp.

Behandling för ischias med eller utan ryggsmärta

Vid behandling av ischias – med eller utan ländryggsmärta – ställs frågan om operation utgör eller inte utgör den bästa lösningen för att minska smärtan. Kirurgisk behandling innebär att den del av disk- bråcket som trycker på nerven avlägsnas. EBM visar att kirurgisk behandling av diskbräck med ischias bör utföras inom ungefär 6-12 veckor, om smärtan ej minskat dessförinnan. Efter 12 veckor kan ner- ven som är komprimerad bli skadad och inte återhämta sig. Kirurgisk behandling av ischias ger vanligen mycket gott resultat för bensmärta men inte alltid för ryggsmärta. EBM har också visat att rehabilitering efter diskbräckskirurgi inte alltid är nödvändig men att den kan vara det för speciella patientfall.

Behandling av långvarig ryggsmärta med stelopera- tion av specifika ryggsegment

Steloperation av ett eller flera ländryggsegment benämnes fusion. Baserad på EBM är steloperation idag ett ”hett” diskussionsämne.

Om 5-10 år är denna diskussion kanske ointressant eftersom nya rön då kanske har lett nya behandlingsmetoder. Nya vägar att förhindra smärta kanske då blir möjliga. Mer forskning behövs och är på gång.

För närvarande är fusionsoperation som behandling vid långvarig ryggsmärta en väg att försöka minska smärtan i ländryggen. Steloperation, aktiv rörelseterapi och KBT ger, enligt olika studier, samma resultat för patienter som söker för långvarig ospecifik ländryggsmärta (>3 – 6 månader). Nya metoder som utbyte av disken med en diskprotes eller biologiska preparat för att regenerera disken finns men det saknas väl utförda studier på patienter med dessa metoder. Patienten har alltså olika valmöjligheter som bör diskuteras. EBM visar att patienter som väljer kirurgi först bör gå igenom ett multidisciplinärt program för att vara förberedda och i bästa möjliga kondition före det kirurgiska ingreppet.

Patientens tilltro till kirurgi är 70% medan patientens tilltro till andra behandlingsmetoder är omkring 30%. Skälen till att tilltron är större till kirurgi jämfört med ett rehabiliteringsprogram är ännu föga utredda trots att behandlingsresultaten vid dessa olika behandlingsformer oftast är likvärdiga.

Sammanfattning för ospecifik ländryggsmärta

EBM sammanfattar resultat med evidens från forskning och anger riktlinjer för klinikern, patienten, och för vidare forskning. En sammanfattning av ospecifik ländryggsmärta och olika behandlingsmöjligheter för individer i arbetsför ålder ges i tabell 1 på nästa sida. Det förväntade behandlingsresultatet är återgång i arbete och/eller ökad funktion samt minskad smärta.

Ländryggsbesvär i arbetsför ålder är, som påpekats ovan, vanliga. Cirka 5-6% av individerna får kroniska besvär och/eller funktionshinderande besvär. Dessa individer behöver en mer omfattande vård som kan innehålla multidisciplinära kliniska rehabiliteringsprogram och eventuellt kirurgiska **ingrepp**. Framtida forskning får visa om en behandlingsmetod är överlägsen en annan.

Sammanfattning

- Information +++
- Bibehålla vanlig aktivitet viktigt +++
- Fysisk aktivitet +++
- Manipulation +++
- KBT +++
- Vid kronicitet är ett multidisciplinärt program påkallat ++
- Fusion ++
 - Komplikationer
 - Återgång till arbete
- Diskprotes?
- Biologiskt substitut?
- Kirurgi vid ryggsmärta med nervkompression visar goda resultat +++

Tabell 1. Sammanfattning av olika behandlingsmöjligheter vid ospecifik ryggsmärta

Functional brown adipose tissues in healthy humans – a new target for anti-obesity therapy

SVEN ENERBÄCK

Obesity has been described, rather drastically, as “the plague of our time” and to some extent rightly so, since it is endemic in many regions and a forerunner of several serious diseases such as ischemic heart disease, stroke, kidney failure and cancer. *The International Obesity Task Force* estimates that up to 1.7 billion people may be exposed to weight-related health risks. The new generation is entering adulthood with unprecedented levels of obesity; some 10-15% of children in developed nations are now overweight or obese. Type-2 diabetes, a major consequence of obesity, used to be non-existent in children and adolescents. Today in some populations it accounts for almost 50% of all new cases of diabetes. The WHO report *Preventing Chronic Disease: A vital investment* shows that non communicable diseases (NCD), dominated by type-2 diabetes and cardiovascular disease, are causing double the number of deaths that are caused by infectious diseases, maternal/perinatal conditions, and malnutrition combined. Perhaps most importantly, obesity confers a significantly increased rate of mortality relative to individuals of normal body weight. Obviously, increased energy expenditure on the basis of enhanced BAT activity would not only be a physiological way to treat this condition; it would also address an important cause of this obesity pandemic i.e. reduced energy expenditure.

Although we know what ultimately causes obesity – it results when energy intake exceeds energy expenditure – today, the only proven therapy is bariatric surgery [1, 2]. This is a major abdominal procedure that, for reasons that are largely unknown (it cannot be explained solely by a reduction in ventricular volume), significantly

reduces **energy intake**, but due to cost and limited availability, it will most likely be reserved for only a small fraction of all those who stand to gain from effective antiobesity treatment. Clearly, alternative ways to treat obesity are needed. Another way to combat excessive accumulation of WAT would be to increase **energy expenditure**. Rodents, hibernators, and human infants all have a specialized tissue – brown adipose tissue (BAT) – with the unique capacity to regulate energy expenditure by a process called adaptive thermogenesis [3, 4]. This process depends on the expression of uncoupling protein 1 (UCP1), which is a unique marker for BAT. UCP1 is an inner mitochondrial membrane protein that short-circuits the mitochondrial proton gradient, so that oxygen consumption is no longer coupled to ATP synthesis. As a consequence, heat is generated. Our research has demonstrated that mice lacking Ucp1 are severely compromised in their ability to maintain normal body temperature when acutely exposed to cold, and others have shown that such mice are also prone to become obese [5, 6]. Moreover, we have also shown that, in mice, BAT protects against diet-induced obesity, insulin resistance, and type-2 diabetes [7, 8]. This is based on prevention of excessive accumulation of triglyceride in non-adipose tissues like muscle and liver. Ectopic triglyceride storage at these locations is associated with initiation of insulin resistance and, ultimately, development of type-2 diabetes [9].

BAT has been considered to be without physiological relevance in adult humans. Recently, this view was challenged by publications suggesting that active BAT might be part of normal human physiology [10]. Furthermore, we recently published a study in the *New England Journal of Medicine* that established that significant amounts of metabolically active BAT are present in healthy adults [11]. These results, together with other papers on the same topic [12-15], make BAT mediated dissipation of excess energy in humans a real possibility. Based on PET images and molecular analysis of tissue samples we could – for the first time - prove the identity of *bona fide* brown adipose tissue in healthy adult humans [11]. This new knowledge is part of an explosion of information regarding BAT function that has accumulated during the last few years and catapulted brown fat from a position of relative obscurity – as an animal-

only tissue – to the centre-stage of human physiology. It is almost as if a new human organ had been discovered. Together, these advances are stimulating a radical reassessment of the role of brown adipose tissue in human pathophysiology. Furthermore, these new data have also opened up exciting new opportunities for the development of entirely new classes of therapeutics for metabolic diseases like obesity and type-2 diabetes. Any effective treatment for obesity must, over time, affect the total energy balance by either increasing expenditure or reducing intake. Complex hormonal, neuronal, genetic, and behavioural networks govern food intake and satiety. Research in these areas is focusing on new ways to combat obesity by modulating energy intake, a difficult approach necessitating long term neurological changes. The development of strategies to increase the amount and activity of hBAT provides an alternative and a conceptually attractive way to enhance energy expenditure, especially as this system has evolved with the sole purpose of safely dissipating large amounts of chemical energy.

References

1. Adams TD, *et al.* (2007) *N Engl J Med* 357(8):753-761.
2. Sjostrom L, *et al.* (2007) *N Engl J Med* 357(8):741-752.
3. Lowell BB & Spiegelman BM (2000) *Nature* 404(6778):652-660.
4. Cannon B & Nedergaard J (2004) *Physiol Rev* 84(1):277-359.
5. Enerback S, *et al.* (1997) *Nature* 387(6628):90-94.
6. Feldmann HM, *et al.* (2009) *Cell Metab* 9(2):203-209.
7. Cederberg A, *et al.* (2001) *Cell* 106(5):563-573.
8. Kim JK, *et al.* (2005) *Diabetes* 54(6):1657-1663.

9. Unger RH & Orci L (2000) *Int J Obes Relat Metab Disord* 24 Suppl 4:S28-32.
10. Nedergaard J, *et al.* (2007) *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293(2):E444-452.
11. Virtanen KA, *et al.* (2009) *N Engl J Med* 360:1518-1525.
12. Cypress AM, *et al.* (2009) *N Engl J Med* 360:1509-1517.
13. van Marken Lichtenbelt WD, *et al.* (2009) *N Engl J Med* 360:1500-1508.
14. Zingaretti MC, *et al.* (2009) *FASEB J* 23: 3113-3120.
15. Saito M, *et al.* (2009) *Diabetes* 58:1526-1531.

Kost, hjärt-kärlsjukdom och cancer

GÖRAN BERGLUND

Inledning

”Du är vad Du äter” påstår ett populärt TV-program om matvanor. Efter att vetenskapligt ha studerat kostfaktorers samband med sjukdom i över 20 år vill jag säga att detta påstående inte är sant. Vad Du äter påverkas av ett mycket stort antal faktorer som genetiskt och socialt arv, levnadsförhållande i stort som ekonomi, yrke och arbetsförhållande, kön, ålder, fysisk aktivitet på arbetet och under fritid, personlighetsfaktorer, och inte minst personliga smakpreferenser som vi lärt oss genom åren och som utgör ett av våra viktigaste belöningsystem. Så Du är vad alla dessa faktorer format Dig till och betydelsen av vad Du äter adderas till alla dessa faktorer, vars betydelse för hälsan i flertalet fall är mycket bättre vetenskapligt belagda än betydelsen av kostfaktorer.

Kostens betydelse för allvarlig sjukdom, som hjärt-kärlsjukdom och cancer, är svår att vetenskapligt studera p.g.a. ett flertal faktorer:

1. Vi kan bara äta en kost. Det innebär att om en kostkomponent skulle visa sig förebygga cancer, men orsaka hjärt-kärlsjukdom, så är Du som individ föga hjälpt av dessa vetenskapliga resultat. De kostråd som ges ut av centrala myndigheter eller vetenskapliga sammanslutningar måste därför ta hänsyn till rådets effekter på ett stort antal allvarliga sjukdomar. Så är tyvärr inte fallet idag när sådana instanser utan att tveka ger kostråd om hjärt-kärlsjukdom, cancer, diabetes, allergisjukdomar etc., utan att överhuvud ha studerat kostkomponenternas effekter på annat än den egna sjukdomsrisk.
2. Mat är ett av våra viktigaste belöningsystem. Dessa system är centrala vad gäller vår förmåga att hantera vardagens problem och sannolikt av stor betydelse för hur vi lyckas bemästra stress

och upprätthålla ett positivt stämningssläge. Om vi skall ge specifika råd om att befolkningen skall äta mycket av några kostfaktorer och mindre eller inget av andra, så skall vi ha starka vetenskapliga belägg för att dessa råd verkligen gör nytta i form av minskat lidande och död. Annars manipulerar vi ett viktigt balanssystem utan att individen får hälsoeffekter, utan enbart utsätts för den svåra processen att skaffa sig nya belöningsystem. Det är inte etiskt försvarbart att intervensera i ett för individen så viktigt system utan att åtgärderna som individen gör får de påstådda effekterna.

3. De instrument (frågeformulär) vi har för att bestämma vad en individ äter, har tyvärr allvarliga svagheter. De mäter intag av specifika kostkomponenter med relativt dålig precision, och även reproducerbarheten är dålig för flertalet instrument. Detta innebär att vi tenderar att underskatta eventuella samband mellan en kostfaktor och risk för sjukdom. Många av kostfaktorerna har dessutom hög kollinearitet, d.v.s. faktorerna samvarierar starkt, vilket gör det svårt att analysera vilken av faktorerna som kan tänkas orsaka en funnen effekt på en sjukdomsrisk.
4. Mat ger dessutom upphov till känslor. Vi tycker om olika maträtter och försvarar dessa med entusiasm. Dessa emotionella bindningar genomsyrar också dagens debatt om t.ex. fettintag kontra kolhydratintag, som mer baseras på känslor än verklig vetenskaplig debatt. Myndigheter som Livsmedelsverket verkar också sakna kompetens och/eller kapacitet för att verkligen göra vetenskapligt korrekta genomgångar av det numera allt starkare underlaget mot deras rekommendationer.

Kost och cancer

Det vetenskapliga underlaget för samband mellan risk för olika cancersjukdomar och kostfaktorer, baseras på dels prospektiva kohortstudier, dels randomiserade interventionsstudier. Cancer omfattar ett stort antal former, och flertalet har inte studerats vad gäller samband mellan kostfaktorer och risk för den specifika cancerformen. De mest

välstuderade cancerformerna är bröst- och coloncancer. Här föreligger också en välgjord interventionstudie, the Women Health Initiative (WHI). Även om resultaten inte är koherenta mellan de publicerade observationsstudierna pekar de flesta på en preventiv effekt av högt intag av frukt, grönsaker och fibrer. Studier av intag av olika fettklasser har givit mycket divergerande resultat, och WHI kunde inte i en stor, randomiserad interventionsstudie – där intaget av totalfett sänktes med 9% och mättat fett med 3% – verifiera en signifikant effekt på dessa två cancerformer av minskning av fettintaget. Interventionsstudier av god kvalitet saknas vad gäller grönsaks- och fruktintag.

Kost och hjärt-kärlsjukdom

Prospektiva kohortstudier visar enligt en översikt av Mente et al. 2009, där Hills kriterier för kausalitet användes, att grönsaker, frukt och nötter skyddar, medan högt transfettintag och högt glykemiskt index ökar risken för hjärt-kärlsjukdom (4 kriterier). Fisk, fibrer och alkohol minskar också risken, dock enbart enligt 3 kriterier. Intag av olika fettklasser respektive intag av kött har inget samband med risk för hjärt-kärlsjukdom.

Den enda randomiserade interventionsstudien av tillräcklig längd och storlek, The Women's Health Initiative 2006, inkluderade 48 835 kvinnor som randomiserades till att sänka fettintaget till under 20% av kaloriintaget och öka grönsaker och frukt till 5 portioner per dag. Kvinnorna följdes upp under 8 år vad gällde död och insjuknande i hjärt-kärlsjukdom. Sammanlagt 4 802 kvinnor insjuknade i hjärt-kärlsjukdom, och ingen skillnad förelåg mellan interventions- och kontrollgrupperna, fig. 1.

Modern epidemiologi har således inte lyckats visa negativa effekter av högt fettintag. Trots detta dominerar myndigheters och vetenskapliga sammanslutningars rekommendationer av minskning av intaget av totalt fett och mättat fett ofta kombinerat med en ökning av enkelomättat och fleromättat fett. Man kan bara konstatera att rekommendationerna inte baseras på moderna, vetenskapliga data utan på gamla studier som Seven Countries-studien 1986 och Finnish Mental Hospital Study 1979 (se referenser), vars resultat har kraftigt ifrågasatts under senare år (Berglund, Läkartidningen 2006).

Evidence behind recommendations

Nutrition

The WHI study (48.835) – 8 yrs intervention with decrease of total fat 9% and saturated fat 3%

Incidence of CHD

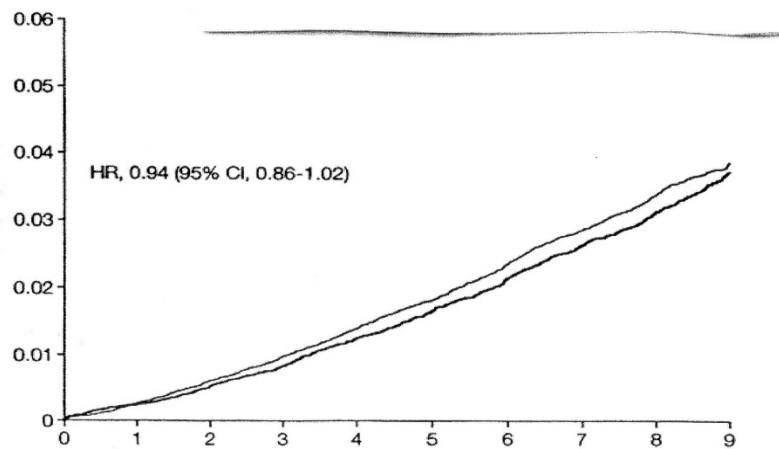


Fig. 1. Beroendet av kostinnehåll för hjärt-kärlsjukdomar. WHI-studie på stor population av kvinnor; se huvudtexten.

Kostmönster och risk för hjärt-kärlsjukdom

Kostmönster och risk för hjärt-kärlsjukdom har studerats i prospektiva kohortstudier och i några relativt små och korta interventionsstudier. Resultaten sammanfattas i Mentés metaanalys 2009. Den visar att fr.a. Medelhavskost tycks minska risken för hjärt-kärlsjukdom baserat på såväl observations- som interventionsstudier. Kostmönsterstudierna har flera fördelar. Vi äter vår kost i definierade mönster, och studierna är koherenta i sina fynd. Dock är de ofta genomförda av grupper med starka emotionella bindningar till medelhavskost och ibland också till producenter av de ingående matvarorna. De studerade kosterna skiljer sig också från studie till studie och är oprecist defi-

nierade, vilket gör det svårt att använda fynden för rekommendationer till individer och populationer. Att rekommendera medelhavskost i Sverige skulle också möta kulturellt motstånd och motverka strävanden till lokalt producerade grödor. Jag är därför fortfarande skeptisk till att använda dessa resultat när rekommendationer skapas.

Kostrekommendationernas vetenskapliga underlag

Grovt sett kan man säga att flertalet kostrekommendationer från Livsmedelsverket eller från vetenskapliga sammanslutningar baseras på en ökning av frukt, grönt och fibrer samt en sänkning av intaget av fett, totalt och fr.a. det mättade fett. Även om underlaget för råden om frukt, grönt och fibrer är relativt svaga pekar dock de flesta studier på en begränsad förebyggande effekt fr.a. för hjärt-kärlsjukdom och vissa välstuderade cancerformer som bröst- och coloncancer. För råden om sänkning av fettintaget är underlaget sämre och baseras på resultat från gamla studier som Seven Countries-studien (Keys et al. 1986) och Finnish Mental Hospital Study (Turpeinen et al. 1979). Båda dessa studier har allvarliga fel i såväl design som analys, vilka presenteras i denna översikt, och skulle inte kunna publiceras idag. Fynden har inte kunnat reproduceras i moderna, prospektiva observationsstudier eller i den enda välgjorda interventionsstudie som finns (WHI-studien 2006).

Sammanfattning och kommentarer

Kostfaktorers betydelse för risken att insjukna i olika cancerformer, respektive hjärt-kärlsjukdom, har studerats i prospektiva, observationella kohortstudier och i ett fåtal interventionsstudier. För cancer visar de prospektiva observationsstudierna, fr.a. för bröst- och coloncancer, att frukt och grönsaker samt fibrer tycks ha en förebyggande effekt på dessa två cancerformer. Intaget av fett totalt respektive intag av mättat fett har inte visats vara av betydelse för risken att insjukna i dessa bäst studerade cancerformer. Den enda interventionstudien som gjorts, WHI-studien, lyckades inte bevisa att en kost med sänkt fettintag och ökat grönsaksintag minskar risken för dessa cancerformer.

Risken för hjärt-kärlsjukdom tycks inte öka av ett högt fettintag (totalt eller mättat), ett resultat som styrks av såväl nyare observa-

tionsstudier som av interventionsstudier. Däremot finns belägg för att frukt, grönsaker, nötter, fibrer, fisk och alkohol minskar risken för hjärtkärlsjukdom och att högt intag av transfetter och kost med högt glykemiskt index ökar denna risk.

De nuvarande kostrekommendationerna förespråkar fortfarande sänkning av fettintaget och ett utbyte av mättat fett mot fleromättat. Denna genomgång visar att dessa rekommendationer saknar vetenskaplig grund.

Referenser

1. The Women 's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial.
Low-fat Dietary Pattern and Risk of Colorectal Cancer. JAMA 2006; 295:643-654.
2. Menr A, de Konig L, Shannon HS, Anaud SS: *A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. Arch Intern Med* 2009; 169:659-669.
3. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial.
Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Cardiovascular Disease. JAMA 2006; 295:655-666.
4. Keys A, Menotti A, Karvonen J, Aravanis J, Blackburn H et al.
The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. Am J Epidemiol 1986; 124:903-915.
5. Turpeinen O, Karvonen MJ, Pekkarinen M, Miettinen M, Elosuo R, Paavalainen E. *Intern J Epidemiol* 1979; 8:99-118.

Vuxnas sjukdomar kan programmeras hos barn

BIRGITTA STRANDVIK

Det har varit ett axiom alltsedan Mendels upptäckt av ärftligheten och Darwins evolutionsteori att omgivningsfaktorer kan påverka fenotypen men inte genotypen, d.v.s. tolkat så att faktorer inducerade eller påverkade av miljön inte kan ärvas. Jean-Baptiste de Lamarck (1744-1829) hade, liksom Darwin, uppfattningen att ändringar i vanor och miljö kunde påverka individer så att en evolution sker, men Lamarck påstod dessutom att dessa former av påverkan kunde ärvas. Denna inställning blev under kommande århundraden, ända in på 2000-talet hånad som fullständigt absurd.

Då och då har enstaka författare vågat ifrågasätta om ändå inte en långsiktig påverkan kan ske av tidigt inflytande i en människas liv. Forsdahl i Norge beskrev 1977 en ökad dödlighet i hjärt-kärlsjukdom hos män och kvinnor som föddes under en tid med hög spädbarnsdödlighet, indikerande att de svåra förhållanden som den höga spädbarnsdödligheten tydde på, kunde ha en livslångt avgörande effekt [1]. När David J Barker under senare delen av 1980-talet beskrev liknande fenomen i England [2], fick det större genomslag även om många kritiska röster till en början ifrågasatte hans hypotes. Hypotesen innebar att de män som dog tidigt i hjärt-kärlsjukdom hade grundlagt en morbiditet när de föddes under en svår tid där mödrarna hade förmodat sämre näringsstatus, avspeglat i barnens lägre födelsevikt. Alan Lucas, en barnläkare i London, myntade 1992 begreppet programmering, som han definierade sålunda: "the idea that stimuli or insults during critical or sensitive periods in early life can have lifetime consequences is well established in developmental biology and has been termed '*programming*'. The stimuli may be generated endogenously (for instance, internal hormonal signals) or they may be environmental ... by early nutrition" [3]. Detta kunde liknas vid den "imprinting" som Konrad Lorenz beskrivit redan under 50-talet, när han i sina

studier av djur kunde visa att den nyfödda vildgåsen kunde präglas på honom och troget följa honom istället för en ställföreträdande gåsmoder, om han var det första ungen fick se när den kläcktes.

Ökad förekomst av livsstilssjukdomar

Genomslaget för Bakers hypotes kom genom att hans grupp och även andra kunde visa att även förekomsten av diabetes och det s.k. metabola syndromet (fetma, högt blodtryck, insulinresistens och höga blodfetter) i epidemiologiska studier var omvänt korrelerat till individernas födelsevikt. Senare studier har visat att också tidig snabb viktuppgång kan vara förenad med hög risk att senare utveckla fetma och/eller diabetes. Vid denna tid hade man också börjat intressera sig för vad som hänt med de människor som föddes i eller omkring den mycket svåra vintersvälten som drabbade ett område i Holland under slutet av andra världskriget. Dagsransonen av föda var två potatisar, två brödbitar och en bit sockerbeta per person. En av de första rapporterna som kom från dessa undersökningar visade att fetma var vanligare bland dem som hade befunnit sig i mitten av graviditeten under dessa månader av svält, medan den var ovanligare hos dem som befunnit sig i slutet av graviditeten, jämfört med ett kontrollområde som ej drabbats av svälten [4]. Man har också kunnat visa att schizofreni var dubbelt så vanligt hos dem som drabbats av svälten under graviditeten jämfört med kontroller. Dessa senare resultat bekräftades i undersökningar efter den svåra kinesiska hungersvälten 1959-61, där man dessutom kunde visa att svårighetsgraden av svälten var korrelerad till svårighetsgraden av sjukdomen. Ett ökande antal epidemiologiska studier samt djurförsök har kunnat bekräfta att långvariga förändringar kan uppstå efter både inflammatoriska, hormonella, toxiska och dietära händelser strax före och under graviditeten, i nyföddhetsperioden och vid puberteten, samt sent i ålderdomen [5, 6]. Dessa "fönster" har visat att vissa tidpunkter kan ha ökad känslighet för vissa substanser eller inflytanden och har bekräftat att programmering verkligen sker hos både djur och människor för sjukdomar senare i livet. I dessa studier har man framför allt visat att svält, specifika bristillstånd, samt tidig och snabb viktuppgång efter födelsen kan påverka utvecklingen av fetma, högt blodtryck och diabetes senare i livet, d.v.s. sjukdomar som är förknippade med hjärt-

kärlsjukdomar.

Epigenetik

I detta sammanhang är det lätt att fundera över om den starka ökningen av s.k. livsstilssjukdomar – som förutom fetma och diabetes även omfattar allergi, benskörhet, tarmsjukdomar, cancer, samt neurologiska sjukdomar såsom depression, Alzheimer och ADHD – kan ha något samband med omgivningsfaktorer. Förändringar i själva genen, d.v.s. i DNA, sker genom mutationer och kan absolut inte få genomslag på så kort tid som den globala ökningen av dessa sjukdomar. Många av sjukdomarna ökar dessutom i utvecklingsländerna, exempelvis ser man en kraftig ökning av fetma samtidigt som fortfarande svält är förhärskande. I Asien utvecklas, parallellt med genomslag för västerländsk kost, tarmsjukdomar som tidigare inte förekom där. Den snabba ökningen av dessa sjukdomar skulle däremot kunna hänföras till förändringar utanför eller ”ovanför” genen, s.k. epigenetik, ett uttryck som myntades av Waddington omkring 1940 och innebär hereditära (d.v.s. överförbara) förändringar i genexpressionen utan att själva DNA förändrats [7]. En mekanism för detta beskrevs av Holliday & Pugh 1975, nämligen metylering av cytosin-guanin-dinukleotider (CpG), som finns rikligt förekommande inom genomet.

Riktigt genomslag för att programmering verkligen kunde ske erhöles först när Waterland i början av 2000-talet kunde visa att tillförsel av folat, som effektiv metyldonator, till en speciell gul musstam, de s.k. Agouti-mössen, som utvecklade fetma och diabetes som vuxna, helt kunde ändra både djurens utseende (färgen) och risken att utveckla dessa sjukdomar. Han kunde också visa att det fanns en plasticitet i förändringarna, d.v.s. ju mer folat som gavs desto fullständigare blev förändringarna, vilket lätt kunde iakttas på pälsens färg. Liknande plasticitet kunde visas även för påverkan av andra gener i andra stammar och man kunde också knyta förändringarna till skillnader i metylering. Metylering vid promotordelen är en viktig mekanism för att reglera om en gen ”slås på”, d.v.s. om reglerande substanser kan bindas till genen och starta transkription till mRNA [8]. Metylering hindrar denna funktion, d.v.s. genen hämmas av uttalad metylering. Genen kan också regleras genom acetylering av histondelar, varvid en deacetylering hämmar genexpressionen [8].

Ytterligare en mekanism finns på transkriptions- och translationsnivåer, där s.k. mikroRNA kan interferera med mRNA och därvid hindra syntesen av proteinet [8]. Den aktuella vetenskapen när det gäller att fastställa vilka mekanismer som verkar för programmering är f.n. mycket litet studerat och den mesta kunskapen har hittills erhållits inom cancerforskningen. I studier på de individer som utsattes för den holländska svälten har ett ökat antal studier påvisat förändringar bl.a. i metyleringen av vissa gener.

I studier av epigenetik kan resultaten te sig förvillande om man inte tar hänsyn till att individer ofta har olika alleler från sina föräldrar, och att syskon därför kan ha olika genetisk uppsättning, något som bl.a. kan förklara skillnader bland dizygota tvillingar utsatta för samma stimulus. Detta kan illustreras av en studie om hur födelsevikten har olika betydelse för senare bentäthet beroende av den genetiska typen av vitamin D-receptorn [9]. Vid normal födelsevikt hade genotypen i denna undersökning ingen betydelse, men vid låg respektive hög födelsevikt fick en specifik genotyp motsatt betydelse för senare bentäthet. Fenotypen, d.v.s. det vi finner i utseende eller egenskaper, blir således ett resultat av genotypen, d.v.s. DNA-uppsättningen och epigenomet.

Eftersom människan har så lång livslängd är det svårt och tidskrävande att prospektivt studera epigenetiskt inflytande av t.ex. tidig uppfödning. De flesta studier vi grundar vår kunskap på är därför epidemiologiska och retrospektiva. Eftersom tidig uppfödning i form av bröstmjolk i många studier har visats utgöra ett skydd mot allergi och fetma har den tidiga uppfödningen varit av intresse att undersöka i djurstudier. De i särklass vanligaste komponenter som studerats har varit proteinintagets inverkan på senare sjukdomar.

Bröstmjolkens fettsyramönster varierar med moderns kost

Många studier har visat att bröstmjölksuppfödda barn löper mindre risk att senare utveckla fetma, diabetes, högt blodtryck och allergi. Resultaten har dock inte varit entydiga, och från att utgå från tron att bröstmjölken innehåller för spädbarnet nödvändig näring har man börjat intressera sig för skillnader i mjölkens sammansättning. Spe-

ciellt mjölkens fetthalt kan variera kraftigt under själva amningen och även under de månader amningen pågår. Den största betydelsen har dock kvaliteten på moderns fettintag, t.ex. om hon ätit och äter mycket fisk eller mycket vegetabiliska oljor. Mycket fisk och skaldjur ger höga nivåer av de långa omättade omega-3-fettsyrorna, medan högt intag av vegetabiliska oljor av typ solrosolja och majsolja ger mycket högt intag av den vanliga essentiella fettsyran linolsyra. Denna är moderssubstans till arakidonsyra, vilken ger upphov till många inflammatoriska produkter (fig. 1).

I undersökningar av modersmjölk från många olika länder kan man se hur mjölkens innehåll av dessa vanliga fettsyror kraftigt varierar beroende på moderns födointag [10]. Det är också möjligt att följa förändringen över tid i förhållande till förändringar i vår allmänna diet, d.v.s. hur den amerikanska västerländska dieten avspeglas i modersmjölken under den tid som samtidigt fetmaepidemin exploderat i USA [11]. Under de senaste 60 åren har linolsyrakoncentrationen 4-5-dubblats i amerikansk bröstmjök, samtidigt som ett flertal arbeten visat att matoljeförbrukningen kraftigt ökat parallellt med rekommendationerna att minska intaget av mättat fett och öka intaget av fleromättat fett. Liknande förändringar ses i kinesisk bröstmjök samtidigt som fetmaproblemen ökar i Kina. Förutom att typen av fettsyror har stor betydelse för cellers och vävnaders funktion genom deras roll i alla kroppens membraner, på slemhinne – cell – organellnivåer, har de en betydande roll genom att påverka transkriptionsfaktorer och därigenom styra genexpression [12].

Fettsyror programmerar i djurförsök

I djurexperimentella studier har man framför allt intresserat sig för att undersöka proteinbrists påverkan på sjukdomar hos de vuxna djuren. Jag och mina medarbetare har koncentrerat våra djurexperimentella studier på gnagare för att undersöka betydelsen av moderns fettintag på sjukdomar hos den vuxna avkomman. Vi har därvid använt oss av huvudsakligen två experimentella modeller, en modell där de gravida råttorna eller mössen under halva graviditeten och/eller amningen fick en kost utan essentiella fettsyror (d.v.s. den typ av fettsyror som däggdjur inkl. människa ej själva kan syntetisera, fig. 1), dels en modell där vi gav olika kvoter av de essentiella fettsyrorerna. Dessa mo-

Serier av fettsyror

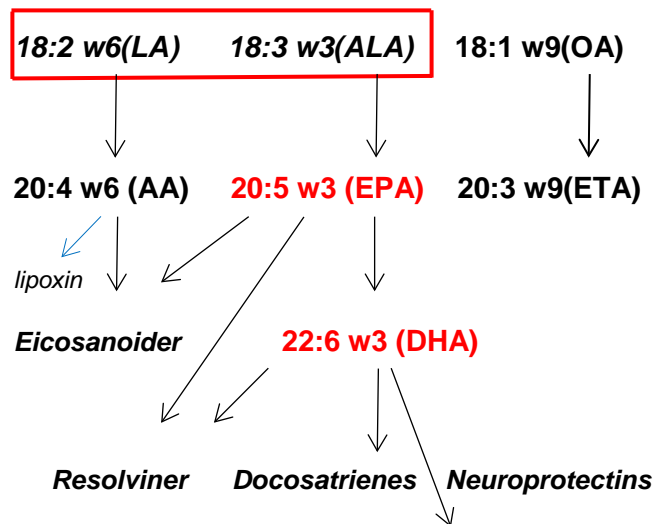


Fig. 1. De essentiella fettsyrorerna linolsyra (LA) och alfa-linolsyra (ALA) måste tillföras i födan, men oljesyra (=A) kan däggdjur inklusive människan själva syntetisera. Transformeringen till längre och mer omättade fettsyror sker via elongaser och desaturaser, som de olika serierna anses konkurrera om, d.v.s. ett högt intag av LA minskar transformeringen av ALA och vid brist av LA och ALA ökar transformeringen till ETA, vilket normalt är negligerbart. Produkterna av den långa fleromättade fettsyran arakidonsyra (AA) är huvudsakligen inflammatoriska (undantag lipoxiner), medan produkterna av EPA och DHA är antiinflammatoriska. Balansen mellan fettsyrorernas metabolism är därför av stor betydelse för akut och kronisk inflammation.

deller valdes därför att brist på essentiella fettsyror leder till tillväxtrubbningar och är en del av problematiken vid den undernäring man ser i utvecklingsländerna samt finns i hög grad vid intrauterin

tillväxtrubbning. Kvoten av essentiella fettsyror är den som förändrats kraftigt i västerländsk kost och den som bl.a. avspeglas i bröstmjölakens sammansättning, och som föreslagits ha betydelse för utvecklingen av fetma i västvärlden [11]. Kosterna var i samtliga försök identiska med kontrollkoster förutom själva kvaliteten (ej kvantiteten) på fett och gavs bara under perinatalperioden. Efter 3 veckors ålder när amningen slutförts gavs i samtliga försök endast vanlig standardkost upp till vuxen ålder.

Förändringarna blev mycket uttalade under själva försöksperioden avseende tillväxt, hormonförändringar och genexpression [13-19]. Råttor och möss som under graviditet och perinatalperioden fått de essentiella fettsyrorerna omega-6/omega-3 i en kvot omkring 10 vägde som vuxna mer än de som fått en kost med mycket låg resp extremt hög kvot. De hade dessutom högre fasteinsulin och den manliga avkomman hade symptom karakteristiska för metabolt syndrom (fig. 2, [16]).

Avkomman till möss som enbart under amningen fått en kost där fett inte innehöll essentiella fettsyror utan endast bestod av mättat fett var mindre och magrare än kontrollerna och var resistent mot att utveckla fetma när de som vuxna provocerades med högfettskost [18]. Dessutom hade de en normal sockerkurva vid glykosbelastning trots att de inte ökade sin insulininsöndring lika mycket som kontrollerna och skillnaden till kontrollgruppen kvarstod även med högfettsdiet, indikerande en bättre glykostatolerans. Vid samma typ av bristfällig kost given under senare delen av graviditet och under amning till råttor utvecklade avkomman i vuxen ålder ökad vikt och bristande bentäthet [13]. I serier av försök kunde även utvecklande av allergi påverkas genom manipulation av fettkvaliteten under graviditet och amningstid [14, 15]. Försöken talar därför för att både mängd och kvalitet av essentiella fettsyror under

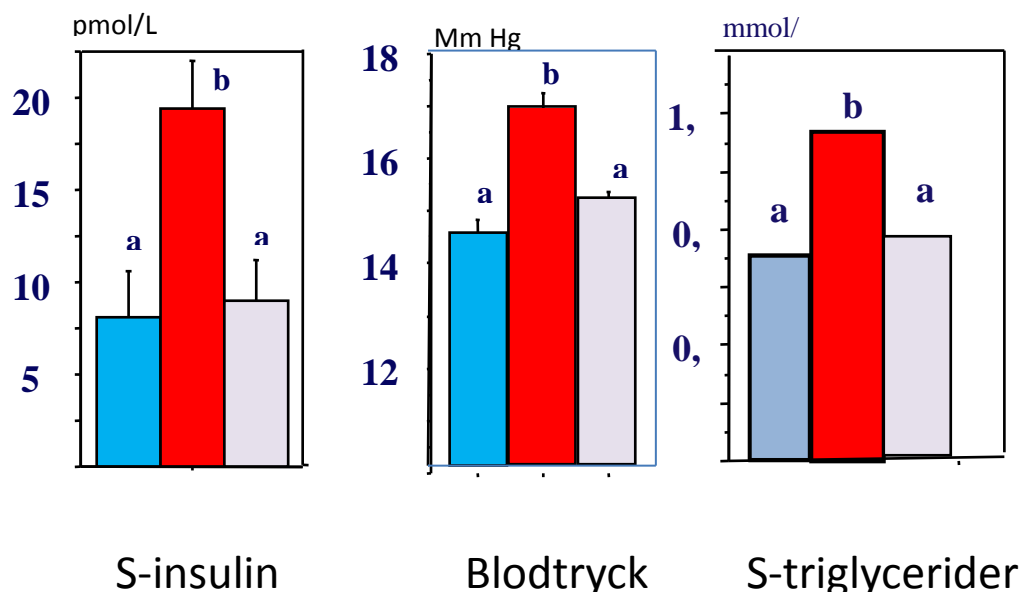


Fig. 2. Hanrättor Sprague-Dawley vid 24 veckors ålder, vars mödrar under andra hälften av graviditeten och under amning fått isokalorisk kost med 7% fett, endast åtskiljda med avseende på mängd essentiella fettsyror, kvoten omega-6 /omega-3 låg (blå staplar) "normal" (röda staplar) och mycket hög (grå staplar). Alla rättor fick normalt standardfoder efter 3 veckors ålder. Råttorna utsatta för "normal" kvot hade den högsta kroppsvikten. Honrättor i "normal"gruppen hade endast högt insulin och höga kolesterolvärden – Olika bokstäver indikerar signifikanta skillnader. Data från ref. [16].

perinatalperioden har betydelse för det vuxna djurets hälsa och att dessa förändringar inte kan repareras av att fullvärdig kost ges under tiden efter amningens slutförande. Endast genom att påvisa vilka epigenetiska mekanismer som ligger bakom dessa förändringar har vi förutsättningar för att bedöma om de visade effekterna har betydelse för människan.

Intressant nog så finns ett ökande antal rapporter att denna typ av förändringar i djurförsök kan kvarstå i flera generationer. Endast en sådan typ av överföring mellan generationer tillika med fortsatt felaktig kost skulle kunna ge en bidragande förklaring till det snabba utvecklandet av den världsomfattande fetmaepidemin [20].

Sammanfattningsvis så finns idag djurförsök som visar att modulering av protein och fett samt av metyleringsmekanismer under graviditet och amningsperiod kan ge kvarstående förändringar upp i vuxen ålder och att kritiska ”fönster” gör att förändringarna är beroende av den tid under vilken fostret eller den nyfödde utsätts för påverkan. Intressant är att en nyligen publicerad rapport visat att höga omega-6/omega-3-kvoter i navelsträngen är korrelerade till fetma hos barn i 3-års ålder [21]. Endast prospektiva studier på människa kan avgöra den verkliga betydelsen av de fynd som här redovisats och med hänsyn till människans långa ålder är det angeläget att finna adekvata surrogatmarkörer för de framtida sjukdomar som kan vara aktuella. Detta är angeläget eftersom det kan betyda behov att förändra dietrekommendationer för gravida och nyfödda för att bidra till en minskad utbredning av livsstilssjukdomar. Kunskap om mekanismerna kan också ge möjligheter till terapeutisk påverkan så att utvecklingen kan brytas.

Referenser

1. Forsdahl, A, *Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease?* Br J Prev Soc Med, 1977. **31**: p. 91-95.
2. Barker DJP, C.O., *Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales.* Lancet, 1986. **May 10**: p. 1077-1081.

3. Lucas A, F.M., Cole TJ, *Fetal origins of adult disease - the hypothesis revisited*. BMJ, 1999. **319**: p. 245-9.
4. Ravelli G-P, S.Z., Susser MW, *Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy* New Engl J Med, 1976. **295**: p. 349-353.
5. Burdge GC, H.M., Slater-Jefferies JL, Lillycrop KA, *Epigenetic regulation of transcription: a mechanism for inducing variations in phenotype (fetal programming) by differences in nutrition during early life?* Br J Nutr, 2007. **97**: p. 1036-46.
6. Waterland RA, M.K., *Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis*. Annu Rev Nutr, 2007. **27**: p. 363-88.
7. Speybroeck, L.v., *From epigenesis to epigenetics. The case of CH Waddington*. Ann NY Acad Scie, 2002. **981**: p. 61-81.
8. Goldberg AD, A.C., Bernstein E, *Epigenetics: A landscape takes shape*. Cell, 2007. **128**: p. 635-8.
9. Dennison EM, A.N., Keen RW, Syddall H, Day IN, Spector TD, Cooper C., *Birthweight, vitamin D receptor genotype and the programming of osteoporosis*. Paediatr Perinat Epidemiol., 2001. **15**(3): p. 211-9.
10. Brenna JT, V.B., Jensen RG, Diersen-Schade DA, Boettcher JA, Arterburn LM., *Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide*. Am J Clin Nutr., 2007. **85**(6): p. 1457-64.
11. Ailhaud G, G.P., *Fatty acid composition of fats is an early determinant of childhood obesity: a short review and an opinion*. Obes Rev, 2004. **5**(1): p. 21-6.

12. Lapillonne A, C.S., Heird WC, *Polyunsaturated fatty acids and gene expression*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2004. **7**(2): p. 151-6.
13. Korotkova M, C.O., Gabrielsson B, Hanson LÅ, Strandvik B, *Perinatal essential fatty acid deficiency influences body weight and bone parameters in adult male rats*. *BBA*, 2005. **1686**: p. 248-254.
14. Korotkova M, T.E., Hanson L-Å, Strandvik B. , *Modulation of neonatal immunological tolerance to ovalbumin by maternal essential fatty acid intake*. *Pediatr Allergy Immunol*, 2004. **15**: p. 112-22.
15. Korotkova M, T.E., Yamashiro Y, Hanson LÅ, Strandvik B. , *The ratio of n-6 to n-3 fatty acid in maternal diet influences the induction of neonatal immunological tolerance to ovalbumin*. *Clin Exper Immunol*, 2004. **137**: p. 237-44.
16. Korotkova M, G.B., Holmång A, Larsson B.M, Hansson LÅ, Strandvik B., *Gender related long-term effects in adult rats by perinatal dietary ratio on n-6/n-3 fatty acids*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005. **288**(3): p. R575-9.
17. Palsdottir V, O.B., Borén J, Strandvik B, Gabrielsson BG *Postnatal essential fatty acid deficiency in mice affects lipoproteins, hepatic lipids, fatty acids and mRNA expression*. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2011.
18. Palsdottir V, W.A., Andersson N, Hezaveh R, Olsson B, Gabrielsson BG, Strandvik B, *Postnatal deficiency of essential fatty acids in mice results in resistance to diet-induced obesity and low plasma insulin during adulthood*. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2011. **84**(3-4): p. 85-92.

19. Palsdottir V, W.A., Strandvik B, Gabrielsson BG, Olsson B., *Prenatal essential fatty acid deficiency **in** mice results in long-term gender-specific effects on body weight and glucose metabolism.* Mol Med Report, 2011. **4**(4): p. 731-7.
20. Swinburn BA, S.G., Hall KD, McPherson K, Finegod DT, Moodie MGortmaker SL., *The global obesity pandemics: shaped by global drivers and local environments.* Lancet, 2011. **378**: p. 804-14.
21. Donahue SM, R.-S.S., Gold DR, Jouni ZE, Gillman MW, Oken E., *Prenatal fatty acid status and child adiposity at age 3 y: results from a US pregnancy cohort.* Am J Clin Nutr., 2011. **93**(4): p. 780-8.