

Rationel FARMAKOTERAPI

7

Motion og/eller tabletter



Indledning

Evidensen for motion i forebyggelse og behandling af en række sygdomme er i dag overbevisende. De vigtigste sygdomme, der er konsensus om vil kunne forebygges eller bedres ved motion, er hjertesygdom, diabetes type 2, hypertension, dyslipidæmi og fedme. Mekanismerne, motion virker gennem, er for de metaboliske relaterede sygdomme velkendte, medens man for flere af de andre sygdomsgrupper ved, at det virker, men ikke præcist hvorfor. Formålet med denne artikel er at diskutere motions effekt over for nogle af de tilstande, som traditionelt har været behandlet medicinsk samt i den udstrækning, der er evidens for det, forklare mekanismerne bag motions virkning. Motion er et specielt lægemiddel, fordi det virker meget bredspektret gennem mange mekanismer samtidig med, at der ikke i klassisk forstand er bivirkninger, såfremt det tages i anbefalede doser.

Metabolisk relaterede sygdomme

Ved metabolisk relaterede sygdomme forstås den gruppe af sygdomme, som er associeret med uheldige ændringer i energiomsætning og kredsløb. Der er tale om iskæmisk hjertesygdom, atriefibrillation, diabetes type 2, hypertension, dyslipidæmi og fedme. De fleste af disse sygdomme har multiple årsager, hvoraf nogle er fælles for dem alle. Det er ligeledes et definitionsproblem, hvilke af de sidstnævnte tilstande man betrag-

ter som egentlig sygdom og hvilke, som er risikofaktor. Eksempelvis giver svær fedme symptomer i form af funktionshæmning, ligesom det er associeret med forøget risiko for hjertesygdom og diabetes. Det samme kan siges om dårlig kondition, hvilket man ikke betragter som en sygdom. Begge tilstande er primært fremkaldt af for lidt fysisk aktivitet og de metaboliske forandringer, som dette medfører.

Årsagsmekanismer bag beskyttelse mod metabolisk relaterede sygdomme

Motion virker primært gennem følgende mekanismer på metabolisk relaterede sygdomme:

1. Direkte effekt på kredsløbssystemet, herunder nedsat perifer modstand
2. Forbedret insulinsensitivitet
3. Insulin-uafhængigt glukoseoptag i musklen ved kontraktion
4. Forøget lipoprotein-lipase-aktivitet
5. Forbedret adrenalinfølsomhed

Den forbedrede insulinsensitivitet har en gennemgribende virkning på både sukker- og fedtstofskifte, blodtryk og risiko for fedme. Insulin secerneret fra pancreas, når blodsukkeret stiger, og hvis virkningen forringes, forøges sekretionen. Da insulin foruden virkningen på glukoseoptaget i musklen også har en anabolsk virkning på fedtstoffer, øges fedtdeponeringen i fedtcellerne, ligesom blodlipiderne påvirkes i ugunstig retning. Desuden stiger blodtrykket via det

Juli 2003

Motion og/eller tabletter side 1
Skærpet lægemiddelsikkerhed
side 4

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

sympatiske nervesystem, som påvirker kredsløbscentret.

Muskelcellen har en central funktion i insulinsensitiviteten, fordi 80-90% af glukosen optages i muskelcellerne. Insulinsensitiviteten er meget specifik for den enkelte muskelcelle. Såfremt kun det ene ben trænes, vil insulinsensitiviteten kun forøges i dette ben.

Glukose kan transporteres ind i muskelcellen alene ved, at cellen kontraheres. Denne transport er vigtig, fordi ca. halvdelen af glukosen kan transporteres på denne måde, såfremt man er tilstrækkeligt aktiv, hvilket betyder en væsentlig reduktion i insulinudskillelsen. Denne mekanisme er interessant i forhold til patienten, fordi al form for fysisk aktivitet har denne effekt. Det betyder, at almindelig eller rask gang har en betydelig sundhedsmæssig værdi i reguleringen af stofskiftet.

Den tredje vigtige mekanisme, som påvirkes ved træning, er lipoprotein-lipase (LPL)-aktiviteten. LPL er et enzym, som fraspalter triglycerider (TG) fra VLDL-kolesterol. LPL sidder på indersiden af ka-

pillærene, og antallet af kapillærer og dermed koncentrationen af LPL er ligefrem proportional med konditionstallet. Det fraspaltede TG forbrændes i muskelcellen, og det resterende kolesterol er i form af HDL-kolesterol i blodbanen i stand til at optage fedt, hvilket modvirker den aterosklerotiske proces. Forholdet mellem LDL- og HDL-kolesterol i blodet er meget tæt relateret til kapillærtætheden i musklen.

Metabolisk syndrom er en tilstand af forringet insulinsensitivitet, som medfører forhøjede niveauer i alle eller næsten alle de nævnte risikofaktorer for hjertesygdom. Personen vil oftest (men ikke altid) være overvægtig, have forhøjet kolesterol og triglycerid samt lavt HDL-kolesterol. Desuden er blodtrykket næsten altid forhøjet. Observerer lægen en patient med forhøjede niveauer i alle disse risikofaktorer, så er vedkommende insulininsensitiv. Det er derfor en dårlig løsning til denne patient at ordinere medicin mod kolesterol, blodtryk og diabetes i stedet for at sætte ind over for insulininsensitiviteten, hvilket gøres gennem fy-

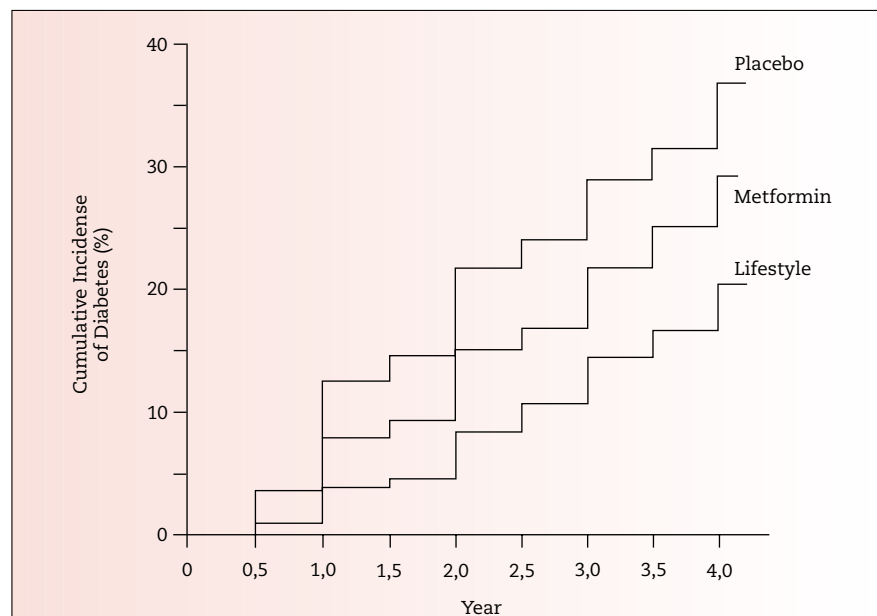
sisk træning. Ved aerob fysisk træning forøges kapillariseringen i den trænedes muskel, og mængden af glukosetransportenzymet (GLUT4) forøges, hvorved glukosetransporten forbedres – og dermed niveauerne i alle risikofaktorerne samtidig.

En række risikofaktorer kan modificeres, fx kan man sænke kolesterol eller blodtryk ved brug af medicin, men disse modificeringer har oftest bivirkninger, ligesom de kun virker specifikt på den enkelte risikofaktor og i visse tilfælde har en modsat rettet effekt på andre risikofaktorer. Fysisk aktivitet har i relation til andre risikofaktorer for Coronary Heart Disease (CHD) en positiv indvirkning på de fleste øvrige risikofaktorer. I tilfælde, hvor kun en enkelt risikofaktor er forhøjet, er situationen anderledes. Dette kan skyldes arvelig disponering, fx familiær hyperkolesterolæmi, og løsningen er derfor oftest medicinsk.

Hvor meget forandres CHD-risikofaktorer gennem træning?

En nylig metaanalyse, som inkluderede 39 træningsstudier af overvejende aerob natur, konkluderede, at den overvejende effekt af træning på blodtrykket kunne opnås inden for 10 ugers træning, og at mere end 3 gange træning om ugen i mere end 50 minutter per gang ikke gav yderligere blodtryks-senkning. Træning ved moderat intensitet gav større blodtryks-senkning end ved høj intensitet, og der synes ikke at være forskel på effekten i forskellige aldersgrupper og køn. Den gennemsnitlige blodtryks-senkning i de 39 studier, forårsaget af aerob træning hos hypertensive patienter, var 13 mmHg i systolisk tryk og 8 mmHg i diastolisk tryk. Der er ikke udført sammenlignende studier mellem

Fig. 1. Udvikling af diabetes fra IGT.



effekt af træning og antihypertensiva, og man har heller ikke relateret blodtryksreduktion ved træning til kliniske endepunkter som fx kardiovaskulær mortalitet/morbiditet. På den anden side tyder meget på, at blodtryksreduktionen i sig selv er en god surrogatparameter for reduktion i forekomst af disse kliniske endepunkter.

Ved fysisk træning øges HDL og LDL mindskes, mens der ikke indtræder nogen ændring i totalcholesterol. Der foreligger heller ikke her studier, der relaterer kliniske endepunkter til motionens indflydelse på HDL, men forøgelsen af HDL er formentlig klinisk relevant og er i et randomiseret studie estimeret til 0,125 mmol/l. I hvert fald vurderes det i en metaanalyse, at hver gang HDL stiger 0,025 mmol/l, falder den kardiovaskulære risiko med 2% for mænd og med mindst 3% for kvinder.

Ved fedme er effekten af motion på vægttabet omdiskuteret. Der er dog markant forskel på at tabe sig ved motion versus diæt. Ud over de anførte positive metaboliske effekter undgår man ved fysisk træning tab af muskelmasse. Motion som middel til vægtvedligeholdelse efter vægttab er vist i flere ikke-randomiserede studier. I en metaanalyse fulgte man en gruppe af fysisk aktive og inaktive efter initial vægtreduktion på henholdsvis 21 kg og 22 kg. Efter 2,7 år var vægttabet 15 kg for de aktive og 7 kg for de inaktive.

Diabetes type 2

Et randomiseret finsk studie fulgte 522 personer med nedsat glukosetolerance i gennemsnitligt 3,2 år. Interventionen bestod i detaljeret individuel rådgivning vedrørende diæt og motion, hvor særlige træningsprogrammer blev tilrettelagt, mens kontrolgruppen kun

modtog mundtlig og skriftlig ikke-individualiseret information om diæt og motion. Signifikant færre i interventionsgruppen (27 personer) udviklede diabetes end blandt kontrollerne (59 personer). Et nyere studie sammenlignede hos 3.234 personer med forringet glukosetolerance effekten af livsstilsændringer og metformin med en kontrolgruppe. Patienterne fulgtes efter randomiseringen i 4 år med hensyn til udvikling af diabetes type 2. Figur 1 viser den kumulative udvikling af diabetes type 2 i de tre grupper. Det fremgår, at metformin forebyggede udviklingen af diabetes hos et stort antal patienter, men livsstilsændringerne, som bestod af fysisk aktivitet og vægttab, forebyggede det dobbelte antal.

Fysisk aktivitet og mental sundhed

Epidemiologiske studier har fundet associationer mellem fysisk aktivitet og tristhed, depression og generelt velbefindende. De fleste studier i sammenhængen mellem fysisk aktivitet og mental sundhed har benyttet spørgeskemaer med selvrapporterede variable for både fysisk aktivitet og mental sundhed i form af symptomer på anspænd-

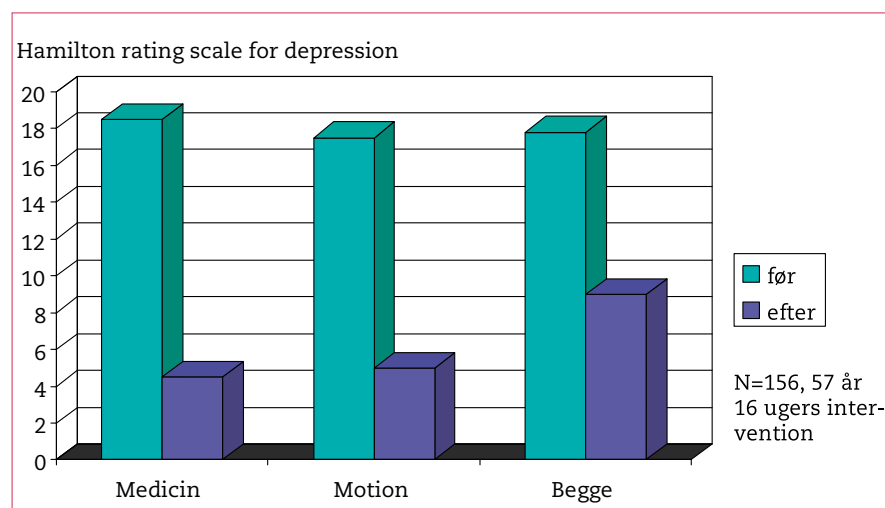
hed og depression i den almindelige befolkning, men nogle har anvendt patientgrupper diagnosticeret af læger. De biologiske mekanismer er ukendte, men forskere har foreslået, at fysisk aktivitet inducerer forandringer i neurotransmitterne noradrenalin, dopamin, serotonin og endorfiner.

Flere randomiserede studier er gennemført de seneste år. Blumenthal og medarbejdere sammenlignede effekten af medicinsk behandling med fysisk træning i ældre svært depressive patienter. 157 patienter randomiseredes til 3 grupper: en træningsgruppe, en gruppe, som medicineredes med sertraline, og en kombineret gruppe (Figur 2). I alle tre grupper konstateredes en væsentlig bedring i symptomer på depression, og der var samme forbedring ved træning og medicin.

Epidemiologi

Fysisk aktivitet reducerer dødeligheden. Flere studier dokumenterer dette, herunder det klassiske »Harvard Alumni«, hvor 16.934 mænd i alderen 35-74 år besvarede et detaljeret spørgeskema om fysisk aktivitet og dermed energiom sætning i fritiden. Forekomsten af

Fig. 2. Depression (randomiseret trial) (efter Blumenthal et al. 1999, Arch Int Med: 159: 2349-56).



død af »alle årsager« blev gradvist reduceret med stigende ugentlig energiomsætning op til 2.000-2.500 kcal/uge svarende til godt 4 timers motion med »vigorous exercise« som fx hurtig gang. Der foreligger ingen egentlige interventionsstudier med randomisering af personer med lav fysisk aktivitet til motions- og kontrolgruppe. En efterundersøgelse af »Harvard Alumni« viste dog, at personer, som reducerede/øgede deres fysiske aktivitet, havde større henholdsvis lavere relativ risiko for død. Forholdene kan formentlig overføres på kvinder, selv om dokumentationen er mere beskedent. En gennemgående tendens i de nyere epidemiologiske

studier over mortalitet/morbiditet ved fysisk aktivitet er, at regelmæssig, let til moderat motionsaktivitet har effekt, og at minimumskravet er 2.000-2.500 kcal/uge. Sundhedsstyrelsen anbefaler da også regelmæssig – helst daglig – fysisk aktivitet på 30 min/dag ved let til moderat intensitet. Skal den fulde sundhedsmæssige effekt af motionen opnås, kræves dog yderligere 30-60 min/uge ved hård intensitet.

Konklusion

Effekten af motion ved en række tilstande er sammenlignelig og i visse situationer endog bedre end traditionel medicinsk behandling, ligesom man snarere kan tale om

gunstige sidevirkninger til motion end bivirkninger. Tilbage står nu implementeringen af denne livsstilsintervention. Et nyttigt redskab for den praktiserende læge er ordination af »Motion på recept« (er som forsøgsordning indført i flere amter), hvor dosering og fremgangsmåde i øvrigt anbefales af Sundhedsstyrelsen i den nyligt publicerede »FYSISK AKTIVITET – en håndbog om forebyggelse og behandling«.

Lars Bo Andersen
Institut for Idræt
Københavns Universitet

Skærpet lægemiddelsikkerhed

Lægemiddelsikkerheden er allerede meget høj. Men den kan altid blive højere, og med det formål blev lægemiddeloven ændret umiddelbart før, Folketinget gik på sommerferie. Midlerne til at øge sikkerheden er dels en styrkelse af bivirkningsovervågningen, dels en skærpelse af virksomhedernes pligt til at indberette nye oplysninger om deres lægemidler til Lægemiddelstyrelsen.

Forbedret bivirkningsovervågning

På bivirkningsområdet bliver der taget tre initiativer, der skal medvirke til at øge lægemiddelsikkerheden:

Det er almindeligt kendt, at langt fra alle relevante bivirkninger bliver indberettet til Lægemiddelstyrelsen. Derfor skal der indberettes flere. Dette mål skal nås dels ved at skærpe lægernes pligt til at

indberette bivirkninger, dels ved at give patienter – og pårørende – adgang til selv at indberette bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen. Denne adgang har patienter og pårørende ikke i dag.

Såvel læger som patienter vil få mulighed for at indberette enten elektronisk på en e-blanket på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside eller på et papirskema.

Den eksterne rådgivning til Lægemiddelstyrelsen i bivirkningsspørgsmål ændres. Til erstatning for det nuværende faglige Bivirkningsnævn oprettes et Bivirkningsråd med repræsentanter fra bl.a. behandler- og forbrugerside. Bivirkningsrådet skal yde generel rådgivning om fx overvågning af og information om bivirkninger.

Endelig får Lægemiddelstyrelsen bedre muligheder for at kontrollere, om lægemiddelvirksomhe-

derne overholder deres forpligtelser på bivirkningsområdet.

Virksomhedernes oplysningspligt

Lægemiddelvirksomhederne skal fremover indberette enhver væsentlig ny oplysning om et lægemiddel, hvis oplysningen kan have betydning for Lægemiddelstyrelsens vurdering af forholdet mellem lægemidlets virkning og risikoen ved at bruge lægemidlet (risk/benefit balancen).

Den nye indberetningspligt skærper de krav om indberetning af oplysninger, som allerede gælder i dag. Skærpelsen forventes især at få betydning for Lægemiddelstyrelsens muligheder for at vurdere lægemidlers virkning.

Karsten Jørgensen
Lægemiddelstyrelsen