

UGESKRIFT FOR LÆGER

Udgivet af Den Almindelige Danske Lægeforening · Journal of the Danish Medical Association



VIDENSKAB OG PRAKSIS

REDAKTIONELT

Slankemidler - vejledning eller vildledning? *Jens P. Kampmann* 1239

OVERSIGTSARTIKLER

Receptfri produkter til slankeformål. *Teis Andersen, Arne Astrup, Bjørn Rickelsen & Karen Sondergaard* . 1240

ORIGINALE MEDDELELSER

Fedme og fedtfordeling hos voksne danskere i alderen 35-65 år. *Berit L. Heitmann* 1252

Effekten af en efedrin/koffein-kombination som understøttelse af en affedningsdiæt. *Flemming Quaade, Arne Astrup, Leif Braum et al* 1258

Psykiatriske lidelser blandt hjemløse i Fyns Amt. *Sigurd Benjaminson, Palle Petersen, Bent Nielsen & Anders Bo F. Christensen* 1264

Hjemløse psykisk syge, en registerundersøgelse af klienter på herberg og forsorgshjem. *Poul Munk-Jørgensen, Jørgen Flensted-Nielsen, Preben Brandt et al* 1271

Klinisk vurdering af akutte ankelskader med henblik på behov for røntgenundersøgelse. *Poul Martin Lund, Jens-Erik Wiuff, Henrik Petersen & Niels Thomas Hertel* 1276

KASUISTIKKER

Alkoholisk ketoacidose. *Christina Cistin & Arne Høj Nielsen* 1278

Kontrakturstrengdannelse i aksillen efter aksillær lymfeknudedissektion. *Jack Hoffmann & Michael Rolff*..... 1280

Akademiske afhandlinger 1282. Orientering 1283. Mødereferat 1285. Korrespondancer 1286. Boganmeldelse 1288. Lægemiddelinformation 1289. *Detaljeret indholdsfortegnelse, se side III.*

LÆGEFORENING OG SAMFUND

LÆGEFORENINGEN

Små sygehuse i ny rolle. Interview med Lundbeck-prisvinderne *Jens Peter Steensen & Øjvind Lidgaard. Peter Schouning* 1291

Mit hjerte er i fare. *Andresen! Bodil Nave Andersen* 1295

Klinisk anvendelse af Q10. *Svend Aage Mortensen* .. 1296

Lægemiddel og/eller naturlægemiddel? *Bente Hjelmar* 1299

Kommentarer til Sundhedsstyrelsens indlæg: Faglig bedømmelse af ansøgere til overlægestillinger. 1) *Bjarne G. Jørgensen*, 2) *Kristian Thestrup-Pedersen* og 3) *Keld Lauritsen*. Med svar af *Mogens Kjærgård Hansen* 1300

Officielle meddelelser 1301. *Detaljeret indholdsfortegnelse, se side III.*

PRAKTISERENDE LÆGER

Doende plejes bedst hjemme. *Anne-Marie Bock Gravgaard* 1302

Vi skal være rare mod hinanden. *Svend Bungaard* .. 1304

OVERLÆGER OG SPECIALLÆGER

FAS' repræsentantskabsmøde den 9. maj 1992: Bestyrelsens skriftlige beretning 1305

FAS' repræsentation i udvalg m.m.: per 1.5.1992 ... 1310

Foreningen af Speciallægers overenskomster per 1.4.1992 1315

Foreningen af Speciallægers sammensætning 1316

Repræsentantskabsmøde i Foreningen af Praktiserende Speciallæger (FAPS) 1317

Foreningen af Praktiserende Speciallægers repræsentantskabsmøde lørdag den 25. april 1992 1317

YNGRE LÆGER

Mangler du praksisreservelægeansættelse. *Bjarne Rønde Kristensen* 1319

Roskilde-modellen og faststillingsreformen. *Keld Lauritsen*. Med svar: *Pyramiden i Roskilde af Steen Poulsen* 1320

Lønninger 1322

Lonoversigt 1323

Nyvalg 1326

Yngre Lægers efteruddannelse 1326

18 · 92

Effekten af en efedrin/koffein-kombination som understøttelse af en affedningsdiæt

En randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblind undersøgelse

ORIGINAL MEDDELELSE

Flemming Quaade, Arne Astrup, Leif Breum, Søren Toubro & cand. pharm. Pia Hein

Resumé

Formål: At afgøre, om en væggtabsfremkaldende synergisme mellem efedrin og koffein kan udnyttes klinisk i behandlingen af human adipositas. Det vides, at efedrin, som er et sympatomimetikum, har udtalte termogene og affedende egenskaber i dyreforsøg med gnavere. Disse virkninger øges markant af koffein, medens dette stof givet alene er uden effekt.

Design: Prospektiv, dobbeltblind, placebokontrolleret klinisk undersøgelse, med blokvis randomisering til en efedrin/koffein-kombination (20 mg/200 mg), efedrin (20 mg), koffein (200 mg) eller placebo tre gange daglig i 24 uger som supplement til en på næringspulver baseret lavkaloriediæt på 4,2 MJ/dag. Instruktion og kontrol foregik i grupper.

Materiale: Hundrede og firs ambulante adipøse patienter, hvoraf 141 fuldførte behandlingen. Frafaldet var i art og antal ligeligt fordelt i de fire grupper.

Vigtigste variabler og effektmål: Legemsvægt, blodtryk, fastende blodsukker, serumlipider, bivirkninger og abstinenssymptomer.

Resultater: I den gruppe, som fik efedrin/koffein-kombinationen, var vægttabet signifikant større end i placebogruppen fra uge 8 til uge 24 (middeltal ± standarddeviation efedrin/koffein: 16,6 ± 6,8 kg versus placebo: 13,2 ± 6,6 kg; $p = 0,0015$). Vægttabene i efedrin- og i koffeingruppen var ikke forskellige fra placebogruppens vægttab.

Bivirkninger (tremor, palpitationer, indsovningsbesvær og svimmelhed) var forbigående og faldt til placeboniveau i løbet af de første otte ugers behandling. Systolisk og diastolisk blodtryk faldt lige meget i de fire grupper. Dette fald indtrådte lidt senere i efedrin/koffein-gruppen end hos de øvrige patienter.

Konklusion: Den valgte efedrin/koffein-kombination er et effektivt og ufarligt supplement til diæt i behandlingen af adipøse mennesker.

Hos forsøgsdyr med genetisk fedme ledsages den adipøse tilstand af en øget energiindtagelse, men dyrene bliver adipøse, også når de krydsfodres med normalvægtige kon-

trolldyr (1). Dette viser, at en lav energiomsætning er af primær betydning for udviklingen af disse dyrs adipositas, idet der foreligger både et lavt basalstofskifte og et nedsat postprandialt og termoregulatorisk respons (2). De to sidste anomalier skyldes en defekt i det sympatiske nervesystem, der ikke kan øge sin aktivitet tilstrækkeligt under stimulation med føde eller kulde (3). I overensstemmelse hermed ledsages langtidsindgift af diverse stoffer, som stimulerer det sympatiske nervesystem, af en stigende energiomsætning og en reduceret fedtmasse hos gnavere med genetisk adipositas (4-7). Især det sympatomimetiske agens efedrin har vist sig at have markante termogene og fedtvævsreducerende egenskaber (4). Disse egenskaber øges betydeligt, når efedrin kombineres med metylxantiner som koffein og teofylamin (5, 6). Både efedrin og koffein virker termogent, også hos mennesker, og også her potenserer efedrinets effekt af metylxantiner (7). Forud for den i det følgende beskrevne afprøvning har vi i korttidsforsøg med indirekte kalorimetri målt effekten af forskellige efedrin/koffein-kombinationer og af forskellige doser af efedrin og koffein givet hver for sig (8). Vi fandt et maksimalt termogent respons efter konstellationen 20 mg efedrin + 200 mg koffein som udtryk for en supra-additiv synergisme i denne kombination mellem de to bestanddele.

Formålet med nærværende undersøgelse var at afgøre, om efedrin/koffein i kombinationen 20/200 mg har nogen indflydelse på vægttabet hos adipøse mennesker på affedningsdiæt, og at sammenligne kombinationen med placebo og med efedrin og koffein givet hver for sig.

Materiale og metoder

Arbejdet var tilrettelagt som en dobbeltblind, randomiseret, parallel afprøvning med fire behandlingsgrupper i et 2x2 faktor design. Samtlige patienter blev instrueret i en 4,2 MJ affedningsdiæt i 24 uger. De patienter, der fuldførte undersøgelsen, blev to uger efter seponering af testpræparat udspurgt om abstinenssymptomer, og alle fik tilbudt yderligere 24 ugers behandling i åbent design med det mest virksomme medikament. Denne sidste del af afprøvningen vil blive publiceret særskilt.

Undersøgelsen respekterede Helsinki Deklaration II og var godkendt af Den Etske Komité for Københavns og Frederiksberg Kommuner.

Patienter

Hundrede og firs patienter indgik i undersøgelsen efter at have afgivet informeret samtykke. Aldersgrænserne var 20 og 65 år, overvægten var mellem 20 og 80% (1983 Metropolitan Life Insurance Company tables for medium frame). Eksklusionskriterierne var: Diastolisk blodtryk over 110 mmHg, antihypertensiv behandling med andet end diuretika, laktation, graviditet eller aktuelt ønsket herom,

Forskningsinstitut for Human Ernæring, Den kgl. Veterinær- og Landbohøjskole, Frederiksberg.

Hvidovre Hospital, København, medicinsk-endokrinologisk afdeling, og Nycomed DAK A/S, København.

This article is based on a study first published in International Journal of Obesity 1992; 16: 269-77.

	E+C	Ephedrine	Caffeine	Placebo
Number	45	45	45	45
Sex female/male	39/6	40/5	42/3	34/11
Age (yr)	33.6±10.8	36.0±11.9	36.9±11.4	35.6±12.3
Height (cm)	169±7	167±7	167±7	168±9
Body weight (kg)	94.6±13.8	93.7±13.2	94.0±10.4	96.9±16.1
Overweight (%)	49±17	50±18	52±13	52±16
Systolic BP (mmHg)	124±15	123±16	128±19	128±21
Diastolic BP (mmHg)	79±9	80±10	81±11	83±11
Puls rate (min ⁻¹)	78±11	75±11	78±10	79±9
Caffeine (cups/day)	6±5	6±5	7±5	5±5

Table 1. Patient characteristics.

Means ± s.e.m. are presented. None of the differences between the four groups is statistically different. Degree of overweight (%) was calculated from ideal body weight as given by the Metropolitan Life Insurance Company for medium frame (1983).

Table 2. Patients withdrawn from the study.

Cause of withdrawal	Number of patients			
	E+C	ephedrine	caffeine	placebo
Lack of weight loss			1	
Side-effects	3	1	2	
Complications to obesity	1	1	1	
Pregnancy	2	2	1	4
Non-compliance	1		1	3
Not willing to continue	3	6	2	2
Other			1	1
Total number of patients	10	10	9	10

With regard to reasons for dropping out, there were no statistically significant differences between the four groups.

hjerterinsufficiens, kardiale arytmier, insulinafhængig sukkersyge, dystyreose, misbrug af alkohol eller medicin, igangværende behandling med fedmepræcipiterende medikamina eller med metylxantiner samt et vægttab på mere end 8 kg i løbet af de foregående to måneder.

Behandling

Patienterne blev randomiseret til fire grupper hver på 45 deltagere. Fraset relativt mange mænd i placebogruppen er grupperne meget ensartede (Tabel 1). Behandlingen var foruden diæt enten efedrin/koffein 20/200 mg (E+C), efedrin 20 mg (E), koffein 200 mg (C) eller placebo tre gange daglig en time før hovedmåltiderne. I de første tre behandlingsdage var aftentabletten placebo i alle fire grupper. Testtabletterne var identiske i vægt, udseende og smag.

De første 168 patienter blev randomiseret i seks blokke a 28 patienter og de resterende 12 i blokke på tre.

Alle patienter blev omhyggeligt instrueret i en lavkalorie-diæt baseret på næringspulver (Nupo), som blev udleveret omkostningsfrit, og som ydede 1,5 MJ daglig. Pulveret blev suppleret med et frit valg af almindelig mad og drikke op til en total energiramme på 4,2 MJ daglig (9).

Hver anden uge mødte patienterne til kontrol af legemsvægt, talje/hofte-ratio, hvilepuls og blodtryk samt til registrering af bivirkninger. Ved behandlingens indledning samt efter 12 og 24 uger udførtes følgende undersøgelser: Ekg i ni afledninger, bestemmelse af fastende blodsukker, totalcholesterol og triglycerid, serum-elektrolytter, analyse af urin for protein, blod og glukose samt registrering af den forbigående uges konsum af koffein (kaffe, te, kakao, chokolade og læskedrikke).

I grupper på 14-18 patienter blev disse af afdelingens kliniske diætister indledningsvis instrueret og derefter løbende vejledt i affedningsdiæten efter det såkaldte »briksystem« (9).

Statistik

For hvert kontrolbesøg blev de demografiske data for de fire behandlingsgrupper sammenlignet med envejs-ANOVA (SAS GLM). Kønsfordeling og antal patienter med afvigende karakteristika blev sammenlignet med en χ^2 -test (SAS PROC FREQ). Forskelle mellem udgangsværdier og senere resultater blev sammenlignet inden for hver behandlingsgruppe med envejs-ANOVA (SAS GLM).

Resultater

Ved indgangen var de fire grupper af adipøse patienter ens, hvad angår alder, overvægtsgrad, blodtryk, pulsfrekvens og koffeinförbrug (Tabel 1). Den tilfældige forekomst af 11 mænd i placebogruppen var ikke signifikant højere end de andre grupper (p = 0,09). Kønsratio blev imidlertid inkluderet som en faktor i analysen af vægttabene (ANOVA).

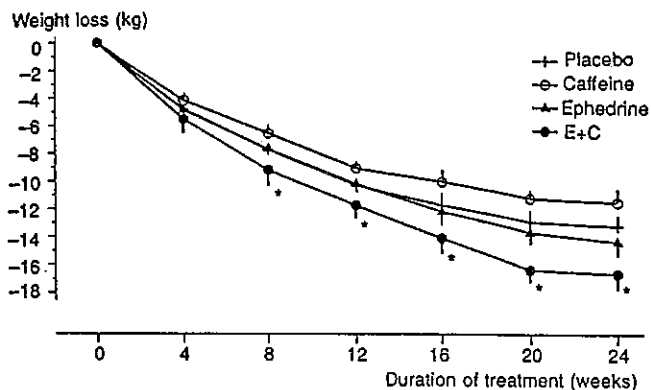
Frafald

To patienter indgik fejlagtigt i undersøgelsen: En i placebogruppen viste sig at have et diastolisk blodtryk på 115 mmHg og blev taget ud af undersøgelsen efter 12 uger, på hvilket tidspunkt der stadig var hypertension. Denne patient er inkluderet i analysen. Hos en patient i E-gruppen havde man overset et Wolff-Parkinson-White blok. Han blev taget ud af undersøgelsen ved uge 12 og er ikke medtaget i analysen, idet hans vægttab var usædvanlig stort (over middeltal +3 SD).

Af de 180 patienter gennemførte 141 hele behandlingsperioden på 24 uger. De 39 patienter, som udgik, var ens fordelt i de fire grupper. Årsagerne til deres frafald er vist i Tabel 2. Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne. Seks patienter udgik pga. medikamentelle bivirkninger. Tre af dem tilhørte E+C-gruppen: En havde svimmelhed, takykardi og synkope; én fik hypertension (185/125 mmHg); én følte sig euforisk, og der udvikledes neurotisk adfærd og øget svedtendens. Alle disse symptomer svandt efter seponering.

Vægttab

Alle fire grupper havde betydelige vægttab, statistisk signifikante ved hver kontrol fra uge 4 til uge 20. De sidste fire



Means \pm s.e.m. are presented. For actual numbers of patients represented by each mean value, see Table 6 (parentheses under "systolic blood pressure").

Fig. 1. Changes in body weight on diet plus placebo, caffeine (C), ephedrine (E) or E+C.

uger var vægten nærmest stabil (Fig. 1). Fra uge 8 til uge 24 var middelvægttabet signifikant større i E+C-gruppen end i placebogruppen (uge 8-16: $p < 0,04$; uge 20-24: $p < 0,01$). Derimod var der på intet tidspunkt statistisk forskel mellem vægttabene i grupperne E, C og placebo ($p < 0,20$). E+C-gruppen havde på alle kontroltidspunkter signifikant større vægttab end C-gruppen (uge 4: $p = 0,01$; uge 8-24: $p < 0,004$), hvorimod forskellen mellem E+C og E ikke nåede statistisk signifikans (uge 8-20: $0,06 < p < 0,15$).

Efter 12 ugers behandling var vægttabene i de fire grupper: E+C: $11,7 \pm 5,3$ kg; E: $10,3 \pm 4,0$ kg; C: $9,0 \pm 3,6$ kg; placebo: $10,2 \pm 5,7$ kg. Efter 24 uger var vægttabene: E+C: $16,6 \pm 6,8$ kg; E: $14,3 \pm 5,9$ kg; C: $11,5 \pm 6,0$; placebo: $13,2 \pm 6,6$ kg.

Vi testede endvidere for en mulig supra-additiv effekt. En sådan ville foreligge, hvis forskellen mellem vægttabene i E+C og placebogruppen oversteg summen af de forskelle, der var i vægttab mellem E og placebo og mellem C og placebo. En supra-additiv effekt påvistes i uge 8 og uge 12 ($p = 0,04$), men p -værdien var under 0,10 på samtlige øvrige kontroltidspunkter. Her influeres tallene af, at placebogruppen tabte mere i vægt end C-gruppen, om end denne forskel var insignifikant.

De mandlige patienter tabte generelt mere i vægt end kvinderne ($p < 0,005$), men der kunne ikke påvises nogen signifikant interaktion mellem køn og behandlingsgruppe. Middeltallet for talje/hofte-ratio udviste et fald i alle grupper, men dette var kun signifikant i E+C-gruppen i uge 12 ($p < 0,05$), samt i E+C og i placebogruppen i uge 24 (E+C: $p = 0,001$; placebo: $p < 0,05$). Faldet i talje/hofte-ratio var ikke signifikant større i E+C-gruppen end i andre grupper.

Bivirkninger

Ved uge 4 var der signifikant flere patienter i de tre grupper med aktivt stof: E+C (60%), E (44%) og C (36%) end i placebogruppen (24%), der rapporterede et eller flere uønskede symptomer ($p < 0,05$). Forskellene mellem de tre førstnævnte grupper var ikke signifikante. Størstedelen af de patienter, som klagede over bivirkninger, havde kun ét symptom: Seksten i E+C-gruppen, ti i E-gruppen, seks i C-gruppen og ti i placebogruppen. Tabel 3 viser de hyppigste

bivirkninger. De fleste patienter med bivirkninger var kun afficerede i de første fire uger (Tabel 4), hvor 27 klager hidrørte fra 21 E+C-patienter, 25 klager fra 12 E-patienter, 22 klager fra 11 C-patienter og fem klager fra tre placebo-patienter. Forskellen mellem placebogruppen og de tre førstnævnte grupper under ét var signifikant ($p < 0,05$).

Det samme gælder forskellen mellem E+C-gruppen og hver af grupperne E og C. To uger efter seponering af behandlingen blev der rapporteret flere symptomer fra E+C-gruppen og E-gruppen (Tabel 5) end fra placebo-patienterne ($p < 0,05$). I E+C-gruppen var hovedpine og træthed de hyppigste klager, medens der var flere patienter i E-gruppen, der klagede over sult. I C-gruppen var det kun hovedpine, der var hyppigere end i placebogruppen.

Table 3. Side-effects.

Side-effect	Number of patients			
	E+C	ephedrine	caffeine	placebo
Dizziness	5	2	5	1
Headache	2	2	3	0
Tremor	5	4	1	0
Depressed mood	1	2	2	0
Euphoria	2	1	2	0
Insomnia	9	8	3	3
Dry mouth	0	3	0	0
Postural hypotension	2	2	1	1
Palpitation	2	1	0	0
Tachycardia	2	2	0	0
Constipation	0	1	0	2

Table 4. Time-course of side-effects.

Time of report (week)	Number of symptoms			
	E+C	ephedrine	caffeine	placebo
4	27	25	22	5
8	3	2	2	3
12	5	5	1	1
16	3	1	1	1
20	2	4	1	1
24	4	3	5	2

At week 4 there were significantly more side effects in the three groups treated with active drug than in the placebo group. At week 8, complaints of side effects in the three groups E+C, E, and C had decreased to placebo levels.

Table 5. Withdrawal symptoms two weeks after cessation of treatment.

Symptoms	Number of patients			
	E+C	ephedrine	caffeine	placebo
Hunger	8	14*	6	6
Headache	13*	3	8*	3
Tiredness	10*	6	3	5
Sweating	1	1	1	1
Irritability	1	1	0	1
Other	2	3	1	3
Total number of symptoms	35*	28*	19	19
Patients with symptoms	22	15	13	15
Patients assessed	34	35	34	34

Asterisks denote significant difference as compared to non-asterisked numbers ($p < 0,05$).

Blodtryk og hjerterefrekvens

Både systolisk og diastolisk blodtryk faldt signifikant i alle fire grupper under hele forløbet, undtagen uge 4 og 8 i E+C-gruppen (Tabel 6). Der var imidlertid ingen signifikant forskel mellem grupperne.

Hjerterefrekvensen aftog med 4-6 slag/min fra uge 4 til uge 24 i grupperne C og placebo ($p < 0,01$), men forblev uændret i grupperne E+C og E. Forskellen mellem de to par grupper var signifikant, for E+C gruppens vedkommende dog kun i uge 8-12.

Øvrige parametre

Alle fire grupper viste signifikante fald i fastebloodsukker, triglycerid og totalcholesterol uden forskelle mellem grupperne indbyrdes. Ændringer i øvrige parametre viser heller ingen forskelle mellem grupperne.

Den habituelle forbrug af koffein ændrede sig ikke signifikant i nogen af grupperne under behandlingsforløbet, og der var ingen indbyrdes forskelle grupperne imellem.

Diskussion

Nærværende arbejdes mest bemærkelsesværdige fund er efter vor mening, at hverken efedrin eller koffein i den givne dosering som adjuvans til en affedningsdiæt havde en større vægtreducerende effekt end placebo. Når derimod de to stoffer blev givet i en rationelt begrundet kombination, opnåedes et signifikant større vægttab end med placebo, andragende 1,5 kg efter 12 uger (0,13 kg/uge) og 3,4 kg efter 24 uger (0,14 kg/uge). Disse vægttab er kun lidt mindre end de, der er meddelt i litteraturen om centralstimulerende anoreksika (10) og for »Helsingørpillen« (11), lidt bedre end de, der gælder for serotoninerge agonister (12), og noget ringere end de, der foreligger om de nyere selektive termogene beta-agonister (13).

Det skal bemærkes, at størstedelen af vægttabet blev opnået ad ikke-farmakologisk vej ved det effektive behandlingsprogram, der omfattede indlæring af diæt, almen ernæringsvejledning, adfærdspåvirkning og hyppig kontrol, alt arrangeret i grupper. Det ekstra vægttab, som skyldes E+C: 3,6 kg, kan synes beskedent i sammenligning med placebo gruppens vægttab på 13,2 kg. Her må det erindres, at for medikamina med en overvejende anorektisk virkemåde må man ifølge sagens natur forvente, at deres virkning på legemsvægten er svagere, jo mere effektiv diæten er.

De fleste tidligere kliniske kontrollerede undersøgelser af efedrin og koffein i behandling af adipositas er af kortere varighed (12-16 uger) og er udført med »Helsingørpillen«, der indeholder en vilkårlig valgt kombination af efedrin og koffein. Behandling med »Helsingørpillen« medfører en daglig dosis på 100-120 mg efedrin, 250-300 mg koffein og en række irrationelle tilsætningsstoffer, i visse udgaver fenemal (11, 14, 15). Disse tre undersøgelser viste, at »Helsingørpillen« var mere effektiv end placebo, hvormod Jensen *et al* ikke kunne påvise, at »Helsingørpillen« medførte et større vægttab end efedrinkomponenten givet alene (15). En mulig årsag hertil kunne være en type II fejl, idet behandlingsgruppernes størrelse kun var en tredjedel af nærværende arbejdes. Således viser vor undersøgelse, at en kombination valgt på grundlag af dens termogene egenskaber fremkalder et bedre vægttab trods et efedrinindhold på kun 60% af »Helsingørpillens«.

To placebokontrollerede undersøgelser har vist, at en ret stor dosis efedrin (150 mg dgl.) enten er uden effekt på legemsvægten (16) eller ledsages af et kun ubetydeligt vægttab (17). Når hertil lægges, at 60 mg efedrin i denne undersøgelse ikke øger vægttabet, må det konkluderes, at efedrin givet alene ikke har nogen plads i adipositasbehandlingen.

Der foreligger os bekendt ingen tidligere undersøgelser

Table 6. Changes in blood pressure and heart rate from base-line values during diet (4.2 MJ/day) and treatment with either ephedrine plus caffeine (E+C), ephedrine (E), caffeine (C) or placebo (PB) *t.i.d.*

Variable	Duration of treatment (weeks)							
	0	4	8	12	16	20	24	
Systolic blood pressure (mmHg)								
E+C	123.7±2.3 (45)	+0.2±1.5*	-2.4±2.3*	-8.0±1.9 (41)	-5.8±1.8 (38)	-6.2±2.1 (36)	-4.8±2.0 (35)	
E	122.6±2.4 (45)	-1.3±2.2*	-4.4±2.0 (43)	-6.2±2.0 (39)	-5.4±1.8 (36)	-6.1±2.1 (36)	-8.7±1.6 (35)	
C	128.2±2.8 (44)	-4.1±1.9 (43)	-4.4±1.6 (42)	-6.7±2.3 (38)	-8.4±2.7 (37)	-8.3±2.6 (36)	-9.3±2.2 (35)	
PB	127.6±3.1 (45)	-4.6±1.4 (40)	-7.1±1.9 (38)	-9.2±2.1 (38)	-11.3±2.3 (36)	-10.1±2.3 (35)	-6.7±2.5 (35)	
Diastolic blood pressure (mmHg)								
E+C	79.3±1.3	+0.5±1.2*	-1.9±1.6*	-3.7±1.4	-4.5±1.7	-5.8±1.6	-5.0±1.7	
E	79.7±1.5	-3.6±1.5	-2.6±1.7	-6.6±1.5	-4.6±1.6	-4.0±1.4	-6.9±1.5	
C	80.8±1.6	-2.5±1.4	-3.0±1.5	-3.7±1.3	-5.0±1.3	-5.4±1.3	-8.9±1.9	
PB	82.8±1.7	-1.0±1.3	-2.5±1.2	-7.2±1.4	-7.1±1.4	-4.7±1.5	-5.2±1.8	
Heart rate (min⁻¹)								
E+C	78.1±1.7	-1.4±1.8*	-1.4±1.9**	-0.6±2.0**	-2.0±1.7*	-1.6±1.8*	-0.9±1.8*	
E	75.0±1.6	+0.2±1.6**	-0.4±1.4***	+1.1±1.3***	-0.9±1.7**	-0.4±1.7**	+3.1±1.7***	
C	77.6±1.5	-4.6±1.3	-4.6±1.8	-4.2±1.5	-5.3±1.6	-5.3±1.6	-5.7±1.6	
PB	78.8±1.3	-4.5±1.7**	-6.5±1.0	-5.2±1.8	-5.6±1.9	-5.1±2.1	-4.9±2.2	

Values represent means ± s.e.m.

*: Mean changes not significantly different from baseline ($p < 0.10$).

Mean changes significantly different from placebo: * $p < 0.05$. ** $p < 0.01$.

The number of patients in the groups at a given time is indicated in brackets under "systolic blood pressure".

af koffeins virkning på legemsvægten hos mennesker. Epidemiologiske undersøgelser tyder ikke på, at en sådan virkning findes, men resultaternes fortolkning vanskeliggøres af den tætte sammenhæng mellem rygevaner, alkoholforbrug og konsumtion af kaffe. Eftersom koffein har vel-dokumenterede lipolytiske og termogene egenskaber (18), kunne man forvente, at det er mere vægttabsbefordrende end placebo. At dette ikke er tilfældet, kan skyldes udvikling af tolerans over for stoffets termogene virkning, hvilket er kendt for de kardiovaskulære påvirkningers vedkommende. Manglen på ændringer af blodtryk og hjertefrekvens i vort arbejde synes at bekræfte dette. Alternativt kan man forestille sig, at koffeins stimulation af energiudgiften kontrabalanceres af en øget appetit og energiindtagelse med uændret legemsvægt til følge. At der var nogen persisterende farmakologisk effekt af koffein efter 24 ugers administration, kan ses deraf, at der var signifikant flere klager over hovedpine i C-gruppen end blandt placebo-patienterne to uger efter, at behandlingen var seponeret (Tabel 5).

Der udvikledes ikke tolerans over for E+C-kombinationens vægtreducerende virkning, idet det ikke var nødvendigt at øge dosis for at fortsætte vægttabet, og fordi vægtkurverne for E+C og placebo ikke viser tendens til at konvergere (Fig. 1). Denne persisterende effekt på legemsvægten står i kontrast til de velkendte bivirkninger: Indsovningsbesvær, palpitationer, svimmelhed og håndtremor, som forekom hyppigt i behandlingens begyndelse, men som var faldet til placeboniveau efter otte uger.

De akutte virkninger af enkelt-doser af koffein og efedrin på blodtryk og hjertefrekvens er veldokumenterede, både når stofferne gives separat (18, 19) og i kombination: Hos normalvægtige individer bevirkede den her anvendte dosis af E+C en middel stigning i hjertefrekvens på syv slag/min og en stigning i systolisk blodtryk på 5-7 mmHg, hvorimod det diastoliske blodtryk var uændret i sammenligning med placebo (8).

I nærværende undersøgelse observerede vi ingen stigning i blodtryk eller hjertefrekvens under langvarig administration af E+C, om end blodtryksnedsættelsen indtraf lidt senere i E+C-gruppen og hjertefrekvensen aftog mindre end i de to grupper, der ikke fik efedrin. Når blodtrykket ikke steg i E+C-gruppen, skyldes det formentlig, at den hypotensive effekt af energirestriktion og vægttab dominerer over en let, farmakologisk hypertensiv effekt.

Patienter med diastolisk blodtryk til og med 110 mmHg blev inkluderet, og kun én patient fik blodtryksstigning og måtte udgå. Vi mener følgelig, at en moderat hypertension ikke er en kontraindikation mod adipositasbehandling med den her valgte efedrin/koffein-kombination.

Virkningsmåderne bag E+C's reducerende virkning på legemsvægten er ikke tilfredsstillende forstået. Da efedrin kemisk er nært beslægtet med noradrenalin, mener man, at det supprimerer appetitten og dermed energiindtagelsen via adrenerge baner i mellemhjern, især hypothalamus. Det er muligt, at denne effekt potenseres af koffein. Den her anvendte E+C-kombination valgte vi, fordi den sammenlignet med andre kombinationer stimulerede energiudgiften kraftigere i forudgående korttidsforsøg med indirekte kalorimetri hos mennesker (8). Det vides, at efedrin stimulerer energiudgiften hos mennesker, og at denne virkning persisterer under langtidsadministration (19).

Undersøgelser af *Dulloo & Miller* (7) har vist, at denne effekt af efedrin forstærkes af metylxantiner som koffein og teofyllin, og de foreslår den mulighed, at supplement med metylxantiner er nødvendige for at opnå en klinisk relevant affedende effekt af efedrin. Samme forfattere fandt, at en præparation indeholdende 22 mg efedrin, 30 mg koffein og 50 mg teofyllin var dobbelt så effektiv som efedrin, hvad angår stimulation af energiomsætningen, både hos normalvægtige og hos forhenværende adipøse mennesker.

Hos de sidstnævnte fandt *Dulloo & Miller*, at den daglige energiindtagelse under den nævnte trestofsmiddikation faldt med 16%, og at energiomsætningen steg med 8%, tydende på at kombinationen har to forskellige virkningsmekanismer. I et senere arbejde med adipøse patienter, behandlet med E+C-kombinationen 20/200 mg, har vi fundet, at ca. 80% af fedttabet, beregnet ved substratoxydation og bioimpedans, skyldes nedsat energiindtagelse, medens 20% skyldes øget energiomsætning (20).

Synergismen mellem efedrin og metylxantin er også blevet beskrevet for den bronkodilaterende effekts vedkommende. Efedrin virker direkte og indirekte som et sympatomimetisk agens, der kan stimulere både alfa- og beta-receptorer gennem frigørelse af endogent noradrenalin fra de sympatiske neuroner. Koffein, der er en adenosin antagonist, kan modvirke den hæmmende virkning af adenosin på noradrenalinfrigørelsen. Dette bevirker, at der er mere noradrenalin til stede til stimulation af de adrenerge receptorer. Koffein kan også potensere efedrins intracellulære effekt ved at hæmme nedbrydningen af cAMP i de termogene væv. Dette bevirker, at der er mere noradrenalin til stede til stimulation af de adrenerge receptorer. Det er muligt, at denne mekanisme er virksom både neurofarmakologisk - ved at reducere energiindtagelsen - og i de perifere væv - ved at øge energiomsætningen.

Reprints: *Flemming Quaade*, Moltkesvej 14, DK-2000 Frederiksberg.

De kliniske diætister *Lis Kristoffersen* og *Hanne Foged Nielsen* samt laborant *Inge Timmermann* og sekretær *Tina Cuthbertson* takkes for deres uundværlige medvirken.

Alle medikamina blev leveret af Nycomed DAK A/S, København. Dele af studier, hvorpå dette arbejde bygger, er støttet af Erik Bergs Fond og af direktør Ib Henriksens Fond.

Litteratur

1. Cleary PM, Vasselli JR, Greenwood MRC. Development of obesity in Zucker obese (fa/fa) rat in absence of hyperphagia. *Am J Physiol* 1980; 238: E284-92.
2. Bray GA. McCollum award lecture. Genetic and hypothalamic mechanisms for obesity - finding the needle in the haystack. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 891-902.
3. Tulp OL, Buck CL. Caffeine and ephedrine stimulated thermogenesis in LA-corpulent rats. *Comp Biochem Physiol* 1986; 85C: 17-9.
4. Dulloo AG, Miller DS. Prevention of genetic fa/fa obesity with an ephedrine-methylxanthine thermogenic mixture. *Am J Physiol* 1987; 252: R507-R13.
5. Dulloo AG, Miller DS. Reversal of obesity in the genetically obese fa/fa Zucker rat with an ephedrine/methylxanthine thermogenic mixture. *J Nutr* 1987; 117: 383-9.
6. Lowell BB, Napolitano A, Usher P, Dulloo AG, Rosen BS, Spiegelmann JS et al. Reduced adipin expression in murine obesity: effect of age and treatment with the sympathomimetic thermogenic drug mixture ephedrine and caffeine. *Endocrinology* 1990; 126: 1514-20.

7. Dulloo AG, Miller DS. The thermogenic properties of ephedrine/methylxanthine mixtures: human studies. *Int J Obesity* 1986; 10: 467-81.
8. Astrup A, Toubro S, Cannon S, Hein P, Madsen J. Thermogenic synergism between ephedrine and caffeine in healthy volunteers. A double blind placebo controlled study. *Metabolism* 1991; 40: 323-9.
9. Hey H, Petersen HD, Andersen T, Quaade F. Formula diet plus free additional choice up to 1,000 kcal (4.2 MJ) compared with an isoenergetic conventional diet in the treatment of obesity. A randomized clinical trial. *Clin Nutr* 1987; 6: 195-9.
10. Munro JF. Clinical aspects of the treatment of obesity by drugs: a review. *Int J Obesity* 1979; 3: 171-80.
11. Malchow-Møller A, Larsen S, Hey H, Stokholm KH, Juhl E, Quaade F. Ephedrine as an anorectic: the story of the "Elsinore pill". *Int J Obesity* 1981; 5: 183-7.
12. Guy-Grand B, Apfelbaum M, Crepaldi G, Gries A, Lefebvre P, Turner P. International trial of long-term dexfenfluramine in obesity. *Lancet* 1989; II: 1142-5.
13. Connacher AA, Jung RT, Mitchell PEG. Weight loss in obese subjects on a restricted diet given BRL 26830A, a new atypical β adrenoceptor agonist. *BMJ* 1988; 296: 1217-20.
14. Roed P, Hansen PW. Helsingør-slankepillen. *Ugeskr Læger* 1980; 142: 1491-5.
15. Jensen KB, Danø P, Dræby N, Honoré S, Kanstrup J. Helsingør-pillen og efedrin som slankemiddel. *Ugeskr Læger* 1980; 142: 1499-501.
16. Pasquali R, Baraldi G, Cesari MP. A controlled trial using ephedrine in the treatment of obesity. *Int J Obesity* 1985; 9: 93-8.
17. Pasquali R, Cesari MP, Melchondia M. Does ephedrine promote weight loss in low-energy-adapted obese women? *Int J Obesity* 1987; 11: 163-8.
18. Astrup A, Toubro S, Cannon S, Hein P, Breum L, Madsen J. Thermogenic metabolic, and cardiovascular effects of caffeine in healthy volunteers. A double-blind placebo-controlled study. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 759-67.
19. Astrup A, Lundsgaard C, Madsen J, Christensen NJ. Enhanced thermogenic responsiveness during chronic ephedrine treatment in man. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 83-94.
20. Astrup A, Buemann B, Christensen NJ, Quaade F, Thorbek G, Victor OJ. The effect of an ephedrine/caffeine mixture on body composition and energy expenditure of obese women on an energy restricted diet. *Metabolism* 1992; (i trykken).