

# Epidemiologi bortom sans och måtta

Epidemiologin som vetenskap firar större triumfer än någonsin. Trots ett antal bakslag i teorin dras i praktiken ofta långtgående slutsatser från observerade samband. Inflytandet på prevention och behandling av folksjukdomarna har hittills varit omfattande utan tillräcklig hänsyn till att statistisk korrelation inte alltid speglar orsaksamband, anser Staffan Lindeberg.

**D**agens medicinska kunskaper bygger i hög grad på gårdagens epidemiologiska studier där statistiska samband genererat hypoteser som sedan bekräftats i randomiserade kontrollerade kliniska studier [1]. Tyvärr har man inte alltid gått vidare till andra steget utan nöjt sig med påvisade statistiska samband. Risken finns då att vi luras av mer eller mindre dolda störfaktorer (residual confounders) som påverkar utfallet (t ex sjukdom eller död) och som även korrelerar med den variabel som man har mätt upp (t ex blodtryck eller någon form av exponering).

**Vi uppmanas i dag (från vissa håll)** att behandla lindrig hypertoni (utan andra påtagliga riskfaktorer) kraftfullt med farmaka och inte nöja oss om blodtrycket bara når halvvägs ner till biologiskt normala nivåer. Denna uppmaning grundas främst på epidemiologiska studier: de patienter som på given anti-hypertensiv behandling sjunker till ca 130/80 mm Hg har i epidemiologiska studier bättre prognos än de som bara når 150/90 mm Hg. Huruvida de med lägre blodtryck fått mer aggressiv behandling är dock osäkert.

Inom flertalet enskilda studier är det mer troligt att lägre blodtryck speglar kraftigare individuell respons eftersom man inte randomiserat till olika mål-blodtryck. Det är ännu inte övertygande visat att vi hjälper de mer terapiresis-

tenta om vi pressar ner dem till »optimal« nivå [2]. Terapieresistenta hypertoniker har för övrigt oftare bukfetma och associerade rubbningar än andra hypertoniker [3].

En liknande osäkerhet råder avseende målvärden vid statinbehandling även om det vetenskapliga underlaget är något bättre än när det gäller blodtrycksbehandling [4]. Sju studier har jämfört effekten av statin i olika doser [4], och en studie [6] har jämfört samma statin i två olika doser (atorvastatin 80 vs 10 mg). Sammantaget talar dessa för att högre statindos ger lägre risk för allvarliga kardiovaskulära händelser (kardio-

vaskulära dödsfall, akuta koronara syndrom, stroke) men inte säkert lägre total mortalitet (oddskvot 0,87; 95 percents konfidensintervall 0,74–1,03) utom efter akut hjärtinfarkt (oddskvot 0,75; 95 percents konfidensintervall 0,61–0,93) [5]. Ingen studie har designats så att patienterna randomiserats till olika målvärden avseende lipidnivå.

**Målvärden för blodsocker** vid läkemedelsbehandling av diabetes typ 2 är en ännu svårare fråga. Det är troligt att effekten på diabeteskomplikationer skiljer sig åt mellan olika preparat på ett sätt som delvis är oberoende av blodsockersänkningen [7]. Metforminbehandling hos överviktiga (dvs flertalet) diabetiker har gott stöd från randomiserade kontrollerade studier medan andra preparat har svagare dokumentation, i synnerhet på makrovaskulära komplikationer som ju står för merparten av diabetikernas förtida död [8]. Sulfonylurea och insulin har troligen mindre gynnsam nettoeffekt [7], och nya preparatgrupper har ännu mer bristfällig dokumentation.

Olika medicinska specialiteter skiljer sig tydligt åt avseende till-



Illustration: Airi Ilhse



**STAFFAN LINDEBERG**  
docent i allmänmedicin,  
institutionen för kliniska  
vetenskaper, Lund  
Staffan.Lindeberg@med.lu.se

Epidemiologiska studier är mångtydiga. Vad karakteriserar personer med låg respektive hög risk?

»I en värld med ökande sjukvårdskostnader och starka ekonomiska intressen i prevention och behandling av folksjukdomarna – både avseende kost och läkemedel – är det viktigt att värna om en 'samvetsgrann, tydlig och omdömesgill tolkning av befintliga studier', kärnpunkten i evidensbaserad medicin ...«

tron till epidemiologi. Mest skeptiska är kardiologer som av tradition ställer relativt höga krav på dokumentation av kliniskt viktiga händelser, medan auktoriteter inom andra områden kan dra långtgående slutsatser från enbart »surrogatvariabler«. Eftersom konsekvensen ofta blir dyrbar massförskrivning av läkemedel med osäker nytta efterlyser jag en mer kritisk inställning till epidemiologi som stöd för aggressiv läkemedelsbehandling.

**Näringsrekommendationer** vilar mycket tungt på epidemiologiska studier, ibland tyngre än på befintliga randomiserade studier, vilket är anmärkningsvärt [9]. Det senaste skräckexemplet gäller kostfiber och kolorektal cancer. I en tongivande 500-sidig rapport om kost och cancer från World Cancer Research Fund (WCRF) och American Institute of Cancer Research (AICR) anges att livsmedel som innehåller kostfiber (naturligt eller tillsatt) troligen skyddar mot kolorektal cancer [10]. Slutsatsen grundas helt och hållet på epidemiologiska studier medan randomiserade kontrollerade studier [11-16] över huvudet inte nämns, inte heller en meta-analys av dessa från Cochrane Library [17].

Sammantaget ses i randomiserade kontrollerade studier ingen gynnsam effekt av kostfiber på utveckling av adenom (som föregår de flesta kolorektala cancerarna), och två av studierna visar till och med ökad adenomutveckling efter tillskott av såväl vetekli [16] som ispaghulaskal [13]. Mest oroande är att två andra studier som var stora nog att undersöka faktisk karcinomutveckling [11, 12] efter sammanslagning visade signifikant ökad cancerincidens av fibertillskott: hos 17 av 1 426 fibersupplementerade personer diagnostiserades kolorektal cancer jämfört med hos 6 av 1 370 kontrollpersoner (relativ risk 2,7;

95 procents konfidensintervall 1,1-6,9;  $P=0,04$ ) [17]. Konstigt nog är förstaförfattarna till dessa två studier båda delaktiga i rapporten från WCRF/AICR såsom medlem i expertpanelen (Schatzkin) respektive extern granskare (Alberts). Jag har skrivit till dem i ärendet men inte fått svar. Det är välkänt att högfiberkonsumenter är mer hälsomedvetna än andra, och förekomsten av störfaktorer stöds av minst två stora observationsstudier [18, 19].

**Den allmänt spridda uppfattningen** att kostfiber skyddar mot kranskärslsjukdom grundas också på epidemiologiska studier [20]. I en av de större prospektiva epidemiologiska studierna kvarstod ingen skyddseffekt av kostfiber efter justering för störfaktorer, och författarna ansåg att sådana kan förklara en stor del av sambandet i andra observationsstudier [21]. I den troligen enda kontrollerade studien av kostfiber (utan andra livsstilsförändringar) sågs en icke-signifikant ( $p=0,10$ ) ökad 2-årsrisk för kardiovaskulära händelser i den grupp som sekundärpreventivt fick rådet att öka fiberintaget (från spannmål ( $n=109/1 017$ ) jämfört med kontrollgruppen som inte fick detta råd ( $n=85/1 016$ ) [22].

Efter justering för tidigare hjärtsjukdom, hyperton och medicinerar var risken för kranskärslsjukande statistiskt signifikant ökad (hazard-kvot 1,35; 95 procents konfidensintervall 1,02-1,80), dock ej vid uppföljningen efter drygt 10 år (hazard-kvot 1,11; 95 procents konfidensintervall 0,96-1,29) [23]. Denna studie nämns oftast inte i översikter medan stort utrymme ges åt epidemiologiska studier.

**En mängd kostråd står och faller** med epidemiologiska fynd och har begränsat eller inget stöd från kontrollerade studier, bland annat mjölk mot benskörhet [24], köttfri diet mot cancer [10, 25], fet fisk mot hjärt-kärlsjukdom [26] och många andra [9]. Den rådande förvirringen kring kost och hälsa beror till stor del på att många aktörer låtsas vara mer säkra än de är. Dessutom rapporterar massmedier hellre om epidemiologiska än om kontrollerade studier [27] och då oftast utan att nämna problemet med störfaktorer. Spekulationer om förmodad kausalitet är vanliga, och intervjuade forskare spelar ofta med i spelet trots att de är väl medvetna om hur osäkert sambandet är.

I en värld med ökande sjukvårdskostnader och starka ekonomiska intressen i

prevention och behandling av folksjukdomarna – både avseende kost och läkemedel – är det viktigt att värna om en »samvetsgrann, tydlig och omdömesgill tolkning av befintliga studier«, kärnpunkten i evidensbaserad medicin [28]. Mest eftersatt är nog tydligheten.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
- Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ*. 2008;178:576-84.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
- McCormack J, Greenhalgh T. Seeing what you want to see in randomised controlled trials: versions and perversions of UKPDS data. United Kingdom prospective diabetes study. *BMJ*. 2000;320:1720-3.
- Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2007;30:162-72.
- Lindeberg S. Maten och folksjukdomarna – ett evolutionsmedicinskt perspektiv. Lund: Studentlitteratur; 2003.
- Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: World Cancer Research Fund in association with American Institute for Cancer Research; 2007.
- Asano T, McLeod RS. Dietary fibre for the prevention of colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(2):CD003430.
- Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*. 1989;2:757-61.
- Ness AR, Hughes J, Elwood PC, Whitley E, Smith GD, Burr ML. The long-term effect of dietary advice in men with coronary disease: follow-up of the Diet and Reinfarction trial (DART). *Eur J Clin Nutr*. 2002;56:512-8.

LÄS MER Fullständig referenslista <http://ltarkiv.lakartidningen.se>