

Kosttillskott inte förebyggande efter hjärt-kärlsjukdom

Tillskott av B-vitamin och/eller omega-3-fettsyror bör inte bli rutin för att förebygga hjärt-kärlsjukdom hos dem som redan haft ischemisk hjärtinfarkt eller stroke, enligt en fransk studie i BMJ.

Observationsstudier har kopplat höga nivåer av homocystein och låga nivåer av omega-3-fettsyror till ökad risk för hjärt-kärlsjukdom. Aktiv behandling med B-vitamin – som sänker plasmahomocystein – har dock inte visats ge signifikanta effekter på denna risk, och behandling med omega-3 har visat blandade resultat på risk för arytmier och död.

Nu rapporteras resultat från en dubbelblindad, randomiserad prövning bland patienter som redan haft en större kardiovaskulär händelse. 2501 patienter som haft antingen hjärtinfarkt (46 procent), akut koronarsyndrom utan hjärtinfarkt (28 procent) eller ischemisk stroke (26 procent) ingick. Randomisering skedde till antingen B-vitamin (560 µg 5-metyltetrahydrofolat, 3 mg B₆ och 20 µg B₁₂), omega-3-fettsyror (600 mg), bägge behandlingar eller placebo. Patienterna följdes upp varje halvår. Uppföljningstiden var i snitt 4,2 år. Med B-vitamintillskott sänktes plasmahomocystein med 19 procent jämfört med placebo, men man såg ingen signifikant effekt på primärfallet större kardiovaskulära händelser (stroke, hjärtinfarkt eller död på grund av kardiovaskulär orsak). Hazardkvoten var där 0,90 (95 procents konfidensintervall, KI, 0,66–1,23). Omega-3-tillskott ökade plasmakoncentrationen av fettsyror med 37 procent men hade inte heller effekt på primärfallet (hazardkvot 1,08; 95 procents KI 0,79–1,47) jämfört med placebo.

Studien begränsas av att antalet deltagare var relativt litet och av att uppföljningstiden var relativt kort. Dessutom varierade doserna och deltagarnas karakteristika gentemot dem i andra vitamintillskott och fettsyrastudier. Resultaten för framför allt B-vitamintillskott är dock i linje med dem i andra studier och anses tala ytterligare emot rutinmässig användning bland dem som redan har hjärt-kärlsjukdom.

Karin Sundström

läkare, doktorand, Karolinska institutet, Stockholm

Galan P, et al. BMJ. 2010;341:c6273.
doi: 10.1136/bmj.c6273

Nervceller som leder brännande smärta reglerar klåda

autoreferat. Överdriven klåda är mycket obehaglig och svårbehandlad. Det är en vanlig komplikation efter operationer och brännskador. Eksem och andra hudsjukdomar kan också ge allmän klåda. De mekanismer som reglerar klåda är i dag inte klarlagda. Erik Torebjörk och Roland Schmidt med flera vid institutionen för neurovetenskap, Uppsala universitet, visade redan för 13 år sedan att det hos människa finns specifika nervfibrer som förmedlar klåda.

Vi har i en studie gjort på möss undersökt de nervceller som överför signaler vid brännande smärta. Samtliga primära afferenter använder sig av glutamat för att leda in sensorisk information från periferin. Genom att använda musgenetik har genen som kodar för VGLUT2 tagits bort, vilket är det proteinet som transporterar neurotransmitorn glutamat in i presynaptiska blåsor. Nervcellerna förlorar då merparten av sin förmåga att signalera till nästa nervcell i ryggmärgen. Denna teknik använde vi specifikt i de nervceller som känner brännande smärta definierade av nervcellernas uttryck av TRPV1, den sk kapsaicinreceptorn.

När TRPV1-cellerna förlorade förmå-

gan till glutamatfrisläppning reagerade, som väntat, mössen mindre på hetta, men överraskande var att de också började klia sig oavbrutet. Fyndet länkar samman brännande smärta med reglering av klådkänslighet. Sådan kunskap om bakomliggande faktorer öppnar möjligheter för att utveckla nya behandlingsformer mot klåda, tex att aktivera smärtfibrer för att dämpa klådan, något som stöds av dessa nya rön.

Kapsaicinkrämen används redan som en behandlingsform för att motverka överdriven klåda, och våra data ger en förklaring till varför denna behandling fungerar. Andra metoder för att aktivera de smärtfibrer som leder brännande smärta kan ge fler alternativ för klådlindring. Det är viktigt att poängtera att sådan klåda som inte har sitt ursprung i överaktiverade primära afferenter, eller eventuellt sekundära interneuron i dorsalshornet, troligen inte går att dämpa genom aktivering av TRPV1-fibrer.

Klas Kullander

professor, institutionen för neurovetenskap, Uppsala universitet

Lagerström MC, et al. Neuron. 2010;68:529-42.

Stöd för autoimmun genes vid narkolepsi

I Nature Genetics presenteras genetiska rön kring narkolepsi. Författarna har gjort en analys av hela genomet (genome-wide association-studie) av drygt 6000 individer: 3406 från Europa, 2414 från Asien och 302 från Afrika. Cirka hälften av dem hade narkolepsi.

Studien visar att en enbaspolymorfi inom genen P2RY11 kan kopplas till sjukdomen. Genen uttrycks i bla NK-celler och T-lymfocyter (CD8⁺). Den aktuella mutationen i P2RY11, som alltså återfinns hos individer med narkolepsi, innebär att genen underuttrycks i nämnda celler. Mekanismen genom vilken detta underuttryck kopplas till narkolepsi återstår dock ännu att visa.

Rönen är intressanta mot bakgrund av att det under lång tid föreslagits att narkolepsi kan ha autoimmun grund. Trots att mycket tyder på att det stämmer har det varit svårt att visa det slutgiltigt. Ett stöd för att sjukdomen faktiskt är autoimmun utgörs av att tidigare studier

visat att den absoluta majoriteten av patienterna har en särskild variant av genen HLA-DQB1*0602 som kodar för ett HLA-protein. Just HLA-proteiner är centrala för immunförsvaret. De nu aktuella rönen innebär således ytterligare stöd för teorin om en autoimmun genes givet att P2RY11 uttrycks i immunceller.

Narkolepsi kännetecknas av sömnatacker och förlust av muskeltonus (kataplexi). REM-sömnen inträder mycket snabbt efter insomning, till skillnad från efter ungefär en timmes sömn hos individer som inte har narkolepsi. Sjukdomen beräknas ha en prevalens på 1/2000. Det har ibland förts fram att det sannolikt förekommer underdiagnostik då narkolepsi riskerar att blandas ihop med tex epilepsi och/eller depression.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Kurum B, et al. Nat Genet. 2011;43:66-71.

MAP-kinas har en roll i depressionens patogenes

Serotonin, dopamin och noradrenalin är signalsubstanser, centrala för humöret, som påverkas av antidepressiva läkemedel. Det finns dock en relativt stor patientgrupp som inte svarar på behandling riktad mot dessa, och forskning kring andra signalsubstansers och signalvägars roll inom depression är därför ett stort fält.

I Nature Medicine presenteras en studie i vilken forskarna tittat på MAP-kinaset MKP-1 (mitogen activated protein kinase phosphatase-1).

Författarna har utgått från hippocampusvävnad från 21 avlidna, alla diagnostiserade med depression. Kontroller var 18 avlidna utan depressionsdiagnos. Vävnadsproven visade att just MKP-1-uttrycket var ökat i hippocampusvävnad från deprimerade. Man har därefter tittat på MKP-1 i försök på råttor. Djuren som utsatts för stress visade sig ha högre nivåer av MKP-1 än djur som inte stressats.

De höga nivåerna normaliserades snabbt av det antidepressiva preparatet fluoxetin. Nästa steg var att öka MKP-1-uttrycket i hippocampus hos genetiskt modifierade råttor. Djuren uppvisade depressionssymtom i form av minskat intresse för mat, och de tog längre tid på sig att ta sig ur stressande situationer.

Fynden visar således på att MKP-1 tycks spela en roll i patogenesen bakom depression. Att nya signalvägar och mekanismer kopplas till depression behöver inte innebära att nya läkemedel kommer att utvecklas. Ibland visar sig beprövade preparat spela en roll inom nyupptäckta signalvägar och mekanismer. Ett exempel är en studie presenterad i Science, där det visades att fluoxetin ökar nivåerna av ett mikro-RNA (en kort RNA-sträng som bla påverkar genuttrycket).

Studien visade att RNA-strängen i fråga i sin tur kan påverka en serotonintransportör som transporterar bort serotonin från synapsen. Detta fall är ett bra exempel på ökad kunskap om »gamla« antidepressiva preparats verkningsmekanismer.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Duric V, et al. Nat Med. 2010;16:1328-32.

Amygdala och vår sociala förmåga

Hjärnan hos människor och djur tycks kunna hantera ett begränsat antal sociala kontakter, och antalet skiljer sig mellan arter. Det har visat sig att storleken på amygdala, som är central för bla upplevelse av rädsla, korrelerar ganska bra med hur omfattande socialt nätverk en given art kan hantera. En naturlig följdfråga blir då om amygdalas storlek inom samma art korrelerar med antalet individer som kan hållas aktuella.

I Nature Neuroscience presenteras en studie som, inte minst mot bakgrund av det stora intresset för sociala nätverk på Internet, har förutsättning att bli citerad framöver. Forskarna har undersökt 58 vuxna individer med MR och mätt amygdalas storlek. Samtliga deltagare, 22 kvinnor och 36 män, var friska. De hade en genomsnittlig ålder på 53 år. Vid sidan av MR-undersökningen fick de även svara på ett omfattande formulär med frågor om hur många individer de hade kontinuerlig kontakt med och hur många olika sociala grupper dessa bekanta/vänner i sin tur tillhörde (familjemedlemmar, kollegor, studiekamrater etc). Där fanns också frågor kring hur lycklig individen upplevde att han eller hon var.

Resultaten kan sammanfattas med att



Stort socialt nätverk – stor amygdala. Foto: SPL/IBL

det fanns en positiv korrelation mellan amygdalas volym och antalet sociala kontakter. Amygdalas volym var även positivt korrelerad med sociala kontakter från fler olika sociala grupper. Resultaten stod sig även efter att författarna justerat för ålder och »upplevd lycka« – det senare för att utesluta att det fanns en korrelation mellan amygdalas storlek och upplevd lycka och att det var på grund av denna som antalet vänner korrelerade med storleken på amygdala.

Detta är preliminära fynd, och mekanismen genom vilken amygdala skulle påverka individens sociala förmåga och nätverk är oklar. Än återstår dessutom att fastställa ett eventuellt kausalsamband. Enkelt uttryckt: om det visar sig att amygdala påverkar vår sociala förmåga, har individer med en stor amygdala fler sociala kontakter eller påverkas amygdalas storlek i sig av antalet sociala kontakter?

Anders Hansen

Bickart KC, et al. Nat Neurosci. 2010.
doi: 10.1038/nn.2724

ASA tycks kunna minska cancerdödlighet

Under senare tid har studier publicerats där användning av ASA (acetylsalicylsyra) kopplats till minskad risk att dö i koloncancer. Nu presenteras en studie i Lancet där man undersökt ASA och dödlighet i cancer generellt, dvs inte bara koloncancer. Studien är en meta-analys, omfattande sju studier med totalt 23 535 patienter. I studierna har ASA använts i proppförebyggande syfte, alltså inte profylaktiskt mot cancer. Bland deltagarna avled totalt 657 till följd av cancer. Det visade sig att användning av ASA (minst 75 mg per dag) var korrelerad med minskad risk att avlida till följd av en malignitet.

Vid femårsuppföljningen sågs 34 procent lägre cancerrelaterad mortalitet bland ASA-behandlade (hazard-kvot 0,66; 95 procentns konfidensintervall 0,50–0,87, P=0,003). Mortaliteten specifikt vid cancer i gastrointestinalkanalen var 54 procent lägre bland ASA-behandlade. Även vid ännu längre uppföljningstider än fem år stod sig sambandet mellan ASA och minskad mortalitet i

cancer. Ett par studier hade uppföljningstider över 20 år, och då noterades 20 procent lägre mortalitet i fråga om alla solida tumörer och 35 procent lägre risk att dö till följd av cancer i gastrointestinalkanalen hos ASA-behandlade. Skyddet mot att avlida i cancer av ASA tycks vara bättre hos äldre än hos yngre.

Viktigt att notera är att då man haft tillgång till långtidsuppföljning, upp mot 20 år, hade ASA-behandling givits under bara 4–8 år av perioden. Det innebär således att det finns en möjlighet att skillnaderna mellan grupperna skulle ha blivit än mer markerade om ASA-behandling pågått under hela perioden, dvs 20 år. Studien visar vidare att skyddet av ASA mot cancer i esofagus, pankreas, hjärna och lunga tycks visa sig efter fem år, men när det gäller cancer i kolon, ventrikel och prostata krävdes det ännu längre uppföljningstider innan den skyddande effekten kunde noteras.

Anders Hansen

Rothwell P, et al. Lancet. 2011;377:31-41.