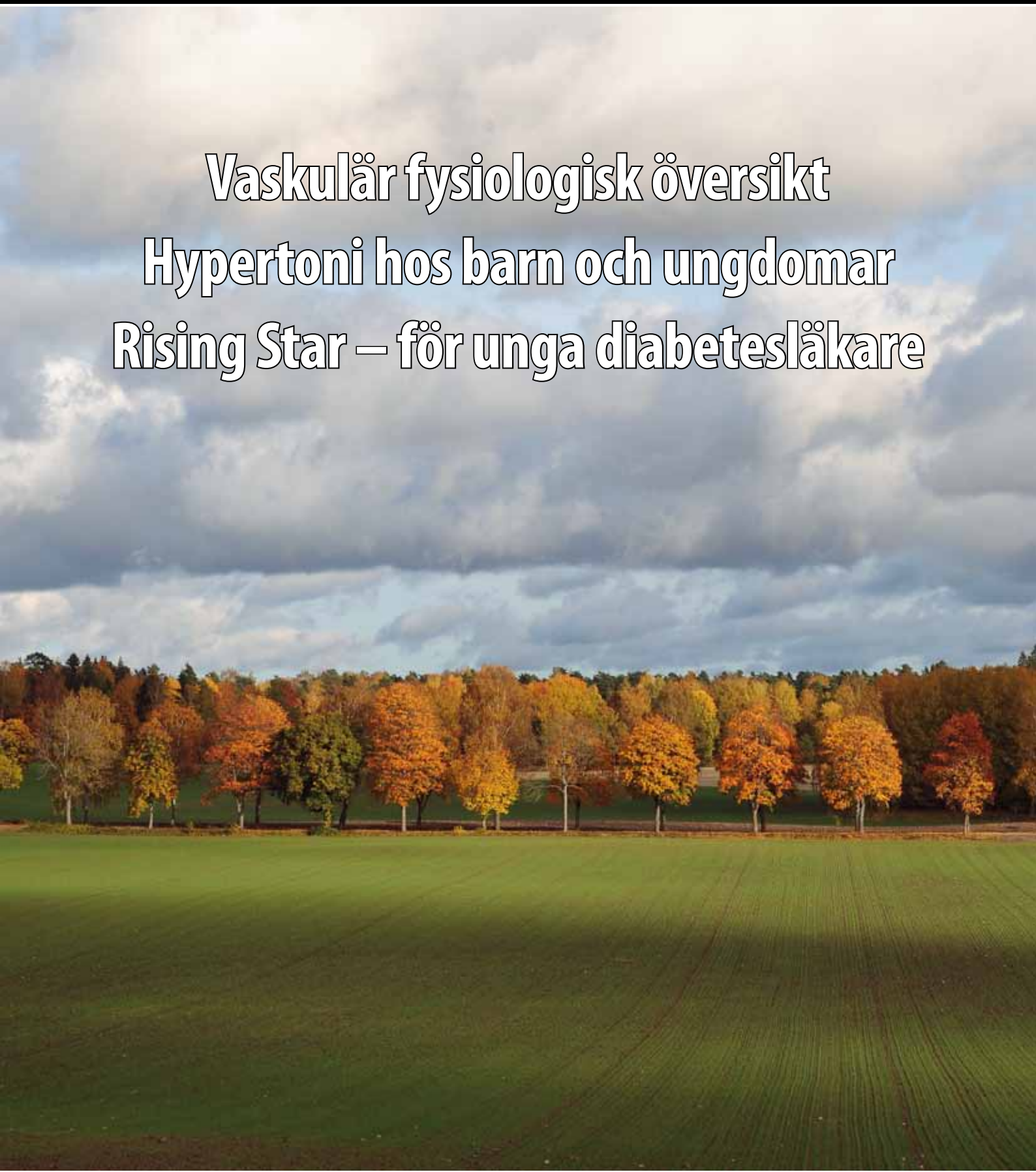


# VASKULÄR MEDICIN

Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin • 2010 • Volym 26 • Nr 4

Vaskulär fysiologisk översikt  
Hypertoni hos barn och ungdomar  
Rising Star – för unga diabetesläkare

A landscape photograph showing a wide, green field in the foreground, possibly a golf course or a large lawn. In the middle ground, there is a dense line of trees with vibrant autumn foliage in shades of yellow, orange, and red. The background is a sky filled with soft, white and grey clouds, suggesting an overcast day. The overall scene is peaceful and scenic.



## VASKULÄR MEDICIN

Tidskrift för Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin (SVM)

### Redaktör och ansvarig utgivare

Professor Fredrik Nyström  
EM-kliniken  
Universitetssjukhuset i Linköping  
581 85 Linköping  
Tel. 013-227749  
Fredrik.Nystrom@lio.se

### Redaktionsmedlemmar

Specialistläkare Isak Lindstedt  
Hjortens vårdcentral, Trollhättan  
isak.lindstedt@achima.se  
ST-läkare Magnus Wijkman  
Medicinkliniken, Vrinnevisjukhuset i  
Norrköping, 601 82 Norrköping  
magnus.wijkman@lio.se

### Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicins styrelse

Thomas Kahan (ordförande)  
Lars Lind (vice ordförande)  
Lisa Kurland (sekreterare)  
Ingar Timberg (kassör)  
Stefan Agewall  
Kristina Björklund-Bodegård  
Anna-Clara Collén  
Fredrik Nyström  
Per Svensson  
Per Wester

### Adressändringar

Via vår hemsida [www.hypertoni.org](http://www.hypertoni.org)  
eller posta till Charlotte Löwenhielm,  
Karlsrovägen 18, 182 53 Danderyd,  
eller sänd uppgifterna till  
[charlotte.lowenhielm@gmail.com](mailto:charlotte.lowenhielm@gmail.com)

### Annonser

Mediahuset i Göteborg AB,  
Marieholmsgatan 10,  
415 02 Göteborg. Tel. 031-7071930

Layout: Gunnar Brink  
[gunnar@mediahuset.se](mailto:gunnar@mediahuset.se)

Tryckt hos Åkessons Tryckeriaktiebolag,  
Emmaboda. Tel. 0471-48250

VASKULÄR MEDICIN trycks på  
miljögodkänt papper

© Svensk förening för hypertoni,  
stroke och vaskulär medicin 2010

ISSN 2000-3188

OMSLAGSBILD: Fredrik Nyström

Miljömärkt trycksak Lic.nr. 341 093



Åkessons Tryckeri, Emmaboda

# Innehåll

Nr 4 2010 Volym 26

- 169** Ledare
- 170** Från redaktionen
- 173** Rising Star – globalt nätverk för unga diabetesläkare
- 175** Rapport från ESH Summer School 2010
- 177** Hypertoni hos barn och ungdomar
- 181** Lyckad kurs för sjuksköterskor om hypertoni och kardiovaskulär risk
- 184** Högt blodtryck under graviditet – vad händer sedan?
- 186** Rapport från SBU som styrker användandet av hembloodtrycksmätning
- 189** Rapport från Nationella Nätverket för Antikoagulation
- 190** SSTHs utbildningsdagar 2011  
Välkomna att söka SSTHs stipendium!
- 192** Inflammation och livsstil vid kardiovaskulär sjukdom
- 195** Kardiovaskulär fysiologisk översikt
- 207** Europeisk diabetesforskning i Stockholm  
Rapport från EASD 2010
- 211** Kardiovaskulære långtidsvirkningar av krekftbehandling
- 214** Kongresskalender

[www.hypertoni.org](http://www.hypertoni.org)

# **ANNONS**



## Ytterligare ett verksamhetsår går mot sitt slut

Några frostnätter och sprakande höstfärger markerar med all önskvärd tydlighet att hösten definitivt är här. Med det lägger Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin – kort sagt Svensk vaskulär medicin – ytterligare ett verksamhetsår bakom sig, det tredje efter sammanslagningen av de tidigare föreningarna.

Vår förenings ändamål, som det beskrivs i våra stadgar, är att utveckla läkekonsten med avseende på hypertoni, stroke och kärlsjukdomar. Detta kan ske genom att stödja forskning och utbildning, samt att väcka intresse för och sprida kunskap om ämnesområdet. En snabb återblick ger mig möjlighet att konstatera att vår förening har skapat flera återkommande aktiviteter som svarar mot föreningens ändamål.

Föreningens populära sköterskekurser återkommer varje år med stort deltagarantal och positiva omdömen från deltagarna. Vi deltar aktivt i organisationen av det Svenska kardiovaskulära vårmötet, som är ett utmärkt tillfälle för fortbildning. Jag kan redan nu avslöja att programmet för mötet 2011, som hålls i Örebro den 4–6 maj, är mycket intressant. Föreningen stödjer också våra medlemmars deltagande i European Society of Hypertension Summer School som är lika uppskattat varje år.

Den återkommande nordiska forskarutbildningskursen är ett bra exempel på hur vi stödjer yngre forskare inom vaskulär medicin. Föreningen stödjer också skapandet av ett nationellt kardiovaskulärt primärvårdregister, som på ett utomordentligt sätt skulle kunna öka kunskapen och främja forskningen inom området.

Vår tidskrift *Vaskulär Medicin* har etablerat sig som en av de ledande. Enligt en läsvärldhetsundersökning 2010 är den av de mest lästa svenskspråkiga medicinska tidskrifterna, efter *Dagens Medicin* och *Läkartidningen*. Upplagan är omkring 5 300 exemplar. Vårt samarbete med Svenska sällskapet för trombos och hemostas har fortsatt och vi bedömer att detta ger tidskriften en ökad läsvärldhet.

Föreningens utmaning är dock att driva utvecklingen framåt. Högt på min önskelista är ett fördjupat samarbete mellan de olika föreningar som företräder kardiovaskulära sjukdomar.

Frågorna som förenar är många, inte minst preventiv kardiovaskulär medicin. Vilka frågor ser Du som medlem som de mest angelägna för föreningen?

THOMAS KAHAN  
Ordförande

# Omstuvade roller riskerar att skapa en riktig soppa

**M**ånga i min omgivning reagerade starkt på att två personer dog under löpning vid Midnattsloppet i Stockholm i höstas. Själv brukar jag annars ofta vid föreläsningar påpeka att det rimligen finns en övre gräns för när löpning går från att påverka kardiovaskulära riskfaktorer positivt till att istället vara kopplat till ökade risker. Detta var nu en relativt kort löpning under tämligen ordinära förhållanden i Sverige, och två dör. Om fysisk aktivitet, i form av löpning, hade varit en "ordination på recept" så innebär detta att vid *ett* tillfälle (motvarande *en* tablett om det hade varit ett läkemedel man istället studerat) så dog två friska individer omgående av terapin. Men det kanske inte var någon stor nyhet för de som studerat ämnet tidigare. Om man söker på Medline finner man ett stort antal aktuella artiklar som visar att hård fysisk träning i många fall kan ge stegringar av troponinvärden passande med hjärtpåverkan (1-5). Även kortare lopp/träningspass, 30 minuter t.ex., verkar kunna räcka för att inducera stegringar av troponinvärden (3) och vid maraton har man inte bara sett sådana hjärtspecifika effekter utan också stegrat CRP som tecken på att träning inducerar inflammation mer generellt (5). Detta torde ju utgöra ett observandum för kliniska råd att rekommendera ökad fysisk aktivitet. Om vältränade maratonlöpare får inflammation och stegringar av hjärtspecifika prover som talar för cellsönderfall, hur ser det då ut om våra överviktiga metabolt drabbade otränade individer ger sig ut i motionsspåret? Det blir förstås bra effekter på kort sikt på blodsockret av fysisk aktivitet, om det råder ingen tvekan alls, men om patienterna tar i ordentligt, hur går det då med deras hjärtmuskulatur, särskilt de områden som redan i vila kanske har tveksam försörjning p.g.a. åderförfattning? I nummer 1/2010 av VM beskrev Anders Salen sina fynd i en aktuell avhandling om kardiella effekter av Lidingöloppet, där han fann att många uppvisar stegringar av



hjärtspecifika prover. För den som är redo för att diskutera den viktiga dosfrågan vid ordination av ökad fysisk aktivitet, kan det också vara av intresse att läsa om att det finns flera studier som talar för att löptränande 40–50 åringar får en 2–10 gånger ökad risk för förmaksflimmer och fladder jämfört med mer otränade kontroller (6).

**Ett annat ofta omhuldat** livsstilsråd är att minska intaget av kalorier för att minska i vikt. Självklart kan detta leda till att man, om man lyckas, mår psykiskt bättre. Smalhet är ju det aktuella kroppsidealet och man rör sig ju ledigare om man inte väger så mycket. Men i kliniska sammanhang, huruvida bantning verkligen minskar sjuklighet (hard endpoints) finns inte visat i någon prospektiv randomiserad studie. Tämligen nyligen, nummer 34/2010, publicerades också en genomgång av prof. Göran Nilsson i Läkartidningen om att viktnedgång i många fall är förknippat med dålig prognos (detta har tidigare beskrivits i samma tidning av Peter Nilsson och Göran Berglund redan 2002 i nr 32–33). Särskilt

tydligt är riskerna vid tillstånd som efter hjärtinfarkt och vid hjärtsvikt och i det nya standardverket "Kardiovaskulär medicin" av förlaget Liber så skriver prof. Peter Nilsson att det vetenskapligt mest korrekta är att sträva efter viktstabilitet.

**Vad som skall inmundigas** för att vi ska hålla oss friska diskuteras fortlöpande i Sverige såväl som internationellt. Under EASD i Stockholm för några månader sedan (rapport i detta nummer av VM) så presenterade flera föreläsare högfettkost som ett bra alternativ vid fetma och diabetes. På hemmaplan har Livsmedelsverkets grönsaksfyllda och fettfattiga kostråd legat i skyttegravsrigg under flera år och det är inte lätt att hitta "traditionalister" bland kollegor som är villiga att skriva en stödjande artikel för lågfettkost eller grönsaker för publikation i den här tidningen. Hör gärna av dig, bäste läsare, om du vill skriva en sådan artikel och delta i debatten!

**Just innan sommaren** fick jag veta från Livsmedelsverkets företrädare Irene Mattisson, i en debatt mot mig, att deras kostråd inte gäller andra än de som är friska, och inte heller skall ses som bantningsråd. Vad händer då hos våra myndigheter mot denna bakgrund om oklarheter avseende effekter av livsstilsråd på sjuklighet? Jo, just nu damp en prioriteringslista från Socialstyrelsen ned om hur man skall arbeta med bl.a. kostråd för "nyttig mat" som bygger på just Livsmedelsverkets råd. Sådär skriver man i den i och för sig preliminära rapporten: "Socialstyrelsens definition av ohälsosamma matvanor utgår ifrån de svenska näringsrekommendationerna från Livsmedelsverket." Är det bara jag som blir helt förbluffad? Har jag missat något? Socialstyrelsen är ju vår myndighet som i stort bestämmer över oss som arbetar i vården, och nu tar man fram ett dokument som på samma sätt som vid behandling av diabetes (se nummer 2/2010 av VM) rangordnar hur bra olika åtgärder för att förändra

livsstil är i vården, och därmed tydligt pekar på vad man skall satsa på. Och utan vidare diskussion blir Livsmedelsverkets idéer om ”nyttig kost” referens. I detta fall gäller Socialstyrelsens utredning inte alls bara kost, emellertid, utan allmänt hur bra våra olika metoder är för att åstadkomma förändringar av livsstil. Generellt kommer man fram till att man inte skall ge korta livsstilsråd utan oftast bör man avsätta ett helt besök, med uppföljning därtill, för att få god effekt av sina råd.

**Jag har just haft** en lång diskussion med en kunnig distriktsläkare som berättar att man inte ser sig ha tid för blodtryckskontroller årligen på hans vårdcentral längre, eftersom politikerna så tydligt vill att man istället prioriterar tillgänglighet för allehanda småkrämpor som snuvor och stukningar inom en vecka. Stackars alla de patienter som man till slut, när de väl gör sin kontroll, visar sig ha elektrolytrubbningar eller kreatininstegringar, eller ett alltför högt blodtryck. Till skillnad från de fantastiska framgångar man haft inom kardiologin – ibland framstår ju en liten hjärtinfarkt närmast som en nyttig tankeställare idag, då man ofta med god compliance därefter tar ett flertal läkemedel som numer är mycket billiga och som vi i studier verkligen visat skyddar mot komplikationer – så är läget inte lika glädjande inom stroke-fältet. Att få en stroke är idag betydligt allvarigare än en hjärtinfarkt för många. Talförmågan eller rörligheten i en hand kanske aldrig återkommer efter ett slaganfall, trots medicinering av liknande slag som vid en hjärtinfarkt. Många politiker verkar inte alls medvetna om att högt blodtryck faktiskt är ”the number one killer in the world”, enligt en genomgång i *Lancet* nyligen (7) och att detta till stor del beror på kopplingen mellan högt blodtryck och stroke. Om vi nu skall prioritera livsstilsåtgärder i högre grad än tidigare, och därmed satsa mindre på läkemedelsterapi, kan effekten, om denna kombineras med kvarvarande tillgänglighet för snuvor (som ofta är självläkande om man väntar ett tag till) bli att ohälsan ökar.

**Men det finns en förklaring** till hur detta nya prioriteringsverktyg från Socialstyrelsen kommit till, även med utgångspunkten om bristande evidens för nyttan med mer grönsaker eller med viktnedgång i åtanke.

I prioriteringarna har man nämligen inte tagit hänsyn till om åtgärderna gör nytta på hälsan. Jag tar det en gång till, med annan formulering eftersom jag själv hade svårt att förstå hur detta gått till. Socialstyrelsen har påbörjat en genomgång av livsstilsåtgärder, där de nu planerar att träffa alla landsting och informera om hur man bäst skall arbeta för ”nyttigare” mat, mer motion och viktnedgång m.m., utan att man i samband med detta från myndighetshåll eller från annan lämplig ort ger mer resurser till våra landsting, och man påpekar själva att man i denna utredning inte utrett om de högt prioriterade åtgärderna gör nytta för folkhälsan. Är inte detta en mäktiga konstig omstuvning av en potentiellt matnyttig åtgärd? Borde inte en utredning först ha gjorts om det verkligen är bra att börja motionera överviktiga patienter? Vad händer med den tveksamma nyttan, ibland t.o.m. påtalade faran, med viktnedgång?

**Det råder inga tvivel om** att det är bra att aldrig bli överviktig, eftersom övervikt är en förutsättning för de flesta välevnadsjukdomar. Men återigen, att sedan minska i vikt genom kostomläggningar har ännu inte dokumenterats att det minskar sjuklighet, tvärtom, det är ofta förenat med ökad risk i de observationella studier som gjorts, och detta är även uppenbart efter en hjärtinfarkt. I Socialstyrelsens genomgång klassar man kvalificerade råd för att nå viktnedgång till den näst högsta prioriteringen av alla, till grad 2, efter en hjärtinfarkt. Den enda studie i modern tid som gjorts av kostråd som var stor nog att se på effekter på sjuklighet, ”Womens Health Initiative”, visade att det inte minskade sjuklighet att äta mer grönsaker, mer fibrer, mer frukt och mindre fett (allt på en gång som livsmedelsverket eftersträvar) (8). Särskilt intressant för kostdebatten var det att i en subgruppsanalys av de som hade hjärtkärlsjukdom vid början av denna jättelika studie, som omfattade ca 50 000 personer under 8 år, så ökade sjukligheten av att äta just mer grönsaker, mer fibrer, mer frukt och mindre fett (8)...

**Men om man går in** på SBU:s hemsida nu ([www.sbu.se](http://www.sbu.se)) så finner man att man just fått i uppdrag att gå igenom faktaunderlaget för om livsstilsåtgärder är bra för folkhälsan, av regeringen (”kunskaps-

luckor i vården”) och man välkomnar förslag på vilka frågeställningar som skall testas. Bäste läsare, skriv också du dit och be dem gå igenom vanliga livsstilsåtgärder som bantning, motion på recept och att äta mer grönsaker! Eftersom det inte finns bra prospektiva studier (d.v.s. studier med hard endpoints) på dessa områden kanske vi då till slut kan få upp ögonen hos våra politiker så till den grad att vi i så fall ger dessa råd i loppet av en klinisk studie! Då skulle vi kunna få mer information om vilken eventuell nytta som åstadkoms, och frekvensen av biverkningar, för ”kvalificerade” livsstilsråd.

**Själv skall jag trots allt** ut och springa en vända uppför backarna här i Svärtinge. Den endorfinkick som detta ger mig till kvällen hjälper till att skapa en god natts sömn. Om jag inte halkar i höstmörkret vill säga. Men endorfinkickens lusteffekter maximeras om den kombineras med ett glas vin, såhär på fredagen.

FREDRIK NYSTRÖM

#### Referenser

1. Bonetti, A., Tirelli, F., Albertini, R., Monica, C., Monica, M., and Tredici, G. Serum cardiac troponin T after repeated endurance exercise events, *Int J Sports Med* 1996;17(4):259-262.
2. Fu, F., Nie, J., and Tong, T. K. Serum cardiac troponin T in adolescent runners: effects of exercise intensity and duration, *Int J Sports Med* 2009;30(3):168-172.
3. Shave, R., Ross, P., Low, D., George, K., and Gaze, D. Cardiac troponin I is released following high-intensity short-duration exercise in healthy humans, *Int J Cardiol* 2010.
4. O'Hanlon, R., Wilson, M., Wage, R., et al. Troponin release following endurance exercise: is inflammation the cause? a cardiovascular magnetic resonance study, *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12(38).
5. Saravia, S. G., Knebel, E., Schroeckh, S., et al. Cardiac troponin T release and inflammation demonstrated in marathon runners, *Clin Lab* 2010;56(1-2):51-58.
6. Mont, L., Elosua, R., and Brugada, J. Endurance sport practice as a risk factor for atrial fibrillation and atrial flutter, *Europace* 2009;11(1):11-17.
7. Lopez, A. D., Mathers, C. D., Ezzati, M., Jamison, D. T., and Murray, C. J. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data, *Lancet* 2006;367(9524):1747-1757.
8. Howard, B. V., Van Horn, L., Hsia, J., et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial, *JAMA* 2006;295(6):655-666.

# **ANNONS**

# Rising Stars – globalt nätverk för unga diabetesläkare

I anslutning till årets EASD-möte i Stockholm, arrangerades för andra året i rad utbildningsprogrammet **Rising Stars**, riktat främst till yngre och blivande endokrinologer och diabetologer. Utbildningen arrangeras av forskningscentret **International Diabetes Center** med ekonomiskt stöd av **Sanofi Aventis**, och hölls i år på **Sheraton Hotel** i Stockholm den 24-25 september. Kursdeltagarna kom från 31 olika länder och en bärande tanke bakom projektet är att underlätta globalt nätverksbyggande mellan morgondagens diabetesläkare.

## International Diabetes Center och Rising Stars

På fredagskvällen hälsades vi välkomna av professor Roger Mazze, som berättade om verksamheten vid **International Diabetes Center (IDC)**. IDC är ett kliniskt forskningscentrum beläget i Minneapolis, Minnesota. Syftet med verksamheten är att inte bara bedriva forskning utan även att arbeta aktivt för att sprida kunskap om diabetes till patienter och kollegor i hela världen. IDC är idag en av världshälsoorganisationens (WHO) samarbetspartners och samarbetar därutöver med diabetescentra i över 40 länder. IDC grundades 1967 av barnendokrinologen **Donnell Etwiler**, som var den förste som introducerade konceptet med multiprofessionella diabetesteam i USA. Denna multiprofessionella laganda har förblivit en av hörnstenarna i verksamheten vid IDC, vilket återspeglades under helgens utbildning: bland handledarna och föreläsarna fanns både läkare, diabetessjuksköterska och dietist, samt självklart även patienter som kunde berätta om sina upplevelser av att leva med sjukdomen.

## HbA1c – nytt diagnostiskt kriterium för diabetes?

Efter professor Mazzes introduktion, fick vi höra en föreläsning av ordföranden för **American Diabetes Association (ADA)**, professor **Richard Bergenstal**. Han tog bland annat upp förslaget att låta HbA1c användas som ett diagnostiskt kriterium för diabetes. Idag bygger vi ju diagnostiken



Blivande endokrinologer och diabetologer från hela världen samlades på Sheraton Hotel i Stockholm under ett två intensivt höstdagar.

enbart på plasmaglukos, antingen under fastande förhållanden eller efter en peroral glukosbelastning. Diagnoskriterierna har ändrats under årens lopp: enligt de kriterier som fastställdes 1979 skulle gränsvärdet i första hand användas för att särskilja symptomgivande från icke symptomgivande diabetes. I de reviderade diagnostiska kriterierna från 1997 baserade man istället glukosgränsvärdena utifrån deras samband med mikrovaskulära komplikationer: gränsvärdet sänktes från fasteplasmaglukos 7,8 mmol/l till dagens 7,0 mmol/L beroende på att man i tre oberoende epidemiologiska undersökningar funnit att vid fasteplasmaglukosvärden över 7,0 mmol/L började andelen patienter med retinopati öka markant.

Man har nu funnit att HbA1c-värdet bättre än fasteplasmaglukos korrelerar med förekomsten av retinopati, och eftersom laboriemetoderna för att mäta HbA1c förbättrats och förfinats alltmer, har det nu diskuterats om diabetesdiagnos även skall kunna ställas baserat på HbA1c-värden.

Professor Bergenstal visade opublicerade data där man kunde visa att jämfört med ett HbA1c inom intervallet 4,0–4,7%, var ett HbA1c  $\geq 6,5\%$  prediktivt för såväl kranskärslsjukdom som ischemisk stroke, och ställde frågan om HbA1c kanske borde



Professor **Richard Bergenstal**, ordförande för **American Diabetes Association (ADA)**, var en av lärarna på kursen. Han föreläste bland annat om användandet av kontinuerlig glukosmätning.

ingå som ny biokemisk markör vid riskbedömningar av patienter för hjärt- och kärlsjukdom. Vi kan alltså se hur våra diagnostiska kriterier för diabetes på kort tid utvecklats från att identifiera patienter med symptomgivande diabetes till att identifiera patienter med hög sannolikhet för mikrovaskulära diabeteskomplikationer till att nu, om förslaget om HbA1c som nytt diagnostiskt kriterium accepteras, ►

identifiera patienter med ökad risk för makrovaskulära diabeteskomplikationer. Utvecklingen av de diagnostiska verktygen kan alltså sägas gå parallellt med utvecklingen av vad vi vill uppnå med diabetesbehandlingen.

### Ny teknik inom diabetesvården

Lördagen ägnades helt och hållet åt typ 1-diabetes, och det genomgående temat under utbildningen var hur ny teknik kan utnyttjas inom diabetesvården.

En spännande sådan teknik är kontinuerlig glukosmätning (CGM), vilket innebär att en subkutan sensor mäter halten av vävnadsglukos, som sedan antingen kan presenteras för patienten nära nog i realtid, eller sparas digitalt för samlad genomgång och tolkning i efterhand. Genom att analysera upprepade mätvärden kan apparaturen även identifiera trender, såsom hastigt sjunkande eller hastigt stigande glukosvärden, och förvarna inför hotande hypo- eller hyperglykemi. Kontinuerlig glukosmätning kan användas oavsett om patienten använder insulinpump eller konventionell injektionsbehandling.

Professor Bergenstal, som själv bedriver studier inom detta område, berättade om resultaten från den nyligen publicerade studien STAR-3. I studien inkluderades 329 vuxna och 156 barn, alla med typ 1-diabetes och pågående behandling med insulininjektioner i flerdos, som hade för vana att testa blodsocker minst fyra gånger dagligen. Studiedeltagarna randomiserades till antingen byte till insulinpumpbehandling med stöd av kontinuerlig glukosmätning där patienten fick omedelbar tillgång till mätresultaten (MiniMed Paradigm REAL-Time System) eller till fortsatt behandling med insulininjektioner i flerdos. Det primära effektmåttet var förändring i HbA1c efter 1 år. Patienterna som randomiserats till insulinpump med stöd av CGM sjönk i genomsnitt i HbA1c från 7,3% till 6,5%, medan patienterna som randomiserats till fortsatt behandling med insulininjektioner i flerdos i genomsnitt sänkte sitt HbA1c från 7,3% till 7,1% (HbA1c här omräknat enligt den mätmetodik som används i Sverige). Skillnaden mellan grupperna var statistiskt signifikant, såväl vid analys av samtliga patienter som vid subgruppsanalyser av vuxna och barn. Detta skedde dock inte till priset av ökad förekomst av allvarliga hypoglykemier, som inte skiljde sig åt signifikant mellan grupperna.

Insulinpumpbehandling med stöd av kontinuerlig glukosmätning förefaller alltså vara ett användbart verktyg för att sänka

HbA1c utan att förorsaka hypoglykemier, hos de patienter som trots intensivbehandling med insulinbehandling i flerdosregim inte når ned till önskvärda HbA1c-nivåer. Huruvida de goda resultaten kan tillskrivas pumpbehandlingen, CGM-mätningen eller kombinationen kan dock ej med säkerhet visas av denna studie.

### ”Closing the loop” – diabetesforskningens Heliga Graal

Man bör dock komma ihåg att den metodik som ovan beskrivits inte innebär att insulinpumpen själv doserar insulinet utifrån resultaten av den kontinuerliga glukosmätningen – det är patienten själv som utifrån mätresultaten får bestämma hur insulinet skall doseras.

Stora förhoppningar finns dock på att utveckla insulinpumpar som reagerar på mätvärdena från den kontinuerliga glukosmätningen, så kallade ”closed loop systems” eller ”artificiell pancreas” och som alltså vid låga glukosvärden kan minska infusionshastigheten av insulin i pumpen och vid höga värden öka infusionshastigheten. Flera hinder finns dock: dels måste man komma ihåg att vid CGM mäter man vävnadsglukos och inte plasmaglukos, dels är subkutan infusion även av nya direktverkande insulinanaloger inte alltid så direktverkande som man skulle önska för att få en momentan styrning av insulin-koncentrationen i blodet, och slutligen är det naturligtvis svårt att göra en bra matematisk algoritm som på ett säkert sätt styr insulininfusionen utifrån mätvärdena. Ett säkert och effektivt ”closed loop system” har därför liknats vid den moderna diabetologins Heliga Graal.

Ett exempel på försöken att utveckla ett sådant system fick vi ta del av under en av presentationerna, då resultaten från en studie utförd i Cambridge presenterades. En liten grupp patienter med typ 1-diabetes som redan behandlades med insulinpump studerades. CGM-apparat applicerades och försökspersonerna sov över på ett laboratorium, där en sjuksköterska var 15:e minut läste av mätresultatet och sedan knappade in det i en dator där en matematisk algoritm beräknade hur insulinpumpens infusionshastighet skulle ändras, vilket därefter utfördes manuellt av sköterskan. Var 15:e minut kontrollerades även plasmaglukos via en venflon. Försökspersonerna studerades på detta vis under en natt och sedan ytterligare en natt ett par veckor senare, men då fick insulinpumpens inställningar inte ändras utifrån mätvärdena, utan istället användes patienten

sedvanliga förinställda infusionshastigheter. De primära effektmåten (andel av tiden som plasmaglukos var antingen mellan 3,91–8,0 mmol/L eller understeg 3,91 mmol/L) skiljde sig inte signifikant åt mellan grupperna. När man inkluderade fler patienter som även direkt innan testnatten genomgått ett standardiserat träningsprogram, och därmed hade ökad sannolikhet att drabbas av nattlig hypoglykemi, fann man dock att under timmarna från midnatt till 08:00 på morgonen tillbringade patienterna mer än dubbelt så mycket tid utanför det önskvärda intervallet 3,91–8,0 mmol/L när de använde pumpens förinställda infusionshastigheter jämfört med när infusionshastigheten kontinuerligt justerades av sjuksköterskan utifrån den datorbaserade algoritmen.

Denna lilla studie får ses som ett litet steg på vägen, men som synes har man ännu inte vågat släppa på kontrollen och låta datorn själv sköta insulininfusionerna utan man förlitar sig på att en sjuksköterska förmedlar resultaten från mätningen till datorns algoritm och sedan manuellt ändrar insulininfusionen. Vi får konstatera att de fysiologiska mekanismer som styr glukos-homeostasen är fantastiskt sinnrika, och de blir inte helt enkla att ersätta ens med dagens avancerade datorteknik.

### Forskningsfronten – nya insulin under utveckling

I väntan på en artificiell pancreas kan det ju vara av intresse att utveckla farmakokinetiken på våra insulinläkemedel.

Dr Robert Cuddihy berättade om några nya försök inom detta område. Han påtalade exempelvis att ambitionen att utveckla inhalerbart insulin inte avstannat, även om den första produkten (Exubera<sup>®</sup>) avregistrerats. Vad gäller de injicerade insulinformerna finns det nu planer på att utveckla ultrasnabbverkande insuliners dels genom att framställa monmert insulin som snabbt kan tas upp i blodet, och dels genom att co-administrera insulin tillsammans med enzymet hyaluronidas, som påskyndar subkutan injicerade läkemedels upptag till blodomloppet.

### Team Type 1

Patientperspektivet togs upp under en inspirerande föreläsning av Phil Southerland, som drabbades av typ 1-diabetes vid 7 månaders ålder. Phil berättade om hur det var att växa upp som tonåring med diabetes, och om sin ständiga rädsla för att förlora synen på grund av sin sjukdom – hans familj fick i samband med att diagnosen

ställdes beskedet att om han överlevde sin 25-årsdag skulle han sannolikt då vara både synskadad och gravt njursjuk.

Idag, 28 år gammal och utan komplikationer, bedriver Phil ett mycket aktivt arbete för att uppmuntra andra ungdomar i hans situation att ta kontroll över diabetessjukdomen. Phil har även grundat Team Type 1, ett cykel-lag på hög nivå för personer med typ 1-diabetes. Laget har vunnit den amerikanska transkontinentala långdistansstävlingen Race Across America två år i rad, och Phil vill nu använda dessa framgångar för att motivera andra personer med diabetes att förverkliga sina egna drömmar. Hans budskap till oss kursdeltagare var: "If we could do it – your patients can do it" och han bad oss att hjälpa till med rekryteringen av nya

lagkamrater till Team Type 1. Lagets nästa mål är att inom ett par år vinna Tour de France och därefter att ställa upp även i Giro di Italia.

#### Sammanfattning

Rising Stars-programmet erbjuder unika möjligheter för unga läkare från hela världen att träffas och utbyta erfarenheter med varandra. Från att förra året mest fokuserat på typ 2-diabetes, låg tyngdpunkten i år på typ 1-diabetes. Föreläsningarna höll hög akademisk nivå, men fokus låg hela tiden på hur nya kunskaper kan användas för att komma patienter med diabetes till godo i den kliniska vardagen. Flera sessioner hölls i form av små gruppdiskussioner där lärarna agerade diskussionsledare snarare än föreläsare, och det var mycket intressant

att i dessa mindre grupper kunna höra hur olika diabetesvården fungerar i olika delar av världen.

MAGNUS WIJMKMAN

#### Referenser:

The International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327-34.

Bergenstal R, Tamborlane W, Ahmann A et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 311-20.

Renard E. Closed-loop insulin delivery: is the holy grail near? *Lancet* 2010; 375: 702-3.

Hovorka R, Allen J, Eleri D et al. Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial. *Lancet* 2010; 375: 743-51.

## Rapport från European Society of Hypertension Summer School 2010

Varje sommar sedan 1999 anordnar European Society of Hypertension en veckolång kurs för forskningsintresserade inom hypertension, och i år hölls den i den medeltida kuststaden Rovinj i Istrien (Kroatien).

På den lilla ön St. Andrews, ca 20 minuters båtfärd från Rovinj, samlades 62 deltagare från hela Europa för att delges det aktuella kunskapsläget inom hypertoni. Kroatien bjöd på svenskt sommarväder när det är som bäst, och arrangemanget var klanderfritt.

Rovinj är landskapens Istriens främsta turistort. Staden fungerar fortfarande som en fiskehamn och bara ett stenkast från hamnen ligger flera byggnader som är med på UNESCO's lista över världskulturarv. En guidad vandring i staden på dess blankslitna travertinstenar, vilka blir glashala vid regn, ledde oss upp till den mäktiga St. Euphemiakyrkan, i vilken relikier från stadens skyddshelgon St. Euphemia bevaras.

Självklart var schemat välfyllt och väldisponerat, och en del av föreläsningarnas innehåll har redan relaterats till i reserapporter i det föregående numret av *Vaskulär Medicin* (2/2010), då föreläsarna till stor del hade deltagit vid European Society of Hypertensions årliga vetenskapliga kon-



Rovinj sett från havet.



En gata i Rovinj som leder upp till kyrkan.

gress i Oslo i juni 2010. Här följer ett potpurri från veckan i Kroatien.

**Professor Mancina (Milano)** inledde utbildningsveckan med att redogöra för diverse tillvägagångssätt i studier inom hypertoni och betonade att 24-timmars ambulatoriska blodtrycksmätningar tillför mer valid information om blodtrycket i studier.

Under en föreläsning om stroke och hypertoni nämndes att Syst-Eur 2-studien visat att patienter över 60 år som erhöll behandling mot hypertoni löpte mindre risk att utveckla demens, vilket är ytterligare ett skäl att behandla hypertoni hos



Professor Giuseppe Mancina inleder European Society of Hypertension Summer School.



Minnesmärke för Dr Koch.



Elefanten Lanka, gåva från Indira Gandhi.

äldre. Man nämnde att statinbehandling till patienter utan förhöjda blodfetter, men förhöjt hs-CRP, i en studie har visat 48 procents reduktion i stroke. En strokepatient som är yngre än 70 år och har 15 poäng eller mindre på NIH-skalan uppvisar vid tre månaders uppföljning en bättre funktionell förmåga om patienten redan vid insjuknande hade statinbehandling.

Att vi inte behandlar hypertoni-patienter tillräckligt bra är ingen nyhet, och olika länder har olika sätt att nå ut med behandlingsråd. I Kanada sammanställer varje år specialister och forskare inom hypertoni uppdaterade handlingsprogram (CHEP), vilka är riktade till allmänläkarna. Med detta hoppas man att fler patienter skall nå målbloodtryck, och denna åtgärd lät mycket attraktiv med tanke på allt en husläkare har att täcka i sin gärning.

**Under veckans lopp** hade vi även sociala engagemang. Ett var en båttur i Istriens skärgård, vilken utgörs av de åtta Brijuniöarna. På ön Veliki Brijun, som nu är nationalpark, hade den forne jugoslaviske regeringschefen och presidenten Josip Broz, mera känd som Tito, sitt sommarresidens. Tito ledde det forna Jugoslavien i nästan 35 år innan han dog 1980. På ön tog han emot 90 statschefer och en mängd filmstjärnor. Under en guidad tur runt ön fick vi se en del av de djur som världens ledare gav honom. Där finns bl.a. elefanten Lanka som Indira Gandhi skänkte 1970. Ett minnesmärke finns ingraverat i sten tillägnad den tyske läkaren och bak-

teriologen Robert Koch som vistades på ön mellan 1900 och 1902 och som utrotade den malaria som vid det laget härjade på ön.

**Förutom hypertoni-föreläsningar** introducerades vi även för Balkan endemic nephropathy, BEN, av den kroatiska njurmedicinaren och medarrangören docent Bojan Jelaković (Zagreb). BEN är en kronisk tubulointerstitiell nefropati med smygande debut och långsam progress mot terminal njursvikt. Den beskrevs först på 1950-talet och drabbar personer boende på slätterna kring Donaus bifloder i Bosnien och Herzegovina, Bulgarien, Kroatien, Rumänien och Serbien. En spännande inblick i forskningen kring sjukdomens genes gavs, vilket mynnade ut i misstanken mot aristolochiasyra och ochratoxin A. Aristolochiasyra kommer från växtarten Aristolochia och används i en del läkemedel i traditionell kinesisk medicin. Ochratoxin A är ett mykotoxin som påträffas i spannmål, och koncentrationen av det har visats vara särskilt hög i de drabbade områdena i Kroatien.

**Föreläsningsveckan avslutades** med professor Sleights (Oxford) presentation av studier kring hypertoni och musikterapi, där man fann att crescendo orsakar högre pulsfrekvens, högre blodtryck och snabbare andning medan decrescendo har en lugnande effekt. De har även funnit att växling mellan crescendo och decrescendo i samma musikstycke har en mer lugnande



Den outröttlige Peter Sleight tillsammans med Bojan Jelaković.

effekt än enbart decrescendo. De hoppas fynden kan stödja musikens användning som en del i antihypertensiv behandling; dock krävs större studier för att verifiera resultaten.

**Vi vill härmed tacka** Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin för att vi fick delta i denna på alla sätt fantastiska kurs, och vi höjer våra glas till en skål, liksom på bilden Peter Sleight gör till Bojan Jelaković under en middag på en vingård!

JOHAN LÖFSJÖGÅRD  
Hjärtkliniken  
Danderyds sjukhus AB

LILLIAN STREICHART  
Medicinkliniken  
Sahlgrenska sjukhuset



# Hypertoni hos barn och ungdomar

**Medvetenheten om hypertoni hos barn och ungdomar har fått ökat fotfäste inom den kardiovaskulära medicinen de senaste åren.**

Detta kan förklaras av flera faktorer. Det föreligger nu ökande bevis på att mild hypertoni i unga år är vanligare än man tidigare trott. T.ex. har man i internationella sammanhang beräknat prevalensen av hypertoni till mellan 2–5% – en siffra som endast övergås av astma och övervikt bland kroniska barnsjukdomar. Prevalensen är dock mycket beroende av vilka åldersgrupper och vilken befolkning som studeras. Longitudinella studier har visat att blodtrycksnivåer tidigt i livet kan prediktera blodtrycksnivåer senare i livet och hypertoni i vuxenålder har kunnat relateras till bl.a. övervikt i unga år. Åderförkalkningsprocessen börjar redan i unga år och förvärras med ökande blodtryck. Det finns nu även möjlighet att titta på markörer för subklinisk organskada, som inte var tillgängliga tidigare eller tillräckligt känsliga, som i sin tur kan bidra med en mera precis bedömning av barnhypertonins kliniska signifikans. Dessutom har utvecklingen av blodtrycksmätningen gjort det möjligt att studera barn och ungdomars blodtryck utanför konsultationsrummet.

Hypertoni hos barn och ungdomar, oavsett etiologi, har potential att leda till signifikant organskada och kardiovaskulär morbiditet och mortalitet senare i livet. Denna översiktsartikel om hypertoni hos barn och ungdomar är ingen originalartikel i sin rätta bemärkelse utan snarare en

sammanställning och referat av data från aktuella internationella reviews på området. Det går därför utmärkt att läsa dessa i sin helhet om ytterligare fördjupning önskas [1-4].

## Definition

Blodtrycksmätning hos barn och ungdomar skiljer sig från mätning hos vuxna. Den mest uppenbara skillnaden ligger i referensvärdena. Hos barn och ungdomar är blodtrycket beroende av kön, ålder och längd. Barn är under ständig utveckling. Därför kan man inte som hos vuxna ha ett referensvärde (140/90 mm Hg) ”oberoende” av dessa parametrar. I stället är man tvungen att definiera hypertoni på basen av normalfördelningen av blodtryck i olika åldrar (1–17 år) uppmätta hos friska barn. Utifrån dessa data kan sedan nomogram konstrueras med blodtryckspercentiler (90:e, 95:e och 99:e percentilen).

Ett normalt blodtryck definieras således som det systoliska och diastoliska blodtrycket under den 90:e percentilen för kön, ålder och längd. Prehypertoni = systoliskt och/eller diastoliskt blodtryck fr.o.m. den 90:e men under den 95:e percentilen. Stadium 1 hypertoni = systoliskt och/eller diastoliskt blodtryck fr.o.m. den 95:e percentilen t.o.m. den 99:e percentilen + 5 mm Hg. Stadium 2 hypertoni = alla blodtryck över den 99:e percentilen + 5 mm Hg. Denna uppdelning kan vid ett första ögonkast verka lite överskådlig för den ovane, men efter en titt på nomogrammet och infogande av ett par testblodtryck, ter sig klassifikationen logisk. Nomogram finns dels på nätet men även i [3] med tillägget av en

50:e percentil och blodtrycksdefinitionerna (t.ex. stadium 1 etc.) praktiskt vid sidan om percentilerna, och i [4] som utöver nomogram för konsultationsblodtryck inkluderar nomogram för ambulatoriskt blodtryck och hembloodtryck. I [5] har man förenklat nomogrammet genom att omräkna percentilerna till standarddeviationer (SD); något som passar bra för svenska förhållanden då vi ofta stödjer oss på SD vid mätning av längd, vikt och huvudomfång hos barn.

## Blodtrycksmätning

Som hos vuxna är det viktigt att blodtrycksmätningen görs så korrekt som möjligt. Här gäller i stort sett samma regler som för vuxna, men vissa aspekter bör lyftas fram. En bebis kan ligga ner under mätningen varemot ett lite större barn bör sitta upp. Manschettblåsans storlek har stor betydelse vid blodtrycksmätningen då barn och ungdomar har mindre armomkrets. I [5] finns en översikt över armomkretsar och ålder i förhållande till manschettstorlekar.

Det har varit omdebatterat, vid auskultatorisk blodtrycksmätning, om man ska använda sig av Korotkoffs ljud 4 eller 5 för att fastställa det diastoliska blodtrycket. I nuläget gäller dock Korotkoffs ljud 5 eftersom de aktuella hypertonidefinitionerna är baserade på nomogram med det 5:e ljudet. Hos vissa barn kan man dock höra Korotkoffsljuden hela vägen ner till 0 mm Hg. Då får man ändå gå på det 4:e ljudet och justera ner blodtrycket med c:a 5 mm Hg då man visat att diastoliskt blodtryck uppmätt med det 4:e ljudet var regelbundet 5 mm Hg högre än när man mätte ►

det 5:e. Om man mäter blodtrycket med en oscillometrisk blodtrycksmätare, som algoritmiskt räknar ut medelblodtrycket via blodtryckssvängningar, måste man alltid bekräfta ett förhöjt blodtryck med en auskultatorisk metod; dels då hypertoni-definitionerna är baserade på auskultation och dels då den oscillometrisk metod tenderar att övervärdera blodtrycket. Automatiska blodtrycksmätare kan dock ha vissa fördelar, t.ex. hos små barn där blodtrycket kan vara svårt att mäta, men dessa apparater tenderar även att vara lätta att använda, motverkar nummerpreferens och minimerar den interindividuella variationen vid blodtrycksmätning. Ambulatorisk blodtrycksmätning (ABPM), dvs. 24-timmars mätning, har fått en allt mera framskjuten plats vid hypertoniutredningar hos barn och ungdomar. Mätningen är särskilt användbar då man misstänker vitrockshypertoni eller maskerad hypertoni. Maskerad hypertoni hos barn och ungdomar är associerad med en liknande risk för organskada som vid etablerad hypertoni. Vitrocks- och maskerad hypertoni skall man i synnerhet misstänka hos barn och ungdomar med kroniska sjukdomar som njursjukdom och typ 1-diabetes.

Sammanfattningsvis har ABPM följande användningsområden:

- a) Säkerställa hypertoni diagnosen;
- b) Bedöma blodtrycksvariabilitet (dippingstatus);
- c) Bedöma effektiviteten av blodtrycksbehandling;
- d) Bedöma blodtrycket precis vid kroniska barnsjukdomar.

Nackdelarna med ABPM är att det först är möjligt att utföra mätningar på barn äldre än 5 år, mätningarna kräver ofta personal som fått speciell träning i utförandet och bedömningen av resultaten, och referensvärdena är inte oproblematiska.

### **Etiologi och patofysiologi**

Orsaker till hypertoni hos barn och ungdomar är mycket beroende av åldern. Precis som hos vuxna gäller det att tänka överordnat i primära och sekundära orsaker. En generell regel att ha i åtanke är att sannolikheten att identifiera en sekundär orsak till hypertoni är inverst relaterad till barnets ålder och direkt relaterad till blodtrycksförhöjningen. De flesta barn med sekundärhypertoni har renala eller renovaskulära orsaker. Lite förenklat kan man förknippa prevalensen av olika åkommor med åldern på följande vis (mindre vanliga åkommor i parentes):

- a) nyfödda – trombos i njurartär/ven,

kongenitala njuråkommor, koarktation av aorta, (bronkopulmonell dysplasi, öppet duktus arteriosus, intraventrikulär blödning);

- b) yngre än 1 år – koarktation av aorta, renovaskulär sjukdom, renoparenkymal sjukdom;

- c) 1 till 6 år – renoparenkymal sjukdom, renovaskulär sjukdom, koarktation av aorta, (endokrin sjukdom);

- d) 7 till 12 år – renoparenkymal sjukdom, renovaskulär sjukdom, primär hypertoni, koarktation av aorta, (endokrin sjukdom, iatrogena orsaker);

- e) 13 till 18 år – primär hypertoni, iatrogena orsaker eller droger, renoparenkymal sjukdom, (renovaskulär sjukdom, endokrina orsaker).

Andra ovanligare orsaker med koppling till hypertoni hos barn och ungdomar är tumörer och olika syndrom. Den primära hypertoni är per definition idiopatisk, men mycket tyder på en multifaktoriell genes. Åtminstone en del av den ökande andelen barnhypertoni torde ha samband med den viktökningstrend som allmänt observeras i västvärlden. Tillstånd som låg födelsevikt, hereditet, inflammation och salt kan också ha ett finger med i spelet. Det finns t.ex. ökande bevis för att hypertoni kan vara ett pro-inflammatoriskt tillstånd, speciellt om barnet samtidigt är överviktigt. Flera studier har rapporterat ökade uratnivåer hos barn med hypertoni och saltets effekt på kroppen kan begynna tidigt i livet.

### **Utredning**

Som regel skall blodtrycket mätas på barn över 3 års ålder vid hälsoundersökning eller på misstanke om sjukdom. Yngre barn skall mätas ifall följande situationer råder: prematurt/neonatala komplikationer; kongenital hjärtsjukdom; återkommande uvi, hematuri eller proteinuri; känd njursjukdom; hereditet för kongenital njursjukdom; organtransplanterad; malignitet; medicinering med blodtryckshöjande mediciner; syndrom; ökat intrakraniellt tryck. Som hos vuxna tas en adekvat anamnes och en noggrann fysikalisk undersökning görs. Målet är att finna symtom och fynd som leder tanken till sekundärhypertoni, syndrom och/eller kardiovaskulära riskfaktorer. Symtom på hypertoni är som hos vuxna ovanliga och vanligtvis bara tydliga vid rejält förhöjt blodtryck. Hos neonatalbarn är symtomen ospecifika (irritabilitet, slöhet, dålig viktuppgång) och hos barn och ungdomar kan trötthet, huvudvärk och synbesvär vara med i bilden. Symtom och fynd på en allvarlig blodtrycksförhöj-

ning, som vid hypertensiv emergency/urgency, vållar sällan diagnostiska besvär om bara blodtrycket tas. Fynd på sekundärhypertoni kan vara beskedliga (tackykardi, blåsljud över buken, lätt förstörd thyroidea, café au lait fäckar etc.) och ofta krävs en noggrann undersökning med akkompagnerande blod-/urinprovtagning. Laboratorieanalyser kan också ge besked om kardiovaskulära riskfaktorer och organskada. Får man misstanke om organskada kan UKG (vänsterkammahypertrofi), UL av halskärl (intima-mediatjocklek), och/eller beräkning av GFR (njursvikt) vara av värde. I vissa fall kan utredningen kräva mera specifika analyser och då omfatta endokrina eller genetiska tester och avancerade röntgenologiska undersökningar.

### **Behandling**

Behandling av hypertoni hos barn och ungdomar kan grovt delas upp i livsstilsbehandling och läkemedelsbehandling. Övervikt är förmodligen den viktigaste blodtrycks-associerade faktorn och medför över hälften av risken att utveckla hypertoni. Det är därför logiskt att reducera energiintaget och öka på den fysiska aktiviteten. Viktnedgång sänker inte enbart blodtrycket utan kan förbättra andra kardiovaskulära riskfaktorer. Visst belägg finns även för att saltreduktion kan förbättra blodtrycket. Livsstilsändringar rekommenderas för närvarande som den första behandlingen vid prehypertoni och stadium 1-hypertoni. Läkemedelsbehandling kan komma på tal vid stadium 1- och 2-hypertoni. Målet är att reducera blodtrycket under den 95:e percentilen och förebygga organskada. Har barnet redan organskada eller kronisk sjukdom som njursjukdom och diabetes blir målet att komma under 90:e percentilen.

Indikationer för läkemedelsbehandling kan grovt hänföras till följande situationer:

- a) Vedvarande hypertoni trots livsstilsbehandling;
- b) Sekundärhypertoni;
- c) Symtomatisk hypertoni;
- d) Förekomst av organskada och/eller diabetes.

Precis som hos vuxna kan läkemedel ur de vanligaste grupperna användas; ARB, ACEi, BB, CCB, D. Flera av dessa läkemedel har en barnindikation. Som hos vuxna kan det vara lämpligt att skraddarsy behandlingen i förhållande till barnets profil. ARB och ACEi kan vara särskilt lämpligt hos ett barn/ungdom med diabetes och proteinuri eller vid njursjukdom. En CCB eller BB kan fungera bra

om barnet även har migrän och en BB kan vara ett bra alternativ till ett barn som reparerat en koarktation av aorta. Obesa patienter med hypertoni och höga reninnivåer skulle kunna behandlas med ACEi och de med låga reninnivåer med diuretika. BB undviks helst hos överviktiga då de kan medverka till trötthet och en inaktiv tillvaro och hos patienter med astma. Höga doser diuretika bör undvikas då det kan ställa till det under skolgången. De olika läkemedel som rekommenderas och deras styrkor och doseringar finns angivna i referenserna [3-5].

### Diskussion

Man skall vara medveten om att inga studier med läkemedel på barn och ungdomar har haft en kardiovaskulär utfallsvariabel (morbidity/mortality) som primärt mått, säkerligen p.g.a. att manifest ateroskleros-sjukdom är så ovanlig i dessa åldersgrupper. Ingen studie har heller jämfört flera olika läkemedel samtidigt på barn för att utvärdera vilka antihypertensiva som är mest lämpliga. Dessutom finns det skäl att misstänka att läkemedel kan ha andra farmakologiska effekter hos barn än hos vuxna.

Det finns inte heller någon prospektiv studie med tillräckligt lång uppföljningstid som har kunnat förknippa hypertoni hos barn och ungdomar med kardiovaskulära händelser senare i livet; detta gäller både för konventionell blodtrycksmätning och ABPM. Istället har man studerat intermediära variabler som organskada. Vänsterkammahypertrofi (LVH) är den intermediära variabel som är mest dokumenterad hos barn och ungdomar. Publicerade prevalenser varierar mellan 14–42% hos barn och ungdomar med hypertoni. LVH är ofta associerat med mikroalbuminuri hos hypertensiva barn. Intima-mediatjocklek har också associerats med blodtrycksnivåer hos barn oberoende av BMI och hos överviktiga barn oberoende av blodtrycket. Ökad kärlstelhet har rapporterats vara mera vanligt hos barn med hypertoni jämfört med normotensiva, och barn och ungdomar med ett blodtryck över 90:e percentilen hade i en studie sämre kognitiv funktion jämfört med normotensiva. När det gäller nomogram är det viktigt att påpeka att det nomogram som i nuläget rekommenderas av ESH [4] är baserat på auskultatorisk blodtrycksmätning på 70 000 amerikanska barn och ungdomar [6]. Det är således inte svenska barn och ungdomar som fungerar som referenspopulation. Det finns europeiska auskultatoriska data på c:a 28 000 individer från

1991, men i denna sammanställning har man valt att inte inkludera kön, ålder och längd tillsammans. En studie publicerades 2008 från vårt grannland Norge. Nackdelen med denna studie var att bara ungdomar inkluderades, ålder 13–18 år, och man använde sig av oscillometrisk blodtrycksmätning som gav mycket höga referensvärden.

Sammanfattningsvis kan man säga att en ökande prevalens av hypertoni hos barn och unga, sammantaget med den observation att blodtrycksnivåer tidigt i livet har visats kunna prediktera blodtrycksnivåer även senare i livet, medför att vi kan stå inför en ökning av hypertoni bland vuxna framöver. Detta kan ge sig tillkänna i kardiovaskulär morbiditet och mortalitet på sikt. Tidig upptäckt och behandling av hypertoni hos barn skulle kanske kunna vända denna trend. Många av rekommendationerna för behandling av hypertoni hos barn och ungdomar bygger ännu på visdom, beprövad erfarenhet eller extrapolering från vetenskapliga sanningar hos vuxna. Prospektiva interventionella studier

med tillräckligt lång uppföljningstid skulle vara av värde.

ISAK LINDSTEDT

### Referenser:

1. McCrindle B. Assessment and management of hypertension in children and adolescents. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 155-163.
2. Feber J, Ahmed M. Hypertension in children: new trends and challenges. *Clinical Science* 2010; 119: 151-161.
3. Andrade H, Antonio N, Rodrigues D, et al. High blood pressure in the pediatric age group. *Rev Port Cardiol* 2010; 29: 413-432.
4. Lurbe E, Cifkova R, Kennedy Cruickshank J, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the ESH. *J Hypertens* 2009; 27: 1719-1742.
5. Sjöberg I, Swerkersson S, Åsling KM, Holtbäck U. Hypertoni hos barn – utredning och behandling. *Svensk barnnefrolgisk förening* 2006.
6. National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *National heart, lung and blood institute, Bethesda, Maryland. Pediatrics* 2004; 114: 555-576.

SVENSKA HJÄRTFÖRBUNDET  
bjuder in till

XIII Svenska Kardiovaskulära Vårmeeting  
4-6 maj 2011, Örebro

Sista dag;  
inkomma med abstract - 1 februari  
låg anmälningsavgift - 17 mars

Mer information finner Ni på  
Svenska Hjärtförbundets hemsida  
[www.sweheart.se](http://www.sweheart.se)

# **ANNONS**



# Lyckad kurs för sjuksköterskor om hypertoni och kardiovaskulär risk

**Kursen i hypertoni- och hypertoni-behandling som SVM årligen arrangerar för sjuksköterskor, gick av stapeln den 21–22 oktober. Platsen var liksom förra året Sigtunastiftelsen, en plats som lämpar sig väl för att ladda batterierna med ny kunskap och stimulerande diskussioner.**

Fokus för årets kurs var den kardiovaskulära riskpatienten. Högt blodtryck utgör en av de starkast bidragande faktorerna till ökad dödlighet globalt sett, men risken för hjärtkärlsjukdom påverkas av en mängd riskfaktorer och bestäms av den totala riskbördan hos den enskilda individen. Per-Olof Hansson från Medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg, inledde med en omfattande föreläsning om just "Riskpatienten", med en genomgång av både orsaker till och följder av ateroskle-

rossjukdom. Hypertoni är som vi vet starkt förknippat med stroke, och en studie av 50-åriga män i Göteborg visade att ett blodtryck mätt i studiens början, om det låg >105 mmHg diastoliskt, var kopplat till en 7 gånger ökad stroke-risk efter 17 års uppföljning, jämfört med om blodtrycket låg <95 mmHg. Ett *lågt* diastoliskt tryck är hos äldre individer däremot en markör för stela, sjuka kärl, ofta i kombination med ett förhöjt systoliskt blodtryck och därmed pulstryck. Detta talar för ett mer framskridet skede av hypertonisjukdomen, och patienterna får lätt blodtrycksfall och är ofta svårbehandlade.

Typ 2-diabetes är vanligt, och många diabetiker får sin diagnos först när de fått senkomplikationer, som exempelvis hjärtinfarkt eller stroke. Ca 70% av alla diabetespatienter har även högt blodtryck, men livsstilsförändring som motion kan sänka

både blodtrycket och minska risken att utveckla diabetes med 58% hos individer i riskzonen.

Per-Olof betonade hur viktigt det är att följa enkla prover som mikroalbuminuri hos våra patienter. Skrämmande var att höra hur snabbt en patient med diabetes förlorar sin njurfunktion; i värsta fall kan en diabetiker som utvecklat makroalbuminuri tappa 1/5 av sin njurfunktion på ett år! Men studier som STENO-2 har visat att det i högsta grad lönar sig att behandla diabetespatienter med mikroalbuminuri med ACE-hämmare, och minskad albuminuri är också en bra markör för njurskyddande effekt av sådan behandling.

**Ofta träffar vi dock** patienter som ännu inte hunnit utveckla skador på de inre organen, och då är det i första hand aktuellt att arbeta med icke-farmakologisk ►

behandling av exempelvis ett förhöjt blodtryck eller blodsockervärden i gränsområdet. Hur gör man, och vad är rimliga mål för en sådan behandling?

Nästa föreläsare Mathias Lidin från Livsstilmottagningen, Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm, gav oss redskap för att motivera våra patienter till att förändra sina vanor till det bättre. Fokusera på de positiva framstegen patienterna gör, och glöm all skuldbeläggning, var hans råd, liksom att förmedla till patienten att livsstilsförändring måste få ta tid. Fysisk inaktivitet är en lika stark riskfaktor som rökning, höga blodfetter eller högt blodtryck, där Nurses Health Study visade att risken för typ 2-diabetes ökade med 14% vid 2 timmars TV-tittande per dag. I samma studie minskade diabetesrisken med 34% om man promenerade raskt 1 tim/dag. En annan studie har visat att vältränade överviktiga män löper mindre risk att dö i hjärtkärlsjukdom än otränade normalviktiga män. Enligt American Heart Association (AHA) rekommenderas måttlig konditionsträning i minst 30 min 5 dagar/vecka, att kombinera med styrketräning minst 2 ggr/vecka som en bra träningsnivå ur folkhälsoerspektiv. I en svensk randomiserad kontrollerad studie ordinerades drygt 100 överviktiga och bukfeta individer "Fysisk aktivitet på recept" 2 timmar mindre stillasittande tid/dygn och måttligt hård fysisk aktivitet 3 gånger/vecka. Under 6 månader minskade både midjemått och vikt, och därmed den kardiometabola risken hos studiedeltagarna, och studien tyder på att den svenska modellen med "Fysisk aktivitet på recept" faktiskt kan fungera.

På Karolinska Universitetssjukhuset har man upprättat ett program för livsstilsförändring, där man tar emot patienter på remiss från primärvården. Det handlar om patienter med minst 3 kardiovaskulära riskfaktorer, och man arbetar både med individuella besök och gruppomfattning, där anhöriga uppmanas att delta. Man håller nu på att utvärdera verksamheten, och data visar enligt Mathias att patienterna efter 6 månader har minskat sin stillasittande tid med 1 tim/dag, och även sitt midjemått (-4cm) och blodtryck (-4mmHg diastoliskt). Men inte bara mat och motion är av betydelse; bl.a. Interheart-studien har visat en koppling mellan stress och hjärtinfarkt/stroke. På Danderyds sjukhus hjärtklinikk randomiserades 60 hjärtinfarktpatienter till antingen sjukgymnastik 2 gånger/v eller medicinsk yoga 1 gång/vecka i 3 månader. Blodtrycket sjönk i yogagruppen med 15



Promenad till "kryptan".



Arkitektur inspirerad av italienska kloster.



Anna-Clara Collén, en av kursarrangörerna.



Jonas Spaak talade om sömnapné.



Mathias Lidin från Karolinska Sjukhuset, Solna.



Per-Olof Hansson talade om "Riskpatienten".

mmHg systoliskt respektive 4mmHg diastoliskt jämfört med utgångsvärdet, medan blodtrycket i sjukgymnastikgruppen snarast steg efter 3 månader. Även kortisolnivåer minskade, och patienterna uppgav allmänt förbättrat hälsotillstånd och bättre sömn i yogagruppen. Studieresultatet har lett till att alla patienter på Danderyds sjukhus efter en hjärtinfarkt nu erbjuds medicinsk yoga.

**Efter en föreläsning om 24-timmarsblodtrycksmätning av undertecknad, avslutades dagen med falldiskussioner i grupp, där vi med hjälp av riskdiagram som SCORE tränade på att bedöma den sammanlagda risken hos en individ.**

Före middag fanns tid för en promenad genom Sigtuna, som förutom fina kyrkor och gamla ruiner även har ett lockande utbud av små affärer och kaféer. Stämningen var god kring borden då vi till middag bjöds på ekologiskt, närproducerat och till efterrätt en ljuvlig choklad-cheesecake.

**Dagen efter vaknade vi** och fann att årets första snöfall bäddat in höstlandskapet i ett tunt vitt täcke. Kursens andra dag inleddes med redovisning av gruppernas diskussioner från dagen innan, där vi kunde konstatera att kursdeltagarnas gemensamma kunskap och erfarenheter avseende bedömning av riskpatienter var väldigt gedigen – men

## » Man uppskattar att åtminstone 30% av alla hypertoniker även har OSA, och bland "behandlingsresistenta" hypertoniker kan förekomsten av OSA vara så hög som 65–95%

icke desto mindre var det tankeväckande och givande att praktiskt få tillämpa det vi lärt oss dagen innan.

Därefter var det dags för Jonas Spaak från Hjärtkliniken på Danderyds sjukhus i Stockholm att tala om sömnapné. Obstruktiv sömnapné (OSA) är vanligt förekommande – man uppskattar att 5–15% av en vanlig befolkning lider av OSA (definierat som apné-hypopné-index >15). Drygt 70% av patienterna med OSA har högt blodtryck, medan det omvända förhållandet är mindre känt. Man uppskattar dock att åtminstone 30% av alla hypertoniker även har OSA, och bland "behandlingsresistenta" hypertoniker kan förekomsten av OSA vara så hög som 65–95%. Tillståndet är underdiagnostiserat; olyckligt med tanke på att OSA leder till dagtrötthet, försämrad koncentrationsförmåga och är förknippat med en ökad risk för trafikolyckor samt minskad livskvalitet. OSA leder också till en ökad risk för stroke, hjärtinfarkt och plötslig död, och en studie visade nyligen att 2/3 av 105 konsekutiva patienter som genomgick PCI hade behandlingskrävande OSA, alltså en betydande andel av våra kranskärlpatienter. CPAP-behandling är den enda behandling som har vetenskapligt stöd, medan nyttan av kirurgiska ingrepp starkt ifrågasatts. Behandling av svår OSA med CPAP har visat sig minska risken för hjärtinfarkt och stroke, men även förbättra hjärtfunktion och livskvalité hos patienter med hjärtsvikt och OSA. CPAP-behandling sänker blodtrycket med ca 10 mmHg systoliskt, alltså i samma storleksordning som ett blodtryckssänkande läkemedel.

Efter lunchen fick vi möjlighet till ett guidat besök i den s.k. "Kryptan", ett tyst rum som ligger delvis under marknivå, och som används då man håller retreatar på Sigtunastiftelsen. Vi fick där prova på avslappning i total tystnad under 3 minuter, och trots den korta tiden kände man sig behaglig och stärkt efteråt. Vi skulle alla troligen må bättre av att ta oss tid till mikropauser med avslappning och återhämtning i vårt vardagliga liv.

Behandling av hypertoni bör alltid innefatta livsstilsåtgärder, där man kan förvänta sig en systolisk blodtryckssänkning på ungefär 10 mmHg genom minskad stress och ytterligare 10 mmHg med hjälp av mat och motion. Många hypertoniker ligger dock så pass högt i blodtryck, eller har en så pass hög riskprofil i övrigt, att man även behöver lägga till ett eller flera läkemedel. Kursen avslutades med att Anna-Clara Collén från Medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, talade om just läkemedelsbehandling vid högt blodtryck. Som tidigare nämnts, är det viktigt att man tar hänsyn till patientens sammanlagda riskprofil innan man beslutar om behandling, och det kan vara en god hjälp att använda riskdiagram och tabeller som SCORE eller de som framtagits av ESH/ESC. Vid ett blodtryck >180/110 mmHg (mätt i vila vid 3 oberoende tillfällen) bör man dock starta läkemedelsbehandling omgående. Beroende på patientens ålder och övriga sjukdomar, kan det vara mer lämpligt att välja vissa läkemedel framför andra, men som Anna-Clara poängterade, är det viktigaste att blodtrycket sjunker. En

sänkning av blodtrycket med 20 mmHg systoliskt eller 10 mmHg diastoliskt halverar risken för hjärtkärlsjukdom, något som kan vara värt att tala om för våra patienter om de känner sig missnöjda med vad man uppnått. Kombination av fler preparat i lägre dos ger färre biverkningar. Detta är framförallt viktigt för våra äldre patienter, där man gärna kan behandla enligt principen "start low, go slow", för att undvika biverkningar som ortostatism. Av samma anledning är det också viktigt att kontrollera blodtryck i stående hos äldre behandlade hypertoniker.

Därmed var årets kurs avslutad, och vi återvänder till våra arbetsplatser för att möta riskpatienten i vår vardag, med ny och uppfräschad kunskap om hypertoni och kärlsjukdom. Visst måste även vi, som arbetar med att inspirera och motivera andra till att förändra livsstil och minska sin hjärtkärlrisk, få bli inspirerade och motiverade!?



KRISTINA BJÖRKLUND BODEGÅRD  
Danderyds sjukhus

## ANNONS

# Högt blodtryck under graviditet – vad händer sedan?

## Bakgrund

Under en graviditet sker stora förändringar i kvinnans kropp. Det kardiovaskulära systemet påverkas med ökad blodvolym, aktiviteten i det sympatiska nervsystemet ökar, immunsystemet förändras och många metabola processer påverkas [1].

För de flesta kvinnor är graviditeten – trots alla kroppsliga omställningar – relativt okomplicerad men 5–10% av alla gravida kvinnor drabbas av högt blodtryck.

I västvärlden är prognosen efter en graviditet komplicerad av högt blodtryck god, men det finns en ökad risk att utveckla hypertoni och annan hjärtkärlsjuklighet.

Globalt sett är hypertensiva graviditeter ett stort hälsoproblem. Mer än en halv miljon kvinnor dör varje år i graviditets- och förlossningskomplikationer – 99% av dessa i utvecklingsländer. 10–15% av dödsfallen är orsakade av preeklampsi och eklampsi. Störst är dödligheten i Afrika söder om Sahara, där en av 16 kvinnor riskerar att dö i samband med graviditet och förlossning. Motsvarande siffra i Europa är en kvinna av 2400. I Sverige avlider 2–4 kvinnor/år i samband med graviditet och förlossning [2, 3].

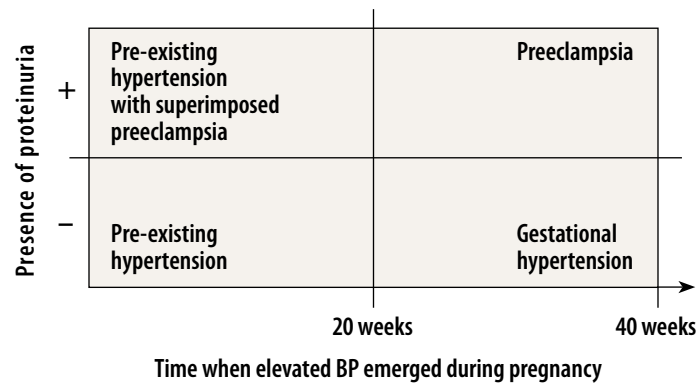
## Gestationshypertoni eller preeklampsi?

Hypertoni under graviditet klassificeras som kronisk (redan känd) hypertoni, gestationshypertoni (debuterar under graviditet) eller preeklampsi (hypertoni och proteinuri) (figur 1).

Mekanismerna bakom gestationshypertoni respektive preeklampsi skiljer sig åt. Gestationshypertoni är oftast blodtrycksstegring av mild – måttlig karaktär som sällan kräver behandling. Debut av högt blodtryck under graviditet kan ses som att en ”benägenhet” för hypertoni avslöjas då de kardiovaskulära och metabola systemen blir belastade. Blodtrycket normaliseras oftast inom 3–6 månader efter partus.

Kvinnor som har känd hypertoni före graviditet har vanligen kvar behov av behandling även efter partus. Både kvinnor med känd hypertoni och kvinnor med gestationshypertoni kan få en mer komplicerad bild under graviditeten med tillkomst av preeklampsi.

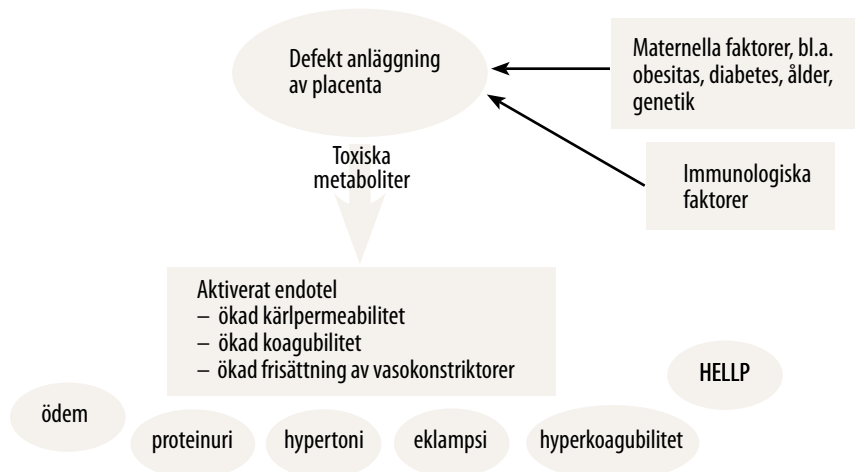
Vid preeklampsi finns – förutom högt blodtryck – också proteinuri och ibland annan organpåverkan. Utvecklingen av



Journal of Hypertension 2007, vol 25 No 6

Figur 1.

- preexisterande hypertoni – högt blodtryck före graviditeten
- gestationshypertoni: blodtryck > 140/90 vid två tillfällen med minst sex timmars mellanrum
- preeklampsi: blodtrycket > 140/90 och proteinuri > 0,3g/24 timmar, eller 2+ för protein på urinsticka



Figur 2. Preeklampsi – patofysiologi. Omarbetad efter Dr Risto Kaaja.

preeklampsi startar redan då fostret implanteras i uterus. Defekt anläggning av de så kallade spiralartärerna orsakar produktion och utsöndring av toxiska substanser i placenta och aktivering av immunologiska faktorer som kan skada bland annat kärlets endotel. Endotelskada bidrar i sin tur till bl.a. blodtrycksstegring, proteinuri och hyperkoagulabilitet. Även om de patofysiologiska mekanismerna startar tidigt i graviditeten ger sig oftast preeklampsi till känna först efter 20:e graviditetsveckan – då i form av blodtrycksstegring och äggvita i urinen. Vid svårare preeklampsi kan andra organsystem också drabbas med t.ex. leverpåverkan och trombocytdysfunktion.

Förutom de patofysiologiska mekanismerna i placenta samverkar också faktorer hos modern – t.ex. genetik, ålder, insulinresistens och obesitas för att preeklampsi skall manifesteras sig (Figur 2).

Preeklampsi är farligare för fostret och mamman än ”okomplicerad” hypertoni utan proteinuri. Likaså är preeklampsi som diagnostiseras tidigt i graviditeten vanligen av allvarligare grad än den som visar sig närmare partus. Förloppet och sjukdomen är oftast svårare ju högre blodtrycket är och ju mer protein kvinnan läcker i urinen.

Preeklampsi är orsak till flera komplikationer under graviditeten och vid förlossning, t.ex. placentaavlossning, hämmad fostertillväxt och fosterdöd [4–6].

Genesen till gestationshypertoni och preeklampsi är multifaktoriell. Kvinnor med högt blodtryck före graviditet, högre vikt, herediterat för hypertoni och högre ålder vid graviditet har större risk att utveckla både gestationshypertoni och preeklampsi. Insulinresistens och/eller höga blodglukosnivåer ökar risken för preeklampsi och immunologiska fak-

torer har också betydelse [7-10]. Aktiviteten i sympatiska nervsystemet är ökad under normal graviditet och än mer så vid preeklampsi [11].

### Varför ökar preeklampsi risken för kardiovaskulär sjukdom?

Preeklampsi och kardiovaskulära manifestationer som t.ex. koronarsjukdom, har flera gemensamma riskfaktorer och bakomliggande mekanismer.

Metabola förändringar som övervikt, insulinresistens och lipidrubbnings har betydelse för uppkomst både av preeklampsi och av hjärtsjukdom. Höga leptinnivåer som är en riskmarkör för koronarsjukdom finns också hos kvinnor med preeklampsi. Lipidrubbnings med ökade nivåer av oxiderat LDL orsakar skada i placenta vid preeklampsi och liknande förändringar finns också i aterosklerotiska plack.

Endotelskador, oxidativ stress, ökad inflammatorisk aktivitet och förhöjd sympatikusaktivitet finns vid båda tillstånden, likaså ökad koagabilitet [12-15].

En alternativ förklaring till den ökade risken för hjärtsjukdom kan vara att preeklampsi i sig orsakar skador på t.ex. endotel som i sin tur bidrar till senare insjuknande i hjärtinfarkt, stroke eller annan hjärtsjukdom. För att klarlägga den mekanismen behövs mer forskning.

Oavsett förklaringsmodell har kvinnor som haft preeklampsi under graviditeten en ökad risk att senare i livet drabbas av hjärtsjukdom. Många epidemiologiska studier har visat en ökad risk för död, ischemisk hjärtsjukdom och stroke, medan annan sjuklighet som utveckling av hypertoni och venös tromboembolism inte varit lika väl kartlagda [16-21].

I en av de senaste studierna publicerad 2009 undersöktes förekomst av flera utfallsfaktorer – hypertoni, ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt, venös tromboembolism, stroke och typ 2-diabetes hos nästan 800 000 graviditeter komplicerade av gestationshypertoni eller preeklampsi ("mild" och "svår"). Diagnoserna togs från Nationella patientregistret i Danmark och i medeltid gjordes uppföljning 15 år efter graviditet. Man fann i studien en ungefär fem gånger ökad risk för framtida hypertoni och en tre gånger ökad risk för typ 2-diabetes. Även för övriga studerade tillstånd – hjärtsvikt, venös tromboembolism och stroke – fanns en riskökning efter graviditet komplicerad av preeklampsi.

Liksom i tidigare studier ser man att risken för framtida sjuklighet är större ju allvarigare sjukdomen under graviditeten

varit. Risken är också större om man haft flera graviditeter komplicerade av hypertoni eller preeklampsi jämfört om man haft en hypertensiv graviditet [22].

### Vad kan vi göra?

Det finns idag ingen effektiv behandling mot preeklampsi förutom att avlägsna placenta – dvs. att förlösa kvinnan. Blodtryckssänkande behandling till gravida kvinnor är inte helt odiskutabelt även om det råder konsensus att högt blodtryck (> 160–170 systoliskt och/eller > 105–110 diastoliskt) skall behandlas. Hänsyn måste alltid tas till fostrets behov och till placentas funktion.

Antihypertensiva läkemedel under graviditeten med mild till måttlig blodtryckstegring har inte visat någon övertygande effekt vad gäller att minska risken för preeklampsi eller för komplikationer hos barnet [23]. Huruvida behandling av högt blodtryck under graviditeten minskar risken för framtida hjärtsjuklighet är oklart.

Preventiv behandling med t.ex. olika vitaminer och kosttillskott, har inte heller visats vara effektiva för att förhindra preeklampsi och dess komplikationer [24, 25].

Vad vi kan göra är att försöka minska risken att utveckla preeklampsi under graviditeten. Kvinnor med risk för preeklampsi har många gemensamma riskfaktorer för hjärtsjukdom som t.ex. övervikt och insulinresistens [26]. Kanske kan viktne- dgång och fysisk aktivitet bidra till en normal graviditet och minska risken att i framtiden drabbas av hypertoni, typ 2-diabetes eller annan hjärtsjukdom. Här behövs förstas mer kunskap och fler studier, t.ex. kring blodtrycksbehandling under graviditet och långtidsuppföljning av kvinnor och barn avseende hjärtsjukdomar.

### Sammanfattning

Högt blodtryck förekommer i 5–10% av alla graviditeter. De flesta med gestationshypertoni har god prognos, medan preeklampsi ökar risken för komplikationer hos mamma och barn och ökar risken för framtida kardiovaskulär sjukdom.

Preeklampsi har flera gemensamma riskfaktorer och patofysiologiska mekanismer med kardiovaskulär sjukdom.

Effektiv behandling mot preeklampsi saknas i nuläget, men preventiva åtgärder som viktne- dgång och fysisk aktivitet kan minska risken att drabbas av hjärtsjukdom och typ 2 diabetes [27].

### Referens:

1. Kaaja, R.J. and I.A. Greer, *Manifestations of chronic disease during pregnancy*. JAMA, 2005. 294(21): p. 2751-7.
2. Duley, L., *The global impact of pre-eclampsia and eclampsia*. Semin Perinatol, 2009. 33(3): p. 130-7.
3. Socialstyrelsen, *Folkhälsorapport*. 2009. p. 271-272.
4. Roberts, J.M., *Preeclampsia: what we know and what we do not know*. Semin Perinatol, 2000. 24(1): p. 24-8.
5. Granger, J.P., et al., *Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction*. Hypertension, 2001. 38(3 Pt 2): p. 718-22.
6. Roberts, J.M. and C.A. Hubel, *The two stage model of preeclampsia: variations on the theme*. Placenta, 2009. 30 Suppl A: p. S32-7.
7. Seely, E.W. and C.G. Solomon, *Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88(6): p. 2393-8.
8. Forest, J.C., et al., *Early occurrence of metabolic syndrome after hypertension in pregnancy*. Obstet Gynecol, 2005. 105(6): p. 1373-80.
9. Faber, R., et al., *Baroreflex sensitivity, heart rate, and blood pressure variability in hypertensive pregnancy disorders*. J Hum Hypertens, 2004. 18(10): p. 707-12.
10. Wolf, M., et al., *Insulin resistance but not inflammation is associated with gestational hypertension*. Hypertension, 2002. 40(6): p. 886-91.
11. Greenwood, J.P., et al., *Sympathetic neural mechanisms in normal and hypertensive pregnancy in humans*. Circulation, 2001. 104(18): p. 2200-4.
12. Craici, I., S. Wagner, and V.D. Garovic, *Preeclampsia and future cardiovascular risk: formal risk factor or failed stress test?* Ther Adv Cardiovasc Dis, 2008. 2(4): p. 249-59.
13. Teppa, R.J., et al., *Free leptin is increased in normal pregnancy and further increased in preeclampsia*. Metabolism, 2000. 49(8): p. 1043-8.
14. Sattar, N., et al., *Lipoprotein subfraction changes in normal pregnancy: threshold effect of plasma triglycerides on appearance of small, dense low density lipoprotein*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82(8): p. 2483-91.
15. Brook, R.D. and S. Julius, *Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk*. Am J Hypertens, 2000. 13(6 Pt 2): p. 112S-122S.
16. Jonsdottir, L.S., et al., *Death rates from ischemic heart disease in women with a history of hypertension in pregnancy*. Acta Obstet Gynecol Scand, 1995. 74(10): p. 772-6.
17. Irgens, H.U., et al., *Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study*. Bmj, 2001. 323(7323): p. 1213-7.
18. Bellamy, L., et al., *Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2007. 335(7627): p. 974.
19. Wilson, B.J., et al., *Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study*. BMJ, 2003. 326(7394): p. 845.
20. James, A.H., et al., *Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium*. Obstet Gynecol, 2005. 106(3): p. 509-16.
21. Lanska, D.J. and R.J. Kryscio, *Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis*. Stroke, 2000. 31(6): p. 1274-82.
22. Lykke, J.A., et al., *Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother*. Hypertension, 2009. 53(6): p. 944-51.
23. Abalos, E., et al., *Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(1): p. CD002252.
24. Roberts, J.M., et al., *Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension*. N Engl J Med. 362(14): p. 1282-91.
25. Briceno-Perez, C., L. Briceno-Sanabria, and P. Vigil-De Gracia, *Prediction and prevention of preeclampsia*. Hypertens Pregnancy, 2009. 28(2): p. 138-55.
26. Laivuori, H., M.J. Tikkanen, and O. Ylikorkala, *Hyperinsulinemia 17 years after preeclamptic first pregnancy*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. 81(8): p. 2908-11.
27. Kaaja, R.J. and M.K. Poyhonen-Alho, *Insulin resistance and sympathetic overactivity in women*. J Hypertens, 2006. 24(1): p. 131-41.

ANNA-CLARA COLLÉN  
Specialistläkare  
Med/Ger Klin  
Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra

# Rapport från SBU som styrker användandet av hembloodtrycksmätning



Inom diabetesbehandling mäter patienterna sedan länge blodsocker och kan justera sina insulin doser utifrån dessa värden och utifrån vad de skall göra och äta. Så varför gör vi då inte samma sak med våra blodtryckspatienter? Detta kan delvis ha berott på att det inte funnits så bra vetenskapligt underlag för att justera blodtryck efter motsvarande mätningar, hembloodtryck, som det funnits för nödvändigheten att behandla diabetes efter patientens egna mätvärden.

Nu har dock tillräckligt många mycket välgjorda undersökningar publicerats avseende hembloodtryck, har man ansett på Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), så uppdraget gick till undertecknad och till SSK Eva Drevenhorn att gå igenom publicerade fakta och att göra en bedömning av detta. Undersökningen finns att ladda ner fritt på SBU:s hemsida: [www.SBU.se](http://www.SBU.se). Här följer en sammanfattning och kommentarer om rapporten som nu alltså kan ligga till grund för att myndigförklara också våra patienter med högt blodtryck, så att de kan få delta i vården framgent avseende blodtrycks-kontroll.

## Bakgrund

I Sverige finns det enligt aktuella uppskattningar omkring 1,8 miljoner människor med högt blodtryck enligt mätning på mottagning, vilket motsvarar 27 procent av den vuxna befolkningen. Det har blivit allt vanligare att patienter, och andra med för den delen, själva mäter sitt blodtryck hemma med automatiska blodtrycksmätare. Det finns idag också flera studier som har visat att hembloodtrycksmätning kan ta bort den så kallade vitrockseffekten vid blodtrycksmätning, vilket medför att ofta, men inte alltid, så är blodtrycket lägre hemma än när det mäts på en mottagning. I många fall kan det vara så att om blodtrycksbehandling styrs via värden uppmätta genom hembloodtrycksmätning, så kan behovet av läkemedel minska jämfört med traditionell behandlingsuppföljning via mottagningsblodtryck. Det kan också vara en tänkbar fördel med hembloodtrycksmätning för patienten eftersom han eller hon då inte behöver uppsöka en vårdin-

rättning varje gång blodtrycket ska mätas. Hembloodtrycksmätning gör det också möjligt att utföra fler mätningar, också vid olika tillfällen på dagen, jämfört med mottagningsblodtryck, vilket ger mer tillförlitliga genomsnittsvärden av blodtrycket än om detta enbart mäts på mottagningen vid en standardiserad tidpunkt. En tänkbar nackdel, å andra sidan, skulle kunna vara ett en del patienter snarare oroas av att kunna mäta blodtrycket hemma, och att blodtryckssjukdomens betydelse på detta sätta överdrivs genom t.ex. alltför frekventa mätningar.

Vanligen mäter hembloodtrycksmätare blodtrycket med en oscillometrisk metod vilket inte ger exakt samma resultat som de traditionella auskultatoriska mätningarna på mottagningen. Mätarna som används för hembloodtrycksbestämning bör vara validerade och kalibrerade. Listor finns på t.ex. British Hypertension Societys hemsida [www.bhsoc.org](http://www.bhsoc.org) under rubriken "BP monitors".

## Randomiserade prospektiva studier

I de två enligt mitt tycke snyggaste prospektiva randomiserade studierna av hembloodtryck jämfört med mottagningsblodtryck, så följdes patienter i 12 månader. I den första av Verberk och medförfattare<sup>1</sup> randomiserade 430 hypertoner till att få den antihypertensiva behandlingen styrd utifrån hem- eller mottagningsblodtrycksnivåer. Ambulatoriskt blodtryck, som ju är golden standard, utfördes i båda grupperna vid baseline samt vid studiens avslut. Man gjorde 10 mätningar av mottagningsblodtryck bland de patienter som sköttes enligt traditionell mätteknik på mottagningen, och motsvarande antal mätningstillfällen i hembloodtryckgruppen var 8. Man fann att deltagarna i hembloodtryckgruppen kom att använda färre mediciner enligt den medicintrappa som tillämpades i båda grupperna. Man använde i genomsnitt 1,47 blodtrycksmedicinsteg i hembloodtryckgruppen jämfört med 2,48 i den grupp som titrerade medicinerna enligt

konventionell mätning på mottagningen. Ambulatoriskt uppmätta blodtryck låg något högre i hembloodtrycksarmen efter 12 månader (126/77 mmHg jämfört med 124/76 mmHg). Några skillnader i albuminuri eller i vänsterkammarmasseindex uppmätt med ekokardiografi förelåg emellertid inte vid studieslut, som ett tecken på att medicineringsen på individbasis var korrekt anpassad, vilket ju var det viktiga. Vänsterkammarmassa anses vara ett bra mått på den sanna kardiella belastningen vid högt blodtryck.

Den andra studien drevs av Staessen och medarbetare<sup>2</sup> och i denna randomiserade 400 patienter med ett diastoliskt mottagningsblodtryck > 95 mmHg till att antingen få terapin styrd utifrån hem- (n= 203) eller mottagningsblodtryck (n= 197) där målet var att nå ett värde mellan 80–89 mmHg. Studietiden var också här satt till 12 månader. En och samma läkare, som var blindad avseende vilken slags blodtrycksmätning som låg till grund för de värden som rapporterades till honom (snittet av 6 hemmätningar eller snittet av 3 mottagningsmätningar), höjde, lät medicinen vara oförändrad eller minskade medicinen beroende på hur man låg i förhållande till målvärdesintervallet. Man fann att fler patienter i hembloodtrycksgruppen kunde sluta med antihypertensiv behandling (25,6% jämfört med 11,3%, p<0,001) vilket bekräftar en vanligt förekommande stress vid blodtrycksmätningar på mottagningen. Såväl hem-, mottagnings- som ambulatoriskt blodtryck var högre i hembloodtrycksgruppen vid studieslut, men det förelåg inte heller i denna studie någon skillnad i vänsterkammarmassa mätt med ekokardiografi mellan grupperna. Detta talar återigen starkt för att man på individnivå gav en adekvat behandling. Båda grupperna rapporterade liknande förbättring i allmäntillstånd som följd av blodtrycksbehandlingen, vilket bekräftar att man i allmänhet mår bättre om man får blodtrycksbehandling vid hypertoni. Dagens läkemedel ger ju inte mycket biverkningar om man jämför med placebo.

### Observationella studier

Flera observationella studier bekräftar att hembloodtryck är minst lika bra som mottagningsblodtryck för att prognostisera risker. I en europeisk studie av Bobrie och medarbetare<sup>3</sup> inkluderades nära 5 000 behandlade hypertoniker 60 år eller äldre. Syftet var att undersöka hur väl blodtrycksnivåer uppmätta genom hembloodtryck

respektive mottagningsblodtryck korrelerade till risk för förtida död och hjärt-kärlsjukdom. Studien visade att blodtryck bestämt genom hembloodtryck korrelerade statistiskt signifikant till risk för hjärt-kärlhändelser (inklusive död i hjärt-kärlsjukdom) dessutom fann man att maskerad hypertoni, högt blodtryck enbart utanför mottagningen, också tyvärr är förenat

med en relativt dålig prognos. Sammantaget styrker denna studie att hembloodtryck verkligen är minst lika bra som mottagningsblodtryck att prognostisera risker hos patienter med hypertoni.

### Rapportens sammanfattning

Sammanfattningen av SBU-rapporten lyder som följer:

**1. Hembloodtrycksmätning, i den betydelse som det beskrivs i denna utvärdering, utförs av patienten själv i hemmet med automatisk utrustning. Det konventionella sättet att mäta blodtryck för att styra behandling är att göra blodtrycksmätningarna på en mottagning.**

**För personer med högt blodtryck är hembloodtrycksmätning lika effektivt för att styra blodtryckssänkande läkemedelsbehandling som mätning på mottagning. Patienterna tar förskrivna läkemedel i samma utsträckning och blodtryckssänkningen blir likvärdig.**

**Hembloodtryck tycks ge minst samma träffsäkerhet som blodtryck uppmätt på mottagning för att förutsäga risk för död och hjärt- och kärlsjukdom. Dock går det inte att bedöma om hembloodtrycksmätning för att styra behandling är bättre eller sämre när det gäller att minska risken för dödlighet och hjärt- och kärlsjukdom.**

**2. Hembloodtrycksmätning kan vara kostnadsbesparande för vården då antalet mottagningsbesök blir färre än vid konventionell kontroll av blodtrycksbehandling. Eftersom det saknas kunskap om hur metoden kan användas på lång sikt, är det dock inte möjligt att göra någon säker analys av metodens kostnader eller kostnadseffektivitet.**

**3. Hembloodtrycksmätning kan ha både fördelar och nackdelar för patienten. Metoden kan innebära större bekvämlighet, men detta måste vägas mot att det större ansvar som patienten förväntas ta eventuellt kan leda till ökad oro eller andra problem. På dessa punkter saknas dock vetenskapligt underlag. Användning av hembloodtrycksmätning bör föregås av en individuell bedömning av motivation och lämplighet.**

Så bästa läsare, ta gärna en titt på detta dokument på SBUs hemsida och låt patienter som är intresserade vara med och utvärdera effekten av blodtrycksbehandlingen i lugn och ro hemma!

FREDRIK NYSTRÖM

### Referenser:

1. Verberk WJ, Kroon AA, Lenders JW, Kessels AG, van Montfrans GA, Smit AJ, et al. Self-measurement of blood pressure at home reduces the need for antihypertensive drugs: a randomized, controlled trial. *Hypertension*. 2007; 50(6): 1019-25.
2. Staessen JA, Den Hond E, Celis H, Fagard R, Keary L, Vandenhoven G, et al. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291(8): 955-64.
3. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA*. 2004; 291(11): 1342-9.

# **ANNONS**



## Rapport från Nationella Nätverket för Antikoagulation

**Fredagen den 15 oktober anordnade Nationella Nätverket för Antikoagulation sitt första symposium på World Trade Center i Stockholm.**

**M**ålgruppen var i första hand SSK och BMA som arbetar på AK-mottagningar. Ansvariga för dagen var Birgitta Söderström, BMA, AK-mott., Karlskoga lasarett och Gittan Sproge, BMA AK-mott., Vrinnevisjukhuset i Norrköping. Vi kom till ett vackert, soligt och kallt höst-Stockholm och började dagen med kaffe.

**Dagen blev mycket intressant** och lärrik med kunniga och inspirerande föreläsare. Först ut var Jonathan Lindh, specialistläkare, med. dr avd. för klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset, som föreläste om Waranets farmakologiska aspekter med inriktning på genetiska faktorer/riskfaktorer. Waran har en kemisk struktur som liknar K-vitamin och "förtränger" på så vis bort K-vitamin från VKOR (Vitamin K-Epoxidreduktas) och då kan inte funktionella K-vitaminberoende koagulationsfaktorer bildas. Waranbehovet styrs dels av generna för de enzym som metaboliserar K-vitamin (VKOR), dels av gener som metaboliserar Waran (speciellt CYP2C9).

Det finns flera varianter av respektive gen som resulterar i olika enzymatisk aktivitet. Kombinationen av dessa genotyper leder till olika "Waranbehov" hos patienterna. De olika genuppsättningarna påverkar inte bara dosbehovet utan även hur väl man kan lyckas hålla patienternas PK(INR)-värden stabila, dvs. varför vissa patienter mycket lättare riskerar att snabbt få höga värden och därmed ökad blödningsrisk. Waran består av en blandning av S- och R-formen av Warfarin. S-formen, som huvudsakligen metaboliseras av enzymet CYP2C9, står i praktiken för hela effekten. De flesta läkemedelsinteraktioner som finns beskrivna påverkar aktiviteten av detta enzym, och kan alltså förlänga eller förkorta halveringstiden för Waran. Hade man kunnat renframställa R-Warfarin skulle Waran ha kunnat vara ett "smidigt läkemedel".

**Nästa föreläsare var** Richard Malmström, överläkare Klinisk Farmakologi Karolinska Universitetssjukhuset, som föreläste om Farmakologin kring antikoagulantia. Han presenterade resultaten av kliniska studier på nya antikoagulantia med fokus på Rivaroxaban och Apixaban (FXa-hämmare), och Dabigatran (trombinhämmare). Vad gäller Dabigatran så visar studierna (RELY-förmaksflimmer och RECOVER-VTE)

att Dabigatran är lika bra på att förebygga events med samma eller mindre risk för blödningskomplikationer som Warfarin – framförallt minskning av intracerebrala blödningar men något fler GI-blödningar. Ännu så länge finns ingen antidot för Dabigatran och inte heller någon analysmetod som kan fastställa koncentrationen. Diskussion följde om hur och av vem kontrollen av dessa patienter ska skötas.

Sedan var det dags för lunch. Under lunchuppehållet fanns det även möjlighet att besöka olika utställare.

**Efter lunchen var det dags** för Hans Johnsson, överläkare Akutkliniken Karolinska Universitetssjukhuset Solna, och Lennart Stigendahl, överläkare Koagulationscentrum Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg, att presentera "Waranhandboken", Waran och Waranbehandling, en handbok, skriven av Hans Johnsson och Lennart Stigendahl. Detta är en handbok som "sammanfattar kunskapsläget när det gäller Waran och Waranbehandling och ger förslag till lösningar på vanliga frågor utifrån kliniska studier, konsensuskonferenser och egna erfarenheter". Den kan också användas som hjälpmedel för att skriva riktlinjer till den egna mottagningen. Men för att citera Hans Johnsson: ►

”Först i ett vårdprogram som godkänts av verksamhetschef blir förslagen medicinskt bindande som underlag för verksamheten”. Boken går att beställa till den egna mottagningen från tillverkaren.

Nästa föreläsare var Kristina Malmgren, SSK och kvalitetsutvecklare på kirurgkliniken i Lidköping. Hon redogjorde på ett intressant och inspirerande sätt kring ett stort kvalitetsarbete som utförts på SkaS. Detta har resulterat i en stor kvalitetsförbättring för waranbehandlade patienter. Kristina visade steg för steg tillvägagångssätt, resultat och planerna för framtiden. Mycket användbart material att ta med hem till våra egna mottagningar.

Efter detta informerade Cecilia Hedlund, SSK Akutkliniken Karolinska Universitetssjukhuset Solna, om en utbildning i Antitrombotisk behandling som kommer att startas i Sophiahemmets regi, i Stockholm Ht 2011. Det kommer att bli

en uppdragsutbildning på Distans, Avancerad nivå, 7,5 högskolepoäng. Utbildningen kommer att delas upp i tre block om 2,5p vardera med möjlighet att välja till ett fjärde block på 2,5p.

**Sedan var det dags** för kaffe och ytterligare en möjlighet att besöka utställningarna. Efter kaffet var det dags för dagens sista punkt, frågestunden med Lennart Stigendahl och Hans Johnsson. Första frågan var om olika målvärden vid olika indikationer. Enligt Hans Johnsson och Lennart Stigendahl behövs endast några få.  $2,4 \pm 0,4$ ,  $2,1 \pm 0,3$  och  $3,0 \pm 0,5$ . I de allra flesta fall är det dock 2,0–3,0 som gäller. Nästa fråga blev en diskussion kring LMH till mekaniska klaffar. Hur gör man vid långa avstånd till Apotek? Hur bråttom är det? Viktigast enligt Hans Johnsson är att återställa terapeutiskt nivå så fort det går (3–5d). Tredje frågan handlade om

vad som kan göras vid höga PK INR och sköra patienter utan att läkare konsulteras vid just den specifika situationen. Kan man rekommendera 1–2 Vitamineral 50+ eller 2 tallrikar spenatsoppa i kombination med uppehåll av Waran? Hans Johnssons råd var att om man har det med i sitt lokala vårdprogram som en möjlighet, samt dokumenterar vad man sagt till patienten och varför. Sista frågan: Finns det någon övre ålder när Waran inte bör sättas in? Hans Johnsson svarar: Nej, det har svängt senaste tiden, sätts in på allt fler äldre. Man får noga väga in övriga riskfaktorer.

Vi tackar Birgitta Söderström och Gittan Spröge för en intressant, inspirerande och lärorik dag och hoppas att det kommer fler möjligheter till denna typ av utbildningsdagar.

ÅSA CARLSSON BMA  
Smedjebackens Vårdcentral



## SSTHs utbildningsdagar 7–8/4 2011

Vi vill redan nu göra reklam för vår förenings fortbildningsdagar 2011 på Djurönasets konferensanläggning.

Vi kan redan nu avslöja att programmet kommer att beröra både blödning och antikoagulantibehandling vid förmaksflimmer med mycket fina föreläsare i form av Ulla Hedner, som var den svenska som står bakom utvecklingen av rekombinant FVIIa, professor Sam Schulman från McMaster University i Hamilton, Kanada samt professor Märten Rosenqvist från Hjärtkliniken på Södersjukhuset, som kommer att diskutera olika aspekter av antikoagulantibehandling. Vi kommer att ha postervisning och en session om

aktuell koagulationsforskning i Sverige innefattande både läkare och sköterskor. Vi välkomnar deltagare och utställare till vårt femte utbildningsmöte. SSTHs årsmöte hålls i anslutning till mötet och nätverket för antikoagulantiasköterskor möts.

Håll dig uppdaterad via vår hemsida, [www.ssth.se](http://www.ssth.se), där du inom ca en månad kommer att hitta det slutliga programmet med uppgifter om kostnad och hur du anmäler dig till mötet.

MARGARETA HOLMSTRÖM  
Sammankallande  
utbildningsutskottet SSTH



## Välkomna att söka SSTHs stipendium!

SSTH utlyser i samarbete med Leo Pharma AB för tredje gången ett stipendium med syfte att stödja klinisk forskning och fortbildning inom trombos och koagulationsområdet. Stipendiet kan alltså sökas för både utvecklings- och forskningsarbeten, utbildningar, och för deltagande på kongresser. Vid ansökan om stipendium för att delta på kongress premieras deltagande med egen poster/presentation.

Stipendiebeloppet är sammanlagt 30 000 kr och kommer att fördelas på två-tre sökande.

**Vem kan söka?** Stipendiet är öppet att söka för alla medlemmar i SSTH. En ansökan med motivering skall vara styrelsens sekreterare Anders Sjalander, [anders.sjalander@ssth.se](mailto:anders.sjalander@ssth.se), tillhanda senast den 7 mars 2010.

**Tillkännagivande:** Stipendiet kommer att delas ut i samband med SSTH:s fortbildningsdagar i Stockholm den 7–8 april 2011.

Hälsningar  
Gerd Lärfars, Ordförande SSTH

# **ANNONS**

# Inflammation och livsstil vid kardiovaskulär sjukdom

Vår förståelse av aterosklerosens utveckling förändras ständigt. Från att under ett par år till stor del fokuserat på återställt blodflöde i blodkärlen genom PCI och CABG har fokus flyttats till plackens biologiska egenskaper<sup>1</sup>. En bakgrund till detta är att unga och medelålders människor trots bra riskprofiler drabbas av hjärtinfarkt och stroke fast artärerna kan vara till synes fria från eller endast utsatta för en begränsad ateroskleros.

Placken finns processer som kanske kan bidra till både nya riskmarkörer för förbättrad prognostisering och till nya behandlingsmetoder vid kardiovaskulär sjukdom. Inflammation är en sådan process.

De inflammatoriska processerna involverar en mängd olika proteiner under både tidiga och sena faser i aterosklerosutvecklingen och har fått en ökad uppmärksamhet sedan de första prospektiva studierna på CRP som riskmarkör vid hjärtsjukdom 1996–97<sup>2,3</sup>. CRP är en av dem mest studerade inflammationsmarkörerna. Orsaken till detta är till stor del praktisk, CRP är stabilt, utan dygnsvariation och vi har tillgång till standardiserade mätmetoder.<sup>4</sup>

CRP har visat sig vara en prediktor för kardiovaskulär sjukdom även efter korrigering för redan kända riskfaktorer. En nylig metaanalys som korrigerade för kända riskfaktorer visade på en relativ risk för kardiovaskulär sjukdom vid CRP >3mg/L mot <1mg/L på 1.58 (95% CI, 1.37–1.83)<sup>5</sup>. Vi har i Skellefteå studerat våra norrländska kohorter (MONICA och Västerbottensprojektet) med 311 ischemiska och 61 hemorragiska strokefall. Vi fann att CRP över 3 mg/L jämfört med <1 mg/L var associerat med ökad risk att utveckla stroke för ischemisk stroke som helhet men också för olika subgrupper av ischemisk stroke.<sup>6</sup> För hemorragisk stroke kunde vi inte påvisa något samband. Materialet på hemorragisk stroke var litet men är en av tre studier som finns på området och alla är negativa<sup>7,8</sup>. Det skulle kunna förklaras av att arterioskleros har större betydelse för utveckling av ischemisk än hemorragisk stroke.

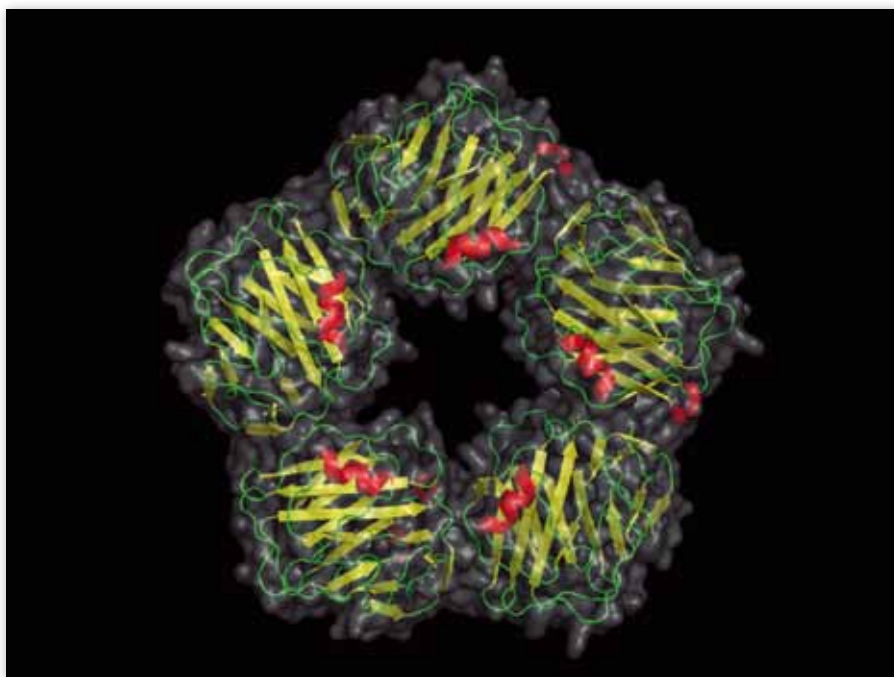
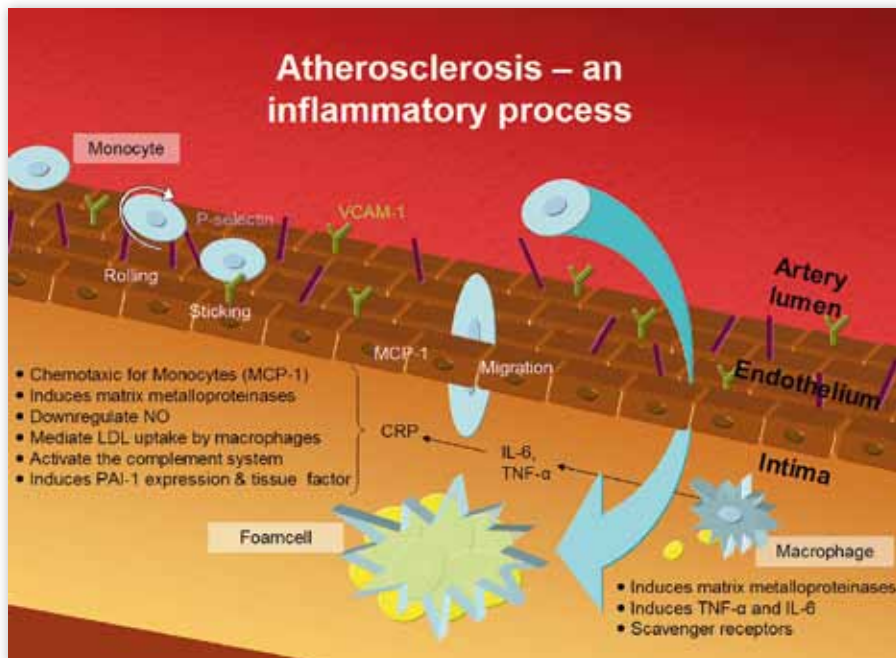


Bild på CRP från wikipedia.



Inflammatoriska processer under aterosklerosutveckling.

CRP är relaterat till flera andra riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom<sup>9</sup>. Vi har bland annat visat att långvarig tung fysisk aktivitet ger sjunkande CRP-nivåer efter en initial topp som troligen orsakas av den plötsligt ökade aktivitetsnivån med

påföljande överansträngning<sup>10</sup>. Studien började med två veckors skidåkning och CRP började sjunka redan andra träningsveckan. Det mest intressanta är dock att CRP fortsatte sjunka under de följande sex veckorna trots att studiedeltagarna återgått

till sina vanliga liv igen. CRP i slutet av studien var signifikant lägre än före de två träningsveckorna. CRP-minskningen var också oberoende av viktminskningen som också uppstod. Vi har även visat att man genom en övergripande livsstilsförändring kan sänka CRP-nivåerna hos överviktiga med nedsatt glukostolerans, en grupp som vi vet både har högre nivåer av CRP än normalbefolkningen och en ökad risk för hjärtkärlsjukdom<sup>11</sup>.

**Viktminskning leder också** till lägre CRP-värden oberoende om obesitaskirurgi eller kalori restriktion används. I en metaanalys sågs i snitt en sänkning av CRP med 0,13 mg/L per kg viktminskning<sup>12</sup>. Statiner har också en CRP-sänkande effekt, men de påverkar även blodfetterna. Dessa två effekter av statiner går inte skilja från varandra i den uppmärksammade JUPITER-studien där friska individer med normala LDL-nivåer men CRP >2 mg/L behandlades med Rouvastatin<sup>13</sup>. Studien har satt fokus på CRP, i detta fall som markör för att styra insättning av kolesterolsänkande läkemedel, men svarar inte på fråga om CRP är en riskfaktor eller inte. Det är möjligt att resultaten bara säger att lägre kolesterol är bättre än nuvarande mål. Resultaten har ändå medfört att den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA har godkänt behandling med Crestor<sup>®</sup> för att minska risken för stroke, hjärtinfarkt och behovet av kranskärlsoperationer hos personer utan tidigare kranskärlssjukdom med CRP  $\geq$ 2 mg/l och förekomst av ytterligare riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom.

**Inflammationshypotesens** stora utmaning är nu att visa om man kan minska den kardiovaskulära sjukdomsburden genom behandling direkt riktad mot CRP eller någon annan inflammationsmarkör. Erfarenheten från utvecklingen av blodfetsänkare visar att det kan ha betydelse hur man åstadkommer en sådan sänkning. Studier med mendelsk randomisering motsäger att sådan behandling skulle vara framgångsrik. Genom att nyttja naturens egen randomisering av gener har ett flertal polymorfismer identifierats som leder till högre CRP-nivåer hos dessa individer<sup>14, 15</sup>. Dessa polymorfismer höjer dock bara CRP-nivåerna utan att öka risken för kardiovaskulär sjukdom vilket skulle tala mot ett kausalsamband. Mendelsk randomisering utgör dock inte en randomiserad klinisk prövning utan är behäftad med sina egna begränsningar<sup>16</sup> och det finns flera sätt att direkt motverka CRP utan att påverka andra risk-

faktorer för hjärtsjukdom<sup>17</sup>. Sådana CRP-antagonister kan komma att ge svaret på om CRP, åttio år efter dess upptäckt av Francis och Tillet<sup>18</sup>, är en riskfaktor för hjärtsjukdom eller inte. Oberoende om CRP visar sig vara en behandlingsbar riskfaktor motsäger det inte att andra inflammationsmarkörer kan bidra till utveckling av ateroskleros. Dessutom kvarstår CRP:s potentiella värde som framtida riskmarkör vid hjärt-kärlsjukdom oberoende om det är en riskfaktor eller inte. Utifrån våra och andras studier på livsstilens och den fysiska aktivitetens effekt på CRP kan detta protein också ge oss en fördjupad förståelse av värdet av en hälsosam livsstil.



JONAS ANDERSSON  
Medicin-geriatrikliniken,  
Skellefteå lasarett

#### Referenser:

- Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-126
- Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of c-reactive protein and coronary heart disease in the mrfit nested case-control study. Multiple risk factor intervention trial. *Am J Epidemiol* 1996;144:537-547
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336:973-979
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the american heart association. *Circulation.* 2003;107:499-511
- Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis for the u.s. Preventive services task force. *Ann Intern Med.* 2009;151:783-795
- Andersson J, Johansson L, Ladenvall P, Wiklund PG, Stegmayr B, Jern C, Boman K. C-reactive protein is a determinant of first-ever stroke: Prospective nested case-referent study *Cerebrovasc Dis* 2009;27:544-551

- Woodward M, Lowe G, Campbell D, Colman S, Rumley A, Chalmers J, Neal B, Patel A, Jenkins A, Kemp B, MacMahon S. Associations of inflammatory and hemostatic variables with the risk of recurrent stroke. *Stroke.* 2005;36:2143-2147
- Wakugawa Y, Kiyohara Y, Tanizaki Y, Kubo M, Ninomiya T, Hata J, Doi Y, Okubo K, Oishi Y, Shikata K, Yonemoto K, Maebuchi D, Ibayashi S, Iida M. C-reactive protein and risk of first-ever ischemic and hemorrhagic stroke in a general Japanese population: The hisayama study. *Stroke.* 2006;37:27-32
- Bassuk S, Rifai N, Ridker P. High-sensitivity c-reactive protein: Clinical importance. *Curr Probl Cardiol.* 2004;29:439-493
- Andersson J, Jansson JH, Hellsten G, Nilsson TK, Hallmans G, Boman K. Effects of heavy endurance physical exercise on inflammatory markers in non-athletes. *Atherosclerosis.* 2010;209:601-605
- Andersson J, Boman K, Jansson JH, Nilsson TK, Lindahl B. Effect of intensive lifestyle intervention on c-reactive protein in subjects with impaired glucose tolerance and obesity. Results from a randomized controlled trial with 5-year follow-up. *Biomarkers.* 2008;13:671-679
- Selvin E, Paynter NP, Erlinger TP. The effect of weight loss on c-reactive protein: A systematic review. *Arch Intern Med.* 2007;167:31-39
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated c-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-2207
- Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated c-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med.* 2008;359:1897-1908
- Elliott P, Chambers JC, Zhang W, Clarke R, Hopewell JC, Peden JF, Erdmann J, Braund P, Engert JC, Bennett D, Coin L, Ashby D, Tzoulaki I, Brown IJ, Mt-Isa S, McCarthy MI, Peltonen L, Freimer NB, Farrall M, Ruokonen A, Hamsten A, Lim N, Froguel P, Waterworth DM, Vollenweider P, Waeber G, Jarvelin MR, Mooser V, Scott S, Hall AS, Schunkert H, Anand SS, Collins R, Samani NJ, Watkins H, Kooner JS. Genetic loci associated with c-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. *JAMA.* 2009;302:37-48
- Nitsch D, Molokhia M, Smeeth L, DeStavola BL, Whittaker JC, Leon DA. Limits to causal inference based on mendelian randomization: A comparison with randomized controlled trials. *Am J Epidemiol.* 2006;163:397-403
- Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, Gallimore JR, Kahan MC, Bellotti V, Hawkins PN, Myers RM, Smith MD. Targeting c-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature.* 2006;440:1217-1221
- Tillet WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930;52:561-571

# **ANNONS**

# Kardiovaskulär fysiologisk översikt

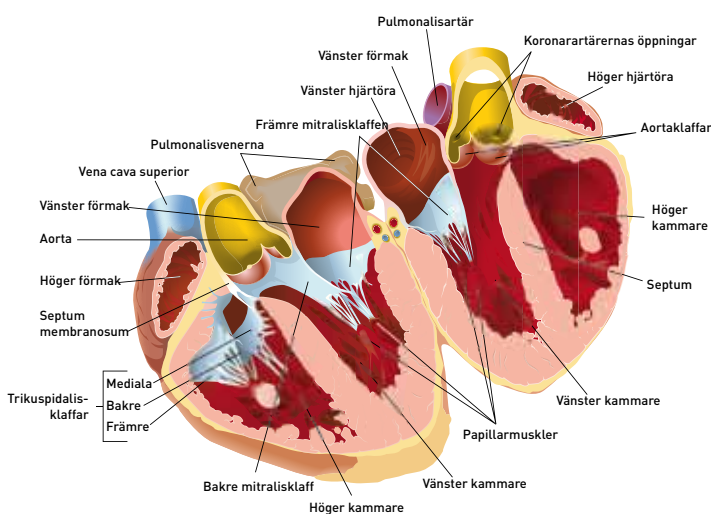
Liber förlag utgav tidigare i år en mycket aktuell lärobok om Kardiovaskulär medicin i den så kallade "prickboksserien". Läroboken syftar till att passa verksamma läkare, läkarstudenter samt vårdstuderande inom området. Redaktörer för boken har varit Fredrik Nyström, Lena Jonasson och Ulf Dahlström, som alla är överläkare och professorer vid Universitetssjukhuset, Linköpings Universitet. Boken tar ett brett grepp om den Kardiovaskulära medicinen, och innefattar allt från fysiologi, genetik, och statustagande till diagnos, profylax och behandling av kardiovaskulära sjukdomar innefattande både hjärta och hjärna och perifera kärl. Till boken hör också ett eLab som ger möjlighet till interaktiva frågor för att underlätta inlärande.

Här följer en omarbetad och komprimerad text med urval av illustrationer från det inledande kapitlet om Kardiovaskulär Fysiologi som skrivits av Toste Länne i samarbete med Marcus Lindenberger. Boken finns att köpa i bokhandeln som tillhandahåller facklitteratur och via nätbokhandeln.

## Hjärtat

### Hjärtats struktur

Hjärtat väger cirka 300 g beroende på kön och vikt och är lokaliserat i mediastinum. Det är konformat och lutar framåt till vänster på grund av rotation i samband med den fetala utvecklingen (bild 1). Hjärtats vägg innehåller ett inre lager, endokardiet, ett tjockt lager, myokardiet samt ett yttre lager, epikardiet och hjärtat ligger i en fibrös påse, perikardiet. Det innersta lagret av endokardiet består av endotelcellslager, och det tunna endokardiet innehåller också nodal vävnad, His bunt och dess grenar. Det tjocka myokardiet består av tvärstrimmiga muskelceller arrangerade i lager med olika fiberriktning. I den yttre epikardiella ytan löper huvuddelen av koronarkärlen. Perikardiet omger hela hjärtat och den hjärtnära delen av de stora kärlen. Det innehåller en mindre mängd vätska som verkar som ett smörjmedel för att reducera friktionen vid hjärtats rörelser. Perikardiet hjälper också till att förhindra att ventriklarna blir översträckta i samband med fyllnadsfasen. En patologisk ökning av perikardievätskan (t.ex. vid perikardit) förhindrar ventriklarnas vidgning i fyllnadsfasen (kardiell tamponad) och minskar därmed hjärtminutvolymen.



**Bild 1.** Hjärtat delat vinkelrätt mot interventrikulära septum, vilket illustrerar den anatomiska lokaliseringen av AV- och aortaklaffar.

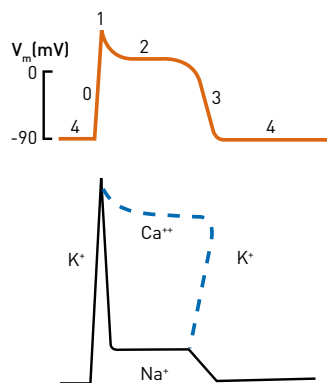
Hjärtklaffarna består av tunna blad av flexibel och stark fibrös vävnad täckt med endotel som fäster vid basen till anulus fibrosus. Deras rörelser är i huvudsak passiva. Atrioventrikulära (AV-) klaffarna består av tricuspidalisklaffen, lokaliserad mellan höger förmak och kammare och har tre klaffblad, samt mitralisklaffen som är lokaliserade mellan vänster förmak och kammare och har två klaffblad. Klaffarnas yta motsvarar dubbla storleken på öppningarna mellan förmak och ventrikel, vilket gör att klaffarna överlappas när de är stängda. De fria kanterna på klaffarna har tunna starka ligament (chordae tendineae) fästa vid sig, vilka urspringer från kraftfulla papillarmuskler i respektive ventrikel och som förhindrar att klaffarna blir inverterade under systole med stort läckage som följd. Semilunarklaffarna består av pulmonalis- och aortaklaffarna. Bägge består av tre koppliknande klaffar fästa vid aorta- och pulmonalisringen. Under den ventrikulära ejektionsfasen (systole) flyter klaffarna i blodströmmen. I slutet av systole flödar blod tillbaka mot ventriklarna, och klaffarna stängs och förhindrar läckage. Bakom klaffarna finns en utbuktning av kärlväggarna (sinus av Valsalva) i vilka virvelströmmar bildas som hindrar att klaffarna trycks upp mot väggarna. Mynningarna till högra och vänstra koronarartärerna finns bakom motsvarande aortaklaff, och de skulle kunna bli blockerade av klaffarna om inte sinus kombinerat med virvelströmningarna förhindrade det.

## Elektrofysiologi

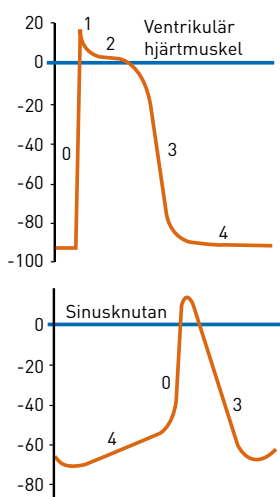
Hjärtats vävnad har distinkta elektriska karakteristika. När celler i retledningssystemet depolariseras genereras en pacemakerpotential som styrs av att permeabiliteten i cellerna minskar för  $K^+$  och ökar för  $Ca^{2+}$  och  $Na^+$ . Cellerna i sinusknutan har kortast tid mellan två depolariseringar och fungerar därför som den normala pacemakern för hjärtat. Om andra celler utanför retledningssystemet i förmaket tar över pacemakeraktiviteten och hjärtats rytm kallas pacemakern för ektopisk. Den fibrösa vävnaden som omger klaffapparaten saknar gap junctions, ger elektrisk isolering mellan förmak och ventriklar och tillåter dem att arbeta oberoende av varandra. Jonrörelser, eller konduktans över den myokardiella membranen uppkommer som svar på en elektrokemisk potential vilken styrs av selektiv jonpermeabilitet.

Förekomst av spänningsstyrda  $Na^+$ -kanaler i myokardcellerna (bland annat i Purkinjefibrerna) leder till en "snabb" aktionspotential och därmed snabb transmission, vilken är karakteristisk för ventrikulär muskulatur och ledningsbanor. Genom förändringar i jonpermeabiliteten skapas de fem faserna i aktionspotentialen (bild 2A). Fas 0 är snabb depolarisering orsakad av snabbt ökat inflöde av  $Na^+$  genom spänningsstyrda snabba  $Na^+$  kanaler och pågår tills de snabba  $Na^+$  kanalerna stängs. Fas 1 beror på viss ►

återhämtning mot vilomembranpotentialen orsakad av ett ökat utflöde av  $K^+$ . Fas 2 är en plattåfas som karakteriseras av ett fortlöpande utflöde av  $K^+$  balanserat av ett inflöde av framförallt  $Ca^{2+}$ . Fas 3 är en repolarisering orsakad av ökat utflöde av  $K^+$  samtidigt som inflödet av  $Ca^{2+}$  minskar. Under den fasen tas  $Ca^{2+}$  bland annat upp av det sarkoplasmatiska retiklet. Fas 4 karakteriseras av hög  $K^+$  permeabilitet i cellerna och den negativa membranpotentialen återställs inför nästa aktionspotential.

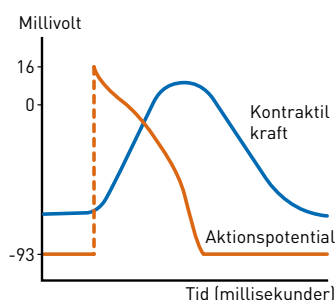


Karakteristiskt för sinusknutan och vävnaden i AV-knutan är brist på spänningsstyrda  $Na^+$ -kanaler, vilket ger en "långsam" typ av aktionspotential med långsam transmission och faserna är inte lika tydligt definierade. Cellerna i sinusknutan har inte lika negativ vilomembranpotential och depolariseras spontant. Till skillnad från myokardiets celler så ökar membranpotentialen långsamt under fas 4 beroende på en minskad  $K^+$ -permeabilitet eller ökad långsam  $Ca^{2+}/Na^+$ -permeabilitet (bild 2A).



**Bild 2A.** Aktionspotentialer i ventrikulär hjärtmuskel och i sinusknutan. Depolariseringen i den snabba fas 0 i ventrikulens muskulatur beror på öppningen av spänningsstyrda  $Na^+$ -kanaler. Sinusknutans depolarisering i fas 4 beror på minskning av  $K^+$ -permeabilitet och ökning av  $Na^+$ - och  $Ca^{2+}$ -permeabilitet.

Pacemakeraktiviteten stimuleras av sympatiska nerver och inhiberas av parasympatiska nerver där neurotransmittorer agerar genom att förändra membrankonduktans. Sympatikogena neurotransmittorn noradrenalin stimulerar  $\beta_1$ -adrenerga receptorer som ökar  $Na^+$ -permeabiliteten och därmed också hjärtfrekvensen. Acetylkinolin stimulerar muskarinreceptorer, vilket ger ökad  $K^+$ -permeabilitet och hyperpolarisering. Därmed minskar depolariseringen i fas 4 i sinusknutan, vilket ger minskad hjärtfrekvens (bild 2A).



**Bild 2B.** visas relationen mellan den utvecklade kraften i den ventrikulära muskulaturen och förändringar i membranpotential.

### Koordination av hjärtats elektriska aktivitet

Depolarisationsvägens sätt att sprida sig genom myokardiet är designad för att optimera hjärtats pumpningsförmåga. Sinusknutan (8x2 mm stor), vid ingången av vena cava i höger förmak,

initierar i vanliga fall depolariseringen. Impulsen sprider sig från cell till cell genom förmaken, och kontraktionen av förmaken förflyttar blod mot AV-klaffarna. Vävnaden i AV-knutan har en långsam ledningshastighet och fördröjer förflyttningen av depolariseringen ned i ventriklarna, vilket ger möjlighet till komplett förmakskontraktion innan ventrikelkontraktionen börjar. Efter att depolarisationsvägen lämnar AV-knutan sprids den genom His bunt på den högra ytan av interventrikulära septum genom buntgrenar och in i bägge ventriklarna. Purkinjefibrerna på den endokardiella ytan propagerar från septum ner mot apex och vänder sedan mot basala delarna av hjärtat och får till följd att apikala områden i hjärtat kontraheras före de basala.

Elektrokardiogrammet – EKG – mäter den elektriska potentialen på kroppsytan, vilket är en konsekvens av spänningsflödet i hjärtat under hjärtcykeln. Tiden från starten av P-vågen till början på QRS-komplexet (PQ-tid eller PR-tid) indikerar den tiden det tar för aktionspotentialen att sprida sig från sinusknutan via AV-knutan ned till ventriklarna. Under senare delen av intervallet uppmäts ingen elektrisk aktivitet beroende på att muskelfibrerna i förmaken är depolariserade (aktionspotentialens plattåfas). Ventrikelns muskelceller är fortfarande vilande, och den elektriska aktiviteten skapad av aktionspotentialer som passerar AV-knutan är inte kraftfull nog för att visa sig på EKG. Efter att impulserna passerat AV-knutan och snabbt ledande Purkinjefibrer, depolariseras alla ventrikulära muskelceller inom ett kort tidsintervall vilket visualiseras som QRS-komplexet. QRS-taggen är kraftfullast uttryckt, beroende på att de ventrikulära muskelcellerna är många och depolariseras inom ett kort tidsintervall (repolariseringen av muskelcellerna i förmaken äger också rum under QRS-komplexet, men syns inte på EKG därför att förmaksmuskelmassan är liten och därför helt överskuggas av aktiviteterna i ventriklarna). QRS-komplexet följs av ST-segmentet där man normalt inte kan uppmäta någon större elektrisk aktivitet då förmakens muskelceller i är i vilofas och ventriklarnas celler i aktionspotentialens plattåfas. Myokardskada eller otillräcklig blodtillförsel till myokardiet kan däremot skapa höjning eller sänkning av ST-segmentet. När ventriklarnas muskelceller startar repolarisationen visar den sig i T-vågen som är bredare och inte så hög som R-taggen eftersom repolariseringen inte är lika synkron som depolariseringsfasen. QT-intervallet korresponderar med längden av muskelcellernas aktivering och därigenom med ventrikulär systole. Vid slutet av T-vågen är alla celler i hjärtat i vilofas och ingen ytterligare elektrisk aktivitet kan uppmätas innan nästa impuls startar i sinusknutan.

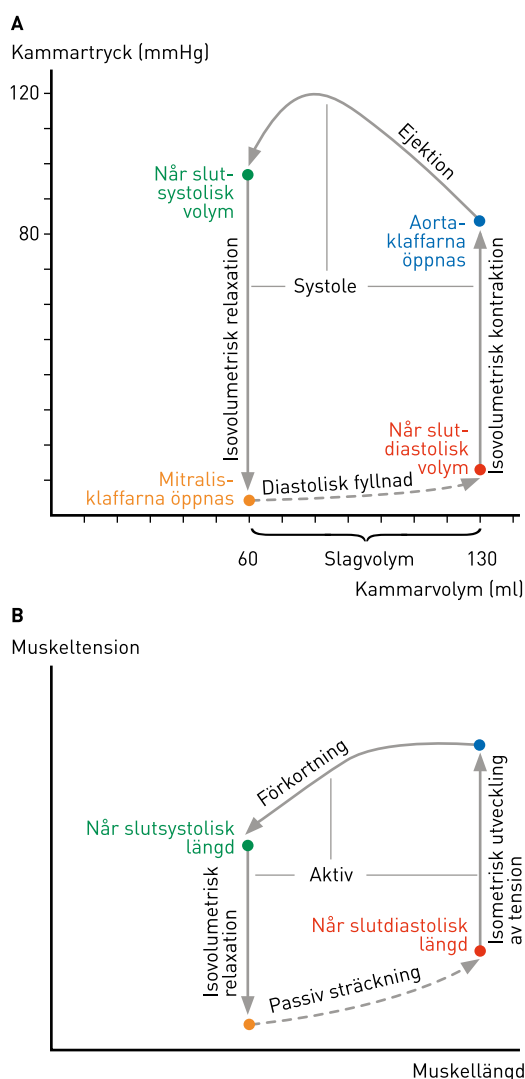
### Myokardiets mekanik

Myokardiets celler är tvärstrimmiga beroende på arrangemanget av aktin och myosin. T-tubuli ökar cellmembranets kontaktyta mot omgivande extracellulärutrymme. Depolarisering av myokardiet ger ett inflöde av extracellulärt  $Ca^{2+}$  under fas 2 i myokardiets aktionspotential, vilket triggar utsläpp av  $Ca^{2+}$  från sarkoplasmatiska retiklet (SR) varifrån mer än 90% kommer.  $Ca^{2+}$  binder till proteinet troponin C, och komplexet initierar tillsammans med tropomyosin en förflyttning av korsbindningar mellan aktin och myosinfilament och därigenom kontraktion. Vid slutet av systole tas  $Ca^{2+}$  upp på nytt i SR, och övrigt överskott elimineras till det extracellulära rummet av ett  $Na^+/Ca^{2+}$ -utbyte över cellmembranen. Det blir en kort tidsförskjutning innan det  $Ca^{2+}$  som tagits upp av SR är tillgängligt för förnyat utsläpp vid nästa depolarisering. En prematur depolarisering ger därför ett mindre utsläpp och mindre kraft, till skillnad från en försenad depolari-

sering som ger förstärkt kraft. Aktionspotentialen i myokardiets celler föregår kontraktionen och efterföljs av en refraktär period, då ingen ny aktionspotential kan initieras. I slutet på aktionspotentialen finns en relativ refraktär period då enbart ett kraftigare stimulus än normalt kan initiera en efterföljande aktionspotential. Den ventrikulära muskelcellkontraktionen är avslutad kort efter den relativa refraktära perioden (se bild 2B).

Den kontraktila kraften ändras av förändringar i intracellulärt  $Ca^{2+}$ , och alla ämnen som ökar  $Ca^{2+}$  ökar också kontraktiliteten med en positiv inotrop effekt. Yttre faktorer som förändrar kontraktil kraft är t.ex. digitalis som ökar  $Ca^{2+}$  via inhibition av  $Na^+/K^+$  ATPase. Ett förhöjt intracellulärt  $Na^+$  gör  $Na^+/Ca^{2+}$ -utbytet långsammare och ökar intracellulärt  $Ca^{2+}$ . Katekolaminer verkar genom att öka inflödet av extracellulärt  $Ca^{2+}$  under aktionspotentialen samt också möjligen genom att förändra  $Ca^{2+}$ -transporten i SR.

## Hjärtats mekaniska aktivitet



**Bild 5.** Ventrikulär tryck-volym-loop (A) och motsvarande tension-längd-loop i hjärtmuskeln (B).

Intraventriculärt tryck och volym är intimt sammankopplade med de ventrikulära hjärtmuskelcellernas tension och längd. Bild 5 visar relationen mellan tryck-volym-loopen i ventrikeln och motsvarande tension-längd-loop i muskelcellerna under en hjärtcykel. Varje fas i den ventrikulära hjärtcykeln har en motsvarande

fas av tension-längd-förändring. Vid t.ex. fyllnadsfasen under diastole motsvaras den successiva ökningen i ventrikulärt tryck av en likadan ökning i muskeltension, där hjärtmuskeln passivt sträcks längs med dess tension-längd-kurva. Slutdiastoliskt tryck i ventrikeln benämns ventrikulär preload och ger information om slutdiastolisk ventrikulär volym och därigenom längden på hjärtmuskelfibrerna i slutdiastole. Vid starten på systole utvecklar muskulaturen en isometrisk tension och intraventriculärt tryck stiger. När trycket stigit tillräckligt för att öppna klaffarna startar den ventrikulära ejektionen beroende på en förkortning av de ventrikulära muskelfibrerna. Systemiskt artärtryck benämns ofta ventrikulär afterload, eftersom det bestämmer vilken tension som måste utvecklas av muskelfibrerna innan de kan förkortas. Under hjärtats ejektionsfas förkortas muskelfibrerna samtidigt som det utvecklas en aktiv tension. Storleken på hjärtvolymens förändring (slagvolymen) bestäms av hur mycket muskelcellerna kan förkortas under kontraktionen, vilket beror på tension-längd-kurvan samt på afterload. När förkortningen upphör och klaffarna stängs relaxerar muskelcellerna isovolumetriskt, och tensionen i ventrikelväggen och intraventriculärt tryck faller unisont under den isovolumetriska relaxationen.

De tre determinanterna för myokardiets arbete är preload, afterload och kontraktilitet. Maximal kraft i en myocyt utvecklas när sarkomererna har en längd av 2–2,4  $\mu$ m. Den normala sarkomerlängden är < 2  $\mu$ m, eftersom bindväven förhindrar översträckning av hjärtmuskulaturen. För vänster ventrikel beskrivs preload av det slutdiastoliska trycket, afterload av aortatrycket, och längd-förändring per tidsenhet visar kontraktiliteten. Den aktiva längd-tension-kurvan enligt Frank-Starlings lag beror på hur mycket aktin-myosin-filamenten överlappar varandra och modifieras av ändrad kontraktilitet, medan den passiva längd-tension-kurvan beror på sträckningen av myokardiet. En ökad preload förbättrar överlappningen mellan aktin- och myosinfilamenten och ger möjlighet för myokardcellerna att utveckla större kontraktil kraft med förbättrad myokardiell funktion och pumpförmåga.

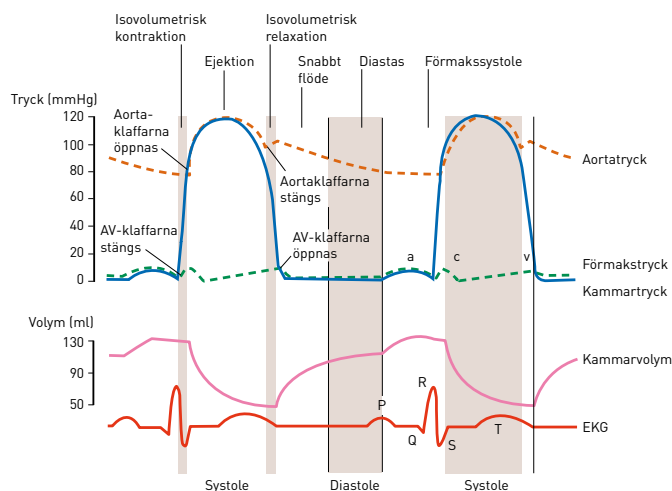
Hjärtats afterload avgör hur mycket av kraften som används för att bygga upp trycket och hur mycket som används för förkortning; ökad afterload har alltså en negativ effekt på förkortningen. Normalt är ventrikulär afterload relativt konstant därför att kardiovaskulära kontrollmekanismer reglerar medelartärtrycket inom ganska snäva gränser. Vid patologiska tillstånd som t.ex. hypertension och aortaklaffstenos blir ventrikelfunktionen negativt påverkad av förhöjd afterload. Under sådana förhållanden minskar slagvolymen och den slutsystoliska volymen ökar.

En aktivering av sympatiska nervsystemet till hjärtat ger via utsöndring av noradrenalin en ökad kontraktilitet i muskelcellerna, vilket gör att den aktiva tension-längd-kurvan förflyttas uppåt. Det resulterar i ökad förkortning av muskelfibrer, ökad ventrikulär slagvolym och minskning av den slutsystoliska volymen utan att direkt påverka den slutdiastoliska volymen. Den kontraktila förmågan är ett viktigt mått på hjärtfunktion och kan visualiseras genom moderna visualiseringstekniker genom att mäta förändring av myokardiets rörelsehastighet (strain rate).

## Hjärtcykeln

Hjärtcykeln integrerar tryck, volym, elektrisk aktivitet samt klaffrörelser under diastole och systole (bild 8). P-vågen i EKG representerar förmaksdepolariseringen som efterföljs av kontraktion och ökning av tryck i förmaken (förmakssystole). Atrioventrikulära klaffarna är nu öppna och därför märks den lilla tryckökningen också i ventriklarna (a-vågen). Den huvudsakliga ►

fyllnaden av blod i ventriklarna äger rum tidigt i diastole, men förmakskontraktionen i slutet på ventrikulära diastole orsakar en liten ökning av ventrikelvolymen. QRS-komplexet representerar ventrikulär depolarisation som åtföljs av kontraktion och ökning av trycket i ventriklarna (ventrikulär systole). T-vågen representerar ventrikulär repolarisation och relaxationen av ventrikulär muskulatur (ventrikulär diastole).



**Bild 8.** Hjärtcykeln integrerar tryck, volym, elektrisk aktivitet samt klaffrörelser under systole och diastole. Depolarisation av förmaken följs av kontraktion (förmakssystole), ökat tryck i förmaken (a-vågen) och en liten ökning av ventrikulär volym. Ventrikulär depolarisation följs av kontraktion (ventrikulär systole) och en tryckökning i ventriklarna. Ventrikulär repolarisering orsakar relaxation av ventrikulär muskulatur (ventrikulär diastole). Trycket i de vänstersidiga hjärtrummen (bilden) är normalt sett högre än i de högersidiga hjärtrummen.

Fyra hjärtljud kan definieras varav normalt endast två kan uppfattas med stetoskop. Den första tonen orsakas bland annat av stängningen av mitralis- och tricuspidalkläffarna vid starten av systole. Andra tonen som uppkommer vid stängningen av aorta- och pulmonalkläffarna har högre frekvens samt kortare duration. En tredje ton kan ibland höras på barn eller hos patienter med vänsterkammersvikt beroende på lågfrekventa vibrationer i tidig diastole sekundärt till snabb sänkning av fyllnadshastigheten ned i den uttänjda ventrikeln och hörs bäst över apex. Förmakskontraktionen kan ibland ge upphov till en fjärde hjärtton.

### Hjärtminutvolym

Den slutdiastoliska volymen är mängden blod i ventrikeln efter att AV-kläffarna stängts och är beroende av kön, ålder och vikt men cirka 120–140 ml på en vuxen individ. Slagvolymen är volymen blod som pumpas ut av ventriklarnas kontraktion, cirka 70–80 ml. Ejektionsfraktionen, dvs. den mängd av slutdiastoliska volymen som pumpas ut vid kontraktionen (%) ligger alltså på cirka 50–65%. Hjärtminutvolym (cardiac output) är volymen av blod som hjärtat pumpar ut varje minut och beräknas som slagvolym x hjärtfrekvens. Faktorer som ändrar slagvolym eller hjärtfrekvens ändrar således också hjärtminutvolym. Normalt anges den till cirka 5 l/minut (70 hjärtslag x 70 ml/hjärtslag). Cardiac index definieras som hjärtminutvolym/kroppsyta och gör det möjligt att jämföra hjärtfunktionen hos individer av olika storlek.

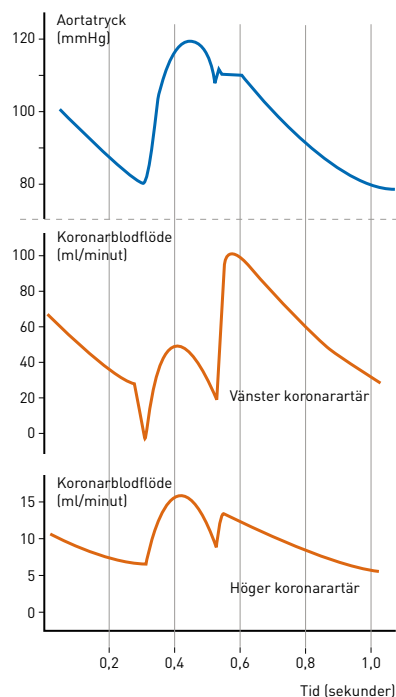
Mätning av minutvolymen kan ske direkt eller indirekt. Vid direkt mätning används flödesmätare oftast baserade på dopplertechnik, som ger information om flödes hastighet vilken omvandlas till flöde baserat på kärllumens area. Indirekta mättekniker utnytt-

jar Ficks princip i samband med indikator- eller termodilutionsmetoder. Visualiseringstekniker (ultraljud, MRI, CT, isotoper) ger numera möjlighet att på ett icke invasivt sätt mäta minutvolym och ejektionsfraktion.

### Hjärtats blodförsörjning

Den vänstra och högra koronarartären avgår från aorta strax ovanför aortakläffarna. Vänster koronarartär delar upp sig i left anterior descendens (LAD) och arteria circumflexa vars grenar i huvudsak försörjer vänster ventrikel och septum. Den högra koronarartären försörjer i huvudsak höger hjärthalva. Hjärtats venösa dränage tömmer sig till 95% i höger förmak via sinus coronarius och v. cordis magna. Under systole blir endokardiella grenar från vänster koronarartär komprimerade av det höga trycket i ventrikeln. Blodflödet i vänster koronarartär är därför mycket lågt i systole, och ungefär 85% av flödet sker istället under diastole (bild 9). Blodflödet i höger koronarkärl är däremot lika högt under systole som under diastole beroende på att aortatrycket vida överstiger trycket i höger ventrikel. Myokardiets celler har multipla mitokondrier som hjälper till med energiproduktionen, och hög kapillär täthet underlättar den aeroba metabolismen. Detta innebär att i vila får hjärtmuskeln 99% av sin energi från aerob metabolism, av vilket 60% kommer från fettmetabolism, 35% kolhydrater och 5% aminosyror och ketoner. Med en hjärtfrekvens på 70 slag/minut varar systole och diastole 0,3 respektive 0,55 sekunder per hjärtslag. När frekvensen ökar i samband med arbete eller annan typ av stimulering minskar den diastoliska tiden mer än den systoliska och när frekvensen är uppe i 200 slag/minut är diastole och systole lika långa, 0,15 sekunder.

För att hantera hjärtats ökade syrgasbehov som inträder samtidigt som den påtagligt reducerade tiden som är tillgänglig för blodflödet i vänster koronarartär, dilateras arteriolerna kraftigt för att minska resistansen och därigenom öka blodflödet. Dilatationen orsakas av faktorer som adenosin, hypoxi och  $K^+$  vilka bildas som ett resultat av ökad hjärtmuskelmetabolism. Hjärtat reglerar alltså sin egen blodförsörjning via en välutvecklad metabol hyperemi.



**Bild 9.** Blodflöde i vänster och höger koronarkärl under hjärtcykeln.

### Neurogen och hormonell reglering av hjärtat

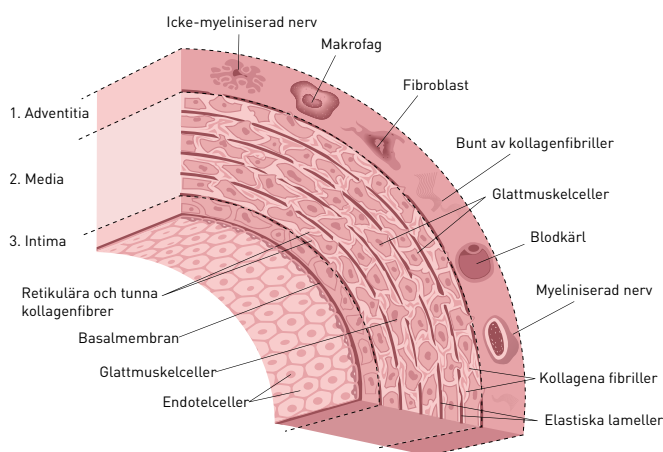
Den spontana inneboende hastigheten av sinusknutans depolarisering är 90–100 slag/minut (intrinsic heart rate) och moduleras av det autonoma nervsystemet. I normaltillståndet föreligger en viss autonom broms. Parasympatiska nervsystemets impulser är dominerande, och den högra vagusnerven, med acetylkinolin som transmittorsubstans, innerverar sinusknutan. Acetylkinolin

saktar ned sinusknutans depolarisering och sänker därför hjärtfrekvensen. Den vänstra vagusnerven innerverar AV-knutan och därigenom hastigheten på impulstransmissionen. Nodala områden har hög acetylcholinesterasaktivitet och bryter därför snabbt ned acetylcholin. Hjärtats sympatiska nerver kommer från ganglion stellatum ned till det epikardiella plexus, och därifrån innerverar de med noradrenalin som transmittor sinusknutan och ökar hjärtfrekvensen. Ökad temperatur samt sträckning kan också påverka sinusknutan och leda till högre hjärtfrekvens. Det epikardiella plexus innerverar också AV-knutan där noradrenalin ökar ledningshastigheten.

Stimuli från hjärtats externa miljö kan också påverka myokardiet. Det finns möjlighet för en endokrin påverkan via ett flertal substanser, t.ex. adrenalin och noradrenalin från binjurarna, som har samma effekt som de sympatiska nerverna till hjärtat. Tyreoidea- och tillväxthormon spelar en nutritiv roll och har betydelse för basal tonus i det kardiovaskulära systemet. Insulin och glukagon har bägge en positiv inotrop effekt. Blodgaser kan indirekt och direkt påverka hjärtfunktionen. Hypoxi försämrar myokardiets funktion, likaså högt CO<sub>2</sub>. Vidare minskar acidosis Ca<sup>2+</sup>-utsläppet från endoplasmatiska retiklet och sänker på så sätt kontraktionsförmågan. En lindrig hypoxi och hyperkapni kan indirekt också påverka myokardiet via en sympatikusstimulering med ökad hjärtfrekvens, kontraktionsförmåga och minutvolym.

### Kärlsystemet

Blodkärlens väggar har en karakteristisk uppbyggnad som gör att man kan klassificera dem som artärer, arterioler, kapillärer, venoler och vener. Den anatomiska identifikationen av blodkärl är baserad på förekomsten av tre histologiska skikt: tunica intima, media och adventitia. Det innersta lagret, tunica intima består av ett enkelt lager av endotelceller med en konfiguration som styrs av riktningen på blodflödet. De vilar på ett subendotelialt lager av elastin och kollagen som fäster vid lamina elastica interna. Det subendoteliala lagret finns vanligen endast i större artärer. Elastica interna är en basalmembran som separerar intiman från median och består i huvudsak av kollagen typ IV. Median är den delen som skiljer mest mellan centrala elastiska (aorta) (bild 11) och mer perifert belägna muskulära artärer (t.ex. arteria femoralis).



**Bild 11.** Histologisk uppbyggnad av centrala elastiska artärer.

I muskulära artärer dominerar glattmuskelceller (VSMC), medan det i elastiska artärer är koncentriska lager av elastiska lameller, kollagena fibrer och VSMC som bygger upp median. Lamellerna är uppbyggda av fenestrerade lager av elastin, och mellan lamel-

lerna finns buntar av kollagena fibrer (kollagen typ I och III) som är arrangerade i spiraler runt kärlet. Relationen mellan kollagen och elastin förändras längs artärträdet, och med ökad distans från hjärtat stiger mängden av kollagen. Lamina elastica externa separerar median från det yttersta vägglagret, tunica adventitia, som består av i huvudsak fibroblaster, kollagena fibriller, en del elastin samt nerver, vasa vasorum, och fungerar som vidfästning till omkringliggande vävnad.

### Hemodynamik

Hemodynamik är förhållandet mellan tryck, resistans och blodflöde i det kardiovaskulära systemet. Regleringen av blodflödet är komplex, men det kan vara till hjälp att tänka på de enkla fysikaliska principer som styr ett vätskeflöde genom enkla rör. Flödet (Q) bestäms av det tryck som pumpen skapar ( $\Delta P$ ) och av resistansen (R) i analogi med Ohms lag:

$$Q = \Delta P \times R$$

Eller för det kardiovaskulära systemet:

$$CO = (MAP - CVP) / TPR$$

CO (cardiac output) är hjärtminutvolymen, MAP är medelartertrycket (mean arterial pressure), TPR total perifer resistans och CVP centralt ventryck. Eftersom CVP normalt är nära 0 blir  $MAP = CO \times TPR$ .

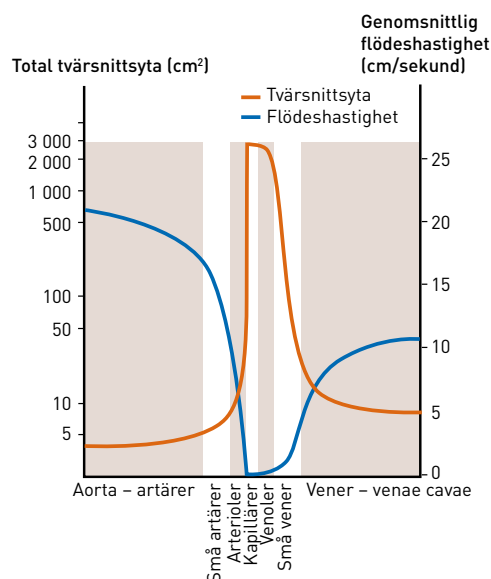
Flödesresistansen orsakas av friktionskrafter och beror på vätskans viskositet samt dimensionen på röret enligt Poiseuilles lag:

$$R = 8VL / \pi r^4$$

Så att:

$$Q = \Delta P (\pi r^4 / 8VL)$$

V är viskositeten, L tublängden och r innerradien på röret. Eftersom flödet beror på fjärde kvadraten av rötets radie betyder det att små förändringar i radien har en kraftfull effekt på flödet. Resistansen i arterioler bidrar allra mest till den totala resistansen i kardiovaskulära systemet. Eftersom tryckfallet är proportionellt mot resistansen kommer det största tryckfallet att äga rum i arterioler. Fastän blodkärl av olika storlek är arrangerade i serie så försörjs varje organ i kroppen av individuella huvudartärer som kommer från aorta. Organen är alltså arrangerade i ett ►



**Bild 13.** Relation mellan total tvärsnittsarea och flödes hastighet i cirkulationen.

# **ANNONS**

parallellt system, vilket innebär att blodflödet till ett specifikt organ kan ändras (via dilatation eller konstriktion av arterioler och därigenom organets resistans) utan någon större påverkan på tryck och flöde i resten av systemet. Antalet kärl ökar successivt i mängd ju längre perifert i kärlträdet de befinner sig, vilket gör att tvärsnittsarean kommer att vara som störst i mikrocirkulationen. Eftersom blodets flödes hastighet beror på totala blodflödet dividerat med tvärsnittsarean är flödes hastigheten lägst i kapillärerna med en transit time i vila på 0,5–2 sekunder (bild 13). Det medger ett optimalt förhållande för O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub>-utbyte och absorption av näringsämnen över kapillärväggarna till vävnaden.

### Faktorer som styr det arteriella blodtrycket

Medelartärtrycket är produkten av CO (omkring 5 l/minut) och totala perifera resistansen (TPR). Eftersom medelartärtrycket faller cirka 100 mmHg i den systemiska cirkulationen kan TPR beräknas till 100 mmHg/5 000 ml/minut = 0,02 mmHg/ml/minut (beskrivs oftast som perifer resistans enhet, PRU). Det systoliska trycket påverkas framför allt av slagvolymen, ejektions hastigheten från vänster kammar samt aorta/artärväggstyvhets och stiger när någon av dessa parametrar ökar. Det diastoliska trycket ökar med stigande TPR. Artärtrycket faller kontinuerligt i diastole (se bild 8), vilket innebär att en förkortning av det diastoliska intervallet vid t.ex. ökad hjärtfrekvens också höjer det diastoliska trycket. Blodflödet i aorta och de större artärerna är pulsalt som resultat av den rytmiska tömningen av vänster ventrikel. När blodet pumpas ut från vänster ventrikel skapas en tryckvåg som snabbt förflyttar sig med en pulsvågshastighet (PWV) på 4–10 m/s i riktning mot arteriolererna. Dessutom skapas en övergående tryckgradient som för blodet framåt medelhastighet på cirka 0,2 m/sekund i aorta. Tryckvågen orsakar också att den elastiska artärväggen vidgar sig, och på det sättet sparas en del av energin i tryckvågen. När artärväggen sedan fjädrar tillbaka drivs blodet vidare i diastole (Windkessel-funktion).

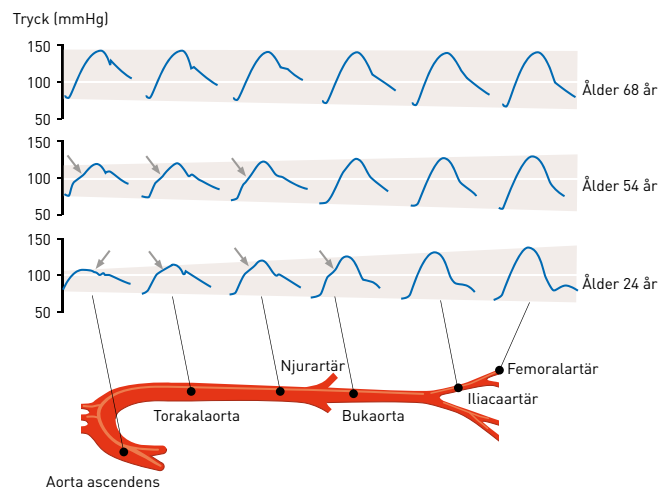
Pulstrycksvågens storlek ökar när den förflyttar sig distalt genom aorta och större artärer, innan den successivt minskar och försvinner i de små artärerna och arteriolererna. Det beror på tryckvågsreflexioner tillbaka mot hjärtat som uppkommer när impedansen ändras i samband med förändring av artärdiameter, bifurkationer samt den perifera resistansen. De reflekterade vågorna summeras med de utgående vågorna och skapar den tryckvåg som man mäter. Hastigheten på tryckvågen beror bland annat på artärväggens elasticitet (compliance, C):

$$C = \Delta V / \Delta P$$

V är volym och P är tryck. Elastin är mycket mer elastiskt än kollagen och deras relation i median avgör kärlväggens compliance. Lägre C ger högre PWV, och hög C nära hjärtat i aorta gör därför att PWV är låg. PWV har betydelse för när i tiden som den reflekterade vågen summeras med den utgående vågen. I aorta med långsam PWV kommer den reflekterade vågen i huvudsak att ligga i den utgående vågens diastole, vilket ger lågt pulstryck och en diastolisk tryckvåg (bild 18). Det leder till ett begränsat hjärtarbete och underlättar blodflödet i koronarartärerna. Längre perifert i artärsystemet, t.ex. i arteria brachialis, där PWV är snabbar kommer den reflekterade vågen i huvudsak att ligga i den utgående vågens systole, vilket innebär att pulstrycket här är högre än det centrala trycket.

Med stigande ålder destrueras elastin lamellerna och mängden kollagen ökar i aortaväggen. Därmed ökar PWV i aorta och de

reflekterade tryckvågorna förflyttas från diastole till systole, vilket ger ett högre systoliskt tryck och pulstryck, med ökad vänsterkammarbelastning och försämrad genomblödning av koronarartärerna. Hos en ung frisk 20-åring är PWV cirka 4 m/s för att öka till cirka 8 m/s hos en 70-åring. I perifera muskulära artärer försämras inte C nämnvärt med ökande ålder, vilket innebär att skillnaderna mellan centralt och perifert tryck minskar med åldern (bild 18). Faktorer utöver åldrandet som kan bidra till lägre C i aorta är systemisk inflammation, rökning, övervikt och oxidativ stress. En förhöjd PWV i aorta är en oberoende prediktor för kardiovaskulär död.



**Bild 18.** Effekt av åldersrelaterad minskning av aorta-compliance. Notera skillnaden i centralt och perifert tryck, framför allt i unga år.

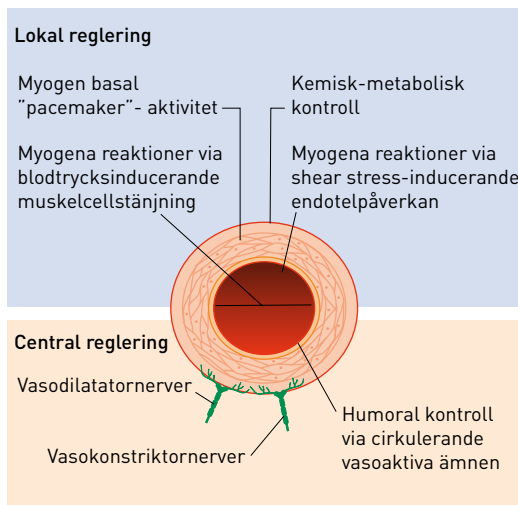
De metoder som utvecklats för värdering av kärlväggsmekniken bygger i huvudsak på tonometrisk registrering av pulsvågor i arteria carotis och femoralis med beräkning av PWV över aortasegmentet. Vidare kan analys av pulsvågornas form ge information om reflexionsvågors storlek och placering i pulsvågen, vilket ger viss information om C i aorta. Ett tredje sätt är att med hjälp av ultraljud studera den lokala systo-diastoliska variationen i relation till pulstrycket och därigenom beräkna C.

### Arterioler och vaskulär resistans

Medelartärtrycket faller successivt ju längre distalt i artärsystemet man kommer. Minskningen är speciellt uttalad i de minsta artärerna och i arteriolererna (<100µm) eftersom de utvecklar den största perifera resistansen mot blodflödet. Arteriolerens kärlväggar är tjocka i relation till sin lumendiameter varför de kan kontraheras effektivt för att kraftfullt öka resistansen. Eftersom arteriolererna normalt är delvis kontraherade, så kan resistansen också minska vid vasodilaterande stimuli. Arteriolerens roll i regleringen av den vaskulära resistansen har flera viktiga betydelser:

1. Kontraktion och dilatation av en stor del av kroppens arterioler påverkar TPR och blodtrycket.
2. Kontraktion av arterioler i ett organ kommer att omfördela blodflödet bort från området, medan dilatation har motsatt effekt.
3. Förändring i arteriolerens resistans påverkar det hydrostatiska trycket nedströms i regionens kapillärbäddar och vener. Tryckförändringar i kapillärerna påverkar förflyttningen av vätska över kapillär- och venölväggar från blod till vävnad. Eftersom vener har stor elasticitet förändras också deras volym på ett ▶

påtagligt sätt av tryckförändringar. En ökning av resistansen i arterioler både underlättar vätskeflödet från vävnad till blod i utbyteskärlen och minskar venvolymen i området. Bägge effekterna ökar blodmängden till andra delar av kroppen.



**Bild 20.** Regleringsprinciper för den perifera cirkulationen.

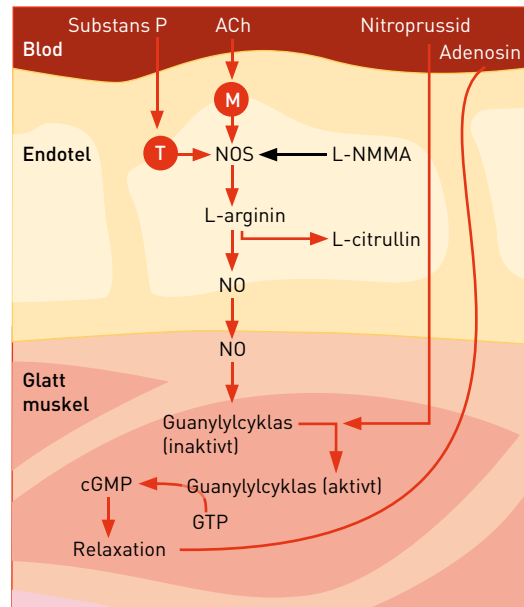
Sympatiska nervsystemet står för central koordinering av kärlväggstonus med målet att behålla ett konstant blodtryck. Betydelsefulla lokala mekanismer för kärlväggstonus finns både i blodet och från omkringsliggande vävnad (bild 20). Deras primära funktion är att reglera blodflödet och märks påtagligast i organ som är känsliga för ett förändrat blodflöde samt vars metaboliska behov kan öka markant (hjärna, njurar, hjärta, skellettmskulatur). De lokala mekanismerna har två huvudfunktioner: 1. Behålla konstant blodflöde i olika kärlbäddar trots förändringar i blodtryck (autoreglering). 2. Dilatation för att öka blodflödet för att möta ett lokalt ökat metaboliskt behov. Autoreglering involverar två separata mekanismer, ett myogent svar och effekten av vasodilaterande metaboliter. Det myogena svaret kontrolleras av sträckningskänsliga kanaler som öppnas med inflöde av  $\text{Na}^+$  och  $\text{Ca}^{2+}$ . Metaboliter från metabolismen ger en vasodilatation med en flödesökning tills metaboliterna sköljts bort varefter dilatationen minskar. Flera olika faktorer bidrar till metabol vasodilatation, t.ex. adenosin,  $\text{K}^+$ , hyperkapni, lokal hypoxi, hyperosmolaritet och laktat.

### Endotelets reglering av kärlsystemet

Den luminala ytan i blodkärlet är täckt av ett enkelt lager av endotelceller. Endotelcellsyran har uppskattats till storleken på en fotbollsplan och utsöndrar vasoaktiva substanser som reglerar kärlväggstonus. När endotelet stimuleras av blodburna substanser eller av shear stress kan det utsöndra både kontraherande och dilaterande ämnen. Viktiga endotel-vasodilatorer inkluderar nitric oxide (NO), prostacyclin och endotelium-deriverad hyperpolariserande faktor (EDHF). De huvudsakliga endoteliala vasokonstriktorerna är endotelin-1, tromboxan  $\text{A}_2$  ( $\text{TXA}_2$ ) och prostaglandin  $\text{H}_2$ . Endotelcellerna spelar också en viktig roll i reglering av trombocyttaggregation och hemostas. Vidare kontrollerar endotelet kärlväggpermeabilitet i mikrocirkulationen.

### Nitric oxide (NO)

NO är den viktigaste vasodilatatorn som utsöndras av endotelcellerna och syntetiseras från aminosyran L-arginin och  $\text{O}_2$  med hjälp



**Bild 21.** Schematisk framställning av hur shear stress eller aktivering av olika receptorer leder till bildning av NO i endotel som sedan påverkar glattmuskelceller i kärlväggen.

av enzymet nitric oxide syntetas (NOS) (bild 21). Den viktigaste formen av NOS i kardiiovaskulära systemet är endotelialt NOS (eNOS) som svarar för kontinuerlig produktion och utsöndring av NO från endotelcellerna. Lokalt utsöndrade ämnen (bland annat acetylcolin) aktiverar eNOS men även shear stress påverkar endotelet och aktiverar eNOS med en basal NO-utsöndring och lokal reglering av blodflöde. NO diffunderar efter utsläpp från endotelet genom kärlväggen och in i de glatta muskelcellerna vilket leder till ökade nivåer av cellulärt cykliskt GMP och ger relaxation. NO inaktiveras inom några få sekunder, vilket innebär att effekterna av NO utövas lokalt. Inducibelt NOS (iNOS) är uttryckt i många celler i samband med inflammation. iNOS kan producera betydligt mer NO, vilket sannolikt bidrar till ett effektivt immunsvaret.

### Endotelet och kardiiovaskulär sjukdom

För att kvantifiera NO-frisättningen och få ett mått på människans endotelfunktion kan man infundera acetylcolin direkt i artärer (bl.a. Koronarkärl och arteria brachialis) och mäta graden av dilatation, antingen direkt eller via förändring i underarmsblodflöde via oklusionspletysmografi. Man kan även direkt mäta diameterökningen på arteria brachialis före och under den hyperemiska fasen efter 5 minuters suprasistolisk oklusion av underarmen. En ökad shear stress på grund av hyperemin är här mekanismen som stimulerar NO-frisättningen.

Många sjukdomar associeras med störningar i endotelfunktionen, bland annat verkar endoteldysfunktion bidra till tidiga stadier av ateroskleros. Störningen i endotelfunktion hos diabetiker tros bidra till deras ökade risk för ateroskleros och hypertension. De bakomliggande mekanismerna är ofullständigt kända men kan åtminstone delvis bero på förhöjda glukosnivåer och/eller oxiderat LDL.

### Mikrocirkulationen

Mikrocirkulationen består av de minsta arteriolorna samt utbyteskärlen (kapillärer och postkapillära venoler). Den viktigaste funktionen för det kardiiovaskulära systemet är förflyttningen av

gaser, vatten, näringsämnen, slaggprodukter och andra substanser mellan blod och vävnad via utbyteskärlen.

### Mikrocirkulationens organisation

Blodflödet kommer till mikrocirkulationen via små arterioler vars väggar består till stor del av VSMC. Arterioler är rikt innerverade av det sympatiska nervsystemet och sympatiskt medierad kontraktion ger minskat blodflöde till kapillärerna. De minsta (terminala) arterioler försörjer ett antal kapillärer och är inte innerverade, utan deras tonus styrs av lokala metabola faktorer, och vid basala förhållanden kontraheras och dilateras de periodiskt. Denna "vasomotion" gör att flödet genom respektive arteriols kapillärer fluktuerar. I starten av varje kapillär finns en VSMC-ring (prekapillär sfinkter), och efter denna saknar kapillärväggen VSMC. Stängning och öppning av sfinktern kontrollerar blodflödet genom den specifika kapillären. I den venösa ändan av kapillärerna går dessa ihop till postkapillära venoler, vilka också saknar VSMC. Dessa sammansmälter i sin tur till venoler som innehåller VSMC och är sympatiskt innerverade.

### Förflyttning av substanser över kapillärväggen

Vatten, gaser, elektrolyter, glukos och proteiner rör sig genom utbyteskärlens väggar i huvudsak med hjälp av diffusion, en passiv process som styrs av koncentrationsgradienter.  $O_2$ ,  $CO_2$  och lipofila substanser (t.ex. anestesimedel) passerar kapillärväggen fort och effektivt. Hydrofila substanser kan däremot inte passera endotelcellmembranen (t.ex. elektrolyter och små molekyler som glukos). De måste istället diffundera genom små porer (där molekyler mindre än 10 kDalton kan passera) i tight junctions mellan endotelcellerna, vilket går mycket långsammare i kontinuerliga kapillärer (t.ex. skelettmuskulatur och hud). Även stora proteiner (t.ex. albumin med molekylvikt 69 kDalton) kan passera kapillärväggen även om det sker långsamt, vilket indikerar att väggen också innehåller ett mindre antal stora porer. I fenestrerade kapillärer (t.ex. i njurar och tarmar) finns mycket stora porer (fenestrae). Sådana kapillärer är omkring 10 ggr mer permeabla för små hydrofila molekyler. Diskontinuerliga kapillärer (sinusoider, finns i blodbildande organ som benmärg, mjälte samt lever) har stora glapp mellan närliggande endotelceller genom vilka stora proteiner och till och med erythrocyter kan passera.

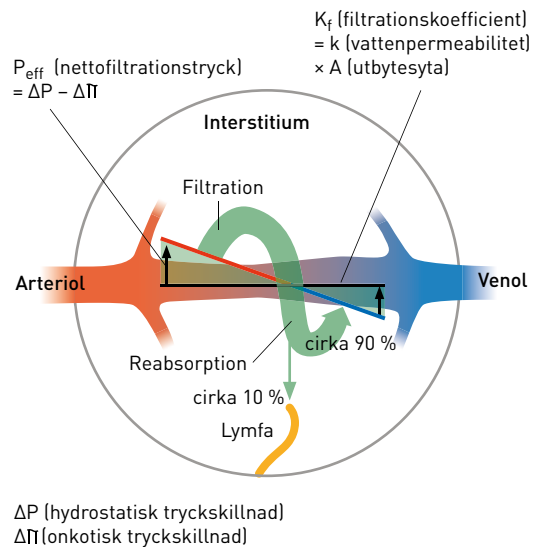
### Förflyttning av vätska över kapillärväggen

Kapillärväggen (inklusive väggen i postkapillära venoler) är mycket permeabel för vattenmolekyler, som lätt passerar endotellets cellmembraner. Nettoflödet av vätska bestäms av balansen mellan hydrostatiskt och osmotiskt tryck över kapillärväggen, där det hydrostatiska trycket tenderar att driva ut vatten från kapillären medan det osmotiska trycket istället drar vätska från interstitiet till kapillären. Summan av de två trycken ger ett nettotryck som styr flödet av vätska ut ur eller in i kapillären enligt beskrivningen i Starlings hypotes (bild 22):

$$F = k [(P_c + \pi_i) - (P_i + \pi_c)]$$

$k$  = permeabilitetskoefficienten;  $P_c$  = hydrostatiskt tryck i kapillären;  $\pi_i$  = onkotiskt tryck i interstitialvätskan;  $P_i$  = hydrostatiskt tryck i interstitialvätskan;  $\pi_c$  = onkotiskt tryck i kapillären.

Det hydrostatiska trycket ( $P_c - P_i$ ) är samma som differensen mellan blodtrycket i kapillären ( $P_c$ ) och trycket i interstitiet runt kapillären ( $P_i$ ). När kapillären är öppen är blodtrycket i den arteriösa delen kring 35 mmHg och 15 mmHg vid den venösa



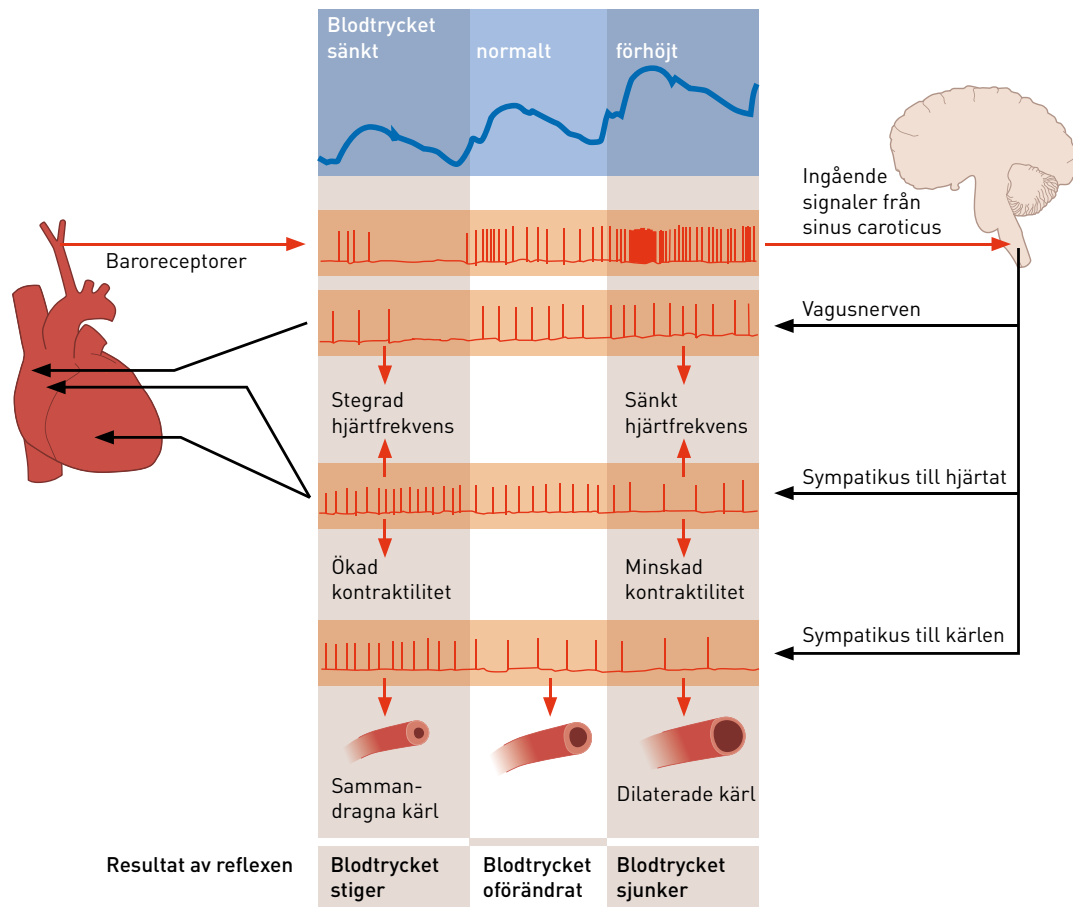
**Bild 22.** Flödet av vätska ut ur eller in i kapillären enligt Starlings hypotes.

delen. Vävnadstrycket är lätt subatmosfäriskt i de flesta vävnader (-5-0 mmHg) beroende på de lymfatiske kapillärernas förflyttning av vätska från interstitiet. Den osmotiska kraften över kapillärväggen är till stor del ett resultat av de förhållandevis impermeabla plasmaproteinerna, framför allt albumin. Det osmotiska trycket som skapas av plasmaproteinerna kallas för onkotiskt eller kolloidosmotiskt tryck. Den osmotiska kraften över kapillärväggen är lika med skillnaden mellan onkotiskt tryck i plasma ( $\pi_c$ ) och i interstitiet ( $\pi_i$ ) korrigerat för reflektionskoefficienten ( $\delta$ ), vilken uttrycker hur svårt det är för proteinerna att passera kapillärväggen. Balansen mellan de hydrostatiska och kolloidosmotiska trycken längs kapillären leder till filtration vid arteriösa änden och reabsorption vid den venösa änden, men totalt fås en liten nettofiltration. Cirka 20 l filtreras från den arteriösa änden av kapillärerna och cirka 18 l reabsorberas vid den venösa änden under ett dygn. Nettofiltrationen på cirka 2 l returneras till kärlsystemet via lymfan.

### Venösa systemet

Venoler och vener returnerar blodet från mikrocirkulationen till höger förmak. De ska inte ses som passiva rör utan har en central och aktiv roll för att stabilisera och reglera det venösa återflödet tillbaka till hjärtat.

Det venösa systemet skiljer sig på flera viktiga sätt från det arteriella. 1. Den totala volymen (och tvärsnittsarean) är mycket större i det venösa än i det arteriella systemet, vilket beror på att det finns fler venoler som dessutom är större än arterioler. 2. Vener är tunnväggiga och kan vidga sig kraftigt och därigenom härbärgera stora volymer om ventrycket stiger. På grund av den större tvärsnittsytan har vensystemet mycket lägre flödesresistans än artärerna. Tryckgradienten som gör att blodet förflyttar sig distalt – proximalt mot hjärtat genom det venösa systemet är därför mycket mindre (15 mmHg) än trycket som behövs på den arteriella sidan (80 mmHg). Medeltrycket i venae cava i höjd med hjärtat (centrala ventrycket) är vanligtvis nära 0 mmHg. Skelettmuskelpumpen, respiratoriska pumpen samt effekten av hjärtkontraktionerna "mjölkar" även blodet mot hjärtat. Blodflödet till hjärtat underlättas av förekomsten av venklaffar som finns i armar och ben och som förhindrar venöst backflöde. ►



**Bild 26.** Reflexogena inflytanden från baroreceptorer vid ändringar i arteriellt tryck.

Vener har mycket högre compliance (C) än artärer vid lågt tryck (0–10 mmHg), vilket innebär att små tryckökningar leder till stora öknings av venös blodvolym. En anledning till den höga C i venerna är att deras tunna väggar tillåter dem att falla ihop vid lågt tryck, och enbart små tryckökningar krävs för att de ska återta cirkulär form. Vid högre tryck minskar venöst C dramatiskt därför att de styva kollagenfibrerna i väggarna sträcks. Begränsningen i distension vid högre tryck är en viktig mekanism för att begränsa poolningen av blod i benens vener som äger rum t.ex. i stående. Cirka 70% av totala blodvolymen finns i vener i motsats till cirka 12% i artärer och arterioler. De kallas därför för kapacitanskärl och är en blodvolymreservoar. Vid arbete och hypotensiva tillstånd som blödning leder ökade ventryckgradienter kombinerat med sympatikusstimulering till mobilisering av venöst blod från perifera vävnader till central blodvolym i torax (hjärta och lungor). Det ger ökad CO och förbättrar blodflödet till essentiella kärlbäddar samt förbättrar blodtrycket.

### Kardiovaskulära reflexer

Det kardiovaskulära systemet regleras av autonoma reflexer som tillsammans med lokala reglermekanismer har som mål att minimera fluktuationer i medelartärtryck (MAP) och volym, och att ge adekvat perfusion till cerebrala och myokardiella kärlbäddar.

#### Baroreceptor- och kardiopulmonella reflexer

Baroreceptorer är mekanoreceptorer vilka ligger som afferenta nervändar i kärlväggarna på bulbous caroticus och aortabågen.

Receptorerna känner förändringar i kärlväggs sträckning och svarar på en ökad sträckning (som vid ökat blodtryck) med att öka frekvensen av aktionspotentialer. Det motsatta sker vid sjunkande blodtryck (bild 26). Det senare ger via vasomotorcentrum (VMC) i medulla oblongata minskade efferenta vagala impulser till sinusknutan och orsakar takykardi. Vidare leder stimulering av sympatikusnerv till ökad kontraktilitet i hjärtat och arteriell vasokonstriktion samt ger signaler till njurarna som ökar sin reninutsöndring, med ökad angiotensinproduktion och aldosteronsekretion vilket resulterar i ytterligare takykardi, vasokonstriktion och vätskeretention och MAP stiger. Baroreceptorerna adapterar sig emellertid snabbt till nya blodtrycksnivåer, och därför är förändringar i impulsfrekvens som störst när trycket ändrar sig och har mindre betydelse för den långsiktiga regleringen av MAP. Åldrande, hypertension och ateroskleros minskar kärlväggscompliance, vilket medför sänkt baroreflexkänslighet.

De kardiopulmonella receptorerna fungerar som volymreceptorer och finns i huvudsak i lågtrycksområdet av det kardiovaskulära systemet centralt i torax. De är speciellt viktiga för att stabilisera blodvolym och styra perifer resistans i arterioler, och tillsammans med baroreceptorer reglerar de blodtrycket. En ökad volym i förmak, stora vener och lungor leder via dessa receptorer framför allt till sänkt perifer resistans men också till bradykardi. Även kemoreceptor reflexen har betydelse därför att den hjälper till att bevara cerebral cirkulation vid arteriella tryck som är för låga för att effektivt aktivera baroreceptorerna.

## Exempel på könets betydelse för kardiovaskulär reglering

Systolisk hjärtfunktion skiljer sig mellan män och kvinnor beroende på geometrin i vänster ventrikel. Efter könsmognad är också den elektriska aktiviteten i hjärtats muskelceller olika, med lägre QT-intervall hos pojkar och män jämfört med kvinnor. De autonoma reflexsystemen som styr blodtryck och hjärtfunktion har också olika uttryck hos män och kvinnor. Män har högre basal sympatikusaktivitet (vilket ger lägre noradrenalinivåer samt högre perifert motstånd och blodtryck) och lägre parasympatikusaktivitet än kvinnor. Vid kardiovaskulär stress (t.ex. träning eller psykologisk stress) svarar både yngre pojkar och män med ett ökat motstånd i kärlsystemet, vilket manifesterar sig som ett ökat blodtryck, medan kvinnor istället får ökad hjärtfrekvens, vilket ger större hjärtminutvolym. Båda reaktionerna ger adekvat kardiovaskulärt svar, men de bakomliggande mekanismerna skiljer sig åt. Konsekvensen av långvarig stress hos män blir remodelering fokuserad på artärer och arterioler, vilket resulterar i förhöjt blodtryck och försämrade vävnadsgenomblödning. För kvinnor är det hjärtat snarare än de stora kärlen som blir påverkat.

Endotelfunktionen försämras (minskad endotelmedierad dilatation) med stigande ålder på ett könsspecifikt sätt. Hos män sker en linjär försämring, medan man inte ser någon försämring med ökande ålder fram till menopaus hos kvinnor. Därefter sker en linjär försämring precis som hos män, vilket talar för en skyddande effekt av kvinnliga könshormoner.

Män är mindre känsliga än kvinnor för kroppslägesförändring från liggande till stående, sannolikt beroende på skillnaderna i reglering av perifer resistans kombinerat med könsspecifikt venös compliance. Det leder hos män till effektivare mobilisering av kapacitansblod från perifera vävnader till centrala cirkulationen och ett bättre försvar av hjärtminutvolym och blodtryck med mindre svimningstendens (ortostatism) som följd.

Volymbalansen i kroppen upprätthålls genom kapillär filtration och absorption av vätska mellan blodbanan och vävnadsrummet enligt Starlings lag. På grund av mer plasmaproteiner i blodet hos män är det onkotiska trycket högre, vilket kompenseras av ett högre hydrostatiskt tryck i kapillärerna. Under förutsättning att permeabilitet och kapilläryta är samma hos både män och kvinnor leder detta till volymbalans.

Kapillärnätets arkitektur remodeleras i hypertensionsmodeller på djur av manligt kön men inte av kvinnligt. Djur av manligt kön får färre kapillärer, vilket resulterar i förändrad kapilläryta och perifer resistans. Färre mikrokärl indikerar minskad kapilläryta tillgänglig för vätskeflöde i förhållande till normotensiva män, och det förhöjda blodtrycket utnyttjas här för att behålla ett konstant vätskeflöde. De bakomliggande mekanismer som är viktiga i sammanhanget, samt könshormonernas roll, är ofullständigt kända.

Eftersom olika komponenter i det kardiovaskulära systemet utnyttjas för att åstadkomma homeostas hos män och kvinnor är det troligt att könsspecifika regimer behövs för optimal behandling av kardiovaskulär dysfunktion.

MARCUS LINDENBERGER

*Medicinkliniken i Jönköping, sektionen för kardiologi,  
Länssjukhuset Ryhov*

TOSTE LÄNNE

*IMH, Linköpings Universitet*

## Rekommenderad läsning:

- Aukland K, Reed RK. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular volume. *Physiol Rev.* 1993;73:1-78.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.
- Hainsworth R. Reflexes from the heart. *Physiol Rev.* 1991;71:617-658.
- Carmeliet E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias. *Physiol Rev.* 1999;79:917-1017.
- Handbook of Physiology Series. Section 2: The Cardiovascular System, New York, NY:Oxford University Press.
- Volume I: The Heart. Edited by Page E, Fozzard H, Solaro RJ. 2000
- Volume II: Vascular Smooth Muscle. Edited by Bohr DF, Somlyo AP, Sparks HV, 1980.
- Volume III: Peripheral Circulation and Organ Blood Flow. Edited by Sheperd JT. 1983.
- Volume IV: Microcirculation. Edited by Renkin E, Michel CC, 1984
- Handbook of Physiology: Microcirculation. Eds Tuma RF, Durán WN, Ley K. Academic Press, Elsevier. 2008.
- Huxley VH. Sex and the cardiovascular system: the intriguing tale of how women and men regulate cardiovascular function differently. *Adv Physiol Educ.* 2007;31:17-22.
- Kleber AG, Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol Rev* 2004;84:431-488.
- Michel CC, Curry FE. Microvascular permeability. *Physiol Rev.* 1999;79:763-854.
- Mulvany MJ, Aalkjaer C. Structure and function of small arteries. *Physiol Rev.* 1990;70:921-961.
- Rippe B, Haraldsson B. Transport of macromolecules across microvascular walls: The two-pore theory. *Physiol Rev.* 1994;74:163-219.
- Rowell LB. The venous system. *Human circulation: Regulation during physical stress.* New York, NY:Oxford University Press. 1986:44-77.
- Rowell LB. *Human Cardiovascular Control.* New York, NY: Oxford University Press;1993.
- Sarnoff SJ. Myocardial contractility as described by cardiac function curves. *Physiol Rev.* 1955;35:107.
- Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol(London).* 1896;19:32.
- Zipes DP, Jalife, J. *Cardiac Electrophysiology*, 4th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders and Company, 2004.

# **ANNONS**



# Europeisk diabetesforskning i Stockholm

## Rapport från European Association for the Study of Diabetes, EASD, 2010

**På plats i Stockholm under september månad fann man att vi i Sverige minsann galant klarar av en riktigt stor kongress på hemmaplan! Enligt uppgift var det 17 000 deltagare på kongressen som var lokaliserad till Älvsjö och som såg långt mycket trevligare ut än vad i alla fall jag (FN) är van vid när man beivrar den betydligt mindre Läkarstämman.**

Salarna hade fått passande namn av typen Nobel och Luft Hall, vilket var mycket trevligt. Kongressen inleddes av chairman Ulf Smith (se bild ovan) och ordet övertogs sedan av ytterligare en svensk, Clas Göran Östenson. Det var både malligt och trevligt att känna att vi i Sverige kunde visa upp ett sådant höst vackert Stockholm för forskarkollegerorna, särskilt under de senare dagarna av kongressen då solen tittade fram lite oftare än vad den gjorde i början. Något förvånande så blev det faktiskt lite väl varmt under kongressen inne i utställarsalen, kanske på grund av alla lampor och de numera närmast obligatoriska espressobryggarna, vilket gjorde att man blev än mer motiverad att besöka de mer vältempererade föredragslokalerna. Men

kaffet var verkligen suveränt hos många av utställarna.

### **Ny terapiform vid diabetes har kommit långt, framkallande av glukosuri**

Ett genomgående tema under en kongress av detta slag är givetvis de nya behandlingar som vi kan få se fram emot. Redan på måndagen hade AstraZeneca och BMS ett symposium om en ny spännande behandlingsform vid diabetes där glukosuri induceras genom hämning av transportproteinet "sodium-glucose-transport protein subtype 2", ofta förkortat SGLT2, i njurtubuli. Behandling med denna typ av preparat, där AstraZeneca ihop med BMS ligger längst fram i fronten genom läkemedlet dapagliflozin, har redan testats utförligt på människa och leder till sänkt blodsocker och därmed lägre HbA1c genom att man helt enkelt minskar återresorption av glukos från primärurinen och därmed redan vid lätt stegring av glukos i plasma låter socker, och därmed energi, passera ut i "avloppet". Typisk mängd socker som lämnar systemet vid behandling med denna terapi uppgavs vara 50–80 gram/dag. Självklart har denna typ av läkemedel också en positiv bieffekt i form av viktnedgång som typiskt uppgår

till ca 3 kg efter bara 6 månaders behandling. HbA1c å andra sidan sjunker strax under 1% (enhet) när dapagliflozin adderas till metformin. Som man kan misstänka av namnet – SGLT2 – så finns det ett annat reabsorberande protein i form av SGLT1 som precis som 2:an sitter i proximala tubuli, men det är SGLT2 som är det proteinet som har störst betydelse kvantitativt för att reabsorbiera glukos på människa. Dapagliflozin är en starkt selektiv hämmare av SGLT2, med en faktor över 1000, jämfört med effekten på SGLT1. Särskilt för dem som har intresse av naturläkemedel kan det vara av intresse att få veta att phlorizin, som utvinns ur barken på äppelträd, redan undersökts på 1800-talet och visat sig framkalla glukosuri på råttan, en effekt som vi idag kan förklara genom hämning av både SGLT1 och 2.

Det är inte bara AstraZeneca ihop med BMS som satsar på denna nya typ av diabetespreparat som också ger vikt nedgång, strax i hämlarna finns Canagliflozin som tas fram av Johnson & Johnson. Man kan misstänka att detta kommer bli en behandlingsform som torde vara både relativt effektiv och harmlös, avseende biverkningar, på en gång. Alla vi som ►

hanterar patienter har ju redan stor erfarenhet av patienter som av och till, eller ibland tyvärr rätt konstant, har glukosuri, och det är ju i de absolut allra flesta fall harmlöst. Den svaga diuretiska effekt som detta via osmos kan framkalla underlättar enligt vad man kan se inte bara vikt-nedgång utan är också kopplat till en viss blodtryckssänkning i de studier där detta undersökts. Vidare finns ju som bekant patienter som har glukosuri spontant utan att ha diabetes, och detta har visats bero på medfödda defekter i SGLT2. Således har man förstås med intresse studerat sådana patienter i detalj och funnit att det inte är förknippat med njurskador eller andra teoretiskt tänkbara problem på lång sikt (1) att leva ett helt liv med ickefungerande SGLT2, vilket ju ytterligare stärker uppfattningen att detta kommer vara ett effektivt och ofarligt sätt att sänka blodsocker och kroppsvikt.

### Kost och insulinresistens

En poster från Frankrike passade in som slagträ i den svenska kostdebatten där ju SBU nyss (se förra numret av VM) framhållit att det inte finns många vetenskapliga argument bakom dagens fettsnåla och grönsaksdominerade kostråd, medan Livsmedelsverket ändå inte ändrar dessa.

I den franska studien undersökte man betydelsen av mjölkprodukter prospektivt hos 5 212 personer som följdes i 9 år. Intag av mjölkprodukter, exklusive ost, visade sig vara skyddande mot utvecklande av insulinresistens, förhöjt blodsocker respektive diabetes under uppföljningsperioden. Mängden av intagen ost visade samma tendens och effekten var ännu starkare om man korregerade för BMI. Ett högt intag av mjölkprodukter med eller utan ost var kopplat till lägre diastoliskt blodtryck efter 9 år såväl som lägre triglycerider och lägre BMI. Man sammanfattade att mjölkprodukter verkar skydda mot såväl fetma som insulinresistens, vilket ju är glädjande för oss som tycker att en rejäl fransk ost kan förgylla tillvaron. Enligt SBU-rapporten (se förra numret av VM) kan den ju gärna intas ihop med rödvin därtill, om man har diabetes.

### Diabetes och malignitet

Jessica Yeh, epidemiolog från John Hopkins University i Baltimore, USA, inledde en session om diabetes och cancer. Enligt aktuella sammanställningar är typ 2-diabetes kopplat till colon-, rektal-, urinblåse-, gallblåse-, bröst-, endometrie- och pankreascancer samt till non hodkin lymfom. Å andra sidan



Ny metallprofil vid Stockholms "water front".

är risken lägre, relativt sett, för att utveckla prostatacancer. Det finns på motsvarande vis tecken på att insulinkänslighetshöjande läkemedel, såsom metformin och PPAR gamma agonister, minskar risken för cancer medan såväl insulinbehandling som sulfonylurea i allmänhet är kopplat till en ökning, enligt Yeh. Inte så konstigt kanske, det är ju välbekant att insulin är anabolt.

I en kanadensisk studie från 2010 sågs en relativ risk för utvecklande av cancer som var 0,8 (20% minskning) av metformin jämfört med sulfonylurea när de 10 000 deltagarna följdes i 5 år.

Nästa presentatör på detta tema var Jeff Holly från England, som gav en fascinerande uppdatering om cancerepidemiologi och -mekanismer. Han återkom upprepade gånger till att cancer hos människor inte uppstår som enstaka händelser utan att det antagligen hela tiden uppstår mutationer i celler som kan leda till cancer, men att dessa tas om hand av kroppens immunsystem så att klinisk cancer inte uppstår. Holly påpekade också hur multifaktoriell klinisk cancer är genom att exemplifiera med att även då vi har tydliga medfödda mutationer som ger ökad cancerrisk, så uppstår denna cancer i regel i en specifik vävnad, trots att mutationen finns i alla celler. Vidare visade han aktuella starka data som kraftigt lyfter fram den miljö vi lever i som den mest betydelsefulla faktorn. Personer som flyttar från ett land till ett annat får snabbt samma cancerrisk som man har i den nya miljön, trots att genetiken förstås inte ändras på en sådan person. Minst lika

starkt bevis på miljöns avgörande inverkan på cancerincidens är att adopterade barn visat sig ha ett cancerpanorama som betydligt mycket starkare hör ihop med deras nya föräldrar än med deras biologiska föräldrar. Sammanfattningsvis avseende detta har omgivningsfaktorer beräknats stå för ca 70% av risken för klinisk bröstcancer och koloncancer medan motsvarande siffror för prostata är ca 60% enligt tvillingregister i Sverige, Danmark och Finland (2).

I den avslutande delen av denna presentation framhölls att nästan alla män som blir tillräckligt gamla i västvärlden utvecklar prostatacancer, det svåra är att veta om denna cancer i det enskilda fallet är kliniskt relevant.

### Minkowskiföreläsning

En typisk EASD-tradition är den återkommande Minkowskiföreläsningen som brukar inleda mötet. Att få hålla föreläsningen är en stor ära som i år tillföll professor Fiona Gribble från Cambridge, vars föreläsning hade titeln "Molecular mechanisms underlying the secretion of incretin hormones". Tarmen är ett av kroppens viktigaste endokrina organ och föreläsningen handlade huvudsakligen om de endokrint aktiva L-cellerna i tunntarmen som vid stimulering av en glukosrik måltid utsöndrar bland annat Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), som utgör den vetenskapliga basen för de nya inkretinbaserade läkemedelsgrupperna GLP 1-analoger och DPP IV-hämmare. Föreläsningen tog sin utgångspunkt från just L-cellerna,



Liknar allt mer Venedig utan risk för att sjunka.

dels ur ett grundforskningsperspektiv och dels i det faktum att L-cellerna vid stimulering inte bara utsöndrar GLP-1 utan också peptid YY (PYY) och oxyntomodulin, som bägge minskar aptiten och ökar insulinsekretionen. Här kan man förstås ana nya farmakologiska angreppssätt i behandlingen av typ 2-diabetes i framtiden.

#### Mer om inkretiner

Flera kliniska studier med inkretinbaserade preparat presenterades på kongressen. I en studie av R.M. Bergenstal och medarbetare hade tillägg av exenatid eller placebo gjorts till patienter med typ 2-diabetes och förhöjt sockerläge på behandling med insulin glargin. Båda grupperna förbättrade den glykemiska kontrollen då glargindosen titrerades under studien, men sänkningen var större med kombinationsbehandlingen tolkat som en tilläggseffekt på postprandiell blodsockerkontroll av exenatid. Hypoglykemier var lika vanliga i båda grupperna trots skillnad i glykemisk kontroll, och typiska biverkningar som illamående och liknande var som förväntat vanligare i kombinationsgruppen. Det förefaller som att behandlingsprincipen med ett inkretinbaserat läkemedel med tydlig postprandiell effekt i kombination med ett basinsulin kan vara ett logiskt val.

Långverkande GLP-analoger som behöver ges endast en gång i veckan är under utveckling. Ett sådant preparat, taspoglutide, jämfördes med exenatide givet två gånger dagligen till patienter som stod på basbehandling med främst metformin.

Den långverkande analogen i högre dos gav 0,33 % större sänkning av HbA1c medan viktförändringen var lika jämfört med exenatid. Vid en genomgång av två stora amerikanska databaser kunde inte en ökad risk för pancreatit påvisas hos patienter som hade fått behandling med exenatid.

Kanske kan inkretiner också vara av värde vid typ 1-diabetes? I en liten dubbelblind amerikansk studie gavs DPP4-hämmaren sitagliptin med förbättrad glykemisk kontroll som följd och i en dansk studie kunde insulin helt sättas ut hos ett par patienter med typ 1-diabetes när GLP-analogen liraglutid gavs. Deras diabetesduration var dock kort och patienterna i studien hade också höga C-peptidvärden, 0,52 nmol/l i genomsnitt. Samma preparat visade också gynnsamma effekter vid leversteatos enligt en posterpresentation av MJ Armstrong från Birmingham.

En ny teori om hur GLP-1-effekterna signaleras presenterades under EASD. Man menade att, eftersom GLP-1 har så kort halveringstid (1–2 min), skulle en annan möjlig väg vara att GLP-1 påverkar N Vagus afferenta del och på detta sätt signalerar till hjärnan och påverkar bl.a. mättnadscentrum. Sedan sker en efferent signalering via sympatiska och parasympatiska nervsystemet till målorganen som bukspottkörtelns alfa- och beta-celler och magsäcken. GLP-1 skulle med andra ord fungera mera som en neuropeptid än ett hormon. Å andra sidan har ju GLP-1-receptorer identifierats i både hjärnan och bukspottkörtel, så eventuellt kan det röra

sig om ett kombinerat system med både direktverkan som hormon och indirekt via neural signalering.

#### ADDITION

Aldrig någonsin har en studie med kardiovaskulära endpoints som effektmått visat så höga siffror i absolut riskreduktion som Steno 2-studien, som undersökte effekten av multifaktoriell intensiv behandling av patienter med typ 2-diabetes och samtidigt förekommande mikroalbuminuri (3). Steno 2-studien har nu ett antal år på nacken och förväntningarna var därför stora den andra dagen på EASD när resultaten från ADDITION presenterades eftersom ADDITION till sin design delvis liknar Steno 2.

ADDITION är en akronym för den fullständigt omöjliga titeln ”Anglo-Danish-Dutch study of Intensive Treatment In PeOple with screeN detected diabetes in primary care” och studien har som namnet antyder genomförts i England, Holland och Danmark. ADDITION ville undersöka om multifaktoriell intervention från debut av typ 2-diabetes kan påverka kardiovaskulära händelser, och dessutom ville man hitta patienterna med aktiv screening. Ett ytterligare syfte med ADDITION var därför också att undersöka om man med aktiv screening kan hitta patienter med prevalent odiagnosticerad typ 2-diabetes.

Fyra centra deltog lokaliserade i Aarhus, Utrecht, Leicester och Cambridge. Med enkäter per post, icke fastande plasma-blodglukos, annonsering, och även OGTT, identifierades 3057 personer med typ 2-diabetes. Dessa klusterrandomiserades på vårdcentralsnivå så att 156 vårdcentraler inkluderade sina patienter i kontrollarmen (routine care) och 161 vårdcentraler till intensiv behandling. I intensivgruppen erbjöds oftare kontakt med sjukvården och gruppundervisning, patienterna fick ACE-hämmare om blodtrycket var över 120/80 mm Hg och behandlingen intensifierades om blodtrycket var >135/85 mm Hg. Behandling med statiner gavs om totalcholesterol >3.5 mmol/L och intensifierades om det var >4.5 mmol/L. Målet för HbA1c var satt till 5,5%. Livsstilsinterventionen bestod i att patienterna uppmuntrades att öka motionsgraden, sluta röka och förbättra sin kost. Kontrollgruppen följde överlag lite högre gällande interventionsgränser.

Simon Griffin, som presenterade resultaten, berättade att frekvensen av den sammansatt primära endpointen (kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, ►

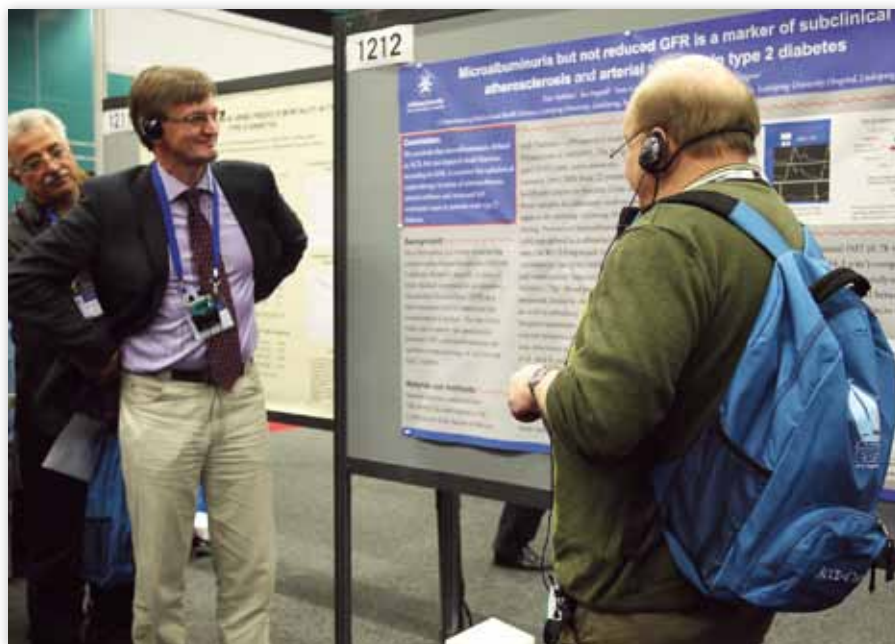
stroke och revaskularisering) var 8,5% i kontrollgruppen och 7,2% i den intensivbehandlade gruppen, vilket gav en relativ riskreduktion (RR) på 17% som inte var signifikant ( $p = 0,12$ ). Inte heller var det någon skillnad i utfall mellan grupperna för någon av de enskilda komponenterna som ingick i den sammansatta endpointen. En slutsats från Griffin var att riktlinjerna för "routine care" tydligt förbättrats under de senaste 10 åren vilket föranlett att skillnaden i behandling mellan intensiv- och kontrollgrupp successivt blev allt mindre allt eftersom studien fortskred, vilket delvis kan förklara avsaknaden av signifikanta skillnader i resultat mellan grupperna. Men för de som sedan Steno-2 ansett att multifaktoriell riskfaktorintervention skall gälla alla, och inte bara de med mikroalbuminuri som i Steno-2, måste resultaten från ADDITION bli en svår nöt att knäcka.

### Mikroalbuminuri och risk i Sverige

Mikroalbuminuri är en välkänd riskfaktor för hjärt- och kärlsjukdom vid typ 2-diabetes. På detta tema rapporterades från svenska CARDIPP, en kohort av patienter med typ 2-diabetes från primärvården i Jönköpings och Östergötlands län, en poster om diabetesnephropati och subklinisk organskada. Resultaten presenterades av Peter Sjöblom, doktorand och distriktsläkare i Söderköping (bild från presentationen här intill). I studien jämfördes mikroalbuminuri mätt med albumin/kreatininindex och nedsatt njurfunktion definierat som glomerulär filtrationshastighet (GFR)  $< 60$  ml/min och dess samband med intima-mediatjocklek och kärlstelhet uppskattat med mätning av puls vågshastigheten hos 706 män och kvinnor med typ 2-diabetes i åldrarna 55–65 år. Resultaten visade att förekomsten av mikroalbuminuri men inte måttligt nedsatt njurfunktion (GFR  $< 60$  ml/min) var förenat med ökad grad både av ateroskleros och kärlstelhet. Om resultaten står i den planerade prospektiva uppföljningen av samma kohort verkar således en lindrigt nedsatt njurfunktion inte behöva vara förenat med ökad kärlsjuklighet jämfört med individer med bevarad normal glomerulär filtrationshastighet.

### Kontinuerlig blodsockermätning

Numera används kontinuerliga blodsockermätare (CGMS) alltmer i kliniken. Nästa naturliga steg i denna teknikintensiva diabetesvård är naturligtvis att koppla samman mätresultaten och en insulinpump och låta blodsockervärdena åtminstone till viss del styra insulininfusionen.



P-H Groop leder diskussionen vid Peter Sjöbloms poster.

Boris Kovatchev från UVA Center for Diabetes Technology i Charlottesville, Virginia USA, stod för "Why we have progressed so much" om CGMS och det man kallar "closed-loop", d.v.s. att man just låter mätresultaten styra behandlingen via lämplig programvara. Detta var en för och emot-diskussion och hans opponent, på temat "Why we have progressed so little", var JH de Vries från Amsterdams Universitet. Sammantaget var det en diskussion som var rätt talande i sitt slag, det behövdes egentligen inte mycket kommentarer från de Vries eftersom redan inledaren, Kovatchev, egentligen inte hade så stora genombrott att rapportera, i alla fall inte jämfört med vad man är van vid vad när man jämför med vad som är genombrott avseende läkemedelsterapi. Kovatchevs huvudbudskap var emellertid att man på ett effektivt sett slagit samman klinik och ingenjörskonst, att man hade fått en "ökad medvetenhet och acceptans för teknologins kraft" samt slutligen att man hade formulerat problemen på ett klart sätt samt också hade principer för lösningar klara, och en strukturerad väg framåt.

De problem som annars diskuterades inkluderade att det tar tid att få glukosvärdena uppmätta vid subkutan mätning av denna sort, att mätvärdena inte alltid är korrekta och att det också medför en försening att ge insulin subkutan jämfört med när insulinet kommer från betacellen. De Vries inledde sitt kritiska anförande med att referera till en aktuell studie som visat att många larm för hypoglykemi inte noteras av patienter med CGMS, och att detta

alltså inte alls verkar så effektivt som man skulle kunna tro (4). Sammanfattningsvis menade de Vries att svagheten i systemet låg i att CGMS-mätningarna inte har tillräcklig kvalitet och att det positiva prediktiva värdet vid en uppmätt hypoglykemi ligger kring låga 60%.

Stockholm utgjorde verkligen en vacker fond till detta europeiska möte på hemmaplan, den goda espresson fick vår huvudstad än mer att framstå som en stark konkurrent till Venedig.

FREDRIK NYSTRÖM  
CARL-JOHAN ÖSTGREN  
TORBJÖRN LINDSTRÖM  
BOSSE BERGGREN  
*Universitetssjukhuset och  
Linköpings Universitet*

### Referenser:

- Scholl-Burgi, S., Santer, R., and Ehrich, J. H. Long-term outcome of renal glucosuria type 0: the original patient and his natural history, *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(9):2394-2396.
- Lichtenstein, P., Holm, N. V., Verkasalo, P. K., et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland, *N. Engl. J. Med.* 2000;343(2):78-85.
- Gaede, P., Vedel, P., Larsen, N., Jensen, G. V., Parving, H. H., and Pedersen, O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes, *N. Engl. J. Med.* 2003;348(5):383-393.
- Hirsch, I. B., Abelson, J., Bode, B. W., et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study, *Diabetes Technol Ther* 2008;10(5):377-383.

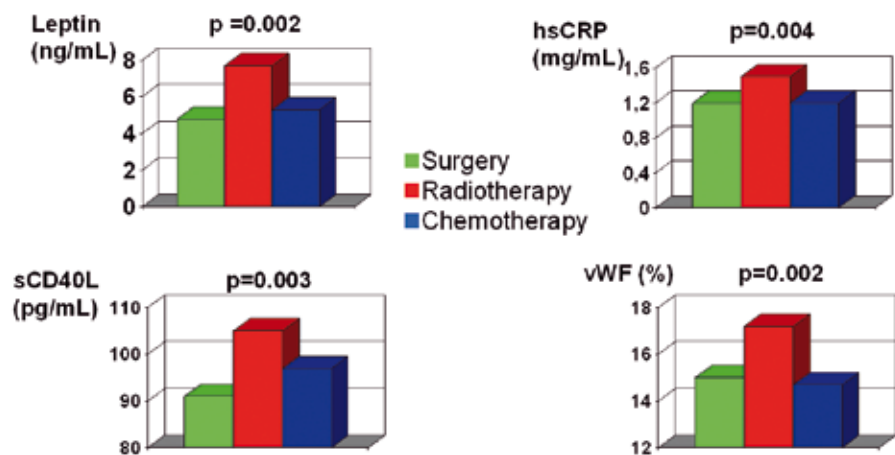
# Kardiovaskulære langtidsvirkninger av kreftbehandling

**T**il tross for at ca 60% av pasientene som får kreft kan regne med å bli kurert for sin kreft, har de en økt risiko for senere hjerte-karsykdom opptil flere tiår etter avsluttet kreftbehandling. Derfor ble det etablert et samarbeid mellom Det Norske Radiumhospitalet og Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet. Formålet er å kartlegge de kardiovaskulære langtidsvirkningene av kreftbehandling hos pasienter behandlet for testikkelkreft og Hodgkin's lymfom. Dette har blant annet resultert i avhandlingen "Life-Threatening Long-Term Treatment-Related Adverse Effects in Testicular Cancer and Hodgkin's Lymphoma Survivors with emphasis on Cardiovascular Disease". Målsetningen med avhandlingen var å få mer innsikt i mekanismene for hvordan stråling og kjemoterapi økte risikoen for hjerte- karsykdom.

## Bakgrunn

Testikkelkreft er den vanligste kreftformen blant menn under 40 år. Initial behandling av testikkelkreft er fjerning av den kreftrammede testikkelen. Videre behandling avhenger av hvilken hovedgruppe av testikkelkreft pasienten har. Seminomer oppstår fra kjønnscellene og behandles med stråling. Non-seminomer er en veldig heterogen gruppe av svulster og behandles med kun kirurgi om de er lokaliserte og cisplatin-basert cellegift om det påvises metastase. Hodgkin's lymfom utgjør 15% av krefttilfellene i aldersgruppen 15–24 år. Hodgkin's lymfom utgår fra lymfeknuter i halsregionen eller mediastinum og stammer oftest fra B-celler. Pasienter med Hodgkin's lymfom skal alltid behandles med stråling, evt med tillegg av cellegift avhengig av stadium. Godt over 90% av pasientene som får testikkelkreft eller Hodgkin's lymfom lever 5 år etter kreftdiagnosen og må regnes som kurert.

Imidlertid gir både behandling for testikkelkreft og Hodgkin's lymfom en økt risiko for hjerte-karsykdom. Den er nesten doblet 10 år etter behandling for testikkelkreft uavhengig av om det ble gitt cellegift eller stråling<sup>1,2</sup>. Strålebehandling mot hjertet for Hodgkin's lymfom medfører en økt forekomst av koronar hjertesykdom, hjer-



Wethal et al, Journal of Cancer Survivorship 2007;1:8-16

Figur 1. Betennelsemarkører.

tesvikt på grunn av kardiomyopati, klafesykdom og konstriktiv perikarditt. Hos 1080 overlevende etter Hodgkin's lymfom behandlet 1969–1997 var den relative risikoen for død som følge av hjertesykdom 2.8 15–20 år etter behandlingen.<sup>3</sup> Denne risikoen økte til 4.5 for en gruppe observert mer enn 20 år etter behandling. Anthracyclin som ofte brukes ved behandlingen for Hodgkin's lymfom er assosiert med en forekomst av hjertesvikt 15–20 år etter behandlingen som ligger på 4–5%.<sup>4,5</sup> Blant 2 200 overlevende etter Hodgkin's lymfom var insidensen av hjerneslag og drypp 7% 30 år etter behandling.<sup>6</sup>

## Kardiovaskulære risikofaktorer hos pasienter behandlet for testikkelkreft<sup>7</sup>

Totalt 968 pasienter som var blitt behandlet på Det Norske Radiumhospitalet for ensidig testikkelkreft i perioden 1980 til 1994 ble invitert til en undersøkelse utført i perioden 1998 til 2001. Av dem ble 727 (75%) med på undersøkelsen. Etter å ha ekskludert de som var over 60 år og de som ble behandlet med både stråling og cellegift satt vi igjen med 589 pasienter. De hadde en observasjonstid på median 11 (range 5–21) år og var 42 (23–60) år ved oppfølgingstidspunktet. Av de 589 mennene ble 140 (24%) behandlet med kun fjerning av testikkel, 231 (39%) fikk tilleggsbehandling med stråling og 218 (37%) fikk tilleggsbehandling med cellegift.

Pasienter behandlet med stråling hadde høyere verdier av både leptin, høy-sensitiv CRP (hsCRP – markør for generell betennelsesaktivitet), løselig CD40 ligand (sCD40L – markør for blodplatedmediert betennelse) og von Willebrand faktor (vWF – markør for blodåremediert skade/betennelse) sammenlignet med pasienter behandlet med bare kirurgi og de behandlet med cellegift 11 år tidligere (Figur 1). Etter justering for alder, blodtrykk, kolesterolverdier og testosteron var nivået av CRP og sCD40L henholdsvis 0.35 (± 0.13) mg/L og 0.27 (± 0.08) pg/mL (begge p<0.01) høyere hos de strålebehandlede sammenlignet med de behandlet med bare kirurgi. Pasienter behandlet med cellegift hadde lavere nivåer av HDL-kolesterol (p<0.001) og økt apolipoprotein B/apolipoprotein A-1 ratio (p=0.01) sammenlignet med de behandlet med kirurgi. Sammenlignet med alders- og kjønnsmatchede kontrollere hadde 41.6% av mennene behandlet med cellegift HDL-kolesterol under 1.04 mmol/L mot 29.6% av kontrollene (p = 0.07).

## CRP som prediktor for hjerte-karsykdom hos testikkelkreftoverlevende<sup>8</sup>

Vi tok utgangspunkt i de 589 pasientene som ble med på den første oppfølgingsundersøkelsen. Men inkluderte også 50 pasienter behandlet med både cellegift og stråling. Samtidig ekskluderte vi 53 pasienter ►

enter som enten hadde manglende CRP måling eller der CRP var over 10 mg/L og vi ikke kunne utelukke at pasienten hadde infeksjon. Hos 586 pasienter fulgte vi forekomsten av hjerte-karsykdom oppstått etter den første oppfølgingsundersøkelsen ved å sende ut spørreskjemaer. Median observasjonstid var 8 (6–9) år etter den første oppfølgingsundersøkelsen. Av de 430 pasientene som besvarte skjemaet oppga 28 pasienter å ha fått hjerte-karsykdom. Alle rapporterte tilfeller av hjerte-karsykdom ble validert ved å undersøke pasientens medisinske journal. I tillegg hadde 4 pasienter dødd av hjerte-karsykdom.

Cox-regresjonsanalyse viste at pasienter med CRP  $\geq 1.5$  mg/L hadde 2.79 (95% konfidensintervall 1.22–6.34) ganger høyere risiko for hjerte-karsykdom enn pasienter med CRP  $< 1.5$  mg/L justert for alder. Tilsvarende hadde pasienter med CRP  $\geq 3$  mg/L eller  $\geq 1$  mg/L henholdsvis 2.27 (1.03–5.03) og 2.61 (0.99–6.89) ganger høyere risiko for hjerte-karsykdom justert for alder sammenlignet med pasienter som hadde CRP lavere enn henholdsvis 3 og 1 mg/L. Ingen andre kardiovaskulære risikofaktorer med unntak av systolisk blodtrykk og LDL-kolesterol var assosiert med senere hjerte-karsykdom. Systolisk blodtrykk og LDL-kolesterol var ikke lenger assosiert med senere hjerte-karsykdom etter justering for alder.

### Hodgkin's lymfom og utvikling av klaffefeil<sup>9</sup>

Mellom 1980 og 1988 ble 427 pasienter behandlet for Hodgkin's lymfom ved Det Norske Radiumhospitalet. I 1993 ble det gjort en første oppfølgingsundersøkelse der man inviterte pasienter behandlet med mediastinal stråling og som ikke hadde hatt tilbakefall av kreft de 5 siste årene og som var under 50 år ved diagnose av kreftsykdommen. Av 129 aktuelle pasienter ble 116 pasienter med. Det var 36 pasienter (31%) som hadde moderat klaffelekkasje i hovedsakelig aorta- og mitralklaff i 1993 median 10 (range 6–13) år etter behandling. Ingen pasienter hadde stenose i noen klaffer i 1993. I 2005–07 ble det gjort en ny oppfølgingsundersøkelse som inkluderte 51 av de 116 pasientene undersøkt på nytt med ultralyd av hjertet median 22 (range 11–27) år etter behandling (Tabell 1). Pasientene ble valgt ut på bakgrunn av graden av klaffelekkasje i 1993. For de 3 klaffeopererte brukte vi resultatet av den preoperativ ultralydundersøkelsen. Hovedresultatet var at uavhengig av graden av klaffelekkasje i den første oppfølgingsundersøkelsen, fikk

**Tabell 1.** Utviklingen av aortaklafflekkasje, mitralklafflekkasje og aortastenose fra 1993 till 2005–07.

ECHO 1993 aortic or mitral regurgitation		ECHO 2005		
		New or persistent aortic or mitral regurgitation	New aortic stenosis	
No	14 <sup>a</sup>	Status unchanged	1	
		Mild only (new)	9 <sup>a</sup>	4
		Moderate (new)	3	1
		Implanted valve	1 <sup>a</sup>	1
Mild	13 <sup>b</sup>	Status unchanged	2	1
		Mild only (new)	4	1
		Moderate (new)	7 <sup>b</sup>	5
Moderate	23	Status unchanged Moderate	10	
		New	2	
		Persistent+new mild	6	
		Severe (new)	4	
		Implanted valve	1	
Severe	1	Implanted valve	1	
Total	51		51	20

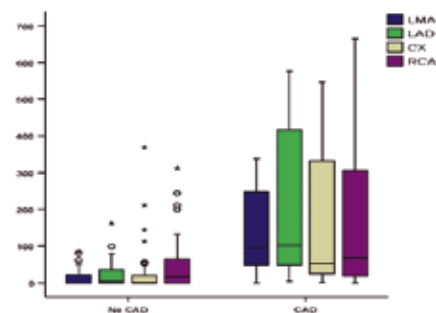
<sup>a</sup>Also includes two patients with moderate pulmonary regurgitation and one with moderate tricuspid regurgitation. <sup>b</sup>Also includes one patient with moderate tricuspid regurgitation.

Wethal et al, BJC 2009;101:575-581

vi en videre utvikling av klaffelekkasje fram mot oppfølgingsundersøkelsen i 2005–07. Selv om ingen hadde aortaklaffstenose i den første oppfølgingsundersøkelsen viste ultralyd av hjertet at 20 av 51 (39%) hadde utviklet aortastenose i det andre tiåret etter behandling.

### Hodgkin's lymfom og koronar kalkscore<sup>10</sup>

Hos 47 av de 51 pasientene hadde vi også utført CT av hjertet med måling av koronar kalkscore. Kalkscore ble målt både som volumscore og Agatston score der man ser på både tettheten av kalken og henholdsvis volumet eller arealet av kalklesjonene. Syv pasienter (15%) hadde fått koronar hjertesykdom mellom 1. og 2. oppfølgingsundersøkelse og hadde fått implantert stent eller blitt hjerteoperert med koronar bypass. Volumscore var høyere blant de med koronar hjertesykdom (median 439 (range 8–2057) enn de uten (median 68, 0–767;  $p = 0.02$ ; Figur 2). Av 10 pasienter med en kalkscore over 200 hadde 5 koronar hjertesykdom. De to siste pasientene med koronar hjertesykdom hadde en volumscore på henholdsvis 8 og 46.



**Figur 2.** Koronar kalkscore målt som volumscore i venstre hovedstamme (LMA), venstre koronararterie (LAD), a.circumflex (CX) og høyre koronararterie (RCA) hos de med koronar hjertesykdom (CAD) og de uten (No CAD).  $P < 0.01$  for LMA, LAD og CX,  $p = 0.10$  for RCA.

Andersen et al, AJC 2010;105:149-152

Disse hadde blitt stentet og ved beregning av kalkscore hos disse 2 pasientene måtte vi ekskludere stenten fra beregningen av kalkscore fordi stenten gjør det umulig å måle kalkscore på den delen av arterien der stenten sitter. I tillegg ville en konvensjonell koronar angiografi av de 5 pasientene uten verifisert koronar hjertesykdom men med kalkscore over 200 kanskje ha diag-

nostisert enda flere med koronar hjertesykdom. Derfor kan sammenhengen mellom koronar hjertesykdom og kalkscore hos pasienter som har mottatt strålebehandling mot hjertet være enda større enn vist her.

### Hodgkin's lymfom og åreforkalkning i bestrålte kar<sup>11</sup>

Det var 43 pasienter av de 51 inkluderte som hadde fått stråling ikke bare mot hjerteregionen (mediastinum), men også fått strålebehandling mot halskar (kappefelt). Vi undersøkte halskarene med CT angiografi og registrerte både om det var åreforkalkning og i hvor stor grad åreforkalkningen reduserte lumen av karet. Vi så på carotiskarene, vertebralis, subclavia samt brachiocephalica. Som mål på åreforkalkning i koronararterier brukte vi koronar kalkscore. Perifer blodåreveggsfunksjon utenfor strålefeltet ble målt i underarmen med plethysmografi. Hovedfunnet var at åreforkalkning utvikler seg parallelt i alle bestrålte arterier og at graden av åreforkalkning er assosiert med en redusert blodåreveggsfunksjon i underarmen. Kolesterolverdier målt under den første oppfølgingsundersøkelsen er en viktig prediktor for senere åreforkalkning i koronararterier og halskar også hos bestrålte pasienter. Sammenlignet med 43 pasienter utredet med CT angiografi for slag og hjernedrypp var det dobbelt så mange atherosklerotiske plaques hos Hodgkin's lymfom overlevende.

### Implikasjoner

Basert på resultatene presentert ovenfor og det vi ellers vet om disse pasientgruppene kommer vi med noen forslag vedrørende pasientoppfølging og videre forskning.

1. *Primærprevensjon.* Det synes rimelig å anbefale oppfølging hos allmennlegen hver 5. år startende fra 10 år etter behandling både for pasienter behandlet for testikkelkreft og for de som har hatt Hodgkin's lymfom. Dette er nedfelt i norske nasjonale retningslinjer utgått fra Den Norske Lymfomgruppa og lignende anbefalinger vil komme fra Norsk Urologisk Cancer Gruppe. Kolesterolverdier (total-, LDL-, HDL-kolesterol), blodtrykk og midjeomkrets bør måles. Røykevaner registreres og pasienter som røyker må motiveres til å slutte. Mosjon og fysisk aktivitet må vektlegges. Hypogonadisme (redusert testosteronnivå) er viktig å kartlegge hos testikkelkreftoverlevende da dette er assosiert med senere hjerte-karsykdom. Videre studier burde utføres for å undersøke nærmere ver-

dien av CRP måling for predikering av hjerte-karsykdom hos testikkelkreftoverlevende. Statin kan være et viktig tiltak å sette inn for å redusere åreforkalkningen hos lymfomoverlevende, og det bør gjøres studier der man gir statin allerede ved strålebehandlingen for å se om dette vil få effekt for senere utvikling av hjerte-karsykdom.

2. *Sekundærprevensjon.* Rask henvisning fra allmennlege ved symptomer på hjerte-karsykdom og funn av bilyd er avgjørende. Den økte risikoen for hjerte-karsykdom hos kreftoverlevende før 50 års alder krever at allmennlegenes oppmerksomhet mot dette er skjerpet når disse pasientgruppene kommer til kontoret. Symptomene kan av og til være beskjedne. Strålebehandling kan redusere symptomer fra hjertet på grunn av nerveeffeksjon. Måling av koronar kalkscore kan være en fremtidig screeningmetode for Hodgkin's lymfom overlevende som har fått stråling mot hjertet, men andre studier må bekrefte dette, og metoden kan uansett ikke brukes som en "stand alone screening procedure".

3. *Informasjon.* Både pasientene selv, allmennlegen og spesialisthelsetjenesten må få bedre informasjon om den økte risikoen for hjerte-karsykdom knyttet til kreftbehandling. Vi har nylig utarbeidet informasjonsbrosjyrer til pasienter behandlet med stråling mot hjerte- og halsregionen. I 2009 sendte det norske Helsedirektoratet ut informasjon til alle Norges allmennleger om den økte risikoen for hjerte-karsykdom hos lymfomoverlevende, delvis basert på resultatene av undersøkelsene presentert her. Et bedre samarbeid mellom kardiologer og onkologer vil kunne være viktig for å ivareta disse pasientgruppene på en god måte.

Selv om en del av disse pasientene har fått "gammeldags" behandling, vil de fortsatt leve i flere tiår fremover. Dessuten vil fortsatt strålebehandling i mange tilfeller omfatte hjertet og kunne gi senskader, selv med reduserte stråledoser. Anthracyclinbaserte og cisplatinbaserte cellegifter vil fortsatt benyttes hos pasienter med Hodgkin's lymfom og testikkelkreft.

TORGEIR WETHAL  
MD, PhD  
Assistentlege, Medisinsk Klinik  
St. Olavs Hospital

### Referanser:

1. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1513-23.
2. Fossa SD, Gilbert E, Dores GM, Schonfeld SJ, Lynch CF, Storm H, et al. Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:533-44.
3. Ng AK, Bernardo MP, Weller E, Backstrand KH, Silver B, Marcus KC, et al. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J Clin Oncol* 2002;20:2101-8.
4. Green DM, Hyland A, Chung CS, Zevon MA, Hall BC. Cancer and cardiac mortality among 15-year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence. *J Clin Oncol* 1999;17:3207-15.
5. Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Ottenkamp J, Voute PA. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J Clin Oncol* 2001;19:191-6.
6. De Bruin ML, Dorresteijn LD, Van't Veer MB, Krol AD, van der Pal HJ, Kappelle AC, et al. Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:928-37.
7. Wethal T, Kjekshus J, Røislien J, Ueland T, Andreassen A.K, Wergeland R, et al. Treatment-related differences in cardiovascular risk factors in long-term survivors of testicular cancer. *Journal of Cancer Survivorship* 2007; 1: 8-16.
8. Wethal T, Haugnes H.S, Kjekshus J, Ueland T, Aukrust P, Fosså S.D. C-reactive protein; a marker of second cancer and cardiovascular disease in testicular cancer survivors? *Eur J Cancer* 2010, Sep 8 (online).
9. Wethal T, Lund M-B, Edvardsen T, Fosså S.D, Pripp A.H, Holte H, et al. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study. *British Journal of Cancer* 2009; 101: 575-581.
10. Andersen R, Wethal T, Günther A, Fosså A, Edvardsen T, Fosså S.D, et al. Relation of Coronary Artery Calcium Score to Premature Coronary Artery Disease in Survivors > 15 Years of Hodgkin's Lymphoma. *American Journal of Cardiology* 2010; 105: 149-152.
11. Wethal T, Nedregard B, Andersen R, Fosså A, Günther A, Lund M-B, et al. Effect of cholesterol on radiotherapy-induced atherosclerosis and peripheral endothelial dysfunction. Submitted.

## 2010

**December 9–11**

Heart, Vessels & Diabetes European Conference  
Lissabon, Portugal  
<http://www.hvd-euroconference.com/>

## 2011

**Februari 9–11**

International stroke conference  
Los Angeles, USA  
<http://strokeconference.americanheart.org/portal/strokeconference/sc/>

**Februari 16–19**

The 4th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes  
London, England  
<http://www2.kenes.com/attd/Pages/home.aspx>

**Februari 24–26**

Abdominal obesity  
Buenos Aires, Argentina  
[www2.kenes.com/icaof/Pages/home.aspx](http://www2.kenes.com/icaof/Pages/home.aspx)

**Februari 24–27**

International Conference on Pre-Hypertension and Cardio Metabolic Syndrome  
Wien, Österrike  
<http://www.prehypertension.org/>

**Mars 22–25**

Nutrition, Physical Activity and Metabolism  
Atlanta Marriott Marquis, Atlanta, USA  
<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3074015>

**April 3–5**

American College of Cardiology  
New Orleans, USA  
[acc10.acc.org/Pages/ACC2010Home.aspx#2010](http://acc10.acc.org/Pages/ACC2010Home.aspx#2010)

**April 6–9**

4th International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome  
Madrid, Spanien  
<http://www2.kenes.com/Prediabetes2011/pages/home.aspx>

**April 28–30**

Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology  
2011 Scientific Sessions  
Hilton, Chicago, USA  
<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3057022>

**Maj 4–6**

XIII Svenska Kardiovaskulära Vårmetet  
Conventum i Örebro  
[www.malmokongressbyra.se/skv](http://www.malmokongressbyra.se/skv)

**Maj 12–14**

Quality of Care and Outcomes Research in Cardiovascular  
Hyatt Regency Hotel, Washington, DC, USA  
<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3057695>

**Maj 21–24**

26:th American Society of Hypertension  
2011 meeting, New York city, USA  
<http://www.ash-us.org/>

**Maj 24–27**

XX. European Stroke Conference  
Hamburg, Tyskland  
<http://www.eurostroke.org/>

**Juni 1–5**

8th Metabolic Syndrome, type II Diabetes and Atherosclerosis Congress (MSDA)  
Marrakesh, Marocko  
[http://www.msdacongress.com/congress\\_2011/index.html](http://www.msdacongress.com/congress_2011/index.html)

**Juni 17–20**

21st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Prevention, Milano, Italien  
<http://www.esh2011.org/>

**Juli 18–21**

Basic Cardiovascular Sciences  
New Orleans, USA  
<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3060317>

**September 10–13**

15th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Budapest, Ungern  
<http://www.efns.org/15th-EFNS-Congress-Budapest-2011.286.0.html>

**September 28–oktober 1**

16th Nordic Congress on Cerebrovascular Diseases, Tallinn, Estland  
<http://www.nordicstroke2011.org/>

**December 1–3**

The 4th International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus  
Paris, Frankrike  
<http://www.fixedcombination.com/2011/>



**Kardiovaskulärt  
Vårmetet 2011  
4–6 maj  
i Örebro**

[www.malmokongressbyra.se/skv/](http://www.malmokongressbyra.se/skv/)

**Hypertoni, 24-timmars  
blodtrycksmätning och  
kardiovaskulär prevention**

Datum:	17-18 mars, 2010, tvådagarskurs med internat
Plats:	Lejonalds Slott, Bro
Målgrupp:	Specialister och blivande specialister inom internmedicin, kardiologi, endokrinologi och diabetologi, medicinska njuersjukdomar och allmänmedicin
Arrangör:	Stockholms läns läkemedelskommitté/ Medicinskt Kunskapscentrum
Anmälan:	Senast 3 mars 2011 på <a href="http://www.janusinfo.se/">www.janusinfo.se/</a> fortbildning
Kursavgift:	Läkare verksamma inom Stockholms län – ingen avgift. I mån av plats kan läkare verksamma utanför Stockholms län erbjudas plats till självkostnadspris.
Information:	Laila Bucht Sjöström, Medicinskt Kunskapscentrum e-post: <a href="mailto:laila.bucht-sjostrom@sl.se">laila.bucht-sjostrom@sl.se</a>
Föreläsare:	Fredrik Nyström, Linköping Thomas Kahan, Stockholm

**Anmäl adressändring:**

Via vår hemsida [www.hypertoni.org](http://www.hypertoni.org) eller posta till Charlotte Löwenhielm, Karlsrovägen 18, 182 53 Danderyd, eller sänd uppgifterna till [charlotte.lowenhielm@gmail.com](mailto:charlotte.lowenhielm@gmail.com)

**Författaranvisningar**

Vaskulär Medicin publicerar information för medlemmar i SVM och åt andra som är intresserade av området vaskulär medicin. Redovisning av vetenskapliga data, översiktsartiklar, kongressrapporter, fallbeskrivningar liksom debattinlägg, notiser och allmän information välkomnas. Vaskulär Medicin sätts med hjälp av

layoutprogrammet InDesign® för Windows®. För att kunna redigera effektivt önskas därför elektroniska filer via t.ex. e-mail. Eventuella figurer och tabeller bör läggas i separata dokument och namnges. Ange författarnamn, titel, adress, telefonnummer så att redaktionen kan kontakta författaren vid eventuella oklarheter.

Sänd manus till:  
Professor Fredrik Nyström  
EM-kliniken  
Universitetssjukhuset i Linköping  
581 85 Linköping  
e-mail: [fredrik.nystrom@lio.se](mailto:fredrik.nystrom@lio.se)  
Tel. 013-22 77 49, Fax. 013-22 35 06