

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 men 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