

# Mycket kroppsfett

## *ökar risk för cancer i matsmältningsorganen*

Fetma ökar risken för cancer i matsmältningsorganen och det är mängden kroppsfett snarare än personens storlek som är den främsta fetmarelaterade riskfaktorn för dessa cancertyper. Det visar en ny studie som publiceras i tidskriften PLOS Medicine av forskare vid universitetet i Cambridge och Karolinska Institutet. Här beskriver docent **Susanna C. Larsson** kunskapsläget på det högintressanta området.



**F**etma är en global epidemi.<sup>1</sup> År 2020 uppgav 52 procent av Sveriges befolkning över 15 år övervikt (BMI 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>) eller fetma (BMI  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>).<sup>2</sup> Observationsstudier har visat att övervikt och fetma är förenat med ökad risk för många sjukdomar, bland annat typ 2-diabetes, hjärt-kärlsjukdomar och cancer, med tydligast samband för cancer i matsmältningsorganen, livmoder, äggstockar och njurar.<sup>1,3,4</sup> En begränsning med observationsstudier på kopplingen mellan BMI och sjukdomar är att dessa studier inte kan fastställa orsakssamband (kausalitet) på grund av att det inte går att utesluta att sambanden drivs av förväxlingsfaktorer. BMI är till exempel kopplat till utbildningsnivå<sup>2</sup> samt sämre kostvanor och fysisk inaktivitet som påverkar risken att drabbas av sjukdomar, inklusive cancer.<sup>3</sup>

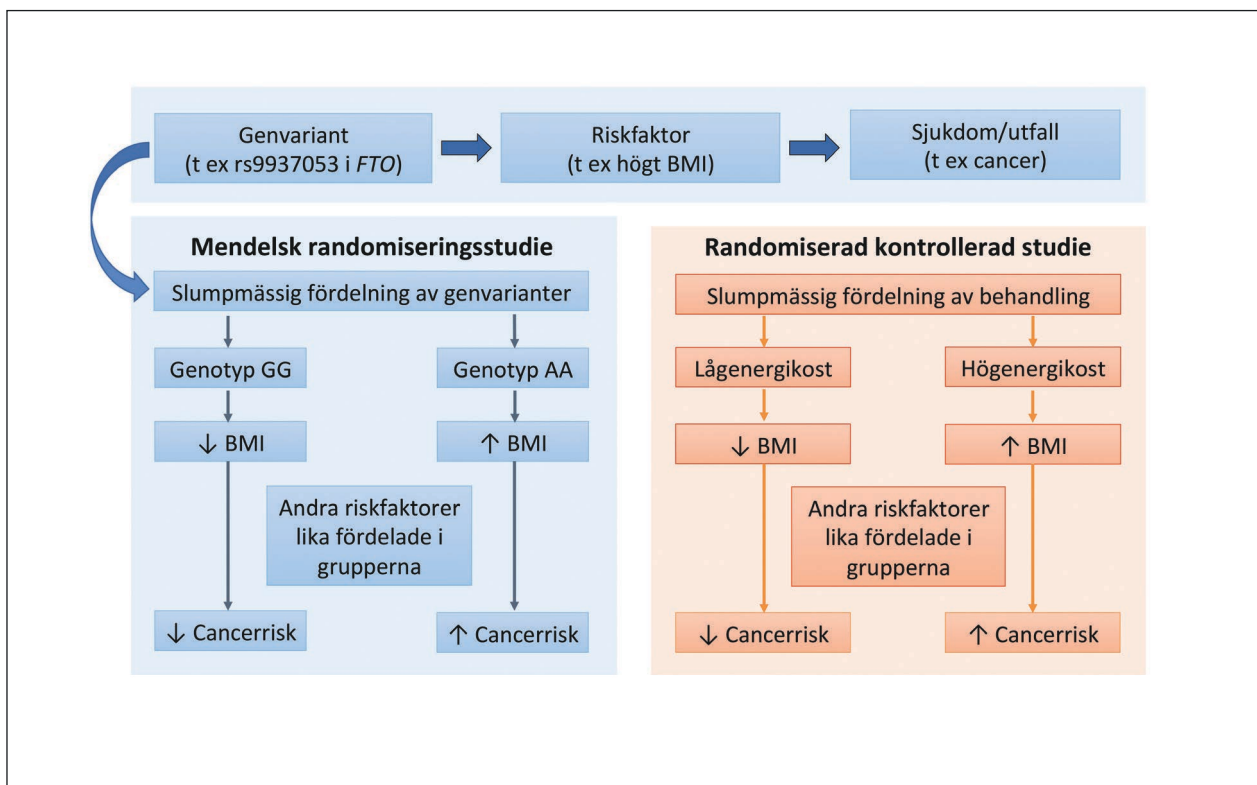
Huvudsyftet med denna studie var att använda den epidemiologiska analysmetoden mendelsk randomisering för att undersöka för vilka cancerformer det finns ett orsakssamband mellan BMI och cancerrisk.<sup>5</sup> Eftersom BMI inte tar hänsyn till hur stor andel av kroppsmassan som består av fett respektive fettfri kroppsmassa (kroppsvatten, ben, muskler och organ) undersöktes även orsakssamband mellan fettmassa och fettfri kroppsmassa och cancerrisk. Slutligen studerades orsakssamband mellan kroppslängd och cancerrisk då tidigare observationsstudier har visat att långa individer har ökad risk för cancer.<sup>3</sup>

**” I en mendelsk randomiseringsanalys används genvarianter som påverkar nivåerna av en eventuell riskfaktor eller benägenheten att vara exponerad för riskfaktorn (till exempel benägenhet att ha högt BMI) som objektiva markörer för riskfaktorn.**

#### **METOD - STUDIEDESIGN**

Denna studie använde den epidemiologiska analysmetoden mendelsk randomisering för att undersöka orsakssamband mellan kroppsstorlek och kroppsfett och cancerrisk. I en mendelsk randomiseringsanalys används genvarianter som påverkar nivåerna av en eventuell riskfaktor eller benägenheten att vara exponerad för riskfaktorn (till exempel benägenhet att ha högt BMI) som objektiva markörer för riskfaktorn.<sup>6,7</sup> Personer med många genvariationer som leder till högre BMI väger i snitt mer än personer med få sådana genvariationer. Eftersom genvarianter fördelas slumpmässigt när de förs vidare från föräldrar till barn finns det oftast ingen koppling mellan genetisk benägenhet att ha ett högt BMI och att ha dåliga kostvanor eller att vara fysiskt inaktiv.

## ••• fetma och cancer



Figur 1. Likheten mellan mendelsk randomiseringsstudie och randomiserad kontrollerad studie. Figuren är omgjord från Larsson 2021.<sup>7</sup>

En mendelsk randomiseringsstudie liknar således en randomiserad kontrollerad studie där andra riskfaktorer fördelas lika mellan grupperna när deltagarna slumpmässigt tilldelas olika behandlingsmetoder (figur 1). Därmed minimeras effekten av förväxlingsfaktorer. Mendelsk randomisering undviker även omvänd kausalitet som kan vara ett problem i studier på kroppsvikt och cancerrisk då kroppsvikten vanligtvis påverkas av förekomsten av cancer eller av cancerbehandlingen.

### GENETISKA INSTRUMENT

Som genetiska instrument för BMI användes 312 icke-korrelerade genvarianter som tidigare visats vara starkt kopplade till BMI i en genetisk studie med 806,834 individer. För kroppsfett och fettfri kroppsmassa användes 577 genvarianter med stark koppling till kroppsfett eller fettfri kroppsmassa. Kroppssammansättning mättes med bioelektrisk impedans hos 331,291 kvinnor och män i UK Biobank och mätten beräknades genom att dela kroppsfett eller fettfri massa med längden i kvadrat, på liknande sätt som vid beräkning av BMI. Analyserna för kroppslängd inkluderade 293 genvarianter med tydlig koppling till längd i en genetisk studie på 253,288 individer.

### STUDIEPOPULATION

Vi använde data från UK Biobank för samtliga 22 studerade cancerformer samt data från fem stora internationella genetiska konsortier för cancer i livmoder, äggstockar, bröst, prostata och lunga (figur 2). I våra analyser baserade

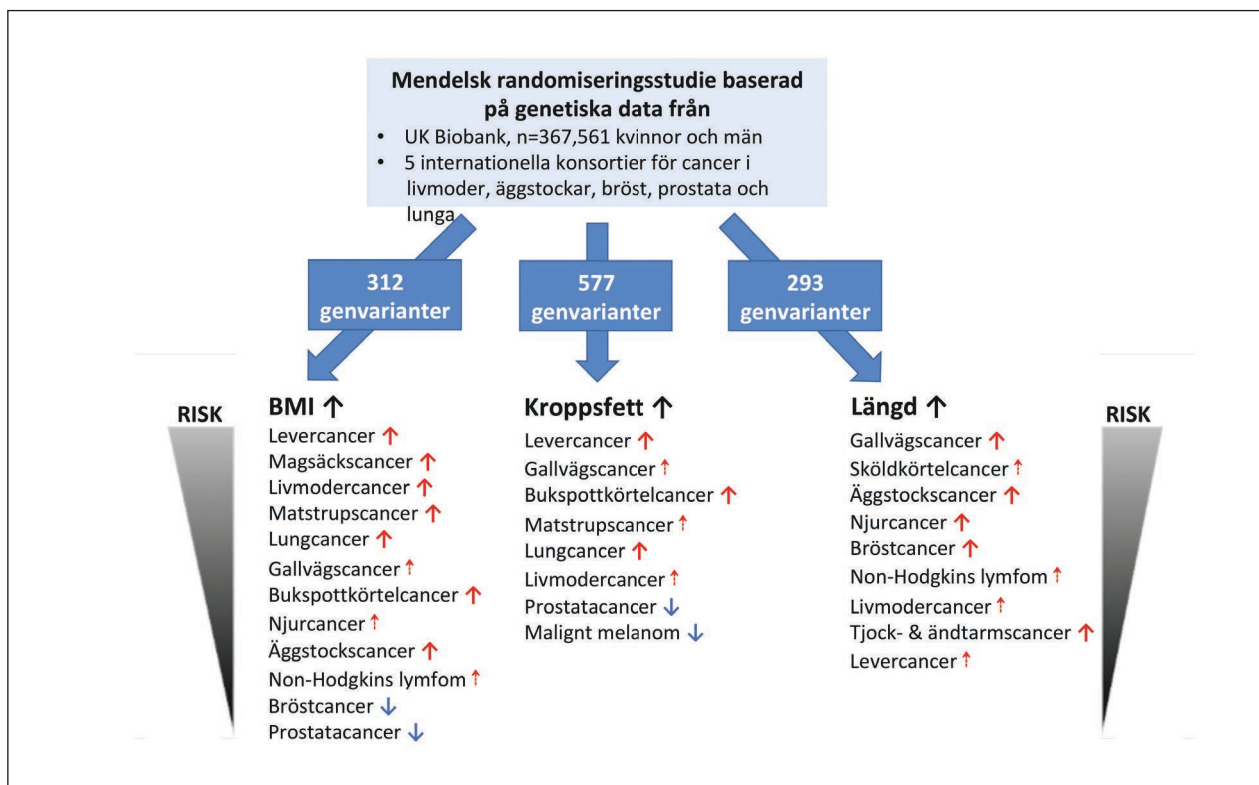
på data från UK Biobank följdes deltagarna upp för cancerdiagnos eller död fram till och med 30 juni 2020. Cancerutfallen klassificerades utifrån diagnoskoder.

### STATISTISKA ANALYSMETODER

Konventionella statistiska analysmetoder för mendelsk randomisering användes. Oddsquoten för varje cancerutfall beräknades genom att dividera den genetiska effekten av varje genvariant på cancerutfallet med motsvarande effekt av samma genvariant på exponeringen (BMI, kroppsfett, fettfri kroppsmassa, längd). Estimatet summerades därefter till ett sammanvägt estimat. Nivån för statistisk signifikans sattes vid P-värde under 0.05.

### RESULTAT

Huvudresultaten visas i figur 2 och samtliga resultat för BMI och längd visas i tabell 1. Genetisk benägenhet för högt BMI var förenat med ökad risk för cancer i matsmältningsorganen, framför allt cancer i lever, magsäck, matstrupe, gallvägar (ej signifikant,  $P=0.11$ ) och bukspottkörtel. Genetisk benägenhet för högt BMI var även förenat med en förhöjd risk för cancer i livmoder, äggstockar (signifikant samband med subtyperna endometrioid och mucinös) och lunga, men med minskad risk för bröst- och prostatacancer. Icke-signifikanta samband mellan högre BMI och ökad cancerrisk observerades för njurcancer ( $P=0.054$ ) och non-Hodgkins lymfom ( $P=0.066$ ). Den ökade risken för cancer i matsmältningsorganen, livmoder och lunga kunde främst förklaras av genvarianter som ökar benägenheten till mycket



Figur 2. Studiedesign och huvudresultat för samband mellan genetiskt förutsagt BMI, kroppsfett och längd och cancerrisk. Streckad pil (?) betyder att sambandet inte var statistiskt signifikant.

Ingår i läkemedelsförmånen

**IF SHE RESPONDS TO CHEMOTHERAPY\***

**YOU CAN RESPOND WITH ZEJULA<sup>1</sup>**



"Bilderna visar en fiktiv patient"



**ZEJULA IS NOW APPROVED IN FIRST-LINE MAINTENANCE<sup>1</sup>**

\*Introducing the only once-daily oral PARP inhibitor monotherapy approved for first-line platinum responders with advanced ovarian cancer, regardless of biomarker status.<sup>1</sup>

ZeJula är indicerat som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad, höggradig (FIGO stadium III och IV) epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika. ZeJula är indicerat som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig, recidiverande höggradig serös epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatika.

**Overall population:** median PFS of 13.8 months for ZEJULA vs 8.2 months for placebo (HR: 0.62 [95% CI: 0.50-0.76], P<0.0001).  
**HRD population:** median PFS of 21.9 months for ZEJULA vs 10.4 months for placebo (HR: 0.43 [95% CI: 0.31-0.59], P<0.0001).  
**PRIMA** was a randomised, double-blind, placebo-controlled Phase III trial examining the efficacy and safety of ZEJULA in patients who responded to first-line platinum-based chemotherapy.<sup>1</sup>

**Abbreviations**  
 CI, confidence interval; **FIGO**, International Federation of Gynecology and Obstetrics; **HR**, hazard ratio; **HRD**, homologous recombination deficient; **PARP**, poly(ADP-ribose) polymerase; **PFS**, progression-free survival.

**References**  
 1. ZEJULA (niraparib). Produktresumé juli 2021, fass.se.

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies. ©2021 GSK group of companies or its licensors. PM-SE-NRP-JRNA-210002, 20210914

**▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.**

ZeJula (niraparib), 100 mg hårda kapslar, Rx, F (enbart enligt godkänd indikation). ATC-kod: L01XK02 Övriga antineoplastiska medel

**Indikationer:** Monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad, höggradig (FIGO stadium III och IV) epitelial ovarial-, tubar eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika. Monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig, recidiverande höggradig serös epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatika.

**Dosering:** Första linjens underhållsbehandling av ovarialcancer: Rekommenderad startdos av ZeJula är 200 mg (två 100 mg kapslar), en gång dagligen. För patienter som väger ≥ 77 kg och har ett trombocytantal vid baseline på ≥ 150 000/µl är dock rekommenderad startdos av ZeJula 300 mg (tre 100 mg kapslar), en gång dagligen. Underhållsbehandling av recidiverad ovarialcancer: Dosen är tre 100 mg hårda kapslar en gång dagligen, vilket motsvarar en total daglig dos på 300 mg. För patienter som väger under 58 kg kan man överväga en startdos på 200 mg.

**Varningar och försiktighet:** Behandling med ZeJula ska sättas in och övervakas av en läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel. Hematologiska biverkningar (trombocytopeni, anemi, neutropeni). Analys av fullständigt blodstatus varje vecka under den första månaden, följt av månatliga kontroller under de

nästa följande månaderna av behandlingen och regelbundet därefter rekommenderas. ZeJula ska sättas ut permanent om patienten utvecklar allvarlig ihållande hematologisk toxicitet inklusive pancytopeni, som inte upphör under 28 dagars behandlingssuppehåll. Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloidisk leukemi, inklusive fall med dödlig utgång, posteriot, reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) samt hypertoni inklusive hypertensiv kris har rapporterats. Blodtrycket ska kontrolleras minst en gång i veckan under två månader, sedan en gång i månaden under det första året och därefter regelbundet under behandlingen. ZeJula ska inte användas under graviditet och fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen och under 1 månad efter den sista dosen. Amning är kontraindicerat under behandling och under 1 månad efter den sista dosen. Patienter som tar ZeJula kan uppleva asteni, fatigue och yrsel eller koncentrationssvårigheter. Patienter som får sådana symtom ska iaktta försiktighet när de framför fordon eller använder maskiner.

För fullständig förskrivarinformation och pris, se [www.fass.se](http://www.fass.se). Datum för översyn av produktresumén 2021-07-23. GSK AB, Box 516, 169 29 Solna, telefon: 08-638 93 00.

Om du vill rapportera en biverkning på något av våra läkemedel eller vacciner så kan du kontakta oss på följande sätt: Webbförmäl: [se.gsk.com/biverkning](http://se.gsk.com/biverkning). Telefon: 08-638 93 00 (be om att bli kopplad till Biverkningsenheten).

GSK, Box 516, 169 29 Solna. 08-638 93 00, [se.gsk.com](http://se.gsk.com)



## ••• fetma och cancer

				<b>BMI</b>	<b>Längd</b>
	<b>Studie</b>	<b>Fall</b>	<b>Kontroller</b>	<b>OR (95% CI)*</b>	<b>OR (95% CI)*</b>
<b>Cancer i matsmältningsorgan</b>					
Matstrupscancer	UK Biobank	1228	366,333	1.10 (1.03-1.17)	1.02 (0.86-1.22)
Magsäckscancer	UK Biobank	994	366,567	1.13 (1.06-1.21)	0.96 (0.80-1.16)
Tjock- och ändtarmscancer	UK Biobank	6995	360,566	1.01 (0.98-1.04)	1.09 (1.01-1.19)
Levercancer	UK Biobank	463	367,098	1.13 (1.03-1.25)	1.09 (0.82-1.44)
Gallvägscancer	UK Biobank	604	366,957	1.07 (0.98-1.17)	1.45 (1.14-1.84)
Bukspottkörtelcancer	UK Biobank	1747	365,814	1.06 (1.01-1.12)	1.07 (0.92-1.24)
<b>Bröst- och gynekologisk cancer</b>					
Bröstcancer	UK Biobank	15,695	183,130	0.99 (0.98-1.01)	1.12 (1.06-1.19)
Bröstcancer	BCAC	122,977	105,974	0.96 (0.95-0.98)	1.10 (1.05-1.15)
Livmodercancer	UK Biobank	2281	196,544	1.10 (1.05-1.15)	1.09 (0.95-1.26)
Livmodercancer	ECAC	12,906	108,979	1.13 (1.10-1.16)	1.05 (0.97-1.13)
Livmoderhalscancer	UK Biobank	1973	196,852	1.04 (0.99-1.09)	0.97 (0.84-1.13)
Äggstockscancer	UK Biobank	1839	196,968	1.04 (0.99-1.10)	1.21 (1.05-1.40)
Äggstockscancer	OCAC	25,509	40,941	1.01 (0.99-1.04)†	1.06 (0.99-1.12)
<b>Urologisk cancer</b>					
Prostatacancer	UK Biobank	10,506	158,230	0.97 (0.94-0.99)	1.00 (0.94-1.06)
Prostatacancer	PRACTICAL	79,148	61,106	0.98 (0.96-1.00)	1.01 (0.93-1.09)
Testikelcancer	UK Biobank	747	167,989	0.98 (0.91-1.06)	1.00 (0.93-1.15)
Urinblåsecancer	UK Biobank	3326	364,235	1.03 (0.99-1.07)	1.03 (0.77-1.29)
Njurcancer	UK Biobank	1741	365,820	1.05 (1.00-1.11)	1.19 (1.02-1.38)
<b>Blodcancer</b>					
Non-Hodgkins lymfom	UK Biobank	2878	364,683	1.04 (1.00-1.08)	1.10 (0.99-1.23)
Leukemi	UK Biobank	1825	365,736	1.03 (0.98-1.08)	1.06 (0.92-1.22)
Myelom	UK Biobank	930	366,631	1.00 (0.93-1.07)	1.08 (0.87-1.33)
<b>Övriga cancerformer</b>					
Hjärntumör	UK Biobank	1057	366,504	1.02 (0.95-1.09)	1.08 (0.89-1.31)
Huvud-halscancer	UK Biobank	1983	365,578	0.98 (0.93-1.02)	1.08 (0.94-1.23)
Sköldkörtelcancer	UK Biobank	384	367,177	1.03 (0.93-1.15)	1.26 (0.93-1.70)
Malignt melanom	UK Biobank	5691	361,870	0.98 (0.96-1.01)	1.03 (0.94-1.12)
Lungcancer	ILCCO	11,348	15,861	1.04 (1.01-1.07)	1.09 (0.98-1.20)
Lungcancer	UK Biobank	4231	363,330	1.08 (1.04-1.12)	1.01 (0.93-1.09)

Tabell 1. Genetisk förutsagt BMI (1 kg/m<sup>2</sup> ökning) och längd (1 standardavvikelse ökning [6.5 cm]) och cancerrisk i mendelsk randomiseringsstudie baserad på data från UK Biobank och fem internationella konsortier.

BCAC, Breast Cancer Association Consortium; ECAC, Endometrial Cancer Association Consortium; ILCCO, International Lung Cancer Consortium; OCAC, Ovarian Cancer Association Consortium; PRACTICAL, Prostate Cancer Association Group to Investigate Cancer Associated Alterations in the Genome consortium.

\*Oddsquot (OR) samt 95% konfidensintervall (CI) inom parentes. Resultaten är tagna från Vithayathil et al.5

†Sambandet var statistiskt signifikant för äggstockscancer av subtyperna endometrioid och mucinös (OR=1.06; 95% CI=1.01-1.11).

” **Dessa resultat som grundas på stora datamaterial och mendelsk randomiseringsanalys ger starka stöd för att det finns orsakssamband mellan högt BMI och mycket kroppsfett och ökad risk för cancer i matsmältningsorganen, livmoder, äggstockar och lunga, samt visst stöd för ökad risk för njurcancer.**

kroppsfett, medan sambandet mellan BMI och non-Hodgkins lymfom tycktes förklaras av fettfri kroppsmassa. Mycket kroppsfett var förenat med lägre risk för prostatacancer och malignt melanom. Genetisk benägenhet att vara lång

var förenat med en ökad risk för majoriteten av de 22 studerade cancerformerna, dock var inte alla samband statistiskt säkerställda.

#### DISKUSSION

Dessa resultat som grundas på stora datamaterial och mendelsk randomiseringsanalys ger starka stöd för att det finns orsakssamband mellan högt BMI och mycket kroppsfett och ökad risk för cancer i matsmältningsorganen, livmoder, äggstockar och lunga, samt visst stöd för ökad risk för njurcancer. Däremot observerades en minskad risk för bröst- och prostatacancer med högre BMI. Högre fettfri kroppsmassa var associerat med ökad risk för non-Hodgkins lymfom. Denna studie bekräftar resultat från tidigare observationsstudier som visat att ökad längd är kopplat till en förhöjd risk för flertalet cancerformer.

Resultaten från denna studie stödjer tidigare observationsstudier som visat att ett högt BMI är förenat med ökad risk för cancer i matsmältningsorganen, livmoder och äggstockar.<sup>1,3,4</sup> Tidigare observationsstudier har även visat ett starkt samband mellan ett högt BMI och ökad risk för njurcancer.<sup>1,3,4</sup> Ett sådant samband observerades även i denna studie men på grund av relativt få fall av njurcancer var precisionen på riskestimatet lågt och sambandet var inte statistiskt signifikant. Observationsstudier har även visat att ett högt BMI är förenat med minskad bröstcancer risk hos kvinnor innan menopaus men med ökad bröstcancer-

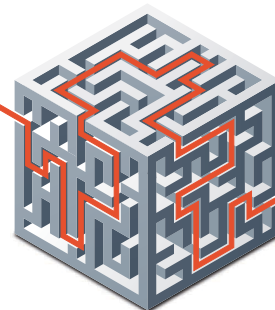


## FoundationOne® Liquid CDx

En chans för patienter med avancerad tumörsjukdom att få genomisk DNA-sekvensering när vävnadsbiopsi inte är möjlig eller lämplig att utföra.

- FoundationOne® Liquid CDx är en blodprovsbaserad DNA-sekvensering för cancerpatienter.
- Provet analyserar mer än 300 cancerrelaterade gener och flera genomiska signaturer och kan användas som beslutstöd vid behandling av cancertumörer.
- Denna nya avancerade diagnostikmetod möjliggör precisionsmedicin för patienter med cancer vilket innebär; rätt behandling till rätt patient i rätt tid.
- Med hjälp av detta enkla blodprov, taget i hemmet eller på sjukhus, kan nu svenska cancerpatienter få en omfattande genomisk DNA-sekvensering.

För mer information se [www.foundationmedicine.se](http://www.foundationmedicine.se) eller kontakta oss direkt på [stockholm.foundationmedicine@roche.com](mailto:stockholm.foundationmedicine@roche.com)



risk efter menopaus.<sup>1,3,4</sup> Våra resultat visade att genetisk benägenhet till högt BMI minskar risken för bröstcancer. Då generna är medfödda och oföränderliga kunde vi inte studera om sambandet mellan BMI och bröstcancer varierar beroende menopausstadium. Ett högt BMI är kopplat till lägre risk för lungcancer i observationsstudier,<sup>4</sup> men i vår studie fann vi det motsatta sambandet. Skillnaden kan bero på confounding från rökning. Rökare har i genomsnitt lägre kroppsvikt än icke-rökare. Ofullständig justering för rökning i analysen i observationsstudier kan därför leda till ett falskt skyddande samband mellan högt BMI (högre andel icke-rökare vid högre BMI) och lungcancer. Observationsstudier har även visat samband mellan högt BMI och förhöjd risk för blodcancer.<sup>4</sup> I denna studie observerades samband med non-Hodgkins lymfom men inte leukemi eller myelom. Det direkta sambandet mellan BMI och non-Hodgkins lymfom drevs av fettfri kroppsmassa snarare än kroppsfett. Detta samband var nytt och kräver bekräftelse från andra studier.

Tidigare observationsstudier har visat att ökad längd är associerat med ökad risk för cancer, bland annat cancer i tjock- och ändtarm, bukspottkörtel, njure, bröst, livmoder, äggstockar, prostata och malignt melanom.<sup>3</sup> Vår studie kunde bekräfta dessa samband bortsett från prostatacancer och malignt melanom, samt visade koppling till vissa andra cancerformer, bland annat starkt samband med gallvägscancer.

Denna studie undersökte inte mekanismerna bakom sambanden men en möjlig förklaring till kopplingen mellan mycket kroppsfett och cancer i matsmältningsorganen och livmodern är insulinresistens, höga insulinivåer och typ 2-diabetes som i tidigare studier varit förenat med ökad risk för dessa cancerformer.<sup>8,9</sup> Sambanden skulle även kunna förklaras av en lågradig inflammation i fettvävnaden. Kopplingen mellan fetma och könsspecifika cancerformer skulle kunna bero på en större produktion av könshormoner i fettvävnaden. En hypotes för sambandet mellan längd och cancer är att långa människor har en ökad cancerrisk eftersom de har fler celler i kroppen. En annan hypotes är att längre individer har exponerats för högre nivåer av tillväxtfaktorer (till exempel IGF-I) som stimulerar cancerutveckling.

Den största begränsningen i denna studie är litet antal fall för vissa cancerformer. Vi kan därför inte utesluta att bristen på samband med vissa cancerformer, framför allt ovanliga cancerformer, beror på låg precision. Ännu större studier med fler fall behövs för att bekräfta de negativa resultaten. Framför allt resultaten för kroppsfett och fettfri massa hade mycket låg precision vilket försvårade tolkningen av resultaten från dessa analyser. Den låga precisionen berodde på att genvarianterna förklarade en mycket liten andel i variationen av dessa kroppsmått. I denna studie analyserades flera kroppsmått och ett stort antal utfall. Detta kan leda till falskt positiva resultat. Dock är detta troligen ett mindre problem jämfört med falskt negativa resultat eftersom så gott som alla samband överensstämmer med de från obser-

vationsstudier. En begränsning i analyser baserade på mendelsk randomiseringsmetodik är att genvarianterna som används som instrument för den studerade exponeringen kan vara kopplade även till andra riskfaktorer, så kallad pleiotropi. Även om vi inte fann stöd för detta i olika sensitivtetsanalyser kan vi inte helt utesluta att pleiotropi kan ha påverkat resultaten.

### KONKLUSION

Denna studie ger starka stöd för att ett högt BMI och mycket kroppsfett ökar risken för cancer i flera organ. Vidare studier behövs för att fastställa orsakssamband mellan BMI och kroppsfett och de mer ovanligare cancerformerna.

### REFERENSER

1. Who consultation on obesity (1999: Geneva, switzerland) & world health organization. (2000). Obesity: Preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO consultation. World health organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>.
2. Folkhälsomyndigheten. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/tolkad-rapportering/folkhalsansutveckling/resultat/halsa/overvikt-och-fetma/>.
3. World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and cancer: A global perspective. The third expert report. Available at <http://dietandcancer-report.org/>. World Cancer Research Fund International; 2018.
4. Choi EK, Park HB, Lee KH, et al. Body mass index and 20 specific cancers: Re-analyses of dose-response meta-analyses of observational studies. *Ann Oncol*. 2018;29:749-757
5. Vithayathil M, Carter P, Kar S, Mason AM, Burgess S, Larsson SC. Body size and composition and risk of site-specific cancers in the UK biobank and large international consortia: A mendelian randomization study. *PLoS Med*. 2021;18:e1003706
6. Smith GD, Ebrahim S. 'Mendelian randomization': Can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol*. 2003;32:1-22
7. Larsson SC. Mendelian randomization as a tool for causal inference in human nutrition and metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2021;32:1-8
8. Yuan S, Kar S, Carter P, et al. Is type 2 diabetes causally associated with cancer risk? Evidence from a two-sample mendelian randomization study. *Diabetes*. 2020;69:1588-1596
9. Nead KT, Sharp SJ, Thompson DJ, et al. Evidence of a causal association between insulinemia and endometrial cancer: A mendelian randomization analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107:djv178

