

Behandling med folsyra och vitamin B₁₂ tycks påskynda cancerutveckling

Behandling med folsyra och vitamin B₁₂ kan kopplas till en ökad risk för cancer och dödsfall bland patienter med ischemisk hjärtsjukdom. Detta framförs i en norsk studie som publiceras i JAMA. Folsyranivåer har tidigare studerats hos patienter med hjärt-kärlsjukdom, då man velat undersöka huruvida ökat intag innebär lägre risk för hjärtinfarkt.

Hittills har inga större studier kunnat visa lägre risk, men två stora norska studier visade i stället en tendens till ökad cancerrisk bland de folsyrabehandlade jämfört med kontrollgrupperna. Denna tendens var dock inte statistiskt säker.

Efter dessa studiers slut följdes därför studiedeltagarna – huvudsakligen män runt 62 års ålder – upp under ytterligare cirka tre år. 6 261 (92 procent) deltog i denna uppföljning med avseende på cancer, dödsfall på grund av cancer och dödsfall generellt. De deltagare som randomiserats till behandling med 0,8 mg folsyra och 0,4 mg vitamin B₁₂ dagligen jämfördes med dem som fått 40 mg vitamin B₆ eller placebo dagligen.

Deltagarna som fått folsyra-/vitamin B₁₂-behandling löpte 21 procent högre



Foto: SPL/IBL

Ökad cancerrisk kan ses bland folsyrabehandlade, enligt en norsk studie.

risk att få cancer, 38 procent högre risk att dö i cancer och 18 procent högre risk att dö oavsett orsak än kontrollgruppen (hazard-kvoter med 95 procents konfidensintervall 1,21, 1,03–1,41; 1,38, 1,07–1,79 och 1,18, 1,04–1,33). Riskökningen tedde sig förmedlad av folsyrakomponenten snarare än av vitamin B₁₂-komponenten. Dessa riskökningar var statistiskt signifikanta men drevs huvudsakligen av en förhöjd incidens av lungcancer i folsyragruppern. Andelen rökare i studien var hög men jämnt fördelad mellan studiegrupperna, och ana-

lyserna justerades även för rökning. Att folsyran under den relativt korta studietiden skulle ha hunnit framkalla tumörväxt anser författarna är mindre troligt. Tolkningen är i stället att den observerade ökningen i cancer kan bero på att folsyran påskyndat tillväxt i befintliga (pre)cancerösa förändringar.

På ledarplats i JAMA konstateras att resultaten kan ha betydelse för riktlinjerna kring folsyraberikning. Dock anses doserna i studien vara relativt höga och studietiden relativt kort. Andra studier kring folsyrintag med längre uppföljningstid har kunnat visa lägre risk för cancer, framför allt kolorektalcancer. Dessutom har incidensen av cancer i allmänhet och lungcancer i USA sjunkit snarare än stigit under de år som gått efter införandet av folsyraberikning. Det ifrågasätts därför om den norska studiens resultat är generaliserbara till en allmän befolkning.

Karin Sundström

doktorand, Karolinska institutet, Stockholm

Ebbing M, et al. JAMA. 2009;302(19):2119-26.

Fetma i ungdomen kopplad till ökad risk för MS hos kvinnor

Övervikt i ungdomen hos kvinnor är kopplad till ökad förekomst av multipel skleros (MS) senare i livet. Det visar en amerikansk studie som presenteras i tidskriften *Neurology*. Det är ett omfattande material som studien baseras på. Författarna har utgått från uppgifter från 238 371 kvinnor i åldern 25–55 år som ingick i kohorterna Nurses health study I och II. Deltagarna har följts under flera decennier och löpande fått svara på frågor kring hälsa, motion, medicinering och liknande. Studien inkluderar uppgifter upp till fyra decennier tillbaka i tiden.

Bland de frågor som besvarades ingick bla att deltagarna fick uppge sin vikt och längd vid 18 års ålder och dessutom beskriva hur den egna kroppsformen såg ut när de var i åldrarna 5, 10 och 20 år. När det gäller kroppsformen visades nio olika silhuetter, och deltagarna fick sedan välja vilken som de tyckte passade bäst in på dem vid olika åldrar. Bland samtliga deltagare utvecklade

593 MS. Det visade sig att sjukdomen var vanligare hos kvinnor som rapporterat ett högt BMI vid 18 års ålder.

Ett BMI ≥30 (fetma) var kopplat till mer än dubbelt så hög förekomst av MS som ett BMI på 18,5–20,9. Tittar man på kvinnor med övervikt, alltså ett BMI på 25–29,9, i 18-årsåldern noterades bara en blygsam riskökning för MS jämfört med normalviktiga. Stor kroppsvolym, baserat på vilken silhuett kvinnorna tyckte stämde bäst på den egna kroppsformen, i 20-årsåldern var kopplat till ökad förekomst av MS. Stor kroppsvolym i 5- och 10-årsåldern var däremot inte kopplad till ökad förekomst av sjukdomen. Inte heller var övervikt eller fetma i vuxen ålder kopplad till MS.

Resultaten står sig efter att författarna justerat för faktorer som rökning, en känd riskfaktor för MS, och motion. Sammantaget tycks studien således indikera att övervikt i ungdomen är korrelerad med ökad risk för MS hos kvin-

nor. Övervikt i barndomen eller i vuxen ålder tycks däremot inte påverka risken för MS.

Författarna hoppas att preventiva insatser för att begränsa övervikt och fetma bland ungdomar skulle kunna ha den positiva bieffekten att färre insjuknar i MS senare i livet. Men studien ska endast betraktas som en indikation på ett samband. Vilka mekanismer som ligger bakom ett sådant eventuellt samband återstår också att se. En potentiell mekanism är endokrin påverkan på immunförsvaret från fettceller, men detta är ren spekulation. Det ska understrykas att en uppenbar begränsning i studien är att den helt baseras på deltagarnas egen rapportering av längd, vikt och kroppsform vid olika åldrar.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Neurology. 2009;73:1543-50.

Riskabelt revaskularisera vid aterosklerotisk njurartärstenos

Den hittills största studien av endovaskulär intervention vid aterosklerotisk njurartärstenos har nu publicerats i New England Journal of Medicine.

I studien inkluderades 806 patienter med njurartärstenos som randomiserades (1:1) antingen till medicinsk behandling enbart eller till revaskularisering i kombination med medicinsk behandling. De två grupperna var väl matchade utan signifikanta skillnader i demografi (63 procent män, medelålder 70 år), rökning, övrig sjuklighet, njurfunktion (eGFR 40 ml/min), blodtryck och stenosgrad (medel 75 procent).

Blodtrycksmedicineringen skilde sig något mellan grupperna: i revaskulariseringsgruppen behandlades färre med kalciumflödeshämmare och fler med RAS-blockad än i icke-interventionsgruppen. Patienter som bedömdes ha säker nytta av endera kärllirurgisk intervention eller endovaskulär revaskularisering inom sex månader inkluderades inte i studien. Njurfunktionen, mätt som inverterade värdet av serumkreatinin, var den primära effektvariabeln (medianuppföljningstid 34 månader). Sekundära utfall som studerades var effekt på blodtryck, akut och dialyskrävande njursvikt, kardiovaskulära händelser och mortalitet.

I båda grupperna avvek man från protokollet hos en mindre andel av de randomiserade patienterna: 17 procent i revaskulariseringsgruppen genomgick ingen angioplastik, hälften av dem på grund av att lågradig stenosgrad konstaterades vid ingreppet, och hos 6 procent av de medicinskt behandlade bedömdes revaskularisering vara nödvändig.

Endovaskulär revaskularisering utfördes hos 335 patienter, varav 95 procent fick stent. Tekniskt bedömdes 95 procent av ingreppen som lyckade. Den medicinska behandlingen innefattade optimal blodtrycks kontroll, statiner och trombocyttaggregationshämmare. Vid uppföljningen fanns en tendens till ($P=0,06$) att revaskulariseringsgruppen hade långsammare progresstakt i fråga om njurfunktionsnedsättning än den medicinskt behandlade gruppen. Skillnaden saknar klinisk betydelse, och serumkreatininvärdena skilde sig inte mellan grupperna. Det fanns inte heller några signifikanta skillnader i övriga sekundära utfall förutom marginellt lägre diastoliskt blodtryck i den



Den aktuella studien manar till försiktighet med endovaskulär intervention vid aterosklerotisk njurartärstenos. Bilden: MRI av stenos i båda njurartärerna. Foto: SPL/IBL

medicinskt behandlade gruppen i slutet av studien. Författarna kunde inte finna någon undergrupp (tex grad av njurfunktionsnedsättning eller stenosgrad) som hade positiv effekt av revaskularisering. Omedelbara komplikationer rapporterades hos 9 procent av patienterna (drygt hälften bedömdes som allvarliga) och hos ytterligare 11 procent under månaden efter ingreppet (en femtedel allvarliga, inkluderande två dödsfall).

Författarna konkluderade att revaskularisering vid aterosklerotisk njurartärstenos medför risk för allvarliga komplikationer och inte ger några fördelar avseende njurfunktion, blodtryck, renala och kardiovaskulära komplikationer eller överlevnad. Resultaten manar således till stor restriktivitet med intervention vid aterosklerotisk njurartärstenos.

Studien ger inte svar på frågan för vilka patienter indikation för revaskularisering kvarstår, och det saknas information om varför och hur många patienter som uteslöts från randomisering vid screeningen. Vid den största deltagande kliniken fann man vid en genomgång att av patienter med >60 procents stenosgrad randomiserades 25 procent, och 8 procent genomgick revaskularisering utanför studien främst på grund av svårkontrollerad hypertoni och snabbt försämrad njurfunktion.

Peter Bárány
docent, överläkare, njurmedicinkliniken,
Karolinska universitetssjukhuset,
Huddinge

N Engl J Med. 2009;361:1953-62.

Rökning riskfaktor för ALS

Rökning bör ses som en riskfaktor för amyotrofisk lateralskleros (ALS), enligt en studie som presenteras i Neurology. Man har gått igenom studier som gjorts under 2003–2009 inom fältet riskfaktorer och ALS. En sökning i databaser resulterade i 28 studier, men efter att dessa analyserats i detalj konstaterades att bara två höll tillräckligt hög klass för att man skulle kunna dra några egentliga slutsatser av dem.

Den ena av de två studierna publicerades år 2007 i Neurology och omfattade 364 ALS-drabbade och 392 friska kontroller från Holland. Studien visar sammantaget att rökning ökar risken för ALS med en faktor 1,6, dvs en riskökning på 60 procent. Ett liknande resultat kom man fram till i den andra studien, som var av prospektiv karaktär och som presenterades våren 2009 i Annals of Neurology. Denna omfattar ett material på 517 890 individer som ingick i studien European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). Av de 517 890 individerna, som alla var friska då studien påbörjades, avled 118 till följd av ALS. Det visade sig att de som rökte i samband med att de inkluderades i materialet löpte 1,89 gånger högre risk att dö till följd av ALS än individer som aldrig rökte.

Det tycks löna sig att både sluta röka och skära ned på antalet cigaretter om man inte klarar av att sluta helt. För dem som rökte tidigare men som slutat innan de inkluderades i studien var risken för ALS förhöjd jämfört med icke-rökare men lägre än för nuvarande rökare, då den var ökad med en faktor 1,48 jämfört med individer som aldrig rökte. I studien noterades även ett dossamband, då storrökare löpte högre risk för ALS än individer som rökte mindre.

Rökning har betraktats som en »sannolik« riskfaktor för ALS. Den aktuella sammanställningen gör att det står klart att rökning faktiskt är en riskfaktor för sjukdomen. Vid sidan av rökning är ärftlighet en känd riskfaktor för ALS. Rökning kan dock bara förklara en minoritet av sjukdomsfallen. En omedelbar konklusion av den aktuella studien är att rökande individer med ärftlighet för ALS bör motiveras till rökstopp.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Neurology. 2009;73:1693-8.

Lyckad behandling vid malignt insulom – en fallbeskrivning

Ett av tio insulinom är maligna, och de utgör en klinisk utmaning då frekventa hypoglykemier handikappar patienten vid spridd sjukdom. Patienten är då bortom kirurgisk bot, och strålterapi är ineffektiv. Streptozotocin har måttlig effekt, och en rad farmaka används kliniskt för att försöka minska insulinsekretionen och hålla glukosnivån stabil.

Bourcier et al rapporterar nu ett fall med en äldre herre med en svårbehandlad hypoglykemi [1]. Denna 86-åriga gentleman hade fyra år tidigare opererats på grund av insulinom med partiell pankreatektomi och splenektomi i tumörreducerande syfte. Levermetastaser blev synliga 18 månader efter diagnosen. Han hade tidigare opererats för magsår, behandlats för recidiverande kolonpolyper och medicinerade mot dyslipidemi, hypertoni och benign prostatahyperplasi.

Han hade till nyligen varit yrkesaktiv och ansvarat för en hattkatalog för män och också spelat golf regelbundet. Hans hypoglykemiska episoder blev gradvis värre, och fastevärdena för C-peptid var 1,7 nmol/l och för insulin 60,9 mU/l (365 pmol/l). Han medicinerade med tiazid för blodtrycket och sannolikt också för att höja blodsockret. Man startade behandling med diazoxid 50 mg/dag, vilket hämmar insulinsekretionen från pankreatiska β -celler genom att öppna kaliumkanalerna.

Under en tid höll sig blodsockernivåernas stabila, men tumörmarkörer som pankreatisk polypeptid och kalcitonin steg, och blodsockernivåerna sjönk där efter gradvis. Efter att ha förlorat medvetandet vid glukosvärde på 0,9 mmol/l lades mannen in. Man startade glukosinfusion och infusion med somatostatinanalog 100 ml/h, varvid blodsockret ytterligare sjönk, möjligen till följd av glukagonhämmning. Man gav i stället fenytin 400 mg/dag, som också antas kunna hämma insulinsekretionen, ökade diazoxid till 100 mg/d, fortsatte med tiazid 12,5 mg/d samt lade till mTOR-hämmaren rapamycin 2 mg/dag.

Rapamycin, som hämmar mTOR (mammalian target of rapamycin), är en tillväxthämmare som har antitumoral effekt vid en rad cancersjukdomar. Flera prekliniska och kliniska studier pågår med mTOR-hämmare, bla när det gäller behandling av neuroendokrina tumö-

»Flera prekliniska och kliniska studier pågår med mTOR-hämmare, bla när det gäller behandling av neuroendokrina tumörer.«

rer. Målet för rapamycin, mTOR, hör till fosfatidylinositolkinasfamiljen och har en central roll vid reglering av celltillväxt, proliferation och överlevnad. Denna signalkedja reglerar i sin tur en rad onkogene proteiner. Tumörsuppressorn LKBI hämmar mTOR men är ofta muterad vid en rad cancerformer. mTOR blir då uppreglerad, vilket Wang och Sun utförligt beskriver i en annan aktuell artikel [2].

Glukosinfusionen kunde snart avslutas. Efter en månad seponerades fenytin till följd av ataxi. Insulin- och blodsockernivåerna hölls nu stabila, och tumörmarkörerna sjönk. Även diazoxid kunde seponeras. Patienten tar nu enbart tiazid och rapamycin 2 mg om dagen. En ny okteotidskintigrafi visar ingen progress av levermetastaser efter ett års behandling med rapamycin. Under ett års tid har han inte upplevt någon hypoglykemi. Nivåerna av insulin och pankreatisk polypeptid är dock i stigande. Patienten rapporterar utmärkt livskvalitet och har nyligen deltagit i en triathlontävling.

Författarna konkluderar från litteraturen att detta inte är en följd av reduktion av β -cellsmassa utan snarare en följd av ökad insulinresistens. Detta fall illustrerar en ny behandling som kan komma att visa stabiliserande effekt vid en ovanlig tumörform. Ytterligare studier kommer att närmare klarlägga detta. Till följd av sjukdomens ovanlighet kan vi inte vänta oss randomiserade, kontrollerade studier, men väl behandlingstudier, där doser och kombinationer av olika farmaka och andra åtgärder undersöks.

Jan Calissendorff

överläkare, medicinkliniken, endokrinsektionen, Mälarsjukhuset, Eskilstuna; kliniken för endokrinologi, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

1. Bourcier ME, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3157-62.

2. Wang X, et al. *Expert Opin Ther Targets.* 2009;13(10):1193-203.

Cancer och mobiltelefoni – inget påvisat samband

Att mobiltelefoni skulle kunna påverka risken för cancer är ett ämne som debatterats flitigt under senare år. I en undersökning presenterad i tidskriften *Journal of the National Cancer Institute* har man inte kunnat identifiera någon ökad cancerriks av att använda mobiltelefon. Studien bygger på ett skandinaviskt material och omfattar uppgifter om incidens för ett flertal tumörformer i hjärnan under perioden 1973–2004.

Mobiltelefonianvändningen slog igenom på bred front i mitten av 1990-talet i samtliga skandinaviska länder, vilket således gör att den aktuella studien har uppgifter som sträcker sig fram till ett decennium efter att mobiltelefoni kom att bli var mans egendom.

Någon ökad cancerincidens har man dock inte noterat. Under perioden 1974 drabbades 59 984 män och kvinnor från Sverige, Norge, Danmark och Finland i åldrarna 20–79 år av en tumörform i hjärnan. Incidensen av de två vanligaste tumörformerna i hjärnan hos vuxna, gliom och meningiom, ökade något sett under hela 30-årsperioden. Ökningen var dock inte större under perioden 1998–2003, alltså kring ett decennium efter att mobiltelefonen slagit igenom på bred front, än under perioden i stort.

Författarna flaggar dock för att rönen bör tolkas med försiktighet och vill se studier som sträcker sig över än längre tidsperioder innan man säkert kan säga att användning av mobiltelefoner inte påverkar risken för hjärntumör.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

J Natl Cancer Institute. doi: 10.1093/jnci/djp415



Ingen ökad cancerincidens har noterats under perioden 1973–2004 i ett skandinaviskt material.

Foto: Colourbox