

# Överdödligheten vid diabetes minskar

**autoreferat.** Det är väldokumenterat att personer med diabetes har ca 2–4 gånger högre risk att dö i förtid än personer utan diabetes. Kardiovaskulära sjukdomar är den helt dominerande dödsorsaken hos personer med diabetes, särskilt typ 2-diabetes. I den allmänna befolkningen har dödligheten minskat avsevärt de senaste årtiondena, men hur det förhåller sig för personer med diabetes är mindre klarlagt. Studier i Sverige och i övriga världen har visat på varierande resultat.

I den aktuella studien rapporterar vi om trender i mortaliteten hos personer med och utan diabetes i Laxå under 33 år. Ett diabetesregister skapades 1972 på vårdcentralen, och alla nyinsjuknade personer med diabetes registrerades fram till 2001, totalt 776 individer. Diabetesregistret kompletterades sedan med 3 880 kontrollpersoner utan diabetes. Dödsorsaker har därefter sammanställts för perioden 1972–2004 med utdrag från Dödsorsaksregistret.

Under uppföljningen dog 233 kvinnor (62 procent) och 240 män (60 procent) med diabetes. Bland kontrollerna dog 995 kvinnor (52,9 procent) och 1082 män (54,1 procent). Den åldersjusterade



Foto: SPL/IBL

God kontinuitet på vårdcentralen kan vara en förklaring till den positiva mortalitetsutvecklingen hos diabetiker, enligt den aktuella studien.

hazard-kvoten för totalmortalitet var 1,17 ( $P < 0,0021$ ) för alla, för kvinnor 1,22 ( $P < 0,007$ ) och för män 1,13 ( $P = 0,095$ ). Motsvarande resultat för kardiovaskulära sjukdomar var 1,33 ( $P < 0,0001$ ), 1,41 ( $P < 0,0003$ ) och 1,27 ( $P < 0,0093$ ). Minskningen av kardiovaskulära sjukdomar över tid var signifikant hos icke-diabetiker ( $P < 0,0001$ ) och hos män med diabetes ( $P = 0,014$ ) men inte hos kvinnor med diabetes ( $P = 0,69$ ). Resultatet för koronar hjärtsjukdom visade på liknande resultat ( $P < 0,0001$ ,  $P < 0,006$  och  $P = 0,17$ ).

Överdödligheten hos personer med

diabetes jämfört med personer utan diabetes är den lägsta hittills publicerade. Män med diabetes men inte kvinnor med diabetes har haft en signifikant nedgång i mortaliteten i kardiovaskulära sjukdomar och framför allt i koronar hjärtsjukdom över tid.

Möjliga orsaker till att kvinnor med diabetes inte haft lika stor mortalitetsminskning som män med diabetes kan vara skillnader i omhändertagande eller följsamhet till given behandling. Men även sjukdomen i sig påverkar, där kvinnor tycks reagera med sämre utfall när de utsätts för riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom.

Sammantaget finns det flera möjliga förklaringar till denna positiva mortalitetsutveckling. Några är god kontinuitet på vårdcentralen, screeningverksamhet (startad 1983), bättre läkemedelsbehandling och bra vård given på sjukhusen.

**Stefan Jansson**

doktorand, specialist i allmänmedicin,  
Brickebackens vårdcentral, Örebro

Jansson SP, et al. Diabetes Care. 2009. <http://care.diabetesjournals.org/content/early/2009/12/14/dc09-0680.abstract>

## Antidepressiv behandling kopplad till ökad risk för stroke

Kvinnor i åldern 50–79 år som behandlas farmakologiskt för depression löper ökad risk att drabbas av stroke. Så kan man sammanfatta en studie presenterad i Archives of Internal Medicine.

Författarna har undersökt ett material med data från 136 293 kvinnor i åldern 50–79 år. Ingen av dem behandlades med antidepressiva vid studiens början. De följdes under i genomsnitt sex år. Vilka läkemedel de behandlades med har följts. Dessutom har man tittat på om de drabbats av stroke, med eller utan dödlig utgång, och hjärtinfarkt, med eller utan dödlig utgång. Vid sidan av detta har man också tittat på total dödlighet, dvs samtliga orsaker sammanräknade.

Det visade sig att 5 496 av de 136 293 kvinnorna behandlades med antidepressiva vid uppföljningen. Tittar man på i vilken utsträckning dessa drabbades av nämnda sjukdomar eller avled noterades att antidepressiv behandling

inte var korrelerad med ökad eller minskad risk att drabbas av hjärtinfarkt, vare sig med eller utan dödlig utgång.

Men när man tittade på stroke noterades att antidepressivt behandlade oftare drabbades av stroke. För SSRI-behandlade var risken ökad med 45 procent jämfört med dem som inte fick antidepressiva. Det visade sig också att den totala dödligheten var 32 procent högre bland de SSRI-behandlade än bland dem utan antidepressiv behandling. Forskarna har jämfört SSRI- och tricykliska (TCA) preparat, men några större skillnader mellan dessa noterades inte vad gäller vare sig hjärtinfarkt, stroke eller total dödlighet. Dock noterades att hemorragisk stroke och stroke med dödlig utgång var något vanligare bland dem som behandlades med SSRI än bland dem som behandlades med TCA.

Slår man samman alla kvinnor som fått antidepressiv behandling, oavsett

typ, var risken för stroke 0,43 procent per person och år bland dem som fick antidepressiva mot 0,30 procent per år och person bland dem som inte fick sådan behandling. För den enskilda individen kan detta tyckas vara en ganska blygsam riskökning, men givet den mycket omfattande användningen av antidepressiva kan det på populationsbasis ha en substantiell effekt.

Författarna efterfrågar en omfattande randomiserad, placebokontrollerad studie för att befästa rönen. Den centrala frågan är givetvis om det är den antidepressiva behandlingen som påverkar risken för stroke och total dödlighet eller om depressionen i sig påverkar risken för detta. Tidigare har depression kopplats till ökad risk för kardiovaskulär sjukdom.

**Anders Hansen**

läkare, frilansjournalist  
anders.hansen@sciencecap.se

Smoller J. Arch Intern Med. 2009;169:2128–39.

## Lipidpåverkande protein och risk för demens

Proteinet CETP (cholesterol ester transfer protein) påverkar överföringen av kolesterolestrar från HDL till LDL. Vissa varianter av genen har kopplats till minskad kardiovaskulär risk.

Nu visar en amerikansk studie presenterad i JAMA att en punktmutation i genen kan kopplas till minskad risk för demens. Studien omfattar 523 män och kvinnor över 70 års ålder som ingick i den sk Einstein aging study. Dessa följdes med löpande årliga kontroller avseende neurologiska och kognitiva funktioner under i genomsnitt drygt fyra år.

Den aktuella punktmutationen, lokaliserad vid CETP kodon 405, resulterar i att aminosyran isoleucin byts ut mot valin. Närmare hälften av deltagarna (43,5 procent) visade sig bära på denna variant. Dessa individer drabbades inte av demens i samma utsträckning som individer som bar på den variant av genen med aminosyran isoleucin vid den aktuella lokaliseringen. Risken för demens i valingruppen var 72 procent lägre (hazard-kvot, HR, 0,28; 95 procents konfidensintervall, CI, 0,10–0,85) än i isoleucingruppen. Tittar man specifikt på alzheimer noterades att risken var 69 procent lägre i valingruppen (HR 0,31; 95 procents CI 0,10–0,95) än i isoleucingruppen.

Vid sidan av att risken att drabbas av demens var lägre noterades också att minnesnedsättningen hos de individer som inte drabbades av demens gick långsammare bland individerna som hade valin som aminosyra på den aktuella lokaliseringen.

Mekanismen bakom sambandet är inte känd, men tidigare har även APOE-genen som, i likhet med CETP spelar en central roll vad gäller lipidmetabolism, kopplats till påverkan på risk för demens. Området kan komma att bli kliniskt relevant då läkemedel som inhiberar CETP utvecklas mot hyperlipidemi. Preparaten är dock omdiskuterade då en läkemedelskandidat inom gruppen visats öka mortaliteten i en klinisk studie.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist

Sanders A. JAMA. 2010;303(2):150-8.

## Incidensen av gallsten: symtom och riskfaktorer

**autoreferat.** Att stenar i gallblåsan är vanligt förekommande i västvärlden och att de flesta individer med stenar i gallblåsan är besvärsfria är väl känt efter flera screeningstudier med ultraljud. Trots att gallstenssjukdomen hör till folksjukdomarna finns det litet skrivet om incidensen i relation till symptomatologi och riskfaktorer.

I en studie publicerad i British Journal of Surgery undersöktes en kohort på 1200 personer i åldrarna 35–85 år slumpvis valda ur det lokala befolkningsregistret i Linköpings kommun. De erbjöds deltagande i en studie omfattande bla ultraljudsundersökning av gallblåsan. Efter att man exkluderat tidigare kolecystektomerade och dem som av olika skäl inte ville eller kunde delta återstod 739 personer. Vid den initiala undersökningen visade sig 118 ha sten i gallblåsan.

Efter ett minimiintervall på fem år upprepades undersökningarna. Utöver ultraljudsundersökning analyserades blodfetter. Deltagarna fyllde även i enkäter avseende längd, vikt, symptomatologi och möjliga riskfaktorer såsom intag av läkemedel, antal graviditeter, rökvanor och alkoholkonsumtion.

Av de 621 som inte bedömdes ha gallsten vid den första undersökningen

kom 503 (81 procent) till upprepad undersökning. Av dessa hade 42 (8,3 procent) utvecklat gallsten. Med ett uppföljningsintervall på 3025,6 personår blev incidensen av gallblåsesten 1,39 per 100 personår. Frekvensen av buksmärta skilde sig inte mellan dem med nybildad sten och dem utan sten. Man noterade ett positivt samband mellan gallstensutveckling, uppföljningstid och LDL-kolesterolnivåer i plasma. Ett omvänt samband fanns mellan gallstensutveckling och alkoholkonsumtion minst en gång i veckan.

I denna undersökning utvecklade 42 personer (8,3 procent) gallsten. Detta kan jämföras med en italiensk studie, som vid en tio års uppföljning fann nybildade gallstenar hos 6,3 procent, eller en dansk studie som vid fem års uppföljning fann en incidens på 2,7 procent. En viktig skillnad mellan studierna är att den här refererade avsåg en något äldre kohort. Det är känt från tidigare prevalensstudier att gallstensförekomsten ökar med stigande ålder.

Ingvar Halldestam  
med dr, specialistläkare,  
kirurgkliniken Östergötland,  
Universitetssjukhuset i Linköping

Halldestam I, et al. Br J Surg. 2009;96:1315-22.

## Genetiska riskfaktorer för KLL funna

I Nature Genetics presenteras ett antal områden i arvsmassan som kan kopplas till ökad risk för kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Författarna har analyserat hela genomet hos 2 503 europeiska patienter med KLL och jämfört detta med 5 789 kontroller.

Man har identifierat sex regioner i arvsmassan som innehåller enbaspolymorfier som tycks vara kopplade till ökad risk för sjukdomen. Fyra av dessa områden, benämnda 2q37.7, 8q24.21, 15q21.3 och 16q24.1, är tydligt korrelerade med ökad risk för KLL, medan kopplingen för de övriga två (15q25.2 och 18q21.1) är svagare. Risken för sjukdomen ökar med antalet områden som individen har en ofördelaktig variant av. Intressant är att en klar majoritet av KLL-patienterna, 87 procent, har på minst en ofördelaktig genetisk variant av något av dessa områden.

Kronisk lymfatisk leukemi är den

vanligaste leukemiformen hos vuxna. Att det finns en genetisk komponent i KLL är känt sedan tidigare.

Den aktuella studien visar att det inte tycks finnas en eller två »huvudsakliga« riskgener för KLL utan att det i stället sannolikt finns en mängd områden i arvsmassan, som alla bidrar till risken som var och en för sig ger en relativt blygsam riskökning. Studien är inte den första inom fältet, och ett antal kandidatgener har presenterats i tidigare artiklar. Flera av de områden som nu identifierats var dock inte kända tidigare. Författarna understryker att det sannolikt finns ytterligare ett antal områden inom arvsmassan som påverkar risken för KLL.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist

Crowther-Swanepoel D. Nat Genet. 2009.  
doi:10.1038/ng.510

## Genetiska rön kring lepra

Sex gener som kan kopplas till lepra har identifierats i en multicenterstudie gjord av forskare från Singapore och 26 olika centra i Kina. Rönen presenteras i *New England Journal of Medicine*.

Det rör sig om en omfattande undersökning: totalt har 3 254 patienter och 5 955 kontroller ingått. De har alla genomgått en genetisk analys av hela genomet, sk genome-wide association, varvid man letat efter mutationer som är vanligare förekommande hos sjukdomsdrabbade.

Det visade sig att enbaspolymorfier inom sex gener kan kopplas till ökad risk för lepra. Generna är CCDC122, C13orf31, NOD2, TNFSF15, HLA-DR, RIPK2 och LRRK2. Fem av dessa kan, enligt författarna, kopplas till NOD2-signalvägen, som spelar en roll för immunförsvarets funktion. Genen NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain containing 2) är lokaliserad till kromosom 16 och har tidigare kopplats till bla Crohns sjukdom.

Lepra orsakas som bekant av *Mycobacterium leprae*, och bara en minoritet av infekterade utvecklar symtom. Författarna tror att dessa gener påverkar immunförsvarets respons på en infektion med bakterien. Därigenom blir individer som bär på ofördelaktiga varianter av nämnda gener mer känsliga för sjukdomen. Lepra, även kallad spetälska eller Hansens sjukdom, efter den norske patologen Gerhard Henrik Armauer Hansen, som identifierade bakterien 1873, har i det närmaste utrotats i västvärlden under de senaste decennierna.

I fattiga länder förekommer dock



I fattiga länder förekommer lepra fortfarande även om den sammanlagda globala incidensen sjunker, enligt WHO.

Foto: P Andrews/SPL/IBL

## Kaffe skyddar mot diabetes

Ännu en god nyhet för oss kaffeälskare presenteras i tidskriften *Archives of Internal Medicine*. Kaffe, såväl vanligt koffeinhaltigt som koffeinfritt, tycks nämligen minska risken för diabetes. Även för te noteras en liknande effekt.

Studien är en metaanalys, och författarna har sammanställt uppgifter från 18 olika prospektiva studier som genomförts under perioden 1966–2009. Totalt omfattar dessa 457 922 deltagare, och uppgifter om kaffekonsumtion har funnits tillgängliga samtidigt som deltagarna har följts avseende ett antal sjukdomar, däribland diabetes. För drygt 200 000 individer finns det även uppgifter om hur konsumtion av te och koffeinfritt kaffe påverkar risken för sjukdomen. Resultaten visar sammantaget att konsumtion av kaffe är korrelerad med minskad risk för typ 2-diabetes. Effekten tycks vara dosberoende då diabetesrisken var lägre bland storkonsumenter än bland dem som bara drack en enstaka kopp kaffe per dag.

Den noterade effekten är substantiell. För individer som drack tre eller fyra koppar kaffe per dag var diabetesrisken ca 25 procent lägre än den var hos individer som inte drack kaffe alls eller som drack maximalt två koppar per dag. Att effekten skulle bero enbart på koffein förefaller mindre sannolikt, givet att man faktiskt noterade den kraftigaste riskminskningen bland individer som var storkonsumenter (minst tre koppar per dag) av koffeinfritt kaffe. För te noterades också en liknande effekt, dock inte riktigt lika markerad som för kaffe.

De verkliga storkonsumenterna, som dagligen får i sig minst sex koppar kaffe, kan glädja sig åt att tillhöra den grupp där riskminskningen var som kraftigast. Men så långt som att rekommendera sex koppar kaffe om dagen för att förebygga diabetes vill författarna inte gå och pekar på ökad risk för bla hyper-

sjukdomen, tex i Indien, Bangladesh, Pakistan, Östafrika och delar av Sydamerika. Den sammanlagda globala incidensen sjunker. WHO rapporterade ca 250 000 nya fall globalt under helåret 2008. Så sent som 2002 uppgick siffran till 620 000 nyinsjuknande.

Svårigheter vad gäller att kultivera bakterien i kombination med den sjunkande incidensen har resulterat i att rela-



Riskminskningen var kraftigast i gruppen som drack minst sex koppar kaffe om dagen.

Foto: Colourbox

toni som en potentiell konsekvens av så hög konsumtion.

Vilken form av kaffe eller te man föredrar tycks spela mindre roll. Om individen drack espresso, snabbkaffe eller »vanligt« filterkaffe påverkade nämligen inte risken för diabetes; det var i stället mängden kaffe som gjorde skillnad. Samma sak noterades för te. Grönt, rött eller vanligt svart te tycks alla påverka diabetesrisken lika mycket.

Under 2009 har flera studier presenterats kring goda effekter av att dricka kaffe. I tidskriften *Circulation* visades att hög kaffekonsumtion är kopplad till minskad risk för stroke, medan en studie presenterad i *Annals of Internal Medicine* noterade ett samband mellan hög kaffekonsumtion och minskad risk för alzheimer.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist

Huxley R, et al. *Arch Intern Med*. 2009;169(22):2053-63.

tivt lite forskning görs inom lepraområdet i dag. Det hör till ovanligheterna att studier som är så pass omfattande som den nu aktuella undersökningen presenteras inom fältet.

Andes Hansen  
läkare, frilansjournalist

Zhang F. *N Engl J Med*. 2009.  
doi:10.1056/NEJMoa0903753