

KLINIK OCH VETENSKAP

KLINISK ÖVERSIKT

LÄS MER Fullständig referenslista
<http://ltarkiv.lakartidningen.se>
 Se också sidorna 3850, 3852-4, 3857,
 3862, 3873, 3879 i detta nummer.

Hälsosam livsstil tycks minska risken för cancer

Nytt stöd för hypotesen att övervikt och högt blodsocker ökar cancerrisken



TANJA STOCKS, dietist, dokto-
 rand, Urologi och andrologi
 tanja.stocks@urologi.umu.se
BERNT LINDAHL, docent, överläka-
 re, Folkhälsa och klinisk medicin

PÅR STATTIN, lektor,
 överläkare, Urologi och androlo-
 gi; samtliga Umeå universitet

Varför varierar förekomsten av vissa cancerformer kraftigt mellan olika världsdelar, och varför ökar incidensen av vissa cancer typer när människor flyttar från låg- till högincidensområden?

Svaret på frågan verkar vara positiv energibalans, dvs ett högt energiintag kombinerat med låg fysisk aktivitet. Nya studier stödjer hypotesen att övervikt och högt blodsocker ökar risken för cancer och att prognosen vid prostata- och bröstcancer är sämre bland överviktiga.

Livsstil och hjärt-kärlsjukdom – ett redan känt samband

En västerländsk livsstil karakteriseras av en låg grad av fysisk aktivitet och en energität kost som är rik på socker, animaliska produkter och fett – framför allt mättat fett – och med ett lågt intag av grönsaker, frukt och fullkornsprodukter.

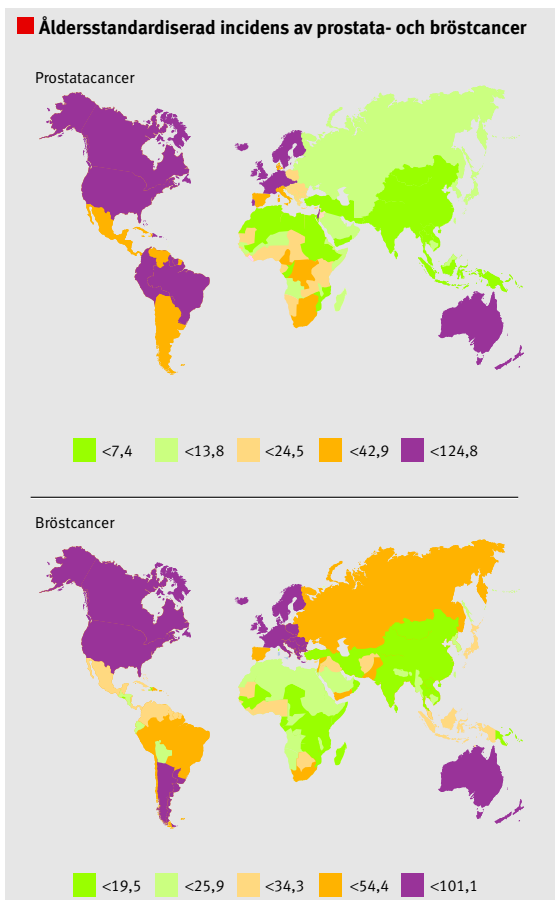
Denna livsstil innebär ofta en positiv energibalans, följt av övervikt och/eller insulinresistens (störd glukos-insulinbalans).

Övervikt och insulinresistens är kända riskfaktorer för typ 2-diabetes och hjärt-kärlsjukdomar. För varje enhetsökning av BMI (vikt i kg/längd i m²) ökar risken för typ 2-diabetes med cirka 20 procent [1], motsvarande cirka 3 kg viktökning för en person som är 1,70 m lång. Typ 2-diabetes är en stark riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom, en risk som i svenska studier har uppmätts till 2-6 gånger den risk som icke-diabetiker löper [2-4].

Globala skillnader visar på livsstilens betydelse

Hjärt-kärlsjukdom är den vanligaste dödsorsaken i Sverige, men cancer är en vanligare dödsorsak upp till 75 års ålder. Incidensen av många cancerformer, bl a de vanligaste cancerformerna i Sverige – prostata-, bröst- och tjock-/ändtarmscancer – är upp till 10 gånger högre i många västländer än i stora delar av Afrika och Asien (den globala fördelningen av prostata- och bröstcancer framgår av Figur 1) [6].

För många cancerformer gäller att människor som flyttar från länder med låg incidens till länder med hög incidens oftare utvecklar cancer i det nya landet än vad människor i ur-



Figur 1. Åldersstandardiserad incidens per 100 000 invånare av prostatacancer och bröstcancer världen över. Källa: GLOBOCAN 2002; IARC (International Agency for Research on Cancer) [5].

sprunglandet gör. Detta pekar på att livsstil påverkar utvecklingen av flertalet cancerformer. Etiologin bakom olika cancer-

■ SAMMANFATTAT

Många cancerformer, bl a de vanligaste cancerformerna i Sverige – dvs cancer i prostata, bröst och tjock-/ändtarm – har högre incidens i västländer än i andra länder.

Migrationsstudier visar att risken för dessa cancerformer ökar vid flytt från ett land med låg incidens till ett högincidensland, vilket pekar på betydelsen av livsstil.

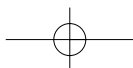
I studier på individnivå har övervikt relaterats till ökad risk för flertalet cancerformer och för att dö av prostata- respektive bröstcancer.

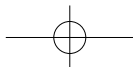
Högt blodsocker ökar risken för många cancerformer.

Höga glukosnivåer och insulinresistens kan minska risken för initiering av prostatacancer, vilket skulle kunna förklaras av samtidigt låga testosteronnivåer.

Övervikt/insulinresistens är relaterad till sämre prognos vid prostatacancer.

Motion och hälsosam kost förebygger hjärt-kärlsjukdom och är sannolikt också skyddande för cancer, särskilt för att dö av cancer.





KLINIK OCH VETENSKAP

typer är dock mindre kända än etiologin bakom hjärt-kärlsjukdom.

Övervikt och cancer

Ett stort antal analytiska studier på individnivå har visat att övervikt ökar cancerrisken, och de tydligaste sambanden har setts för cancer i matstrupe, tjocktarm, livmoder och njure [7, 8]. För prostatacancer, som utgör en tredjedel av alla cancerfall bland män i Sverige, har studier inte visat något klart samband mellan övervikt och incidens, men ett högt BMI har relaterats till en ökad risk att dö av sjukdomen. Hos kvinnor är övervikt efter menopaus förenad med ökad risk för bröstcancer, den i särklass vanligaste canceren bland kvinnor i Sverige.

I likhet med förhållandet vid prostatacancer är sambandet mellan övervikt och ökad risk att dö i bröstcancer mycket tydligare än sambandet mellan övervikt och risken att insjukna i cancer [9].

Diabetes, högt blodsocker och cancer

Typ 2-diabetes innebär en relativ insulinbrist, ofta på basis av en betydande insulinresistens, och utvecklas vanligen under många år med stigande nivåer av insulin och glukos. Typ 2-diabetes ökar risken för cancer i lever, bukspottkörtel, tjock-/ändtarm, livmoder, njure och bröst [10-12]. Mindre är känt om också måttligt förhöjda nivåer av blodsocker ökar risken för cancer. I tre nyligen publicerade prospektiva kohortstudier påvisades ett samband mellan högt blodsocker och ökad risk för cancer [13-15]; en koreansk studie med över 50 000 cancerfall visade en måttlig, men tydligt ökad risk för all cancer sammantagen [13], och liknande samband observerades i en österrikisk studie [15].

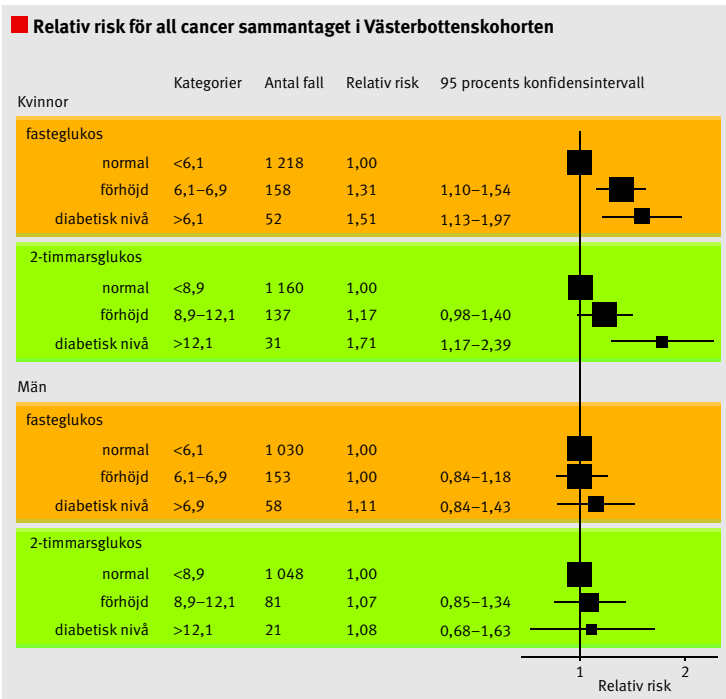
I Västerbotten inbjuds invånarna sedan 1985 till en hälsokontroll vid 40, 50 och 60 års ålder. Idag har data på längd, vikt, blodtryck och blodsocker samt ett blodprov till biobanken i Umeå samlats in från mer än 100 000 personer som gett sitt samtycke till användning av uppgifterna i forskning. Alla våra studier av Västerbottenskohorten har godkänts av forsknings-etiska kommittén vid Norrlands universitetssjukhus.

Vid matchning av Västerbottenskohorten mot cancerregistret år 2003 identifierades 2 478 cancerfall som diagnostiserats i medeltal åtta år efter provtagningen. Vi fann att den totala cancerrisken ökade för kvinnor med höga sockervärden (Figur 2) [14]. Bland män sågs ingen motsvarande generell riskökning, vilket kan bero på att höga glukoshalter var förenade med lägre risk för prostatacancer. När prostatacancerfall uteslöts från analysen var cancerrisken ökad med 17 procent för all typ av annan cancer bland män med de högsta fasteglukosnivåerna.

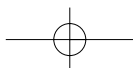
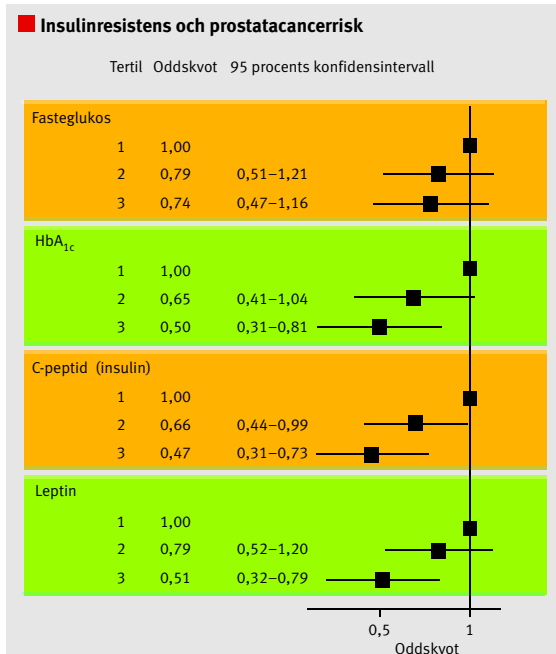
De enskilda tumörformer där vi såg en signifikant ökad cancerrisk med högt blodsocker var cancer i bukspottkörtel, urinvägar och livmoder samt malignt melanom.

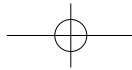
På motsvarande sätt fann vi i en tidigare studie i Västerbot-

Figur 3. Oddskvoter för prostatacancer i tertiler bland 278 män diagnostiserade med en icke-aggressiv tumör, definierad som en högt differentierad, lokaliserad tumör utan lymfkörtel- eller skelettmastaser och med PSA-värde (prostata-specifikt antigen) ≤ 50 ng/ml. Källa: Diabetologia. 2004;47(6):1071-8 [17].

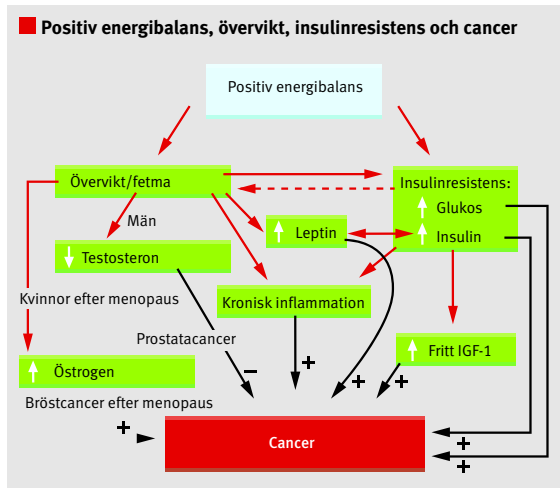


Figur 2. Relativ risk för all cancer sammantagen, enligt WHO:s kategorier av fasteglukos och 2-timmarsglukos (mmol/l) bland kvinnor och män i Västerbottenskohorten. 2-timmarsglukos är uppmätt i kapillär plasma, och förhöjda nivåer avser glukosintolerans. Källa: Diabetes Care. 2007;30:561-7 [14].





KLINIK OCH VETENSKAP

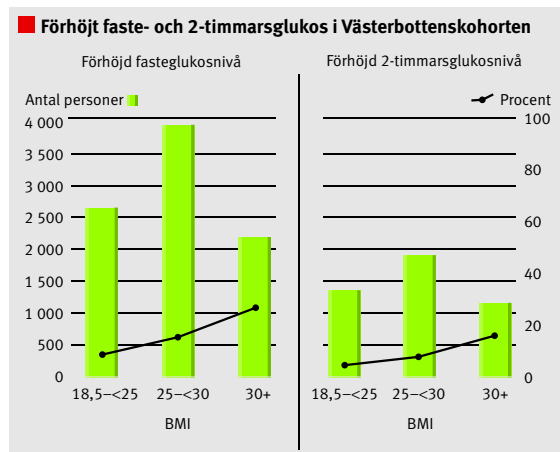


Figur 4. Förenklad schematisk bild av möjliga mekanismer i sambandet mellan positiv energibalans, övervikt, insulinresistens och cancer. Observera att figuren endast inkluderar en del av interagerande faktorer i metabola syndromet och en liten del av tänkbara mediators. (IGF-1 = insulin-like growth factor 1.)

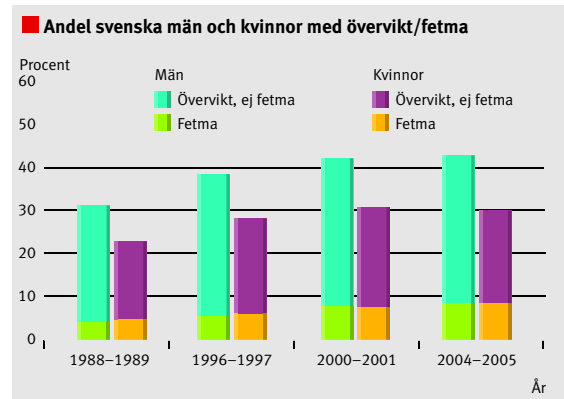
tenskohorten en 29-procentig riskökning för all cancer bland kvinnor med högsta kvartilen av BMI, men ingen riskökning bland män, återigen beroende på en lägre risk för prostatacancer [16].

Prostatacancer avviker

Vår observation att höga sockerhalter var förenade med lägre risk för prostatacancer överensstämmer med studier som visat att män med typ 2-diabetes löper mindre risk för prostatacancer [17]. Vi studerade sambandet vidare i en inbyggd fall-kontrollstudie, dvs där de studerade faktorerna hade uppmätts



Figur 6. Västerbottenskohorten 1985–2003: absolut antal och proportion av studiedeltagare med förhöjd fasteglukosnivå ($\geq 6,1$ mmol/l) och förhöjd 2-timmarsglukosnivå (nedsatt glukostolerans, $\geq 8,9$ mmol/l uppmätt i kapillär plasma), indelat efter BMI. Källa: Diabetes Care. 2007;30:561-7 [14].



Figur 5. Andelen män och kvinnor i åldern 16–84 år med övervikt respektive fetma, åldersstandardiserat. Källa: Socialstyrelsen: »Folkhälsa – lägesrapporter 2006«.

före cancerdiagnos och där data återigen var baserat på Västerbottenskohorten. Vi fann att flera faktorer relaterade till insulinresistens – höga blodhalter av fasteglukos, HbA_{1c} (avspeglar långtidsblodssocker), C-peptid (insulinmarkör) och leptin – var relaterade till en minskad risk för prostatacancer [18]. Tydligast var sambandet för lokaliserad cancer (Figur 3) och bland yngre män, men för avancerad cancer och bland äldre män sågs inget sådant samband.

Vi spekulerar i att testosteron, som är högre hos normalviktiga män utan insulinresistens än hos överviktiga män, stimulerar initiering och tidig tillväxt av prostatacancer. I ett senare skede av sjukdomen kan däremot övervikt och höga nivåer av glukos, insulin och/eller leptin stimulera progress av cancer. Data från flera studier av lokaliserad, avancerad och dödlig prostatacancer stödjer denna hypotes [8, 19, 20].

En hälsosam livsstil som medför normalvikt och god insulin-känslighet förefaller därför minska risken för cancer hos såväl män som kvinnor, och bland män minska risken för progress av prostatacancer.

Metabola syndromet och cancer

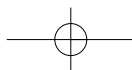
Metabola syndromet innefattar övervikt, insulinresistens, högt blodtryck och/eller blodfetterrubbingar. Inom kardiovaskulär forskning pågår en debatt om vilka faktorer och nivåer som bör ingå i definitionen [21]. På senare tid har man även ifrågasatt metabola syndromets värde för att predicera sjukdom utöver vad man redan vet om risker med de enskilda faktorerna.

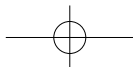
Inom cancerforskningen finns ännu endast några få prospektiva studier av metabola syndromet och risk. Några studier på tjock-/ändtarmscancer har visat en ökad risk vid samtidig förekomst av flera faktorer i metabola syndromet, men några studier fann också att övervikt/fetma eller högt blodssocker var för sig utgjorde en lika stor risk [22-25].

I en inbyggd fall-kontrollstudie i Västerbottenskohorten fann vi en klar riskökning hos personer med samtidig fetma, högt blodtryck och förhöjt blodssocker, men en lägre risk för faktorerna var för sig [26].

Mekanismer bakom övervikt, insulinresistens och cancer

Flera tänkbara mekanismer kan ligga bakom sambandet mellan övervikt, insulinresistens och cancerrisk (Figur 4) [7]. Studier på cell- och vävnadsnivå visar att könshormoner är en vik-





KLINIK OCH VETENSKAP

»En hälsosam livsstil som medför normalvikt och god insulinkänslighet förefaller därför minska risken för cancer hos såväl män som kvinnor, och bland män minska risken för progress av prostatacancer.«

tig faktor vid initiering av prostata- och bröstcancer. Hos män är testosteron det viktigaste köns hormonet, och hos kvinnor är östrogen viktigast. Vid övervikt minskar testosteronnivåer hos män, medan överviktiga postmenopausala kvinnor generellt har högre östrogennivåer än normalviktiga postmenopausala kvinnor. Dessa förhållanden skulle delvis kunna förklara de observationer som gjorts avseende sambandet mellan BMI, diabetes, insulinresistens och risk för prostata- respektive bröstcancer.

Den generellt ökade cancer risken vid övervikt och överviktsrelaterade tillstånd kan medieras av många faktorer. Insulin stimulerar celledelning och tillväxt i tumörer och hämmar apoptos, samtidigt som höga insulinnivåer också inducerar en ökning av biologiskt aktiv insulin-like growth factor 1 (IGF-1), ett annat hormon som ökar proliferation men minskar apoptos i tumörer. Höga glukosnivåer medför hyperinsulinemi, men höga glukosnivåer kan också i sig vara en mediator, exempelvis genom att inducera oxidativ stress [27].

Vidare har studier av olika cancer typer visat att ett ökat upptag av tumörens energisubstrat, glukos, ökar tumörens tillväxt och progress. Leptin är starkt relaterat till övervikt och insulinresistens och kan stimulera tillväxt och angiogenes i tumörer [28].

Vidare medför övervikt en låggradig kronisk inflammation, som har kopplats till flera cancerformer, t ex cancer i tjocktarm och bukspottkörteln [29].

Ökning av fetma och högt blodsocker kan hejdas

Andelen personer med fetma (BMI ≥ 30 kg/m²) i Sverige för-

dubblades mellan 1988 och 2005 (Figur 5) (<http://www.socialstyrelsen.se>), och en liknande ökande trend har observerats i såväl industrialiserade länder som utvecklingsländer [30].

Under perioden 1990–2003 ökade medelvärdet för fasteblodsocker med 17 procent i Västerbottens hälsoundersökningar. Denna utveckling innebär att vi kan förvänta oss att antalet cancerfall orsakade av positiv energibalans kan komma att öka i framtiden. I vår glukosstudie fann vi att förhöjda glukosnivåer var vanligast bland personer med fetma, men i absoluta tal var antalet personer med förhöjda nivåer högst bland måttligt överviktiga (BMI 25–29,9 kg/m²) (Figur 6) [14].

Eftersom orsakerna till övervikt och störd glukosmetabolism är kända, kan man påverka risken för många cancerformer genom att tillämpa de livsstilsråd vi redan idag vet minskar risken för typ 2-diabetes och hjärt-kärlsjukdom, dvs minska energiintaget, konsumera mindre mängd raffinerade kolhydrater och mättat fett, öka intaget av grönsaker och fibrer och ägna mer tid åt fysisk aktivitet.

En viktig kvarstående fråga är hur man bäst implementerar bestående livsstilsförändringar på individ- och befolkningsnivå. Ny kunskap behövs, varför forskning kring långsiktig beteendeförändring bör prioriteras tillsammans med forskning om translationsprocessen, dvs hur kunskaper från välgjorda randomiserade studier kan tillämpas i den praktiska verkligheten [31].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

- Hartemink N, Boshuizen HC, Nagelkerke NJ, Jacobs MA, van Houwelingen HC. Combining risk estimates from observational studies with different exposure cutpoints: a meta-analysis on body mass index and diabetes type 2. *Am J Epidemiol*. 2006;163(11):1042-52.
- Nilsson PM, Nilsson JA, Berglund G. Population-attributable risk of coronary heart disease risk factors during long-term follow-up: the Malmö Preventive Project. *J Intern Med*. 2006;260(2):134-41.
- Eliasson M, Lindahl B, Lundberg V, Stegmayr B. Diabetes and obesity in Northern Sweden: occurrence and risk factors for stroke and myocardial infarction. *Scand J Public Health Suppl*. 2003;61:70-7.
- Ferlay J, Bray P, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC cancer base no. 5, version 2.0. Lyon (France): IARC Press; 2004.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74-108.
- Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(8):579-91.
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1625-38.
- Strickler HD, Wylie-Rosett J, Rohan T, Hoover DR, Smoller S, Burk RD, et al. The relation of type 2 diabetes and cancer. *Diabetes Technol Ther*. 2001;3(2):263-74.
- Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA*. 2005;293(2):194-202.
- Stattin P, Bjor O, Ferrari P, Lukanova A, Lenner P, Lindahl B, et al. Prospective study of hyperglycemia and cancer risk. *Diabetes Care*. 2007;30(3):561-7.
- Rapp K, Schroeder J, Klenk J, Ulmer H, Concin H, Diem G, et al. Fasting blood glucose and cancer risk in a cohort of more than 140,000 adults in Austria. *Diabetologia*. 2006;49(5):945-52.
- Lukanova A, Bjor O, Kaaks R, Lenner P, Lindahl B, Hallmans G, et al. Body mass index and cancer: results from the Northern Sweden Health and Disease Cohort. *Int J Cancer*. 2006;118(2):458-66.
- Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2004;47(6):1071-8.
- Stocks T, Lukanova A, Rinaldi S, Binessy C, Dossus L, Lindahl B, et al. Insulin resistance is inversely related to prostate cancer: A prospective study in Northern Sweden. *Int J Cancer*. 2007;120(12):2678-86.
- MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Cancer Causes Control*. 2006;17(8):989-1003.
- Amling CL, Riffenburgh RH, Sun L, Moul JW, Lance RS, Kusuda L, et al. Pathologic variables and recurrence rates as related to obesity and race in men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2004;22(3):439-45.
- Stocks T, Lukanova A, Johansson M, Rinaldi S, Palmqvist R, Hallmans G, et al. Components of the metabolic syndrome and colorectal cancer risk: a prospective study. *Int J Obes (Lond)*. Epub 2007 Sep 18.
- Cowey S, Hardy RW. The metabolic syndrome: A high-risk state for cancer? *Am J Pathol*. 2006;169(5):1505-22.
- Somasundar P, McFadden DW, Hileman SM, Vona-Davis L. Leptin is a growth factor in cancer. *J Surg Res*. 2004;116(2):337-49.
- Glasgow RE, Lichtenstein E, Marcus AC. Why don't we see more translation of health promotion research to practice? Rethinking the efficacy-to-effectiveness transition. *Am J Public Health*. 2003;93(8):1261-7.

