

# Arbetsrelaterad stress kan öka risken för metabola syndromet

Varför finns det samband mellan olika former av psykosocial stress och framtida risk för sjukdom, och hur medieras dessa samband? Det är vetenskapliga frågor av stor aktualitet, där nya studier kunnat bidra med kunskap. Vissa arbeten karakteriseras av t ex hög grad av stress i kombination med låg grad av inflytande (beslutsfattande), vilket har betecknats som arbeten med ökad psykisk anspänning («job strain»), enligt en validerad metod. Tidigare studier har visat att detta kan leda till en ökning av kardiovaskulära riskfaktorer och sjukdomshändelser. Orsaken kan vara en ökning av olika stressfysiologiska reaktioner, negativ neuroendokrin aktivering och minskad återhämtning i samband med denna yrkesstress.

Det har därför väckt intresse att nämnda stressmodell nu kommit till användning i studier av risken för att utveckla metabola syndromet inom ramen för den kända Whitehall II-studien, omfattande tjänstemän i olika kategorier verksamma i London. En forskargrupp under ledning av M Marmot står bakom studien. Man har tidigare även redovisat samband mellan social stratifiering och ökad risk för bukfetma och metabola syndromet i samma studiebas [Diabetologia. 1997;30:1341-9], varför det varit metodmässigt viktigt i den nya studien att även kunna justera erhållna samband för social bakgrund (stratifiering).

**I studien har** ett stort antal individer (n=10 308 män och kvinnor, ålder 35–55 år) undersökts vid en baslinje 1985 och därefter vid fyra tillfällen fram till 1999 med hjälp av enkäter. Man har skattat grad av psykisk anspänning i arbetet (job strain) vid ett eller flera tillfällen. Som utfallsvariabel har man använt förekomst av metabola syndromet baserat på NCEP-ATPIII-definitionen från 2001 [JAMA. 2001;285:2486-97]. Resultatet visade att det fanns ett graderat, positivt samband såtillvida att ju fler gånger som individer svarat ja på förekomst av psykisk anspänning i arbetet (fem möjliga tillfällen), desto större var risken att klassificeras med metabolt syndrom ( $P < 0,001$ ).

Detta samband stod sig även efter justering för ålder, livsstil (rökning, alkoholintag, kost, fysisk aktivitet) och social stratifiering ( $P < 0,01$ ). Även efter exkludering av alla individer med fetma (BMI



Foto: IBL Bildbyrå

Individer i stressexponerade yrken löper risk för metabola rubbningar som inte kan förklaras med dålig livsstil.

$>30 \text{ kg/m}^2$ ) vid baslinjen, som ett mått på ökad somatisk risk för att utveckla syndromet, kvarstod sambandet. Detta talar för att riskökningen baseras på en sann biologisk effekt oberoende av kroppsmått från början. Vid en könsupplad analys var sambandet starkare för män än för kvinnor, vilket även kan ha berott på att antalet kvinnor i den mest stress-exponerade yrkeskategorin var litet.

**Författarna konkluderar** att det finns ett direkt dos-responssamband mellan yrkesrelaterade stressfaktorer och prospektiv risk att utveckla metabola syndromet. Detta samband är självständigt i förhållande till social stratifiering (social klass), vilket tidigare visat sig ha samband med bukfetma och metabolt syndrom. Således kan individer med både låg social klasstillhörighet och arbeten som kräver anspänning löpa ökad långtidsrisk för metabola rubbningar som inte heller kan förklaras med dålig livsstil.

Detta är en viktig vetenskaplig observation, som kan bidra till att förklara hur psykosocial stress kan predicera såväl ökad risk för hjärtinfarkt i INTERHEART-studien [Lancet. 2004;364:953-62] som kardiovaskulär morbiditet och mortalitet [Eur Heart J. 2004;25:867-73], det senare i en svensk population.

En svaghet i studien är dock att Whitehall II-studien inte är en sann populationsbaserad studie, utan innefattar en selektion av tjänstemän som alla hade ar-

bete vid studiens början. Andra studier krävs för att kunna bedöma inflytandet av psykosocial stress utanför arbetslivet. Detta har betydelse även i relation till skattning av individers kardiovaskulära risk vid konsultationen, att döma av innehållet i Läke-medelsverkets nya riktlinjer (2006) för kardiovaskulär prevention, som presenterats under våren.

**Peter M Nilsson, Bertil Öhlin**

docent; specialistläkare, doktorand, båda institutionen för kliniska vetenskaper, medicin, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Chandola T, et al. Chronic stress and the metabolic syndrome: prospective study. *BMJ*. 2006;332:521-5.

## Läkemedelsbranschen negligerar sjukdomar i u-länder

Sjuka människor i u-länder negligeras av västvärlden. Det fastslår BMJ på ledarplats. Av samtliga nya läkemedel som godkändes för försäljning perioden 1975–2004, totalt 1 556 preparat, var bara 21 riktade mot i u-länder vanligt förekommande infektionssjukdomar som leishmaniasis, schistosomiasis, Chagas' sjukdom, tuberkulos och malaria. Detta trots att nämnda sjukdomar drabbar enormt många människor. Men ansträngningar görs för att förbättra situationen, skriver BMJ och lyfter fram en ny resolution, som tagits fram efter hårt lobbyarbete från 5 000 forskare, läkare, Nobelpristagare och läkemedelsindustrirepresenter vid World Health Assembly-mötet i slutet av maj. Denna ger i korthet WHO rätt att skapa ett nytt ramverk för hur forskningsresurser ska kunna koordineras för att stimulera utveckling av medicin mot negligerade sjukdomsområden som främst drabbar fattiga länder.

Resolutionen fastslår bl a att de incitament som ska ges till forskning och utveckling av läkemedel ska vara baserade på de hälsokonsekvenser de medför och inget annat.

**Anders Hansen**

Åt-läkare, Stockholm  
anders.hansen@sciencecap.se

BMJ. 2006;332:1345-6.

## Autoantikroppstest – även intressant prognostisk markör för prostatacancer

Prostata-specifikt antigen (PSA) används i stor omfattning, men testet har begränsningar vad gäller både specificitet och prognostisk förmåga, dvs förmåga att skilja mellan dem som inte kommer att få några problem av prostatacancer och dem som kommer att dö av den.

År 2005 publicerades en uppmärksam artikel av Wang och medarbetare [N Engl J Med. 2005;353:1224-35] där man visade att autoantikroppar mot prostatacancer hade högre sensitivitet och specificitet än PSA för att påvisa prostatacancer. Artikeln har också presenterats av Anders Bjartell i Läkartidningen [2006;103:443]. Även om resultaten är intressanta är det fortfarande en bra bit kvar innan vi vet vilka autoantikroppar och antigener som ger den bästa diagnostiska informationen.

**Ett annat problem** med prostatacancerdiagnostiken är att veta vilka patienter som kommer att dö av cancer och vilkas livslängd och livskvalitet som inte kommer att påverkas. Även om prostatacancer är en vanlig dödsorsak är andelen äldre män med prostatacancer betydligt högre. Det finns studier som visar att ca 70 procent av alla 70-åriga män har cancer i prostata. Med en så hög prevalens är det viktigt att kunna identifiera de tumörer som kommer att växa till och metastasera. I dagsläget saknar vi bra sådana

verktyg. Eftersom immunsystemet hjälper till att ta hand om främmande celler inklusive tumörceller borde autoantikroppar även kunna ge information om när immunsystemet uppfattar prostatacancer cellerna som främmande. Det är frestande att utvidga tankegången till att immunsystemet har en skyddande funktion. Det pågår idag vaccinationsstudier för att inducera immunsvaret mot prostatacancer celler i syfte att behandla patienter med prostatacancer.

**Vi har nyligen** tillsammans med en forskargrupp i Münster, Tyskland, visat att autoantikroppar mot prostasomer är kopplade till metastaseringsbenägenheten hos dessa patienter. Prostasomer är organeller som är specifika för prostata och prostatacancer celler. Prostasomerna innehåller drygt 200 olika antigener, vilket gör att ett test för förekomst av antikroppar mot prostasomer screenar för en blandning av flera olika antigener. Genom att proteinerna sitter på en organel/partikel ger de lättare upphov till immunsvaret än om de är lösliga. Prostasomerna är också betydligt mindre och många fler än hela prostatacancer celler och borde därför teoretiskt kunna komma ut i cirkulationen tidigare.

Studien visade att höga nivåer av antikroppar mot prostasomer var signifikant associerat med lägre metastase-

ringsbenägenhet. Den här typen av resultat måste givetvis bekräftas i andra studier, men den visar att autoantikroppar också kan ge prognostisk information.

Vi instämmer med Bjartells tidigare sammanfattning att vi fortfarande inte har tillräckligt bra metoder för prostatacancer men att »cancer immunomics« kan öppna nya vägar.

**Anders Larsson**

professor, klinisk kemi och farmakologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Larsson A, et al. Antiprostasome antibodies: possible serum markers for prostate cancer metastasizing liability. Urol Oncol. 2006;24:195-200.

## COX-2-hämmare ökar risken för vaskulär händelse

**BMJ** Riskerna vid användning av COX-2-hämmare har hamnat i fokus efter det att det storsäljande läkemedlet

Vioxx drogs in under 2004 sedan det framkommit att preparatet ökar risken för hjärtinfarkt.

Nu presenterar forskare från Italien en metaanalys över risken att drabbas av vaskulära händelser (hjärtinfarkt eller stroke) för patienter som behandlas med COX-2-hämmare eller NSAID. Sammanlagt omfattar de 138 studier som ingått över 140 000 patienter som behandlats med nämnda preparat under minst fyra veckor. Data har inhämtats från bl a databasen Pubmed, den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA och läkemedelsbolagen Novartis, Pfizer och Merck.

Resultatet visar att behandling med selektiva COX-2-hämmare resulterar i en moderat ökad risk att drabbas av vaskulära händelser. Risken var större att drabbas av hjärtinfarkt än av stroke. Även behandling med NSAID av typen ibuprofen och diklofenak i högdos resulterade i en moderat riskökning, medan högdosbehandling med naproxen däremot inte var associerad med ökad risk.

**Anders Hansen**

AT-läkare, Stockholm  
anders.hansen@sciencecap.se

BMJ. 2006;332:1302-5.

## ACE-hämmare ska inte ges under första trimestern

Gravida kvinnor med hypertoni bör inte behandlas med ACE-hämmare under graviditetens första trimester (första tre månader). Det visar en amerikansk kohortstudie, som sammantaget omfattar 29 000 förlösta barn och som presenteras i New England Journal of Medicine.

Användning av ACE-hämmare är sedan tidigare kontraindicerad under den andra och tredje trimestern på grund av risk för bl a hämmad fostertillväxt och neonatal njursvikt. Forskarna identifierade totalt 209 barn där modern använt ACE-hämmare under den första trimestern men inte under den andra och tredje. Av dessa 209 barn hade 18 (vilket motsvarar 8,6 procent) drabbats av någon medfödd missbildning. Efter justering för andra riskfaktorer visade det sig att risken att drabbas av en medfödd miss-

bildning var 2,7 gånger högre hos de barn vars mödrar använt ACE-hämmare under den första trimestern än hos de barn vars mödrar inte behandlats med ACE-hämmare.

De vanligast förekommande missbildningarna var kardiovaskulära och inom CNS. Det är sedan tidigare känt att angiotensin II har en funktion vid den embryonala utvecklingen av hjärta, njurar och hjärna. Forskarna konstaterar att ACE-hämmare inte kan betraktas som säkra under den första trimestern varför de därför bör undvikas.

**Anders Hansen**

AT-läkare, Stockholm  
anders.hansen@sciencecap.se

N Engl J Med. 2006;354:2443-51.