

## Primärpreventiv effekt av pravastatin mot diabetes – möjliga mekanismer

II Typ 2-diabetes mellitus orsakad av insulinresistens är en tickande metabol bomb i västvärlden. Sjukdomen, som alltmer antar epidemiska proportioner globalt, ses numera även hos barn och ungdomar och är direkt associerad med brist på motion och överflödigt kaloriintag. Diabetes är starkt kopplad till det metabola syndromet med en kraftigt ökad risk för dödlighet i ischemisk hjärtsjukdom, som ju är en ledande dödsorsak i västvärlden. Bland de riskfaktorer för ischemisk hjärtsjukdom som man relativt framgångsrikt kan behandla har hyperlipidemi tilldragit sig betydande intresse.

I denna primärpreventiva studie, »WOSCOPS«, genomfördes en post hoc-undersökning av män 45–64 år avseende effekterna av pravastatinbehandling för risken att utveckla diabetes. Totalt inkluderades 5 974 individer i studien varav 139 utvecklade diabetes (definierat som fB-glukos >7,0 mmol/l). I multivariat Cox riskanalys utföll pravastatinbehandling som en faktor som minskade risken att utveckla diabetes med 30 procent ( $P=0,042$ ).

Man spekulerar i att detta kan vara relaterat till den relativt modesta sänkningen i triglycerider (som också utgör en riskfaktor för diabetes), men detta förefaller mig mindre sannolikt då fibrater (t ex gemfibrozil) inte förefaller förbättra insulinkänslighet eller glukostolerans trots en markant effekt på triglyceriderna. En mer sannolik förklaring kan istället ligga i effekter på endotelnivå eller inflammatoriska processer: Diabetesutbrottet föregås av ökad syntes av proin-

flammatoriska cytokiner (t ex leptin, interleukin-6 och TNF- $\alpha$ ) från fettväven, vilka anses inducera insulinresistens. I denna och även andra studier korrelerar nivån inflammationsmarkörer (t ex CRP och leukocyter i blod) med incidensen av diabetes. Pravastatin reducerar nivån av inflammationsmarkörer (t ex CRP, interleukin-6 och TNF- $\alpha$ ). Till yttermera visso förmår pravastatin förebygga inflammation och avstötning av Langerhanska cellöar i samband med transplantation.

I linje med detta har hypoglykemiska och antidiabetiska effekter rapporterats med antiinflammatoriska NSAID-preparat liksom den nya klassen insulineffektförstärkare (glitazoner) – som lanserats mot typ 2-diabetes och insulinresistens – även har visat sig minska CRP, TNF- $\alpha$  och andra inflammationsmarkörer. Sammantaget antyder detta att inflammation är av central betydelse i patogenesen för typ 2-diabetes och insulinresistens.

Andra mekanismer är också tänkbara; t ex direkterffekter på endokrina pankreas. I in vitro-försök har lipofila statiner (simvastatin) visat sig hämma glukosstimulerad insulinsekretion genom att blockera spänningsberoende L-type  $Ca^{2+}$ -kanaler i insulinproducerande betaceller, medan däremot pravastatin inte hade denna negativa effekt.

Eftersom dödligheten i koronar hjärtsjukdom är avsevärt förhöjd hos diabetiska jämfört med hos icke-diabetiska individer och många av dessa patienter dör före ankomsten till sjukhus, måste det anses vara väsentligt att finna primärpreventiva behandlingsmetoder mot diabe-

tes om man vill minska dödlighet i diabetes och hjärtinfarkt, som båda är stora folksjukdomar. Sådana studier pågår; t ex har kost- och livsstilsförändringar en signifikant preventiv effekt i DPP- och DPS-studierna.

Som rapporterades nyligen vid den europeiska diabeteskonferensen i Glasgow har man även initierat farmakologiska studier i avsikt att förhindra övergången mellan nedsatt glukostolerans (IGT) och overt diabetes, t ex den s k DREAM-studien (med rosiglitazone och ramipril), NAVIGATOR-studien (med nateglinid och valsartan) samt STOP-NIDDM-studien (med akarbos).

**Åke Sjöholm**

*Ake.sjoholm@sos.sll.se*

*Freeman DJ, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation 2001;103(3):357-62.*

*Yada T, et al. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic  $Ca^{2+}$  signalling and insulin secretion due to blockade of L-type  $Ca^{2+}$  channels in rat islet beta-cells. Br J Pharmacol 1999;126(5):1205-13.*

*Arita S, et al. Prevention of primary islet isograft nonfunction in mice with pravastatin. Transplantation 1998;65(11):1429-33.*

## Adjuvantbehandling vid pankreascancer

II I en ovanligt lång artikel i Lancet, 10 sidor, redovisas den hittills största multicenterstudien av adjuvantbehandling vid pankreascancer, kallad ESPAC-1, i vilken Universitetssjukhuset i Lund ingått.

Sammanlagt ingick 541 radikalopererade patienter, vilket skall jämföras med att i Sverige 78 patienter pankreatektomerades årligen 1989–1999. Patienterna randomiserades till strålning, cytostatika (5-fluorouracil och leukovorin), bådadera eller enbart observation.

Cytostatika gav en cirka 6 månaders förlängd överlevnad medan strålning snarast gav en förkortad överlevnad och strålning och cytostatika gav samma re-

sultat som enbart observation. Behandlingen var tämligen besvärlig för patienterna och 27 procent av de behandlade fick biverkningar av grad 3 eller 4.

**Studien visar främst** att prognosen vid denna cancersjukdom som till 99 procent är dödlig kan förbättras, vilket talar för att fler behandlande svenska kirurger och onkologer har ett ansvar för att bidra med sina patienter till fortsatta kontrollerade studier. Sverige har för närvarande inte patientmaterial tillräckligt för att göra egna studier inom rimlig tid och bör därför ansluta sig till exempelvis ESPAC-3 (observation, 5-fluorouracil/leukovorin respektive gemcitabin).

Strålning är inte aktuellt i kommande adjuvantstudier, vilket förenklar och förbilligar dem.

**Åke Andrén-Sandberg**

*ake.andren-sandberg@vgregion.se*

*Neoptolemos JP, et al for the members of the European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2001;358:1576-85.*