

VASKULÄR MEDICIN

Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin • 2015 • Volym 31 • Nr 1

I detta nummer:

Nordisk kost

Blodtrycksmål

Diabetesutveckling och diabetesmediciner

Renal denervation

och mycket mera...





VASKULÄR MEDICIN

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

Redaktör och ansvarig utgivare

Professor Fredrik Nyström
Endokrinmedicin
Universitetssjukhuset i Linköping
58185 Linköping
Tel. 010-103 77 49
fredrik.nystrom@regionostergotland.se

Redaktionsmedlemmar

Specialistläkare Isak Lindstedt
Ekeby vårdcentral, Ekeby, Skåne
isaklindstedt@hotmail.com
Specialistläkare Magnus Wijkman
Medicinkliniken, Vrinnevisjukhuset i
Norrköping, 601 82 Norrköping
magnus.wijkman@regionostergotland.se

Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicins styrelse

Anders Gottsäter (ordförande)
Stefan Agewall (vice ordförande)
Fredrik Nyström (redaktör)
Jonas Spaak (sekreterare)
Ingar Timberg (kassör)
Ewa Drevenhorn
Mia von Euler
Thomas Kahan (adjungerad)

Adressändringar

Via vår hemsida www.hypertoni.org
eller posta till Kjerstin Ädel Malmberg
Myntgatan 14, 214 59 Malmö
eller sänd uppgifterna till:
info@medkonf.se

Annonser

Dan Johansson (dan@mediahuset.se)
Mediahuset i Göteborg AB
Marieholmsgatan 10
415 02 Göteborg. Tel. 031-707 19 30

Layout: Eva-Lotta Emilsdotter
lotta@mediahuset.se

Tryckt hos ÅkessonBerg
Emmaboda. Tel. 0471-482 50

VASKULÄR MEDICIN
trycks på miljögodkänt papper

© Svensk förening för hypertoni,
stroke och vaskulär medicin 2015
ISSN 2000-3188 (Print)
ISSN 2001-8150 (Online)

Omslagsbild: Fredrik Nyström



Innehåll

Nr 1 • 2015 • Volym 31

- 3 Ledare: Framtidens ST-utbildning
- 4 Från redaktionen: Inte helt slumpvisa tankar om slumpen
- 6 Rapport från Endokrindagarna 2015 i Linköping
- 14 Uppdaterade meta-analyser visar värdet av hypertoni behandling
- 17 Den "nya" nordiska dieten och kardiovaskulära riskfaktorer
- 25 Slutreplik om PURE studien
- 26 Följsamhet till läkemedelsbehandling - hur ska vi ställa oss?
- 28 Systematiska studier av fettceller ger förklaring till insulinresistens
- 31 Till minnet av Tomas Thulin
- 32 Till minnet av Veronica Murray
- 33 Nya råd om hypertonikontroll vid diabetes, uppdaterad meta-analys
- 37 Renal denervation - två steg bakåt och ett framåt?
- 42 Verksamhetsberättelse för SVM
- 46 Antidiabetika vid nedsatt njurfunktion
- 48 Kongresskalender



www.hypertoni.org

Framtidens ST-utbildning

Hur säkerställer vi bäst att framtidens specialister inom det internmedicinska området får en adekvat utbildning inom områdena hypertoni, stroke och vaskulär medicin?

Denna fråga är högaktuell med tanke på den pågående revisionen av ST-utbildningen. Det tidigare systemet med en basspecialitet internmedicin varifrån olika subspecialiteter utgått kommer att ersättas med ett system med enbart olika basspecialiteter. Dessa kommer dock alla att utgå från vad som på modern svenska kallas ”common trunk”, en ännu inte tidsmässigt helt definierad period innehållande den kunskapsmassa som ST-läkare inom alla de nya basspecialiteterna förväntas tillgodogöra sig. Denna gemensamma stam kommer av nödvändiga skäl att till stor del bestå av tjänstgöring på akutmottagning och akutuvsavdelning som förberedelse för framtida tjänstgöring som självständig primär- och i förlängningen bakjour.

Vaskulär medicin är inte, och kommer sannolikt inte heller under överskådlig tid att bli en egen basspecialitet. Kärlsjukdomarna utgör en så stor del av internmedicinen att de knappast kan lyftas ut ur denna till en egen specialitet utan att ”moderspecialiteten” skulle kollapsa. Om framtida specialister inom det internmedicinska området skall få en adekvat utbildning inom områdena hypertoni, stroke och vaskulär medicin måste det därför rimligen till stor del ske inom den gemensamma stammen.

Svensk Internmedicinsk Förening (SIM) utarbetade 2012 en målbeskrivning för ST-utbildning, vilken kan laddas ner från föreningens hemsida <http://sim.nu/utbildning/malbeskrivningen/> SVM hade möjligheten att bidra med synpunkter på detta dokument, och kunskapsmålen inom vårt område beskrivs främst under rubriken Angiologi på sid 30-31, men återkommer även under flera andra rubriker.

I frågan om vad som bör ingå i basutbildningen för alla specialister inom de medicinska specialiteterna finns förstås många olika ståndpunkter. Våra kollegor i Svenska Kardiologföreningen har tagit ett föredömligt initiativ till diskussion, där företrädare för de kommande olika basspecialiteterna alla



med rätta prioriterar sina sjukdomsområden på bekostnad av andras. Vi kärllmedicinare avviker förstas inte i detta avseende. Från SVMs sida är det naturligt att förvänta sig att framtida specialister självständigt skall kunna handlägga patienter inom stora sjukdomsgrupper som till exempel hypertension och venös tromboembolism i både akut- och uppföljningsskede.

Speciellt med tanke på att vaskulär medicin inte blir en egen basspecialitet bör SVMs medlemmar lokalt bevaka att de kärllmedicinska kunskapsmålen uppfylls. Oftast kommer nog detta att ske inom ramen

för den gemensamma stammen, men även möjligheten att inrätta ST-utbildningar med kärllmedicinsk profil inom basspecialiteten internmedicin bör aktualiseras åtminstone vid större sjukhus.

Läs därför gärna ovannämnda SIM-dokument och arbeta för att ST-läkarna vid ditt sjukhus skall få chansen att nå däri stipulerade kunskapsmål inom hypertoni, stroke och vaskulär medicin.

ANDERS GOTTSÄTER
Ordförande SVM

Inte helt slumpvisa tankar om slumpen

Tillfälligheter styr vårt liv mer än man kanske vill inse. I alla fall har det varit så för mig. Eftersom jag inte kunde bestämma mig för vilket yrke som skulle passa så följde jag min faders råd att läsa medicin då det i praktiken innebar att man skjuter upp beslutet om vad man skall arbeta med. Man kan ju bli allt från ortoped till psykiater, eller internmedicinare och endokrinolog som ju blev det aktuella valet i mitt fall. Så blev det efter att jag just av en tillfällighet råkade på professor Bengt E Karlberg när han var konsult i ett fall med knepig hypertoni på kardiologen där jag hade mitt första vikariat. Bengt blev sedermera min handledare för avhandlingen inom hypertoni.

Man vill gärna tro att man planerar sitt liv och sin framtid i ett väl-fungerande land som Sverige, vi som bor här skall väl inte drabbas så mycket av slumpens skördar. När jag ser på TV (ja, jag gör det fortfarande, det är avkopplande) så dyker det ofta upp reklam för pensions-sparande. Tonfallet i dessa reklamfilmer lämnar inget åt att fundera över slumpen. Man verkar helt kunna utgå från att man får 15 år som pensionär som man eller 19 år som kvinna - de förväntade siffrorna för medellivslängd minus pensionering vid 65. Fast den beräkningen är ju inte korrekt. När man är 65 och på allvar funderar över pensionsekonomin så har man hela 21,02 år kvar att leva i genomsnitt [1]. Och varför tittar jag på TV istället för att mer modernt välja precis vad jag skall titta på genom Netflix eller via nån SVTplay funktion? Jo jag gillar faktiskt att slumpvis komma att se något som jag inte alltid planerat, genom att zappa mellan de olika kanalerna.

När vi arbetar som läkare är det mening-en att vi bygger våra behandlingsbeslut på riskkalkyler av slumpvisa händelser när detta är möjligt, såsom när vi t.ex. använder SCORE schemat för att beräkna risken för framtida död för en enskild patient. Men för varje enskild individ är ändå utfallet hjärtinfarkt eller stroke dikotomt. Men kan inte som enskild patient ha en stroke på 10%, det är antingen eller som gäller. Trots att vi skolas i beräkningar av risker

med olika algoritmer där relativ risk och absoluta riskreduktioner redovisas, eller där "numbers needed to treat" är utfallet så hör man ofta mycket mer jordnära ostatistiska kommentarer- "Den här blodfettssänkande medicinen fungerar inte som det var tänkt, min patient fick hjärtinfarkt förra veckan fast kolesterolvärdet var 2,4 mmol/l". Eller framförallt så får just jag regelbundet påpekning för mig (som ju är rätt säker på att kolhydrater är mer skadande än fett) "nu hade jag en patient som på egen hand börjat äta LCHF och hans LDL kolesterol är minsann 4,0 mmol/L nu och det var bara 3,8 innan den nya kosten". Våldigt många kollegor inser inte att det visst kan vara så att LDL är lite högre denna gång och ändå är förenligt med vad jag vid flera tillfällen lärt ut på min klinik (att högfettkost inte i allmänhet leder till LDL kolesterolstegring utan snarare stegringar av HDL[2-4]). Våra kliniska studier bygger praktiskt taget alltid på genomsnittliga förändringar. En enstaka patient kan visst få en LDL stegring när han eller hon börjar med LCHF, men då finns samtidigt en annan som sjönk i LDL kolesterol eftersom man i genomsnitt inte får någon påverkan [2-4]. Jämför med blodtrycksbehandling, i genomsnitt sjunker blodtrycket 12/8 mmHg när man ger en ACE-hämmare i fulldos vid måttlig hypertoni jämfört med placebo. Men det hindrar inte att en enskild patient kan sjunka 24/16 mmHg och att samtidigt en annan inte får någon synbar effekt alls på mottagningen- det är därför vi följer upp våra patienter med nya mätningar på mottagningen så att vi kan ta hänsyn till individuella avvikelser från medelvärdet! Kom också ihåg att dessa värden oavsett intervention i sig innefattar stora osäkerheter. LDL kolesterol är inte särskilt reproducerbart, det beräknas utifrån en formel (Friedewalds formel [5]) där triglycerider, som är notoriskt svajiga, ingår. Att blodtryck på mottagningen inte heller är särskilt reproducerbart vet alla läsare av denna tidskrift. Nu på vår klinik är det svajigare än någonsin eftersom vi har ett politiskt beslutat parkeringselände där patienterna kan komma in röda i ansiktet efter att nästan råkat ut för handgemäng för

att slåss om de få platser som finns att få, eller ibland så är de lite mer eftertänksamma för att de står felparkerade för att hinna i tid till besöket- de hoppas nu på slumpen för att slippa bötfällas.

Det är antagligen våra effektiva medfödda beteenden som spelar oss ett spratt i vår upplevelse av slumpens så kallade skördar. Vi har selekterats fram till ett beteende där vissa otäcka erfarenheter kommer att sätta en särskilt stark prägel på hur vi beter oss nästa gång, fast det statistiska underlaget är så bräckligt om man räknar utifrån en enskild händelse. Om vi en gång varit med om en otäck händelse på en plats kommer många av oss att direkt finna den platsen obehaglig och kanske till och med undvika densamma eftersom vi förknippar den med risker. Detta kan ske trots att vi kanske inte har ett starkare statistiskt underlag än att vi en enda gång nästan blivit påcyklade just där. Men när våra gener selekterades levde vi människor ofta inte så länge, så det var säkert bra att i fortsättningen undvika att plocka frukt i det där trädet där du blev biten av en giftig spindel, även om kanske den egentliga risken att det drabbar dig även nästa gång är liten. Man hade inte så många år att ackumulera ett statistiskt underlag för bättre beräkningar på stenåldern. Och förresten fanns nog inte heller p-värden på den tiden.

Rent slumpvisa nymutationer inom en och samma individ, som förs med till nästa generation är ovanliga. Därför har det varit en fördel, när slumpen kan användas så mycket mer systematiskt i kombinerandet av två uppsättningar gener, en från mamma och en från pappa. Detta har förstås legat bakom att även mer komplexa flercelliga organismer såsom däggdjur och människor har kunnat utvecklas och anpassa sig till så olika miljöer, trots att våra generationsväxlingar är sådär 20 år jämfört med en encellig bakteries cirka 20 minuter. Hursomhelst så har vi slumpen att tacka för att våra hjärnor tillåtits att växa så pass att det skiljer ut oss människoapor från andra apor efter att vi utvecklats från de små möss som man tror var de däggdjur som överlevde när dinosaurierna dog ut.



Tillfälligheter fick dinosaurierna att försvinna och lämna plats till oss. Lovisa Nyström, 12 år.



Låååå dubb - bra på is halkigt på asfalt.

Våra hjärnor bearbetar normalt en hel massa intryck fortlöpande, och det tar en hel del kraft. Om man i Stockholms innerstad kör bil bland alla stressade medtrafikanter så har man en hel del riskkalkyler att intuitivt bearbeta för att inte förolyckas eller skada andra. Man skall hålla koll så att man inte krockar med cyklister eller kör på fotgängare som går mot rött och då är det svårt att samtidigt bearbeta ett medicinskt problem. Självtog jag nyligen en rolig kurs i att köra bil (snabbt) på is för att minska min risk att krocka eller köra i diket på vintern.

Men de däck som gav oss fantastiskt grepp på den frusna Kallsjön hade så låååå dubb (se bild) att de var alldeles hala på asfalt, när man gled runt på dessa hårda o låååå metallpluggar- riskoptimering är verkligen inte lätt! Hjärnan arbetar annars klart friare om den inte behöver använda energi till att läsa omgivningen och söka beräkna alla risker på isen eller i trafiken. Många med mig får sina idéer när de sitter lugnt i en källare (det gör jag) eller när de gör något repetitivt och förutsägbart, med litet slumpvis inslag, på motsvarande vis, såsom att jogga i skogen eller klippa gräset. Bengt E Karlberg brukade säga att hans bästa idéer kom när han klippte gräset (se min ledare i Blodtrycket no 4 2006 [6]).

Men apropå att klippa ned gräs så är det sannolikt så att det just var för att vi inte hade gräsklippare förr i tiden som vi utvecklades till de människoapor vi nu är. Gräset (slåttdskapet) kom evolutionärt att dyka upp relativt snabbt över stora delar av den forntida världen. Vi var då apor i träden. Men samtidigt som dessa stora gräsytor dök upp så blev det glesare mellan träden. Detta gjorde det nödvändigt för våra förfäder att förflytta sig mellan träd i öppen terräng. Man kom då att resa sig på bakbenen så att man kunde förflytta sig snabbt och dessutom se över gräset och upptäcka eventuella rovdjur. Det var detta som medförde att de händer frigjordes som vi nu istället kunde använda till att tillverka och använda verk-

tyg. Så tänk på det när du klipper gräset. Det är ingen slump att vi har gräsmattor, det är tack vare dem som vi kom att bli människoapor [7].

Ur gräs har också flera av de viktigaste källorna till kolhydrater kommit fram, såsom ris, spannmål och majs. Mycket talar för att det just är kolhydrater som är den stora boven i dramet om vår aktuella fetmattutveckling som tar många av oss åter ned på marken- vi blir kvar halvliggande i soffan och surfar på internet eller tittar på TV. I Amerika misstänks mer specifikt söt majsirap ligga bakom mycket av detta [8], majs som är ett jättegäs. Är inte det en otrolig ironi, det som fick oss att ställa oss på bakbenen och utvecklas till intelligent människor, gräset, har i sin tur nu utvecklats och raffinerats så att många av oss istället blir orörliga, tunga och förtjockade. Men det står faktiskt redan i Bibeln om spannmål: "Man shall not live by bread alone" [8].

FREDRIK NYSTRÖM

Från redaktionen

Referenser

1. http://www.scb.se/sv_/Hitta-statistik/Artiklar/Medellivslangd--matt-med-gamla-anor/. SCB. 2015.
2. Guldbrand H, Dizdar B, Bunjaku B, Lindstrom T, Bachrach-Lindstrom M, Fredrikson M, Ostgren CJ, Nyström FH. In type 2 diabetes, randomisation to advice to follow a low-carbohydrate diet transiently improves glycaemic control compared with advice to follow a low-fat diet producing a similar weight loss. *Diabetologia* 2012; 55:2118-2127.
3. Ruth MR, Port AM, Shah M, Bourland AC, Istfan NW, Nelson KP, Gokce N, Apovian CM. Consuming a hypocaloric high fat low carbohydrate diet for 12 weeks lowers C-reactive protein, and raises serum adiponectin and high density lipoprotein-cholesterol in obese subjects. *Metabolism: clinical and experimental* 2013; 62:1779-1787.
4. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, Golan R, Fraser D, Bolotin A, Vardi H et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *The New England journal of medicine* 2008; 359:229-241.
5. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry* 1972; 18:499-502.
6. http://www.hypertoni.org/sites/default/files/magazine/pdf/BT%204_06.pdf. Blodtrycket. 2006.
7. Bobe R, Behrensmeier AK. The expansion of grassland ecosystems in Africa in relation to mammalian evolution and the origin of the genus Homo. *Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology* 2004; 207:399-420.
8. Nyström FH, Quon MJ. Man shall not live by bread alone. *Nutrition* 2015; 31:244-247.

Rapport från Endokrindagarna 2015 i Linköping

Endokrinmötet hölls på Konsert och Kongress under tre dagar, från onsdag förmiddag 28/1 till fredag eftermiddag 30/1. Under mötet fick vi lyssna till två särskilt eminenta gästföreläsare: Wilmar Wiersinga från Holland som föreläste om "Paradigm shifts in thyroid hormone replacement therapy for hypothyroidism" och Stafford Lightman från Storbritannien som föreläste om "Circadian rhythms".

Utöver gästföreläsarna blev vi uppdaterade om Cushings syndrom, akromegali, MEN syndrom, hypogonadism, diabeteskomplikationer, nyare diabetesläkemedel, nya biosensorer vid diabetes, nyheter om osteoporos, hormonstörande ämnen, nattlig blodtryckstegring vid diabetes och "nyttan" med fysisk aktivitet som ordination.

Under torsdagen arrangerades ett gemensamt symposium med endokrinjukskötorskor där omhändertagandet av craniopharyngeom diskuterades. Sjuksköterskorna hade även ett möte om patientinformation vid kortisonbehandling, praktiskt kortisonkit till patienter, akromegalifall, patientcentrerad vård och sjuksköterskeledd mottagning för binjureincidentalom. Pågående forskningsstudier och projekt samt intressanta fallrapporter i form av fria föredrag och poster presenterades under torsdagen. Ett viktigt syfte med Endokrindagarna var att umgås och utbyta erfarenheter. På onsdagskvällen sammanfattade vår Hedersföreläsare Maria sin mångåriga erfarenhet om benmetabola sjukdomar och vi umgicks i kulturell miljö på Linköpings länsmuseum. På torsdagskvällen hade vi högtidsmiddag med stipendieutdelningar och både ung och gammal kom upp på dansgolvet.

Gonader

Katarina Link är endokrinolog och med. dr. på Reproduktionsmedicinskt centrum och urologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus i Malmö. I mitten på oktober 2014 hade European Academy of Andrology (EAA), i samband med European Congress of Andrology, den årliga examinationen inom klinisk andrologi och Katarina Link klarade den skriftliga och den muntliga tentan

med bravur är därmed en av Sveriges få EAA-certifierade kliniska androloger. Katarina höll ett översiktsföredrag om hypogonadism hos män och berättade att normalt bildas dagligen 5-7 mg av testosteron i testiklarnas Leydigceller. Inför provtagning är det viktigt att veta att testosteronnivåerna är högst på morgonen och att kolhydrater sänker nivåerna. Regeln är att mäta testosteron

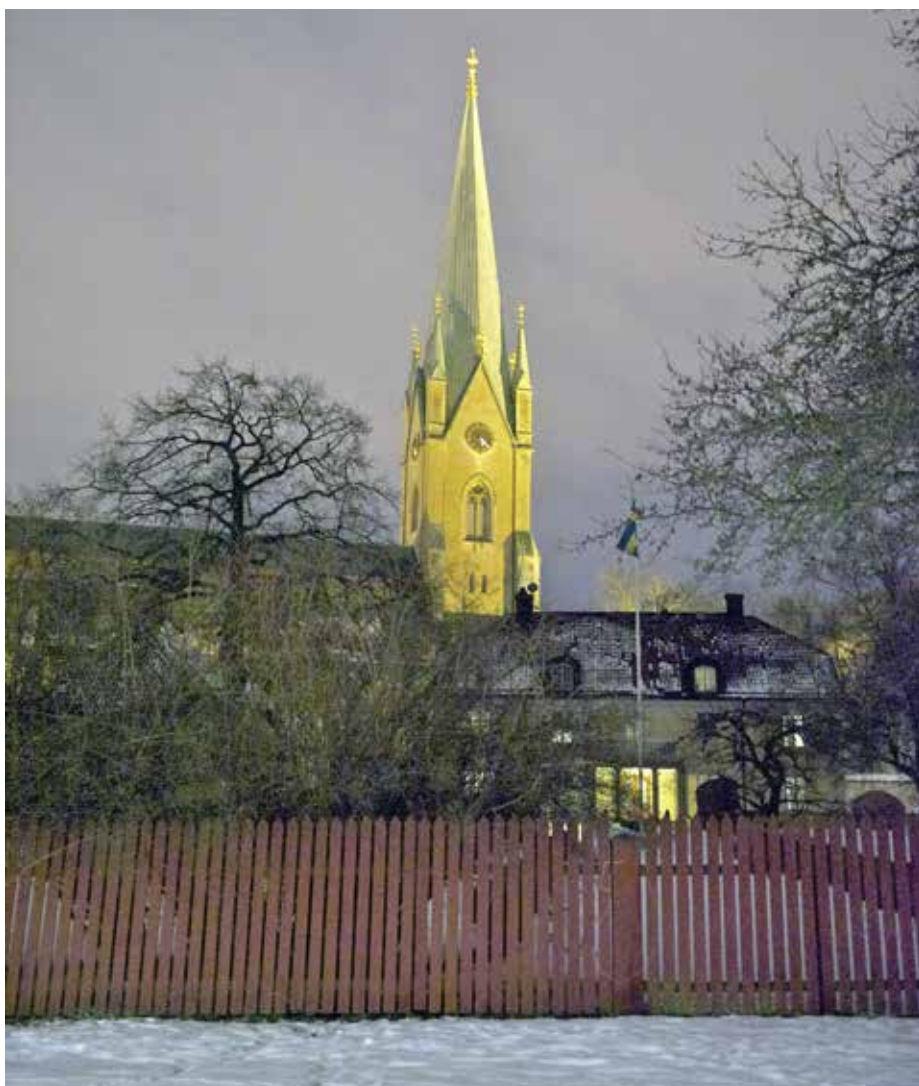
fastande före kl. 10.00. Normala värden är i regel 12-30 nmol/l och brist brukar definieras som värden < 8 nmol/l medan värden mellan 8-12 kan innebära både normalitet och bristsymptom. Inför behandling med testosteron bör man vara noga med att diskutera fertilitetsönskemål vilket kan påverka behandlingen. Behandlingen av testosteronbrist hos vuxna kan ges genom



Vad han har i kalsongen.



Katarina Link som föreläste om Andrologi tackas av Jeanette Wahlberg.



Linköpings Domkyrka precis vid kongressen.



Turner föreläste om biosensorer.

testosterongel eller med inj. testosteron undekanoat 500-1000 mg var 3:e månad eller individualiserat. Vid uppföljningen skall man göra prostatapalpation och följa Hb/EVF, PSA och inte glömma bort risken för osteoporos. Kontraindikation eller försiktighet med testosteronbehandling gäller vid aktiv prostatacancer, bröstcancer, högt blodvärde, sömnapné och hjärtsvikt.

Kallmans syndrom

Kallmans syndrom beroende på att GnRH neuronerna ej utvecklats är ett exempel på hypogonadotrop hypogonadism. Ibland saknar dessa patienter även luktsinne. Syndromet är ibland associerat med kluven gom, dövhet, renal agenesi, dentalagenesi och spegelrörelser.

Syndromet är 6 gånger vanligare hos män än kvinnor då en variant av Kallmans syndrom orsakas av ett förändrat arvsanlag på X-kromosomen (KAL 1). Andra autosomala mutationer som FGFR1 är lika vanliga hos båda könen. Som exempel på hypergonadotrop hypogonadism diskuterades Klinefelters syndrom som förekommer hos cirka 1/1000 pojkar och innebär förekomst av en extra X kromosom (XXY). Många med Klinefelters syndrom kan ha bl. a. läs och skrivsvårigheter och kan behöva extra stöd. Gynekomasti är vanligt och en ökad risk för bröstcancer finns men däremot är risken för prostatacancer mindre. Många med Klinefelters syndrom diagnostiseras inte trots att det är lätt att misstänka diagnosen eftersom alla vuxna män med Klinefelter har små testiklar (<6 ml). Glöm inte radbandet predikade dr Link och frågade sedan vilket syndrom en vacker infertil hankatt med röd och svart päls hade (rätt svar =XXY).

Biosensorer förr och nu

Professor Anthony Turner, chef på centrum för Biosensorer och Bioelektronik vid Linköpings Universitet, gav oss en tidsresa från urinsockersticken som gick att läsa visuellt (1956) och en visuell blodsockersticka (1964). Ett ytterligare framsteg kom 1969 då blodsockersticken kunde läsas av i en maskin (Miles Glucometer) som mätte hur ljuset reflekterades. Professor Turner var en av pionjerna vid framtagandet av de första handhållna blodsockermätarna som kom på marknaden 1987 (Medisense) och som nu används av mer än 380 miljoner personer med diabetes. Blodsockermätarna har utvecklats allt mer och 1996 började man använda kapillärkraftfyllda blodsockerstickor. Precisionen för blodsockervärden mätta med handhållna blodsockermätare har ►

förbättras från total CV på 20 % till runt 15 % med senaste teknik, så fortfarande finns mycket att förbättra. Kontinuerlig blodsockermätning kom 2005 (Medtronic) och smarta biosensorer för mobiler började dyka upp 2012. Nya Abbot FreeStyle Libre (2014) är en liten ny sensor med mikronål som man har på armen i upp till 14 dagar. Fördelen är att den inte behöver kalibreras med en vanlig blodsockermätare som andra kontinuerliga blodsockermätare men har nackdelar då den inte larmar för låga blodsockervärden, utan man får dem först när man scannar sensorn.

För framtiden pågår mycket forskning om att mäta glukos noninvasivt med olika tekniker (infrarött ljus, mikrodialys, spektroskopi, optiska tekniker, elektrofysiologiska och biokemiska analyser, svettanalys mm) via huden, handleder, ögon, öronloberna, men ingen teknik har ännu fungerat helt bra. Professor Turners egna visioner innefattar bland annat den nya nanoteknologin som gör att man kan tillverka en biosensor tunn som ett papper och som kan mäta flera andra metaboliter än glukos samtidigt som exempelvis enzymer, cancermarkörer, hjärtmarkörer, DNA markörer med mera. Det exceptionella är att dessa integrerade

biosensorers plattformar kan skrivas ut via en skrivare vilket innebär lättillgänglighet och förhoppningsvis ett lågt pris.

I ett större perspektiv kan dessa biosensorer ingå i ett integrerat system med andra variabler som är viktigt för patienten ("personalized medicine") och alla data samlas i ett datasystem som "IBM Watson" vilket kan ge förslag i real tid hur man skall optimera behandlingen vid exempelvis diabetes.

Nya glukossänkande läkemedel vid typ 2 diabetes

Under många år har metformin och sulfonyleurea använts som glukossänkande läkemedelsbehandling vid typ 2 diabetes. När thiazolidindionerna började användas fanns stora förhoppningar mot bakgrund av positiva effekter på insulinkänslighet mm. Dessa har dämpats då studier inte har kunnat påvisa att preparatgruppen har gynnsamma kardiovaskulära effekter och dessutom har olika biverkningar, som inte var initialt kända, framkommit. Detta har lett till att endast ett läkemedelspreparat nu finns registrerat i Sverige och nyförskrivningen är mycket låg. Det är därför av intresse att flera nya behandlingsprinciper har tillkommit under de senaste åren. Dessa är dels inkretinbaserade läkemedel i form av DPP4 (Dipeptidylpeptidas 4)-hämmare

och GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) receptagonister och nyligen även SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2)-hämmare. I samband med Endokrindagarna i Linköping gavs en kort översikt över dessa läkemedel av professor Torbjörn Lindström. Gemensamt är att de utöver den glukossänkande effekten har andra positiva egenskaper såsom minimal risk för hypoglykemi, är viktneutrala eller har viktsänkande effekt och ger blodtryckssänkning. Det sker nu en snabb utveckling med tillkomst av flera preparat med något skiftande egenskaper.

Inkretiner

Vid matintag frisätts GLP-1 och andra hormoner. GLP-1 har som huvudeffekter att frisätta insulin från pankreas betaceller (inkretineffekt), minska glukagonfrisättning från alfacellerna, förlängsamma ventrikeltömnings och genom centralnervösa effekter minska aptit/öka mättnad. DPP4-hämmare ges oralt och verkar genom hämning av det nedbrytande enzymet för GLP1. I Sverige är sitagliptin (Januvia®) det vanligast använda preparatet. DPP4-hämmare anses vara viktneutrala och har mycket få kända biverkningar. En fördel är att de kan användas vid även starkt nedsatt njurfunktion i reducerad dos eller för ett av preparaten, linagliptin (Trajenta®), i ordinarie dos på grund av ringa nedbrytning i njure. Detta är en fördel jämfört med både metformin och sulfonyleurea där nedsatt njurfunktion är ett hinder för användning. Hos de patienter som kan ges behandling med metformin finns i nuläget starkt stöd för att använda detta som förstahandspreparat vilket innebär att DPP4-hämmare främst är aktuella i kombination med metformin eller som monoterapi när kontraindikation mot eller biverkningar, främst gastrointestinala, av metformin föreligger. Då den



Biosensor av modernt snitt som "skrivits ut" på skrivare.

Preparat	Produktnamn (substansnamn)
Metformin	Glucophage, Metformin (metformin)
SU	Amaryl, Glimexrid (glimepirid) Mindab (glibenclamid)
Glinider	Navonorm, Repaglinid (repaglinid)
Glitazoner	Actos (pioglitazon)
Alfaglucosidas hämmare	Glucobay (ekarbox)
DPP-4 hämmare	Januvia (sitagliptin) Galvus (vildagliptin) Onglyze (saxagliptin)
GLP-1 receptagonister	Byetta, Bydureon (exenatid) Victoza (liraglutid) Lixumia (lixisenatid)
SGLT2 hämmare	Farxiga (dapagliflozin) Invokana (kanagliflozin) Jardiance (empagliflozin)

Läkemedel vid typ 2 diabetes



Konsert och Kongress

glukossänkande effekten är måttlig förefaller det lämpligast att lägga till DPP4-hämmare tidigt när metformin inte längre ger tillräcklig glykemisk kontroll. I de flesta riktlinjer, inklusive Socialstyrelsens preliminära riktlinjer ges högre prioritet för tillägg av sulfonylurea i denna situation beroende på längre erfarenhet och mycket lågt pris. Nackdelar med sulfonylureabehandling är viktuppgång och hypoglykemisk vilket inte DPP4-hämmare ger. Två studier har publicerats beträffande kardiovaskulära händelser och har inte kunnat visa på minskad risk vid behandling med DPP4-hämmare jämfört med standardbehandling. Förhoppningsvis kommer fortsatta studier att ytterligare klargöra om DPP4-hämmare och även GLP1-agonister medför minskad risk för kardiovaskulär sjukdom. Om så skulle visa sig vara fallet kommer självfallet användningen, som redan i nuläget är stigande, att i ännu högre grad öka.

GLP-1 receptoragonister ger allmänt sett större sänkning av HbA1c än DPP4-hämmare och ger generellt en viktneigång på några kg. Hos enstaka patienter kan denna viktneigång vara betydande, mer än 10 kg. Ett vanligt problem är illamående i samband med att behandlingen startas och hos vissa patienter leder denna biverkning till att behandlingen måste avbrytas. Det är inte möjligt att förutsäga vilka patienter som kommer att drabbas. Typ 2 diabetes är förenat med en ökad risk för pankreatit och en diskussion har förts om inkretinbaserade läkemedel ytterligare ökar denna risk. Nuvarande ståndpunkt är att så inte är fallet men detta följs i fortsatta studier. GLP-1 receptoragoniser ges som subcutana injektioner och i nuläget används främst liraglutid (Victoza®) med dagliga injektioner och exenatid som med mikrosfärteknik (Bydureon®) kan administreras en gång per vecka i Sverige. Utvecklingen av flera preparat inom detta område är snabb och under hösten presenterades data för 3 andra preparat med dosering en gång per vecka på EASD i Wien (albiglutide, dulaglutide och semaglutide). Det finns även ett kortverkande preparat, lisenatid (Lyxumia®), som ännu inte har fått godkännande från TLV. Detta kortverkande preparat ger mycket liten postprandiell sockerstegring men även de långverkande preparaten har förhållandevis god postprandiell effekt vilket ger möjlighet att använda dem antingen i kombination med metformin eller också kan de minska insulinbehovet, både av bas- och måltidsinsulin, hos patienter med typ 2 diabetes som

redan står på eller där man överväger att starta insulinbehandling. Under året kommer en fast kombination av långverkande insulinanalog och GLP-1 receptoragonist (IDegLira, Xultophy®) att lanseras men också kombinationer av ett basinsulin givet en gång per dag med en veckoberedning av GLP-1 receptoragonist kan visa sig vara en enkel och effektiv behandling.

SGLT2 hämmare

Den tredje gruppen är SGLT2-hämmare. De verkar genom hämning av återupptaget av glukos i njurarna vilket leder till betydande glukosuri och därigenom insulinoberoende sockersänkning vid hyperglykemi. Behandlingen leder till initial viktneigång och efter cirka ett halvt års behandling stabiliseras vikten på en lägre nivå trots att behandlingen också ger ett sannolikt kompensatoriskt ökat energiintag. Biverkningar till behandlingen såsom ökad risk för svamp- och urinvägsinfektioner är relaterade till glukosurin. Behandlingen leder till ökad diures och fall av hypovolemi har beskrivits. Då verkningsmekanismen helt skiljer sig från de övriga läkemedlens är det möjligt att kombinera med annan behandling inklusive insulinbehandling. I första hand blir nog kombination med metformin ändå aktuell. Bland annat på grund av att långtidsdata i nuläget inte föreligger har denna läkemedelsgrupp låg prioritet i Socialstyrelsens preliminära nationella riktlinjer.

Osteoporos är vanligt

Ca 70000 osteoporosfrakturer sker varje år, en siffra som förväntas att stiga framöver inledde docent Andreas Kindmark sitt föredrag om "osteoporos – var står vi nu och vad är på gång". Kostnaden för samhället ligger på knappt 5 miljarder (första året efter fraktur). Vi har idag läkemedel som antingen hämmar bennedbrytning (bisfosfonater och denosomab) eller verkar benanabolt (teriparatide), samtliga med en mycket god frakturriskektion på mellan 50-75%. Trots detta har vi idag dåliga system för att hitta riskpatienter och inleda behandling, där endast ca 15 % av patienterna står på behandling 6-12 månader efter fraktur.

Andreas gick igenom diagnostik (central bentäthetsmätning) och riskevaluering bland annat med hjälp av det internetbaserade hjälpmedlet FRAX (fracture risk assessment tool) där 10 års risk för osteoporos fraktur (fraktur i höft, underarm, överarm eller kota) kan beräknas både med och

utan kännedom om patientens bentäthet. I samband med bentäthetsmätning kan de flesta kliniker idag erbjuda sidobild av rygg (vertebral fracture assessment, VFA) för bedömning av kotkompressioner. Detta är ett viktigt verktyg då kotkompressioner är underdiagnostiserat samtidigt som det är en stark riskfaktor för nya frakturer och således stärker behandlingsindikationen. Bildkvaliteten är dock inte densamma som vid konventionell slättröntgen och ersätter således inte den, men är av tillräcklig god kvalitet för att hitta många okända frakturer.

När vi blickar framåt inom osteoporosvården hoppas vi inom kort få tillskott av nya behandlingsalternativ då framtagandet av nya läkemedel är långt framme avseende anti-sclerostin som stimulerar bennybildning samt cathepsin K som hämmar osteoklastens bennedbrytande effekt.

Att nå fler patienter

En utmaning som kvarstår inom osteoporosfältet är att stärka frakturkedjan så att alla patienter med lågenergifrakturer får relevant utredning och behandling för att förhindra nya frakturer. Såväl nationellt som internationellt är detta en fråga som engagerar. IOF (international osteoporosis foundation) har initierat "capture the fracture" ett världsomspännande projekt för att inspirera, stärka och kvalitetssäkra frakturkedjor runt om i världen. I Sverige har flera typer av frakturkedjor vuxit fram och omformats. Andreas lyfter fram ett exempel från sitt hemlandsting i Uppsala där man sedan tidigare haft en frakturkedja kallad FractUp som dock inte gett önskat genomslag. Nu har man infört FractUp 2.0 där man varje månad skickar erbjudande för bentäthetsmätning till samtliga patienter med ny lågenergifraktur och som inte fångats upp via det gamla systemet. Patienterna hittas via utsökning i Cosmics utdata. Preliminära data från de första månaderna visar att systemet varje månad ger ca 100 mer remisser för bentäthetsmätning. En tredjedel av patienterna avböjer utredning. En knapp fjärdedel fångas upp via gamla systemet. Projektet är ännu för tidigt för att visa resultat i t.ex. Öppna jämförelser, men det vore naturligtvis spännande för alla landsting om detta eller andra projekt faller väl ut och sticker ut i Öppna jämförelser. I Uppsala har man dessutom valt att jobba för stärkt behandling och läkemedelsföljsamhet hos patienterna genom att bygga upp "tankställen" dit VC-patienter kan skickas för att få en årlig Aclasta infusion ►

eller halvårsvisa Proliainjektioner istället för p.o. bisfosfonater. Detta mot bakgrund av att det sistnämnda har sämre effekt, mer biverkningar och även har en låg compliance med endast 50% kvarstående på behandling efter ett år.

Sammanfattningsvis har vi idag goda möjligheter till diagnostik och behandling, men brottas med problem att hitta patienter, något det jobbas intensivt med att lösa. Positivt är att vi, förhoppningsvis, inom snar framtid också har flera nya spännande behandlingsalternativ att tillgå.

Ska patienter med diabetes ta blodtrycksmedicinen på kvällen?

Den frågan, liksom nattlig hypertoni i allmänhet, diskuterades av Magnus Wijkman från Vrinnevisjukhuset i Norrköping.

Nattlig hypertoni är en etablerad riskmarkör för hjärt- och kärlsjukdom och förtida död. Tine Hansen och medarbetare har exempelvis publicerat en stor meta-analys av epidemiologiska studier av patienter med känd hypertoni. Såväl dag- som nattdelen av 24-timmars-mätningen var signifikant associerade med ökad risk att avlida inom studiernas uppföljningstid, och att drabbas av ny kardiovaskulär sjukdom. När bägge blodtrycken analyserades i samma modell, så var det intressant nog endast nattblodtrycket som kvarstod som signifikant riskmarkör för förtida död eller för kardiovaskulär sjukdom (1).

Randomiserad studie visar nytta av sent tablettintag

Har då detta några terapeutiska implikationer för våra patienter med diabetes? Det finns i dagsläget endast en studie som studerat den frågan bland patienter med typ 2-diabetes. Hermidas och medarbetare randomiserade 448 spanska patienter med typ 2 diabetes till att antingen ta samtliga sina blodtrycksmediciner på morgonen, eller till att ta minst en av blodtrycksmedicinerna på kvällen (2). Som förväntat var det nattliga blodtrycket lägre i gruppen som randomiserats till att ta minst en blodtrycksmedicin på kvällen, medan blodtrycket dagtid inte skiljde sig åt mellan grupperna. Efter en medianuppföljningstid om drygt 5 år, visade det sig att risken att avlida eller att drabbas av kardiovaskulär sjuklighet var signifikant lägre bland de patienter som randomiserats till att ta minst en blodtrycksmedicin på kvällen. Man fann också i en multivariat analys att oavsett vilken grupp man blivit lottad till, så var det nattliga blodtrycket den starkaste prediktorn för

prognosen. Lägre nattligt blodtryck var associerat med en bättre prognos och man fann inga tecken till ett J-format samband. Resultaten förefaller ju mycket lovande, men ett observandum är att det rör sig om en relativt liten singel-center-studie, och det vore önskvärt om resultaten kunde reproduceras i en större studie från en oberoende forskargrupp. Planer finns på att sätta upp en sådan studie med ett stort antal försökspersoner. I väntan på bättre evidens har i alla fall ADA, till stor del som följd av Hermidas publikation, tills vidare rekommenderat att man vid hypertoni-behandling kan ”överväga att administrera en eller flera av blodtrycksmedicinerna vid säng-gåendet” (3).

Skillnad mellan läkemedel

Om man ändå väljer att förskriva blodtrycksmedicinen på morgonen, finns det då något visst läkemedel som är bättre om man specifikt vill sänka det nattliga blodtrycket?

Det förefaller som om betablockerare är sämre på att sänka det nattliga blodtrycket än dagblodtrycket, medan ACE-hämmare är bättre på att sänka det nattliga blodtrycket än dagblodtrycket. Kalciumblockerare och thiazid-diuretika förefaller däremot ha en mer jämn profil över dygnet, utan att den blodtrycks-sänkande effekten skiljer sig mellan dag och natt.

Detta har visats i en liten cross-over-studie där 24 patienter med obehandlad nyupptäckt hypertoni fick 8 veckor vardera med placebo, atenolol, perindopril, felodipin och hydroklorthiazid (4).

Sömnapné

Obstruktivt sömnapné syndrom karaktäriseras av upprepade episoder av partiell eller total luftvägsobstruktion under natten, vilket medför hypoxi och ökad aktivitet i sympatiska nervsystemet, med risk för nattlig hypertoni och hjärt- och kärlsjukdom som följd. Obstruktivt sömnapné syndrom kan behandlas i hemmet med nattlig CPAP. I en meta-analys som publicerades i Journal of Hypertension förra året, inkluderades sex studier med sammanlagt 563 patienter, och man fann en modest men signifikant blodtryckssänkande effekt av CPAP-behandling på natt- och mottagningsblodtrycken, men inte på dag-blodtrycken (5). Studiens styrka är att man inkluderat endast studier där kontrollgrupperna också fick CPAP, men då inställd på subterapeutiska trycknivåer. Den positiva effekten av CPAP-behandling vid obstruktivt sömnapné syndrom har för

patienter med diabetes även visats i en liten och tyvärr okontrollerad studie av 44 patienter, där man fann signifikant lägre mottagningsblodtryck efter 3 månaders CPAP-användning (6). Andra markörer för ökad sympatikustonus, såsom vilopuls och urinhalt av noradrenalin, sjönk också men man såg tyvärr ingen effekt på metaboliska parametrar såsom HbA1c. Men kanske alla patienter med sömnapnéer inte vill ha behandling med CPAP? Kan då blodtrycksmedicin till natten vara en lösning? I en öppen cross-overstudie fick 41 patienter med nydiagnostiserad hypertoni och obehandlad sömnapné, men som inte rapporterade dagtrötthet och därför kunde förväntas vara mindre väl motiverade för CPAP-behandling, blodtrycksbehandling med valsartan med eller utan tillägg av amlodipin, först givet på morgonen i 8 veckor, därefter givet till kvällen. Man fann att dosering till natten resulterade i lägre nattblodtryck men väsentligen likartade dagblodtryck (7).

Sammanfattningsvis finns alltså viss evidens för att blodtrycksmedicin på kvällen kan förbättra prognosen för patienter med diabetes, men fler studier vore önskvärt innan detta kan sägas vara övertygande visat.

Låta FAR fara sin väg?

Fredrik Nyström diskuterade nyttan av fysisk aktivitet såsom ordination för att minska hjärt- och kärlsjukdom. Denna session var egentligen tänkt som en pro-con diskussion med någon ivrig förespråkare för t.ex. Fysisk aktivitet på recept (FAR) men ingen opponent stod att finna trots månaders letande. Mats Börjesson skulle ha ställt upp om han inte haft en disputation som han behövde vara med på - men varför svarade aldrig Maj-Lis Hellenius på våra många förfrågningar om att vara pro?

Look-AHEAD funkade inte som det var tänkt

Bakgrunden till denna session var fr.a. annars att inte de för FAR förespråkare så viktiga resultatet från LOOK ahead, som ju rapporterats här tidigare, att kombinationen av ökad fysisk aktivitet och vikt-nedgång med livsstilsförändringar inte på minsta vis minskade hjärtkärlsjukdom (8). Man avslutade till och med studien två år tidigare än planerat då denna, som det ju blev, 10 åriga studie inte visade minsta tendens till att livsstilsråd minskade sjuklighet... Så det finns helt enkelt inga moderna randomiserade studier som visat effekt på sjuklighet av ökad fysisk aktivitet som or- ➤



Gamla Linköping

dination, inte ens när detta också innefattar viktnedgång såsom i LOOK ahead (8). Långsamt verkar en liten del av denna gren av vår medicinska vetenskap analysera också potentiella nackdelar med livsstilsåtgärder. I en mycket intressant finsk studie som publicerades i PLOS medicine så visades att friska, men överviktiga eller feta finnar, som önskade minska i vikt och som sedan också lyckades med detta hade en 86% ökad totalmortalitet jämfört med de som var nöjda med sin övervikt, eller fetma och som inte ändrade sin vikt. Är det alltså helt enkelt farligt att minska i vikt genom bantning om man är överviktig? Detta stämmer i så fall med färsk data från en enorm observationell databas, 2,9 miljoner personer, där man visade att ett BMI på 25-30 medförde bättre överlevnad än "normalvikt" innebärande BMI på 17,5-25 kg/m² (9). Så varför tjata på de som redan haft svårt att kanske bara hålla en lätt övervikt, snarare än att öka än mer? Vad gäller andra livsstilsråd om att äta grönsaker och undvika fett så kom redan 2007 data från den jättelika Womens Health Initiative studien (WHI) på 48000 kvinnor. I denna studie såg man inte heller någon minskad hjärtsjukdom av lågfettkost kombinerat med råd om mer frukt, grönsaker och fiberrik kost (10). Ändå finns det de som fortfarande ger de råden! Och allra mest anmärkningsvärt, bland den subgrupp med kvinnor som gick in i WHI med etablerad kranskärslsjukdom så ökade risken för en ny händelse med 26% om man hamnade i gruppen som rekommenderades frukt och grönt (10)- är inte vår främsta uppgift som läkare att inte skada? - i så fall borde vi aktivt denna rekommendation till kvinnor med hjärtsjukdom!

Motionens risker

Allt fler studier har också börjat dyka upp där också den mer mörka sidan av fysiskt aktivitet undersöks. Fredrik Nyström har tidigare gjort en studie av 5 km löpning där databearbetning fortgår men som enligt preliminära data visar att såväl kortisol som insulin som blodglukos ökar hos friska 20-åringar som springer 5 km så att de ordentligt trötta ut sig. Troponin T var som högst efter cirka 4 timmar efter detta korta lopp och flera deltagare nådde över referensgränsen på 15 ng/l. Kortisolnivåerna i saliv var fortsatt förhöjda ända in på kvällen efter detta lopp som utfördes på morgonen. I en norsk studie visades att vältränade äldre normän som åker längdskidor har samma ökade risk för att få förmaksflimmer såsom en kontrollgrupp med etablerad kärtsjuk-



Wiersinga talar om T3 och T4

dom (11). Mera aktuellt för oss svenskar är en färsk analys av Vasalöpare. Man kan precis relatera såväl hur bra kondis man har (= bra tid på loppet) alternativt antalet körda lopp till risken att utveckla hjärtarytmi under de kommande 8 åren. Löpare som klarat av 5 eller fler lopp har 2-3 ggr högre risk få förmaksflimmer (framförallt) än de som bara kört ett lopp. Number needed to harm var cirka 1 på 40 bland de med fem eller fler lopp bakom sig, givetvis efter korrektion för ålder och viktiga riskfaktorer annat än hur vältränad man var (12). I en aktuell review i Mayo Clinic Proceedings rapporteras att man finner ärr som påvisas med magnetresonanstomografi, i vänsterkammarseptum tre gånger oftare hos maratonlöpare än hos kontroller (13). Nog passar detta med arytmirisken? Det är just vad man ser som tänkt förklaringsmodell: läckande/skadade hjärtceller följer av hård fysisk aktivitet, och sedan utvecklas fibros/ärr som leder till arytmiriska. Man har också nu kunnat påvisa att riktigt långa långdistanslopp leder till en akut försämring av högerkammaren funktion (ejektionsfraktionen sjunker) som går i regress på cirka en vecka. Sammantaget träna inte för hårt när du börjar bli till åren om du inte absolut tycker att detta är värt riskerna att fr.a. få förmaksflimmer av dina små fibrosområden du fått när du tagit ut dig totalt! Något måste det ju vara som gör att du inte kan springa ännu fortare eller längre- och det verkar vara åtminstone ett

inslag av att högerkammarsvikt som förklarar att man det tar emot när man spurtar!

Tyroidea till slut

W.M. Wiersinga från Amsterdam var kanske den internationellt kändaste endokrinologen på mötet och han talade om ögonsjukdomen vid Graves sjukdom vilket kanske inte är så jätteintressant för VMs allmänna icke endokrina läsare. Hans andra stora presentation rörde den betydligt vanligare sjukdomen hypotyreoos där Wiersinga gick igenom evidensen för att kombinera vanligt T4 (levaxin) med T3 som är det mest aktiva tyroideahormonet. Trots att det finns genetiska varianter av dejodinas som kopplar till låg halt av T3 relativt T4 så har man inte kunnat visa övertygande att patienter blir friskare eller mår generellt bättre av att man ger en liten dos T3. Men om man ändå vill prova på en enskild patient rekommenderade Wiersinga ca 1:15 i mikrogramproportioner mellan T3 och T4. Således kan man istället för 100 mikrogram T4 ge 85 mikrogram T4 + 5 mikrogram T3.

Rapport skriven av
endokrinkollegorna i Östergötland:

BERTIL EKMAN
TORBJÖRN LINDSTRÖM
ANNA SPÅNGÉUS
MAGNUS WIJKMAN
FREDRIK NYSTRÖM

Referenser

1. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension*. 2011;57:3-10.
2. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2011;34:1270-1276.
3. American Diabetes A. 8. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care*. 2015;38:S49-S57.
4. Morgan TO, Anderson A. Different drug classes have variable effects on blood pressure depending on the time of day. *American journal of hypertension*. 2003;16:46-50.
5. Schein AS, Kerkhoff AC, Coronel CC, Plentz RD, Sbruzzi G. Continuous positive airway pressure reduces blood pressure in patients with obstructive sleep apnea; a systematic review and meta-analysis with 1000 patients. *Journal of hypertension*. 2014;32:1762-1773.
6. Myhill PC, Davis WA, Peters KE, Chubb SA, Hillman D, Davis TM. Effect of continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes and obstructive sleep apnea. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97:4212-4218.
7. Kasiakogias A, Tsioufis C, Thomopoulos C, et al. Evening versus morning dosing of antihypertensive drugs in hypertensive patients with sleep apnoea: a cross-over study. *Journal of hypertension*. 2015;33:393-400.
8. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2013;369:145-154.
9. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013;309:71-82.
10. Howard BV, 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 : the journal of the American Medical Association*. 2006;295:655-666.
11. Myrstad M, Lochen ML, Graff-Iversen S, et al. Increased risk of atrial fibrillation among elderly Norwegian men with a history of long-term endurance sport practice. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2013.
12. Andersen K, Farahmand B, Ahlbom A, et al. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: a cohort study. *European heart journal*. 2013;34:3624-3631.
13. O'Keefe JH, Patil HR, Lavie CJ, Magalski A, Vogel RA, McCullough PA. Potential adverse cardiovascular effects from excessive endurance exercise. *Mayo Clinic proceedings*. 2012;87:587-595.

Uppdaterade meta-analyser visar värdet av hypertoni-behandling

Blodtryckssänkande läkemedelsbehandling minskar risken för både stroke, kranskärlssjukdom och hjärtsvikt, och minskar risken för kardiovaskulär mortalitet och förtida total mortalitet. Blodtryckssänkningens storlek står i direkt proportion till skyddseffekten för stroke, men inte till skyddseffekten för kranskärlssjukdom. Storleken av den relativa riskreduktionen av blodtryckssänkande läkemedelsbehandling är oberoende av blodtrycksnivå eller riskprofil innan behandlingen inleds. Detta är huvudfynden i en serie av meta-analyser¹⁻³ som kring årsskiftet publicerats av Costas Thomopoulos, Gianfranco Parati samt den europeiske hypertoni-forskningens nestor Alberto Zanchetti. De välskrivna och läsvärda arbetena ger en samlad bild av dagens evidensläge för hypertoni-behandling.

I den första av meta-analyserna¹ analyserades hur risken att drabbas av olika kardiovaskulära sjukdomar påverkades av blodtryckssänkande läkemedelsbehandling, samt hur sambandet mellan blodtryckssänkningens storlek influerade riskreduktionens storlek. Man exkluderade studier som utförts på patienter med annan specifik indikation för behandling än hypertoni. Här återfinns således inga studier av betablockad förskrivna på indikationen ischemisk hjärtsjukdom, och inte heller studier av ACE-hämmare förskrivna på indikationen kronisk hjärtsvikt.

Studierna delades in i tre grupper:

1. studier med syfte att studera effekter av olika målblodtryck, där kontrollgrupperna fått placebo eller ingen aktiv tilläggsbehandling (t ex HY-VET⁴ och FEVER⁵)
2. studier med aktiv behandling i alla randomiseringsgrupper men med olika målblodtryck (t ex HOT⁶ och UKPDS⁷)
3. studier där behandlingarna skiljt sig åt mellan randomiseringsgrupperna utan att syftet primärt varit att sänka blodtrycket olika mycket, men där en blodtrycks-skillnad om minst tvåmmHg ändå erhållits mellan ran-



domiseringsgrupperna (t ex HOPE⁸ och PROFESS⁹).

Man fann sammanlagt 68 studier, som genererade information om 245 885 patienter. Majoriteten av studierna bedömdes vara av hög kvalitet. Sammanfattningsvis fann man att blodtryckssänkande läkemedelsbehandling var förknippad med en statistiskt säkerställd minskad risk att drabbas av stroke (relativ riskreduktion 24 %), kranskärlssjukdom (relativ riskreduktion 12 %) och hjärtsvikt (relativ riskreduktion 21 %). Detta innebär att 26 patienter behöver behandlas i 5 år för att ett fall av antingen stroke, kranskärlssjukdom eller hjärtsvikt ska förebyggas. Det fanns ett signifikant samband mellan graden av blodtryckssänkning och riskminskningen för stroke (ju mer blodtrycket sänktes desto mer minskade risken), men man fann inte något sådant samband mellan blodtrycks-

sänkningens storlek och riskminskningen för kranskärlssjukdom. Det verkar således finnas en tröskelnivå för kranskärlssjukdom, där storleken av den skyddande effekten inte står i proportion till blodtryckssänkningens storlek.

Gäller då dessa goda effekter av blodtrycksbehandling oavsett hur högt blodtrycket är innan behandling initieras? Denna kliniskt mycket viktiga fråga undersöktes i den andra av meta-analyserna². Man selekterade här ur de ovan nämnda studie-grupperna a och b ut endast de studier som inkluderat patienter utan tidigare antihypertensiv läkemedelsbehandling (29 studier) eller som inkluderat patienter där endast ett fåtal hade tidigare antihypertensiv läkemedelsbehandling eller använde antihypertensiva i låg dos (3 studier).

Dessa studier delades sedan in i tre undergrupper utifrån studiedeltagarnas ge-

nomsnittliga blodtryck innan randomiseringen:

- grad 1 hypertoni före randomiseringen (140-159/90-99 mmHg ; n=16 036)
- grad 2 hypertoni före randomiseringen (160-179/100-109 mmHg ; n=75 816)
- grad 3 hypertoni före randomiseringen ($\geq 180/110$ mmHg ; n=12 507)

Indelningen i hypertoni grad 1-3 är således densamma som den som rekommenderas i europeiska hypertoni-sällskapets riktlinjer¹⁰. Man fann intressant nog att den behandlingsinducerade riskminskningen för antingen stroke eller kranskärlsjukdom var statistiskt signifikant, och av samma storleksordning, oavsett vilken av de tre kategorierna som studerades. Samma sak gällde effektmåttet kardiovaskulär död. Man fann dock inte någon signifikant skyddseffekt avseende hjärtsvikt för de studier som hänfördes till kategorin hypertoni grad 1 (men signifikant skyddseffekt sågs för de studier som hänfördes till någon av kategorierna hypertoni grad 2 eller 3). Man såg inte heller någon signifikant skyddseffekt mot förtida total mortalitet för de studier som hänfördes till kategorin hypertoni grad 3 (men signifikant skyddseffekt sågs för de studier som hänfördes till någon av kategorierna hypertoni grad 1 eller 2). Man kan med andra ord sammanfatta resultaten så, att hypertoniemedicinering skyddar lika väl mot stroke, kranskärlsjukdom och kardiovaskulär död vid hypertoni grad 1 som vid hypertoni grad 2 eller 3, men att det inte går att påverka den totala mortaliteten om blodtrycket är tillräckligt kraftigt förhöjt innan behandling, och att hjärtsvikt inte kan förebyggas genom hypertoni-behandling till patienter med endast lätt förhöjt blodtryck.

Men enligt riktlinjer och klinisk praxis tittar vi ju inte bara på blodtrycksnivån när vi bestämmer oss för om en patient med nyupptäckt hypertoni ska läkemedelsbehandlas eller ej. En analys av huruvida antihypertensiv läkemedelsbehandling påverkar prognosen olika mycket beroende på patienternas "bakgrundsrisik" gjordes i den tredje meta-analysen³.

Här gjorde man en analys av den observerade incidensen av kardiovaskulära dödsfall i de placebo-behandlade/mindre aktivt behandlade/obehandlade randomiseringsgrupperna.

Utifrån detta delades studierna in i fyra undergrupper:

- Låg till moderat risk (10-års-risk för kardiovaskulär död $< 5\%$; n=81 675)
- Hög risk (10-års-risk för kardiovaskulär död 5 till $< 10\%$; n=46 162)
- Väldigt hög risk (10-års-risk för kardiovaskulär död 10 till $< 20\%$; n=91 152)
- Jättehögt risk (10-års-risk för kardiovaskulär död $\geq 20\%$; n=26 881)

Man fann att den relativa riskminskningen för hjärt- och kärlsjukdom som erhöles genom antihypertensiv behandling inte var signifikant skild mellan grupperna. Detta medförde emellertid en större absolut riskreduktion bland patienter med högre "bakgrundsrisik". Som förväntat är det alltså bland högriskpatienter som hypertoni-behandling numerärt sett kan förväntas göra störst nytta, men även de patienter som hade låg "bakgrundsrisik" hade nytta av behandlingen.

Ett beaktansvärt fynd var emellertid att "residual-risken", alltså den kvarstående risken att drabbas av kardiovaskulär sjukdom trots antihypertensiv behandling, ökade parallellt med ökande "bakgrundsrisik". Med andra ord: ju högre "bakgrundsrisik" desto fler fall av sjuklighet kan vi förebygga med blodtrycksmedicinering, men desto svårare blir det också att sänka den absoluta risken till en "tillräckligt låg". Detta innebär att det kan vara olämpligt att avstå från behandling hos lågriskpatienter, eftersom dessa då sannolikt med tiden kommer att progrediera till svårbehandlade högriskpatienter. Zanchetti har själv tidigare i en elegant formulering¹¹ varnat för att undanhålla "lågriskpatienter" från hypertoni-behandling "*the greatest challenge in antihypertensive treatment ... may not really be the lower the better but the earlier the better*".

I klinisk praxis känner vi ju, till skillnad från författarna av meta-analysen, inte till incidensen av dödlig hjärtkärlsjukdom hos en obehandlad patient som liknar den vi ska behandla. Vi är istället hänvisade till kliniska parametrar för att göra en riskvärdering. Här kan och bör en stor del av informationen erhållas genom en strukturerad anamnes.¹⁰ Röker personen? Finns det kända fall av tidig kardiovaskulär sjukdom hos nära släktingar? Har personen själv tidigare hjärt- kärl- eller njursjukdom? Finns

samtidig diabetes? Alla dessa faktorer, samt enklare laboratorieundersökningar (såsom exempelvis kreatinin-baserat eGFR, mikro- eller makroalbuminuri, vänsterkammarhy-pertrofi på EKG, förhöjt fastglukos eller HbA1c) hjälper oss att göra en övergripande riskvärdering. I en likartad meta-analys¹² från förra året studerades huruvida nyttan av antihypertensiv läkemedelsbehandling influeras av en sådan risk-algoritm-baserad stratifiering. Man fann samma generella fynd vid denna approach: den relativa riskreduktionen som åtföljer läkemedelsbehandling av hypertoni är lika stor oavsett "bakgrundsrisiken", och med detta följer naturligtvis en större absolut riskreduktion vid behandling av högriskpatienter än vid behandling av lågriskpatienter.

Zanchettis grupp avslutar klädsamt med att konstatera att meta-analysen i allmänhet endast är att betrakta som hypotes-genererande, och att konklusionerna från dessa meta-analysen inte ersätter välgjorda kliniska prövningar med specifika frågeställningar. Författarna uttrycker förhoppningen att deras resultat ska stimulera genomförandet av välgjorda kliniska studier som bättre kan svara på de frågor som vi idag ställer oss. Förhoppningsvis kan resultaten från de ovan presenterade analyserna även utgöra en vägledning för oss kliniker, som i brist på fullständig evidens ändå måste bestämma om och hur intensivt våra patienter med hypertoni ska behandlas.

Klinisk sammanfattning

Läkemedelsbehandling av hypertoni

- minskar risken för hjärt- och kärlsjukdom och kardiovaskulär och förtida dödlighet.
- minskar risken för hjärt- och kärlsjukdom och kardiovaskulär död oavsett blodtrycksnivå innan behandlingen initieras.
- ger samma relativa riskreduktion hos patienter med låg riskfaktorprofil, som hos patienter med hög riskfaktorprofil.
- ger högre absolut riskreduktion hos patienter med hög riskfaktorprofil, än hos patienter med låg riskfaktorprofil.

MAGNUS WIJKMAN
Endokrinolog i Norrköping
Skribent för VM ►

Referenser

1. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2014;32:2285-2295
2. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2014;32:2296-2304
3. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2014;32:2305-2314
4. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ, Group HS. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358:1887-1898
5. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A, Group FS. The felodipine event reduction (FEVER) study: A randomized long-term placebo-controlled trial in chinese hypertensive patients. *J Hypertens.* 2005;23:2157-2172
6. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. Hot study group. *Lancet.* 1998;351:1755-1762
7. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK prospective diabetes study group. *BMJ.* 1998;317:703-713
8. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:145-153
9. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlof B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, VanderMaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW, Group PRS. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2008;359:1225-1237
10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (ESH) and of the european society of cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281-1357
11. Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *J Hypertens.* 2009;27:1509-1520
12. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists C, Sundstrom J, Arima H, Woodward M, Jackson R, Karmali K, Lloyd-Jones D, Baigent C, Emberson J, Rahimi K, MacMahon S, Patel A, Perkovic V, Turnbull F, Neal B. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: A meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2014;384:591-598

Kostnadsfria instruktionsfilmer för dig och dina patienter

www.medicininstruktioner.se



Pålitligt stöd i din kliniska vardag
24 timmar om dygnet – alla dagar i veckan

Medicininstruktioner Sverige AB

Packhusplatsen 2 · 411 13 GÖTEBORG · 031-779 99 87 · info@medicininstruktioner.se



medicin
instruktioner.se

Den "nya" nordiska dieten och kardiovaskulära riskfaktorer

Kosten har stor betydelse för världsprevalenta kroniska sjukdomar inte minst kardiovaskulära sjukdomar. Kostens betydelse för olika kardiovaskulära riskfaktorer som hypertoni, lipidrubbing, obesitas, glukosintolerans, metabola syndromet och typ 2 diabetes kan knappast underskattas och förebyggande åtgärder för att förbättra kosten kan bidra med avsevärda positiva konsekvenser för det allmänna hälsotillståndet i samhället.

Medelhavsdieten, som representerar den traditionella kosten runt medelhavet, har länge förknippats med förbättrad hälsa och primärprevention när det kommer till kardiovaskulära sjukdomar, diabetes och vissa cancerformer. I en nyligen uppdaterad metaanalys kunde Sofi et al visa att en ökad följsamhet på 2 punkter, mätt med en medelhavsdiet-score, sågs en reduktion i totalmortalitet på 8 %, RR 0,92 (0,91 – 0,93), en reduktion i kardiovaskulära sjukdomar på 10 %, RR

0,90 (0,87 – 0,92), och slutligen en reduktion i neoplastiska sjukdomar på 4 %, RR 0,96 (0,95 – 0,97) [1]. Medelhavsdieten innehåller intag av relativt stora mängder grönsaker, baljväxter, frukter, sädeslag, fiskarter, olivolja, moderata intag av mjölkprodukter och vin och låga intag av rött kött. I en studie utförd på en svensk kohort av medelålders kvinnor, ålder 40 – 49 år gamla, som hade en god följsamhet till en medelhavsliknade kost, kunde författarna visa på en reducerad totalmortalitet [2]. Trots dess väldokumenterade egenskaper har den inte varit lika lätt att implementera i västliga länder, troligen på grund av olika mönster i dieten, kulturella skillnader i smak och tycke och begränsad tillgång till komponenter som ingår i Medelhavsdieten. Den moderna nordiska dieten har ofta karakteriserats vid sitt onyttiga innehåll med höga nivåer av socker, margarin, mjölkprodukter med högt fettinnehåll, rött kött och lågt intag av frukt och grönsaker. Tra-

ditionellt sett har dock den nordiska dieten karakteriserats av en nyttigare profil med inslag av komponenter från den nordiska naturen som alla har visats ha fördelaktiga effekter på hälsan: t.ex. bär, kål, äpplen/päron, rotfrukter, vete/råg, och fisk från våra långa kustlinje. Man har nu börjat fokusera på om vi inte i närområdet har tillgång till vår egen nyttiga "havsdiet", istället för Medelhavsdieten i söder har vi uppe i norr en motsvarande Nordsjödiet.

Det finns två huvudsakliga sätt att ändra kosten, antingen att ändra på enskilda komponenter i kosten, eller att ändra hela dieten. Båda sätten kan leda till förbättringar på en eller oftast flera riskfaktorer. Tydliga exempel på detta har visats i flera studier. Portföljdieten har visats kunna sänka LDL-kolesterol [3], DASH-dieten har visats kunna sänka blodtrycket [4] och följsamhet till Medelhavsdieten har visats kunna förbättra den kardiovaskulära risken [1]. Det finns fördelar med att ändra hela dieten jämfört med vissa näringsämnen. Till exempel har det visats att följsamheten till koständringar på basen av att sänka innehållet av enskilda komponenter i kosten som fett och kolhydrater eller öka protein är svårt för allmänheten att förstå sig på och därför genomföra de nödvändiga förändringar som krävs för att få den tilltänkta effekten.

Varför en ny nordisk diet?

Under den senaste 5 – 10 årsperioden har det varit en hel del fokus just på nordisk mat. Det "nya nordiska köket" har fått genomslag internationellt. Satsningen har vunnit framgång främst för att maten fokuserat både på att vara nyttig, god att äta och vara hållbar i ett miljöperspektiv. I Danmark har ett femårigt projekt kallat OPUS (Optimal trivsel, udvikling og sundhed gennem en sund ny nordisk hverdagsmad) [5] lett till rekommendationer på en ny nordisk diet [6]. Grundtanken har varit att minska andelen kött och öka innehållet av komponenter från plantriket. Dieten skulle vara nyttig genom att förebygga sjukdomar som obesitas, typ 2 diabetes, kardiovaskulära sjukdomar och cancer men samtidigt bidra till den generella hälsan på det fysiska, ►



mentala och sociala planet. Dessutom skulle kosten rymma nordisk identitet, kulturellt arv och bygga på förmågan att överleva under nordiska förhållanden - kallt klimat som leder till långsam tillväxt, mycket ljus på sommaren och lite ljus på natten, lite skillnad i temperatur mellan dag och natt och stor tillgång till kustremsa med stora variationer i salthalt. Sist men inte minst skulle dieten vara hållbar i miljöhänseende genom att minimera transporttid, avfall och bygga på organisk produktion och det vilda från naturen [6].

Innehållet i den nya nordiska dieten

Exempel på råvaror i den nya nordiska dieten enligt OPUS är [5]: Frukt (plommon, fläder, päron, äpplen, rabarber, och diverse bär som blåbär, björnbär, rönnbär, krusbär, jordgubbar, hallon, lingon), grönsaker (kål-sorter: blomkål, broccoli, grönkål, vitkål, spetskål, rödkål; rotfrukter: morötter, selleri, palsternacka, rädisor, rödbetor; baljväxter: bönor, gröna ärtor), örter (persilja, dill, körvel), potatis, växter och svampar (fläder, fågelgräs, nässlor, kantareller, Karl Johan, Porto Bello), fullkorn (havre, råg, korn), nötter (hassel nötter, kastanjer, valnötter), fisk (flundra, makrill, horngädda, lax, sej, rödspätta, gös, sill, skrubba, torsk) och skaldjur (kungskrabba, musslor, räkor), tång (sockertång, havssallad, fingertång), vilt kött (höns, fasan, gråand, harar, rådjur), mejeriprodukter med låg fetthalt (mjölk, ost), ägg.

Baltic Sea Diet Score

För att underlätta en utvärdering av den nya nordiska dieten har det konstruerats dietscores. Ett exempel på detta är den av Kanerva et al [7]. De tillverkade en så kallad "Baltic Sea Diet Score", BSDS. De tog utgångspunkt i en finsk population på 2217 män och 2493 kvinnor i åldern 25 till 74 år. Utifrån frågeformulär kunde en gradering utföras i kvintiler av den mat som mest liknade den nya nordiska dieten och näringsämnen kunde uträknas. Tvärsnittsstudien visade att det gick att tillverka en BSDS och att de som hade bäst följsamhet till denna score också hade fördelaktiga effekter på kolhydrat-, fett- och vitaminmetabolism. Fördelen med en dietscore är att den kan hantera en diets komplexa interaktioner och ackumulerande effekter mellan olika matsorter och näringsämnen. Dessutom modulerar flera näringsämnen samtidigt den fysiologiska komplexitet som kroniska sjukdomar innebär och denna samtida på-

verkan kan fångas av en dietscore. Sist men inte minst skulle en dietscore kunna bidra med lättförstådda budskap om hälsa för den breda allmänheten.

Randomiserade kontrollerade studier

NORDIET [8] var en randomiserad kontrollerad studie utförd i Sverige. Åttioåttio individer i åldern 25 till 65 år med mild hyperkolesterolemi randomiserades till antingen den nya nordiska dieten eller en kontroll diet under 6 veckor. Individerna som ingick i den nordiska dietgruppen erhöll all mat via studiecentret ad libitum. Det primära effektmåttet var LDL-kolesterol, och sekundära mått var blodtryck och insulinkänslighet. Åttiosex individer fullförde studien. Den nordiska dieten orsakade en signifikant sänkning av kolesterol ($p < 0,0001$), LDL-kolesterol ($p < 0,001$), HDL-kolesterol ($p = 0,001$), ApoA1 ($p < 0,001$) och ApoB ($p < 0,001$) jämfört med kontrollgruppen. Även kvoterna ApoB/ApoA1 ($p = 0,02$) och LDL/HDL ($p < 0,003$) sänktes av den nordiska dieten. Det sågs även en signifikant sänkning av insulinkoncentrationerna ($p = 0,01$) och en förbättring av insulinsensibiliteten ($p = 0,01$) och det systoliska blodtrycket ($p = 0,008$) med den nordiska dieten. En viktminskning på 3 kg sågs också med den nordiska dieten

och efter korrigering för viktminskningen var det endast insulinkoncentrationen och blodtrycket som förlorade sin signifikans. En liten del av studiepopulationen ($n = 11$) fortsatte interventionen i ytterligare 4 veckor och det sågs en fortsatt förbättring av riskfaktorerna. Författarna konkluderade att denna, den första studien att studera hälsoeffekterna av den nordiska dieten, visade på en lovande behandling mot hyperkolesterolemi på nivå med statinbehandling och en möjlig skyddande effekt av denna diet mot obesitas, hypertoni, insulinsensibilitets och kardiovaskulär sjukdom.

SYSDIET [9] var en randomiserad kontrollerad multicenterstudie utförd på center i Finland, Sverige, Danmark och Island. Syftet var att utföra en studie som undersökte riskfaktorer över längre tid, 18 till 24 veckor, i jämförelse med korttidsdata från NORDIET, som analyserades redan efter 6 veckor. Försökspersonerna hade en medelålder på 55 år och hade diagnostiserats med metabola syndromet. De parades efter kön, ålder, BMI och plasmaglukos och randomiserades till antingen en kontroll diet eller en "nyttig" diet, den nordiska dieten. 96 individer från den nordiska dieten och 70 individer från kontroll dieten fullförde studien. De primära effektmåtten var insulinkänslighet och glukostolerans, medan



de sekundära effektmåtten var lipider, blodtryck och inflammatoriska markörer. Den nordiska dieten hade ingen påverkan på insulinkänslighet eller glukostolerans, men resulterade i signifikanta skillnader mellan grupperna vad gäller icke-HDL-kolesterol ($p = 0,040$), LDL-/HDL-kolesterolkvot ($p = 0,046$), och ApoB-/ApoA1kvot ($p = 0,025$) till fördel för den nordiska dieten och skydd mot ateroskleros. Jämfört med den nordiska dieten sågs en kontinuerlig stigning av IL-1 Ra-nivåer över tid i kontrollgruppen. IL-1 Ra är att betrakta som en av de mest känsliga markörerna för inflammation hos obesa och patienter med metabolasyndromet och har visats kunna prediktera utvecklingen av typ 2 diabetes.

Brader et al [10] utforskade blodtrycksförändringarna med 24-timmars blodtrycksmätning, ABPM, i en substudie till SYSDIET. I allt 32 individer följdes och ABPM togs vid baslinjen och efter 12 veckors intervention. Resultatet visade på en signifikant sänkning av diastoliskt ABPM, $-4,4$ mm Hg ($-6,9; -2,0$), och ABPM under dagtid, $-4,9$ mm Hg ($-7,8; -1,9$), till fördel för den nordiska dietgruppen jämfört med kontrollgruppen. På liknade vis sågs en signifikant reduktion av medelartärblodtrycket, MAP ABPM, $-4,2$ mm Hg ($-7,1; -1,3$), och MAP dagtid, $-4,5$ mm Hg ($-7,9; -1,1$). Det sågs inga signifikanta skillnader mellan grupperna vad gäller systoliskt ABPM, hjärtrytm eller mätning av elektrolyter via urinen, även om det var en tydlig tendens mot en sänkning av hjärtrytmen i interventionsgruppen ($p = 0,06$). Författarna konkluderade att denna substudie var den första studien att upptäcka effekter mellan en nordisk diet och en kontroll med ABPM. De konkluderade också att resultatet inte var i linje med det utfall som noterades i SYSDIET- och NORDIET-studien (vikt-korrigerat blodtryck) där det inte sågs några tydliga effekter på blodtrycket.

I ytterligare en substudie till SYSDIET undersökte Kolehmainen M et al [11] genuttryck från subkutant fett mellan interventionsgruppen och kontrollgruppen. I allt 31 individer inkluderades i den nordiska dietgruppen och 25 inkluderades i kontrollgruppen. Totalt 213 individer hade randomiserats men pga. avhopp och exkludering reducerades antalet (viktförändring över 4 kg, medicinering med statiner, hög hs-CRP koncentration och BMI över 38 Kg/m²). Fettbiopsierna framskaffades genom nålaspiration, RNA isolerades, transkriberades

och proceduren avslutades med kvantitativ realtids-PCR. Utav 5628 gentranskript fann man 148 som reglerades olika i interventionsgruppen och kontrollgruppen, tillsammans representerades 128 unika gener. Författarna fann en överrepresentation av gener inom immunsystemet som nedreglerats i det subkutana fettet hos den nordiska dietgruppen jämfört med kontrollgruppen. De två dieterna reglerade gener på olika sätt i förhållande till leukocytrafikering och makrofagrekrytering, det adaptiva immunresponset och reaktiva oxygenspecies. Inom metabolprocesser (adipogenes, lipolys, oxidering av fria fettsyror, insulinsignalerings) var det bara enstaka gener som reglerades olika. Till sist noterade man också att den regulatoriska delen av generna var överrepresenterade med bindningsställen för transkriptionsfaktorn NF-kB.

Poulsen et al [12] utförde en icke-blindad, parallell, randomiserad, kontrollerad interventionsstudie mellan oktober 2010 och juli 2011. 147 individer i åldern 18 till 65 år från Köpenhamnsområdet fullförde studien. Inklusionskriterier var midjemått, ≥ 80 cm för kvinnor, ≥ 94 cm för män, och en eller flera av följande kriterier: triglycerider $\geq 1,7$ mmol/L, HDL $\leq 1,03$ mmol/L för män och $\leq 1,29$ mmol/L för kvinnor, blodtryck $> 130/85$ mm Hg, och högt fastande plasmaglukos. Studiepopulationen randomiserades till antingen den nya nordiska dieten (OPUS) eller en vanlig dansk kost under 26 veckor. All mat tillhandahölls via studien och kunde konsumeras ad libitum. Båda grupperna minskade i vikt men vid utvärderingen efter 26 veckor var medelvikten $-3,22$ kg lägre i gruppen med den nordiska dieten ($-4,74$ kg $\pm 0,48$ kg) jämfört med den typiska danska dieten ($-1,52 \pm 0,45$ kg). Det sågs signifikanta skillnader i kardiovaskulära riskfaktorer mellan grupperna: Systoliskt blodtryck (mm Hg) $-5,13$ ($-8,16; -2,10$); Diastoliskt blodtryck (mm Hg) $-3,24$ ($-5,66; -0,82$); Fastande plasma glukos (mmol/L) $-0,11$ ($-0,22; -0,01$); Totalkolesterol (mmol/L) $-0,24$ ($-0,42; -0,06$); Triglycerider (mmol/L) $-0,17$ ($-0,29; -0,05$); VLDL (mmol/L) $-0,07$ ($-0,13; -0,01$); CRP (mg/L) $-2,22$ ($-3,64; -0,81$).

Poulsen et al [13] gjorde en uppföljande studie baserad på samma studiepopulation som ovan. 147 individer följdes i ytterligare 52 veckor och de uppmanades att fortsätta med sin diet utan att få mera uppmantran under resterande delen av tiden. 110 individer (75 %) fullförde interventionen. Från

vecka 26 till 78, uppföljningsperioden, ökade den nordiska dietgruppen sin vikt med i medel 4,6 kg och den typiska danska dietgruppen med 1,1 kg. Räknedes hela studietiden med från vecka 1 tom vecka 78 blev det en viktminskning på 1,7 kg respektive 1,8 kg för grupperna och ingen signifikant skillnad av interventionen ($p = 0,88$). Då en linjär regressionsmodell beräknades med justering för störfaktorer under uppföljningsperioden, representerade varje 1 kg i viktminskning under interventionen en viktökning på 0,46 kg. När det gäller blodtrycket ökade det signifikant i uppföljningsperioden för den nordiska dietgruppens räkning med 4,4 mm Hg (systoliskt) och 2,8 mm Hg (diastoliskt). Det sågs ingen signifikant ökning av blodtrycket under denna tid i kontrollgruppen. Räknedes hela studietiden med från vecka 1 till vecka 78 vidmakthöll båda grupperna sin blodtryckssänkning; $-4,9$ mm Hg systoliskt och $-4,6$ mm Hg diastoliskt för den nordiska dietgruppen respektive $-4,1$ mm Hg systoliskt och $-4,9$ mm Hg diastoliskt för kontrollgruppen. Genom utförandet av en multipel regressionsanalys sågs en ökning av blodtrycket under uppföljningstiden på 0,29 mm Hg (systoliskt) och 0,48 mm Hg (diastoliskt) för varje sänkning av 1 mm Hg under interventionen. Viktåterhämtningen under uppföljningstiden var signifikant associerad med blodtrycksökningen under samma period.

Metaanalys

Kanerva et al [14] utförde en metaanalys baserad på tre finska tvärsnittsstudier: DILGOM ($n=5024$), "the Health 2000 Survey" ($n=8028$), och den kliniska delen av HBCS ($n=2003$). I alla dessa studier fick försökspersonerna fylla i frågeformulär om livsstil och basala parametrar togs vid baslinjen. Åldern låg mellan 25 och 79 år och den totala populationen som låg till grund för metaanalysen efter exkludering var 11928 stycken (5494 män och 6434 kvinnor). Individerna graderades i kvintiler med hjälp av BSDBS. Studien visade att individerna med högre följsamhet till den nordiska dieten var äldre, mera fysiskt aktiva, mera utbildade, mera sällan rökare, hade mindre midja, var mera benägna att använda lipidsänkande medicin. Ingen signifikant association sågs mellan BSDBS och totalkolesterol, LDL-kolesterol, blodtryck, och TAG-koncentration. Den samlade risken att ha en ökad hs-CRP koncentration sänktes med 42 % hos män, RR 0,58 (0,43 – 0,78) och 27 % hos

kvinnor, RR 0,73 (0,58 - 0,91) i den högsta BDS-kvintilen jämfört med den lägsta. Resultatet var oberoende av individernas ålder, fysiska aktivitet, utbildning, rökning, BMI och förblev signifikant även efter exkluderandet av statin-användare. Hos män och kvinnor var det främst högre intag av frukt och bär, och sädeslag som låg bakom sänkningen av hs-CRP, och för män även grönsaker och konsumtion av mjölk med lågt fettinnehåll. Man fann också att risken för lägre HDL-kolesterol var 40 % högre hos kvinnor, RR 1,40 (1,07 - 1,83), men inte hos män i den högsta BDS-kvintilen jämfört med den lägsta.

Övriga studier

Olsen et al [15] ville undersöka om den nordiska dieten kunde minska dödligheten. Populationsunderlaget baserades på "The Diet, Cancer and Health study", en studie som hade som mål att studera diet och dess etiologi i cancerframkomst. Mellan 1993 och 1997 gick ett stort antal danskar från Köpenhamnsområdet i åldern 50 till 64 år med i studien. De fyllde i frågeformulär om diverse livsstilsfaktorer. Av dessa individer inkluderades slutligen 50290 stycken, 23274 män och 27016 kvinnor, efter exklusion av individer vid baslinjen som hade grundsjukdomar som cancer, diabetes, kardiovaskulära sjukdomar, och individer för vilka saknades kompletta data eller hade potentiella störfaktorer. Medeluppföljningstiden var 12 år och individerna följdes fram till deras död, emigration eller studiens slutdatum 2008. På basen av svaren från frågeformulären konstruerade man en index score från 0 - 6 poäng som ansågs överensstämma med den nya nordiska dieten, och desto fler poäng en individ skrapade ihop desto mera nyttig ansågs dieten vara. 1 poäng gavs för vart och ett av följande: fisk, kålsorter (vitkål, broccoli, etc.), frukt (äpplen, päron), rotfrukter (morötter), rågbröd och vetemjöl. Resultatet visade att en 1 poäng högre indexscore var associerad med en 14 % lägre mortalitet för män, RR 0,86 (0,83 - 0,88), och en 13 % lägre mortalitet för kvinnor, RR 0,87 (0,84 - 0,90). Efter justering för potentiella störfaktorer som rökning, alkohol, utbildning, fysisk aktivitet, BMI, och intag av rött kött krympte som förväntat mortalitetsreduktionen till en 6 % lägre mortalitet för män, RR 0,94 (0,92 - 0,97) och 4 % lägre mortalitet för kvinnor, RR 0,96 (0,93 - 1,00). Författarna konkluderade att studien var den första av sitt slag som påvisat en association

mellan ett nyttigt nordiskt kostindexscore och dödlighet. När författarna analyserade de olika kostkomponenterna separat fann de att associationen var särskilt relaterad till rågbröd för män, kåltyper för både män och kvinnor och rotfrukter för kvinnor.

Roswall et al [16] genomförde en fallkontrollstudie med en medeluppföljningstid på 6,8 år och inkluderade 11048 individer från 5 Europeiska länder. Författarna ville ta reda på vilken effekt medelhavsdieten och en nordisk diet hade på övervikt och gener. Populationsunderlaget för studien baserades på 6 kohorter från "The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study" och man valde ut 2 gener att studera, FTO och TCF7L2, baserat på deras association med obesitas och risk för typ 2 diabetes. Dietera valdes ut på basen av tidigare beskrivna indexscores, en medelhavsdietsscore och en nordisk diet-score; den sistnämnda grundade sig på samma indexkriterier som utvecklats av Olsen et al [15] förutom att det saknades information om havregrot. Författarna fann en signifikant association mellan medelhavsdiet-score och midjemått, varje poängökning i indexscore associerades med en minskning av midjemåttet. Man fann också en invers association mellan medelhavsdietsscore och risken att vara benägen att öka i vikt. Samma inversa förhållande sågs för den nordiska dieten men resultaten var inte statistiskt signifikanta.

2013 publicerade Kanerva et al [17] resultaten från en tvärsnittsstudie baserad på en population av finnar från "The National FINRISK 2007 Study". 4720 individer i åldern 25 till 74 år ingick. Med frågeformulär om kost räknas BDS ut och jämföras med höjd, vikt, midjemått och BMI. Resultatet visade att män i den högsta BDS-kvintilen var mer benägna att ha normalt midjemått än den lägsta kvintilen, OR 0,48 (0,29 - 0,80). Associationen var liknade hos kvinnor men inte statistiskt signifikant. Associationen verkade vara starkare i yngre åldersgrupper, OR 0,23 (0,08 - 0,62) hos män och OR 0,17 (0,05 - 0,58) hos kvinnor, och sädeslag och alkohol var de komponenter i den nordiska dieten som bäst kunde förklara associationen.

Då den nordiska dieten visat på förbättringar på vikt och inflammation, som är starka prediktorer för typ 2 diabetes, undersökte Kanerva et al [18] prospektivt om det fanns någon koppling mellan den nordiska dieten och diabetesincidensen. Studiepopulationen bestod av "Helsinki

Birth Cohort Study", HBCS, genomförd 2001 till 2002 och "The Health 2000 Survey", Health 2000, som genomfördes 2000 till 2001. Individer som fyllt i frågeformulär om kost och var friska från diabetes vid baslinjen inkluderades i studien, n = 1822 för HBCS och n = 4923 för Health 2000. Under 10 års uppföljning dök 541 diabetesfall upp. Den samlade HR för risken för diabetes typ 2 var lägre i den högsta BDS kvintilen jämfört med den lägsta, referensen, men nådde inte signifikans. HR 0,82 (0,65 - 1,04) korrigerad för ålder och kön och HR 0,93 (0,72 - 1,21) korrigerad för ålder, kön, utbildning, rökning, fysisk aktivitet, energiintag, bukfetma och D-vitamin konsumtion. Författarna konkluderade att studien inte fann en association mellan följsamhet till den nordiska dieten och diabetesincidensen och att resultatet därför var i otakt med tidigare studier och efterlyste en större prospektiv studie med ännu flera diabetesfall för att få bättre styrka.

Hillesund et al [19] konstruerade en diet-score baserad på den nya nordiska dieten och undersökte hur en sådan diet kunde påverka fetal viktuppgång och tillväxt. Studien baserades på The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa) som var en prospektiv, populationsbaserad, graviditetskohortsstudie. MoBa utfördes mellan 1999 och 2008 och norska kvinnor från hela landet bjöds in. 66597 kvinnor med medelåldern 30,1 år inkluderades i Hillesunds studie efter en initial exklusion. Information om diet baserades på frågeformulär och kriterier på den nordiska dieten följde tidigare riktlinjer, med undantag för vilt, vissa grönsaker, frön, nötter, örter, tång, plantor och svampar som inte frågades efter i formulären inom MoBa. Studiepopulationen delades upp i låg, medel eller hög följsamhet till den nordiska dieten. Normalviktiga kvinnor med en hög jämfört med en låg följsamhet till den nordiska dieten hade lägre risk för överdriven gestationell viktuppgång, OR 0,93 (0,87-0,99). Hög jämfört med låg följsamhet till den nordiska dieten associerades också med lägre risk för att barnet var fött för liten för sin gestationella ålder, OR 0,92 (0,86 - 0,99) och högre risk att barnet föddes för stor för sin gestationella ålder, OR 1,07 (1,00 - 1,15). Författarna konkluderade att följsamhet till den nordiska dieten hos normalviktiga kvinnor kunde underlätta för en optimal fetal viktuppgång och tillväxt. Studieresultaten har betydelse för denna översiktsartikel då det är känt att födsel för liten i förhållande till sin gestatio-

nella ålder ökar den kardiovaskulära risken senare i livet.

Hillesund et al [20] har även studerat associationen mellan den nordiska dieten och preeklampsi och förtidig födsel. 72072 kvinnor inkluderades i denna studie som också baserades på MoBa-kohorten ovan. En hög jämfört med låg följsamhet till den nordiska dieten associerades med lägre risk för total preeklampsi, OR 0,86 (0,78 – 0,95) och förtidig preeklampsi, OR 0,71 (0,52 – 0,96). Hög jämfört med låg följsamhet till den nordiska dieten var också associerad med lägre risk för spontan förtidig födsel hos förstagsängs föderskor, OR 0,77 (0,66 – 0,89), varemot risken var marginellt högre för flerföderskor. Studieresultaten har betydelse för denna översiktsartikel då det är känt att riskfaktorer som hypertoni, obesitas, insulinresistens och systemisk inflammation kan öka risken för preeklampsi och förtidig födsel.

Diskussion

Som kan ses utifrån sammanställningen i denna översiktsartikel har det utförts ett flertal olika studier (randomiserade-, prospektiva-, tvärsnittsstudier och en metaanalys) under senare år med den nya nordiska dieten som utgångspunkt och kardiovaskulära riskfaktorer som effektmått. Stora delar av den Skandinaviska befolkningen har varit representerad då studiepopulationerna kommit från Danmark, Sverige, Finland, Norge och Island. Populationerna har varit varierande i sin demografi och studier har gjorts på såväl gravida [19, 20] som på barn [21]. I vissa studier har man undersökt förhållandet mellan den nya nordiska dieten och den normala kosten och i andra studier har en gradering gjorts i tre, fyra eller fem grupper av successivt förbättrad följsamhet till en tilltänkt kost som representerar den nya nordiska dieten, en score, t.ex. BSDS.

Resultaten tyder på att den nya nordiska dieten har potential att förbättra den kardiovaskulära riskprofilen. Den nya nordiska dieten har visats kunna ge viktnedgång, sänkning av blodtryck, lipider, och förbättra insulinresistens och inflammatoriska markörer, minska risken för preeklampsi, inklusive reducera totalmortaliteten. Det är också något som man kanske skulle förvänta sig då de enskilda komponenterna i den nya nordiska dieten i sig visat på godartade metabola effekter [22, 23, 24, 25]. Åkesson et al [26] publicerade 2013 en översiktsartikel om komponenter i den nordiska kosten som potatis, bär, fullkorn, mjölk och



mjolkprodukter, rött kött och processat kött och relationen till dietrelaterade kroniska sjukdomar. Litteraturstudien visade bäst resultat (moderat bevisbörda) för fullkorn som en skyddande faktor mot typ-2 diabetes och kardiovaskulär sjukdom.

En störfaktor av stor betydelse för effekten av den nya nordiska dieten är vikten; en störfaktor som å andra sidan också är en viktig riskfaktor. Förbättringarna i de metabola parametrarna skulle kunna vara viktberoende då en viktminskning i sig sänker blodtryck, kolesterol och glukos. Det bästa exemplet på detta är resultaten från NORDIET-studien [8]. Just därför var tillkomsten av SYSDIET-studien mycket viktig då den hade en isokalorisk design [9].

Det verkar som att den nya nordiska dieten haft en bra effekt på lipidmetabolismen. Många av studierna visade på signifikanta förbättringar och även i NORDIET var förbättringarna signifikanta efter justering för viktnedgången. Det verkar som att den nordiska dieten sänker LDL lika mycket som portföljdieten och att den kan jämföra sig med statinerna i effekt. Små effekter på icke-HDL-kolesterol och LDL-kolesterol kan ha stort genomslag på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet och förändring-

en i icke-HDL-kolesterol i SYSDIET kan enligt författarna uppskattas till en 10 % reduktion i risken för kranskärlssjukdom. Förmodligen sker lipidförbättringarna på basen av ett ombyte från mera till mindre mättade fettsyror och att dieten i absoluta tal medför ett mindre intag av kolesterol [27]. I metaanalysen baserad på de tre finska studierna såg man inte samma tydliga påverkan på lipiderna [14], å andra sidan baserades denna metaanalys på tvärsnittsstudier med lägre bevisbörda jämfört med de randomiserade kontrollerade interventionsstudierna. Författarna hypotiserade att läkare kan ha uppmuntrat patienter som stod på lipidsänkande medicin att äta nyttigare och fördunklat sambandet.

Precis som för lipidmetabolismen har även blodtryckssänkningarna som uppnått av den nya nordiska dieten varit viktberoende. I NORDIET-studien uppnåddes en nästan 7 mm Hg sänkning av det systoliska blodtrycket, vilket enligt författarna motsvarade en 18 % reduktion i risken för kardiovaskulär mortalitet. Då studien förlängdes 4 veckor till sågs en ytterligare sänkning med totalt 9,5 mm Hg. Sänkningen i blodtrycket var jämförbart med den sänkning som uppnåddes med DASH-dieten och ►

författarna misstänkte att det var ett lägre saltintag i den nya nordiska dieten som var en av anledningarna. Dock gick individerna på den nya nordiska dieten ner 3 kg (intog 522 kcal/dag mindre energi jämfört med baslinjen) jämfört med kontrollerna och efter korrigering för viktnedgången försvann det statistiska sambandet mellan dietinterventionen och blodtryckssänkningen.

I SYSDIET-studien, där deltagarnas energiinnehåll och vikt inte skilde sig åt, sågs heller ingen signifikant skillnad i blodtryck, SBP – 2,0 mm Hg (- 5,7; 1,66), DBP - 1,2 (- 3,4; 1,0). Författarna spekulerade i att resultatet skilde sig från DASH och NOR-DIET dels pga. att studiepopulationen åt mera fett än populationerna i de föregående studierna och dels att det reducerade saltintaget i dietinterventionsgruppen var moderat ($p = 0,013$) och att natriumdiuresen inte skilde sig mellan grupperna.

I Poulsens studie [12] fann man en sänkning i vikt, - 3,22 Kg (- 4,62; - 1,81), och blodtryck, SBP – 5,13 mm Hg (- 8,16; - 2,10), hos interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen. Precis som i NOR-DIET intog också interventionsgruppen betydligt färre kalorier, - 1766 kJ/d (- 2730; - 803), till trots ad libitum design. Blod-

tryckssänkningen var i nivå med sänkningen på DASH- och medelhavsdieten och merparten av sänkningen berodde troligen på viktnedgången, även om dieten i sig med mycket frukt, grönsaker, fibrer och mindre saltintag, inte kunde uteslutas som medverkande faktor.

Trots att blodtryckssänkningen av den nya nordiska dieten verkar vara så beroende av viktnedgång, finns det ändå data som tyder på att viktnedgången inte förklarar sambandet helt. I detta avseende var Braders substudie till SYSDIET mycket intressant [10]. I denna studie såg man att det ambulatoriska blodtrycket var lägre i interventionsgruppen trots att vikten och motagningsblodtrycket inte skilde sig mellan grupperna. En orsak till detta kunde vara att den ambulatoriska blodtrycksmätningen var mera precis och mindre variabel med flera mätningar över dygnet och därför kunnat finna den mera ”sanna” blodtryckssänkningen. Studieresultatet är mycket viktigt för det talar om för oss att även en patient med riskfaktorer och begränsad viktnedgång kan ha nytta av den nya nordiska dieten.

Glukosmetabolismen verkar också vara beroende av vikten då det sågs effekter av

den nordiska dieten på insulinkänslighet i NORDIET och plasmaglukos i Poulsens studie men inga effekter i SYSDIET. Författarna konkluderade att den uteblivna effekten på glukosmetabolismen kunde hänga ihop med dess isokaloriska design och att det kanske var svårt att förbättra glukosläget i det etablerade metabola syndromet utan samtidig viktnedgång eller mera markanta ändringar i dieten. Kanske detta också var en av orsakerna till att man inte fann ett samband mellan den nya nordiska dieten och diabetesincidensen i observationsstudien [18].

En annan faktor av stor betydelse är följsamheten till kosten. När studiedeltagarna släpptes fria från kontrollerna under studieförloppet försämrades deras uppnådda metabola vinster [13]. Vanliga barriärer till koständringar är ofta tidsbrist för tillagningssprocessen, smakpreferenser och priser. Det har utförts flera studier för att utvärdera hur följsamheten var till den nya nordiska dieten [28, 29]. Resultaten tydde på att försökspersonerna var entusiastiska till den nya nordiska dietens kvalitet och smak men samtidigt fann att tillagningen var krävande och tog lång tid att utföra. Författarna konkluderade att den nya nordiska dieten hade störst attraktion till den grupp människor som redan åt nyttigt, redan var intresserade i organisk mat, säsongsmat och matlagning överlag [29]. Ett sätt att kontrollera följsamheten till den nya nordiska dieten är genom dietära biomarkörer [30].

Ruusunen et al [31] undersökte förhållandet mellan följsamheten till den nordiska dieten och depressiva symtom. Underlaget baserades på ”Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) study” med 2682 finska män i åldern 42 – 60 år. 228 män hade symtom på depression och författarna fann att män i den högsta jämfört med den lägsta BSDS-kvartilen efter korrigering för störfaktorer var 40 % mera benägna att inte vara deprimerade, OR 0,60 (0,39 – 0,93). Författarna konkluderade att följsamhet till den nordiska dieten kunde associeras till mindre risk för depression. Detta är viktigt då tanken med den nya nordiska dieten är att den skall leda till bättre hälsa både på det fysiska, sociala och mentala planet. Dessutom finns det en relation mellan kardiovaskulär sjukdom och depression. Som jag visat tidigare i en systematisk översiktsartikel är detta förhållande bidirektionellt – kardiovaskulär sjukdom kan leda till depression och depression kan leda till kardiovaskulär sjukdom [32]. ▶



Om den nya nordiska dieten kan reducera risken för depression är detta kanske ytterligare en etiologisk faktor till förbättrad kardiovaskulär risk.

Sammanfattning

Den nya nordiska dieten verkar vara ett bra alternativ till medelhavsdieten för oss skandinaver. Preliminära studieresultat från randomiserade studier och observationsstudier på skandinaviska patientpopulationer med riskfaktorer vid baslinjen tyder på att dieten kan påverka metabola riskfaktorer i rätt riktning, speciellt om dieten samtidigt ger en viktminskning.

ISAK LINDSTEDT

Referenser

1. Sofi F, Macchi C, Abbate R, et al. Mediterranean diet and health status: an up-dated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr* 2014; 17: 2769-82.
2. Lagiou P, Trichopoulos D, Sandin S, et al. Mediterranean dietary pattern and mortality among young women: a cohort study in Sweden. *Br J Nutr* 2006; 96: 384-92.
3. Ramprasath PR, Jenkins DJ, Lamarque B, et al. Consumption of a dietary portfolio of cholesterol lowering foods improves blood lipids without affecting concentrations of fat soluble compounds. *Nutr J* 2014; 13: 1-12.
4. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. DASH-sodium collaborative research group. *N Eng J Med* 2001; 344: 3-10.
5. Meyer C, Mithril C, Blauert E, et al. Grundlag för ny nordisk hverdagsmad 2010; Department of human nutrition, Faculty of life sciences, University of Copenhagen.
6. Mithril C, Dragsted LO, Meyer C, et al. Guidelines for the new nordic diet. *Publ Health Nutr* 2012; 15: 1941-1947.
7. Kanerva N, Kaartinen NE, Schwab U, et al. The baltic sea score: a tool for assessing healthy eating in nordic countries. *Publ Health Nutr* 2013; 17: 1697-1705.
8. Adamsson V, Reumark A, Fredriksson IB, et al. Effects of a healthy nordic diet on cardiovascular risk factors in hypercholesterolaemic subjects: a randomized controlled trial (NORDIET). *J Intern Med* 2011; 269: 150-159.
9. Uusitupa M, Hermansen K, Savolainen MJ, et al. Effects of an isocaloric healthy nordic diet on insulin sensitivity, lipid profile and inflammation markers in metabolic syndrome – a randomized study (SYSDIET). *J Intern Med* 2013; 274: 52-66.
10. Brader L, Uusitupa M, Dragsted LO, Hermansen K. Effects of an isocaloric healthy nordic diet on ambulatory blood pressure in metabolic syndrome: a randomized SYSDIET sub-study. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68: 57-63.
11. Kolehmainen M, Ulven SM, Paananen J, et al. Healthy nordic diet downregulates the expression of genes involved in inflammation in subcutaneous adipose tissue in individuals with features of the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2015; 101: 228-39.
12. Poulsen SK, Due A, Jordy AB, et al. Health effect of the new nordic diet in adults with increased waist circumference: a 6-mo randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 35-45.
13. Poulsen SK, Crone C, Astrup A, Larsen TM. Long-term adherence to the new nordic diet and the effects on body weight, anthropometry and blood pressure: a 12-month follow-up study. *Eur J Nutr* 2014; 54: 67-76.
14. Kanerva N, Kaartinen NE, Rissanen H, et al. Associations of the baltic sea diet with cardiometabolic risk factors – a meta-analysis of three finnish studies. *Br J Nutr* 2014; 112: 616-626.
15. Olsen A, Egeberg R, Halkjær J, et al. Healthy aspects of the nordic diet are related to lower total mortality. *J Nutr* 2011; 141: 639-644.
16. Roswall N, Ångquist L, Ahluwalia TS, et al. Association between mediterranean and nordic diet scores and changes in weight and waist circumference: influence of FTO and TCF7L2 loci. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 1188 – 97.
17. Kanerva N, Kaartinen NE, Schwab U, et al. Adherence to the baltic sea diet consumed in the nordic countries is associated with lower abdominal obesity. *Br J Nutr* 2013; 109: 520 – 528.
18. Kanerva N, Rissanen H, Knekt P, et al. The healthy nordic diet and incidence of type 2 diabetes – 10-year follow-up. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 106: e34-37.
19. Hillesund ER, Bere E, Haugen M, Øverby NC. Development of a new nordic diet score and its association with gestational weight gain and fetal growth – a study performed in the norwegian mother and child cohort study (MoBa). *Public Health Nutr* 2014; 17: 1909-1918.
20. Hillesund ER, Øverby NC, Engel SM, et al. Associations of adherence to the new nordic diet with risk of preeclampsia and preterm delivery in the norwegian mother and child cohort study (MoBa). *Eur J Epidemiol* 2014; 29: 753-765.
21. Andersen R, Biloft-Jensen A, Christensen T, et al. Dietary effects of introducing school meals based on the new nordic diet – a randomised controlled trial in Danish children. The OPUS school meal study. *Br J Nutr* 2014; 111: 1967-1976.
22. Boyer J, Liu RH. Apple phytochemicals and their health benefits. *Nutr J* 2004; 3: 5.
23. Thies F, Masson LF, Boffetta P, Kris-Etherton P. Oats and CVD risk markers: a systematic literature review. *Br J Nutr* 2014; 112: S19-S30.
24. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and benefits. *JAMA* 2006; 296: 1885-99.
25. Prasad K. Flaxseed and cardiovascular health. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 54: 369-77.
26. Åkesson A, Andersen LF, Kristjánsdóttir ÁG, et al. Health effects associated with foods characteristic of the nordic diet: a systematic literature review. *Food Nutr Res* 2013; 57: 1-21.
27. 2Adamsson V, Cederholm T, Vessby B, Risérus U. Influence of a healthy nordic diet on serum fatty acid composition and associations with blood lipoproteins – results from the NORDIET study. *Food Nutr Res* 2014; 58: 1-6.
28. Micheelsen A, Holm L, Jensen KO. Living with the new nordic diet. *BFJ* 2014; 116: 1247-1258.
29. Micheelsen A, Havn L, Poulsen SK, et al. The acceptability of the new nordic diet by participants in a controlled six-month dietary intervention. *Food Quality and Pref* 2014; 36: 20-26.
30. Marklund M, Magnusdottir OK, Rosqvist F, et al. A dietary biomarker approach captures compliance and cardiometabolic effects of a healthy nordic diet in individuals with metabolic syndrome. *J Nutr* 2014; 144: 1642-1649.
31. Ruusunen A, Lehto SM, Tolmunen T, et al. Adherence to the Baltic sea diet is associated with lower prevalence of elevated depressive symptoms. *Eur Psychiatry* 2013; 28: S1.
32. Lindstedt I. Vaskulär depression. *Vaskulär Medicin* 2013; 29: 36-39.

Slutreplik om PURE studien

Vi riktade i VM nr 3, 2014, kritik mot den nyligen publicerade PURE studien. Den sades visa att dagens genomsnittligt mycket höga saltintag i den svenska befolkningen - 11-12 gram per dag - är optimalt ur kardiovaskulär synvinkel och att det inte är något att vinna med att minska saltet i kosten utom för dem med högt blodtryck och ett extra högt saltintag - över 15 gram per dag.

Desutom hävdas att den kardiovaskulära hälsan försämras av ett saltintag under 6 gram per dag - den gräns som i dag anses vara det "högsta hälsosamma saltintaget". Vi kritiserade dessa slutsatser på basen av de metodologiska svagheterna i PURE studien.

Den svenska deltagaren i och medförfattaren av PURE studien Annika Rosengren svarar oss i VM nr 4, 2014. Hon medger att saltintaget kan spela en roll för kardiovaskulär sjuklighet men bara för individer med mycket högt blodtryck. I övrigt hävdar Rosengren att vårt dagliga höga saltintag är optimalt och att ett intag mindre än 6 gram försämrar den kardiovaskulära hälsan.

Vi menar att detta är övertolkning av PURE studiens resultat. Deras approximativa metod för att mäta saltintaget - natrium i morgonurin - medför att spridningen kring medelvärdet 12 gram per dag blir mycket stor och deras "låga" grupp börjar vid 7,5 gram. Gruppen med saltintag 7,5 gram och lägre omfattar då 10,6 % av materialet men efter korrektion för "regression dilution bias" endast 2,1 %. Mindre än 6 gram per dag omfattar bara 3,3 % respektive 0,2 % av materialet. I denna PURE studiens låga grupp föreligger en marginellt högre kardiovaskulär sjuklighet jämfört med den mycket stora gruppen med medelintaget 12 gram per dag. Möjligheten av "reversed causation" som författarna ivrigt försöker förringa är uppenbar - manifest och okult sjukdom medför ett lågt saltintag och inte tvärtom såvida ett troligt samband överhuvudtaget föreligger.

PURE studien visar som väntat att saltintaget är högt runt om i världen. Det beror på att salt är en oöverträffad och billig smaksättare och viktig för livsmedels hållbarhet. Industriproducerad mat är dock ofta översaltad för att kunna förlänga tiden



till "bäst före datum" - salt är en överlägsen krydda för att dölja den fadda smaken av åldrande livsmedel. Vi anser det ställt utom varje tvivel att ett högt saltintag i dag spelar en stor roll för utvecklingen av hypertoni och att ett minskat saltintag i befolkningen skulle förbättra blodtryckskontrollen.

PURE studien drar emellertid också uppmärksamheten till en annan viktig fråga nämligen den om vårt låga intag av kalium. Det är känt sedan länge att lågt kaliumintag är associerat till högt blodtryck och att eftersträva ett högre kaliumintag med mera frukt och grönt i kosten är därför angeläget. Dagens situation för de två livsviktiga jonerna natrium och kalium för vår kardiovaskulära folkhälsa kan därför sammanfat-

tas så att vi intar dubbelt så mycket natrium men hälften så mycket kalium som vi borde - vi behöver åtgärda båda dessa faktorer samtidigt för att få full effekt i arbetet för en bättre blodtryckskontroll i befolkningen.

För WASH Sweden

MATTIAS AURELL

professor em, njurmedicin, Göteborg

ERIK PERSSON

professor em, fysiologi, Uppsala

LENA HULTHÉN

professor, klinisk näringslära, Göteborg

OLLE MELANDER

professor, medicin, Malmö

Följsamhet till läkemedelsbehandling – hur ska vi ställa oss?

Ett bemötande där patienten känner sig sedd och hörd och ges möjlighet till delaktighet i ordinationen ökar chanserna till följsamhet till behandlingen. Det kan i sin tur leda till att fler patienter exempelvis uppnår sitt målblodtryck.

När vi möter patienter som kommer med olika besvär utgår vi ifrån att de vill ha den hjälp vi erbjuder. Vi utgår ofta också ifrån att vid förskrivning av läkemedel så kommer patienten att både hämta ut och ta de ordinerade tabletterna. Traditionellt används uttrycket compliance om följsamhet främst till läkemedel [1]. Att använda ordet compliance innebär en förväntan på patienten att följa en ordination; en ordination som getts via envägskommunikation från läkare till patient. I början på 2000-talet hördes nya röster som påtalade

att uttrycket adherence kunde ersätta compliance [2]. Detta grundade sig på att det hade framkommit att patienten oftare tog sina läkemedel om ordinationen grundats på ett samarbete mellan läkare och patient istället för en envägskommunikation. På mitten av 2000-talet fördes ytterligare ett nytt begrepp in; concordance [3]. Det nya med detta var att det inte bara skulle vara ett samarbete mellan läkare och patient utan en förhandling. Förhandlingen mellan parterna skulle utgå från synsättet att det är två jämbördiga parter som möts och förhandlingen skulle utmynna i en samstämmighet om vad som skulle göras.

Patienters syn på bemötandet

Larsson och medarbetare [4] intervjuade patienter om hur de såg på hur de blev bemötta av sjuksköterskor. Om sjukskö-

terskan var tillgänglig, ställde frågor och lyssnade kände sig patienten bemött som en värdefull person. Gavs nödvändiga förklaringar, skriftlig information och tips om egenvård blev patienten engagerad och upplevde sig även ha kompetens om sjuksköterskan diskuterade och lämnade över ansvar till patienten. Tvärtom kände sig patienten övergiven, obetydlig och utan möjlighet att utöva någon påverkan på sin vård om sjuksköterskan inte gav något stöd, var ironisk, använde småbarnsspråk när hon/han pratade med patienten, bestämde saker över patientens huvud eller var kort i tonen.

Riskgrupper

I en metaanalys [5] av följsamhet till antihypertensiva läkemedel sågs en variation på följsamhet mellan 20 och 88% med ett medelvärde på 48,5%. I olika jämförel-



ser mellan diuretika och ACE-hämmare, angiotensinhämmare (ARB) och calcium-blockare sågs en större (47%) sannolikhet för följsamhet vid medicinering med ARB än ACE-hämmare (36%) och calcium-blockare (35%). Andra faktorer som hade betydelse var om patienten var deprimerad, hade låg inkomst eller hade diabetes. Föga förvånande rapporterade patienter i en multicenterstudie i Tyskland [6] att ju fler tabletter de var ordinerade desto större oro kände de över att de ibland glömt att ta tabletterna eller att ha tagit fel tablett. Och 60% trodde sig ha tagit fel någon gång.

Hur ska vi uppnå samstämmighet?

Svaret torde vara att utgå från vad patienten tänker skulle passa honom/henne och grunden till det kan bland annat vara den enskildes värderingar. Värderingarna kan handla om vad som känns som viktigt i livet. Och det är inte alltid detsamma som vi som hälso- och sjukvårdspersonal tycker borde vara viktigt för patienten! Att utgå från patientens tankar och föreställningar kallas att ha ett person- eller patientcentrerat förhållningssätt. I Socialstyrelsens handbok "God vård" [7] anges att detta förhållningssätt förbättrar patientens kunskap om den egna hälsan och dennes förmåga att utföra egenvård. Dessutom förbättras vårdens säkerhet och tillgänglighet och patientens tillfredsställelse med vården ökar.

Vad som är hemligheten bakom allt detta positiva kan kanske vara att genom att göra patienten delaktig i sin vård respekteras också patientens autonomi. Att respektera

ra autonomi innebär också att respektera patientens värderingar och beslut om att forma sitt liv som han/hon själv vill. Därigenom avsäger vi oss inte vår skyldighet att se till att patienten får information. Det framgår istället tydligt i den nya Patientlagen [8] att patienten har rättighet att få den information som krävs för att han/hon ska kunna ställning till vilken behandling som personen föredrar. Det är intressant att budskapet i den nya lagen i princip är identisk med definitionen av empowerment [9], som innebär att patienten har fått nödvändig kunskap och färdighet om sitt tillstånd för att kunna styra över sitt liv.

En meta-analys [10] av 26 studier (varav två var med patienter med hypertoni), som hade interventioner som syftade att öka följsamheten till läkemedel, visade att Motiverande samtal (MI) eller annan kognitiv metod var effektivt. Och det var effektivt i 23 av de 26 studierna. Det hade ingen betydelse vem som utförde interventionen, hur ofta den utfördes eller hur länge den varade. Detta låter hoppningivande eftersom både MI och andra kognitiva metoder är patientcentrerade. Vi kan alltså dra slutsatsen att är vi patient-/personcentrerade i mötet med våra patienter så har vi stor chans att hjälpa dem att vara följsamma till sin behandling. Kan patienten dessutom bli ordinerad läkemedel som patienten tycker är acceptabel, vad gäller antal och biverkningar, skulle mycket vara vunnet.

EVA DREVENHORN
SSK, Fil. Dr. Lunds Universitet

Referenser

1. Haynes, B.R., D.W. Taylor, and D.L. Sackett, eds. Compliance in health care. 1979, Johns Hopkins University Press: Baltimore, MD.
2. Schaffer, S.D. and S.-J.L. Yoon, Evidence-based methods to enhance medication adherence. *Nurse Pract*, 2001. 26(12): p. 44, 50, 52, 54.
3. Marinker, M. Concordance training framework and roleplays. 2006 [cited 2006 July 6]; Available from: <www.medicines-partnership.org/professional-development/training-resources/framework--roleplays>.
4. Larsson, I.E., et al., Patients' perceptions of nurses' behaviour that influence patient participation in nursing care: a critical incident study. *Nurs Res Pract*, 2011. 2011: p. 534060.
5. Lemstra, M. and M.W. Alsabbagh, Proportion and risk indicators of nonadherence to antihypertensive therapy: a meta-analysis. *Pat Prefer Adherence*, 2014. 8: p. 211-8.
6. Hagendorff, A., et al., Pill burden in hypertensive patients treated with single-pill combination therapy--an observational study. *Adv Ther*, 2013. 30(4): p. 406-19.
7. Socialstyrelsen, God vård – om ledningssystem för kvalitet och patientsäkerhet i hälso- och sjukvården. 2006, Socialstyrelsen: Stockholm.
8. SFS 2014:821, Patientlag, 2014, Socialdepartementet: Stockholm.
9. Baksi, A.K. and S. Craddock, What is empowerment? *Int Diab Fed Bull*, 1998. 43(3): p. 29-31.
10. Easthall, C., F. Song, and D. Bhatnagary, A meta-analysis of cognitive-based behaviour change techniques as interventions to improve medication adherence. *BMJ Open*, 2013. 3(8).

24 tim blodtrycksmätning

ABP från Spacelabs
För användning i nätverk eller lokalt



SPACELABS
Healthcare

MEDICAL
MARKETAB

Försäljning – utbildning – service
www.medicalmarket.se
08-767 70 00

Systematiska studier av fettceller ger förklaring till insulinresistens

Incidensen av typ 2 diabetes ökar dramatiskt runt om i världen i takt med att människor får tillgång till billig energirik mat och inte behöver utföra fysiskt arbete i motsvarande utsträckning, vilket i sin tur resulterar i fetma.

Min avhandling [1] ingår i ett forskningsprojekt där jag undersökt hur fetma ger upphov till insulinresistens. Vi har studerat molekylära mekanismer som kan förklara hur en expanderande fettvävnad blir insulinresistent och hur detta, i förlängningen, leder till typ 2 diabetes. I korthet visar våra resultat på en begränsad förmåga hos enskilda fettceller att växa och lagra upp ytterligare fett. Fettceller kan inte växa obegränsat utan att deras integritet påverkas – i praktiken blir de inte större än 0,3 mm i diameter. Insulinresistensen vid fetma tycks därför vara ett fysiologiskt försvar för att säkerställa fettcellernas fortsatta funktion.

Fettceller från mänsklig fettvävnad

Fettceller är centrala för uppkomsten av insulinresistens och typ 2 diabetes som är kopplat till fetma. Den absoluta merparten av vår kunskap om de molekylära mekanismer som insulinet normalt verkar via, och hur dessa fungerar vid diabetes, baseras på undersökningar av cellinjer och djurmodeller. Vi har istället valt att fokusera på mänskliga fettceller. Subkutan fettvävnad är förhållandevis enkelt att avlägsna från människor i samband med planerade operationer. Dessutom ger flertalet sitt medgivande till att delta i våra studier när det handlar om att bli av med lite av sitt fett.

Vi tar hand om fettvävnaden direkt vid operation och klipper den i mindre bitar varefter bindvävnaden digereras med kollagenas. Frigjorda fettceller flyter eftersom de är fyllda med olja och det är därför enkelt att få fettcellerna höggradigt rena från andra celltyper i vävnaden. Vi fann tidigt att fettcellerna är insulinresistenta som en följd av den stress som operationsproceduren medför [2]. Denna stressinducerade insulinresistens är reversibel och försvinner efter inkubation över natt. Den insulinresistens som beror på fetma/diabetes är däremot

stabil. Vi har undersökt hela insulinsignaleringsnätverket i fettceller från individer med fetma och typ 2 diabetes, liksom från icke-feta, icke-diabetiska kontrollindivider [3, 4].

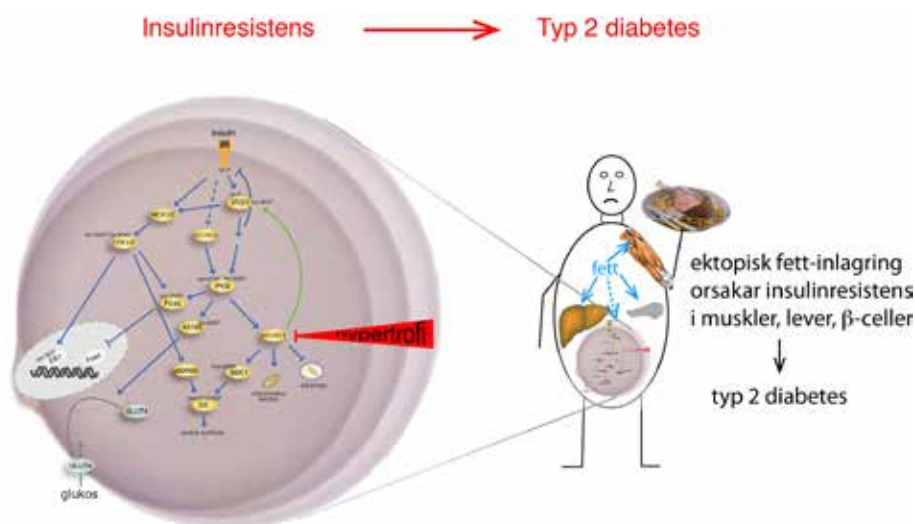
Insulinets verkan i fettceller

Insulinet kontrollerar fettcellernas upptag och upplagring av näringsämnen i samband med måltider och säkerställer kroppens tillgång på bränsle i form av fettsyror mellan måltider och vid fasta. Insulinet, som verkar reciprok mot sympatikusfrisatt noradrenalin, stimulerar upptag av glukos och fettsyror som lagras som fett i fettcellerna. Insulinet verkar genom att binda till en receptor på cellens yta. Denna insulinreceptor aktiveras och skickar signalen vidare in i cellen genom ett komplext förgrenat nätverk av signalproteiner som succesivt leder insulinsignalen till olika funktioner i cellen som glukosupptag, proteinsyntes, fettinlagring och celltillväxt. Liksom till minskad autofagi och förändrad gentranskription (Figur 1) [5]. Vi har undersökt en mängd nyckelproteiner i nätverket, som kontrollerar dessa funktioner, genom att analysera insulin-dosberoendet och detaljerade tids-

kurvor för hur signalen förs vidare genom nätverket [4] (Figur 2).

Systematisk analys ger en förklaring till insulinresistens

För att kunna analysera insulinets signalering genom hela nätverket och samtidigt ta hänsyn till hela den stora datamängden har vi utvecklat en matematisk modell av insulinsignalering helt baserad på våra data från mänskliga fettceller [4] (Figur 2). Genom matematisk modellering kan vi formellt testa olika hypoteser och undersöka insulinsignaleringen med hjälp av simuleringar [6]. Vi har på detta sätt funnit att en positiv feedbacksignal från proteinet mTOR till signalproteinet IRS1 är nedreglerad vid insulinresistens hos diabetiker [4] (Figur 1). Nedregleringen är också korrelerad till graden av insulinresistens hos icke-diagnostiserade individer [5]. Förutom denna nedreglerade feedback är koncentrationen av insulinreceptorer [7] och glukotransportörer [8] minskade vid diabetes. När vi lägger in dessa "diabetes-parametrar" i signaleringsmodellen kan modellen helt förklara det insulinresistenta tillståndet vid diabetes [4]. Genom modellering har vi funnit att



Figur 1. Insulinresistens uppstår i fettceller vid fetma genom att en positiv feedbacksignal (grön pil) från proteinet mTOR till signalproteinet IRS1 stängs ner, vilket leder till att insulinets hela signalnätverk stängs ner. Sammantaget begränsar detta en ytterligare tillväxt av cellerna och fettinlagring (hypertrofi), och säkerställer därmed cellernas fortsatta integritet. Ytterligare energioverskott kommer då i allt större utsträckning att deponeras i andra vävnader (ektopiskt fett). Det ektopiska fettets metabolism i muskler och lever gör att också dessa organ blir insulinresistenta. När beta-cellerna inte längre förmår kompensera för insulinresistensen kan diabetes diagnostiseras.

de minskade koncentrationerna av insulin-receptorer och glukotransportörer har effekt lokalt i cellen, men mycket liten effekt i resten av signalnätverket. Den nedreglerade feedbacksignalen förklarar däremot den defekta signalering genom hela nätverket.

Oberoende experiment bekräftar simulerade resultat

För att validera vår modell och förklaringen till insulinresistens på ett oberoende sätt hämmade vi proteinet mTOR experimentellt och på så sätt inducerades diabetes artificiellt i fettceller från friska individer [4]. Resultaten från dessa experiment jämfördes med förutsägelser från modellen och överensstämmelsen var god. Det betyder att insulinresistens i fettceller kan skapas genom att hämma mTOR i friska celler och omvänt kan cellernas insulinkänslighet ökas genom att aktivera mTOR. Tack vare användandet av matematisk modellering kombinerat med data av hög kvalitet från mänskliga celler, kan vi presentera denna unika systemförståelse av insulinresistens i fettceller från patienter med typ 2 diabetes.

Insulinresistens begränsar fettcellers tillväxt

Aktiviteten hos proteinet mTOR är alltså centralt för en normalt fungerande insulin-signalering. mTOR är också etablerat som ett nyckelprotein för kontroll av celltillväxt i alla eukaryota celler. Hur kan vi då förstå nedregleringen av mTOR vid fetma/diabetes? Nedregleringen av mTOR i sig betyder att cellens tillväxt bromsas. Den påvisade rollen för mTOR som mediator av en positiv feedbacksignal i insulinsignaleringen betyder att nedreglering av mTOR-aktiviteten också nedreglerar insulinsignaleringen och därmed minskar inlagring av fett. Insulinresistensen kommer alltså att effektivt begränsa fettcellernas storlek. Vi vet att för stora fettceller går sönder och aktiverar makrofager och orsakar inflammation i fettvävnaden. Vi tolkar därför insulinresistens som fettcellens försvar mot en storleksökning som riskerar cellens integritet. När fettcellerna inte längre förmår lagra ytterligare energioverskott kommer detta att hamna som fett i andra organ. Denna så kallade ektopiska fettinlagring med ef-

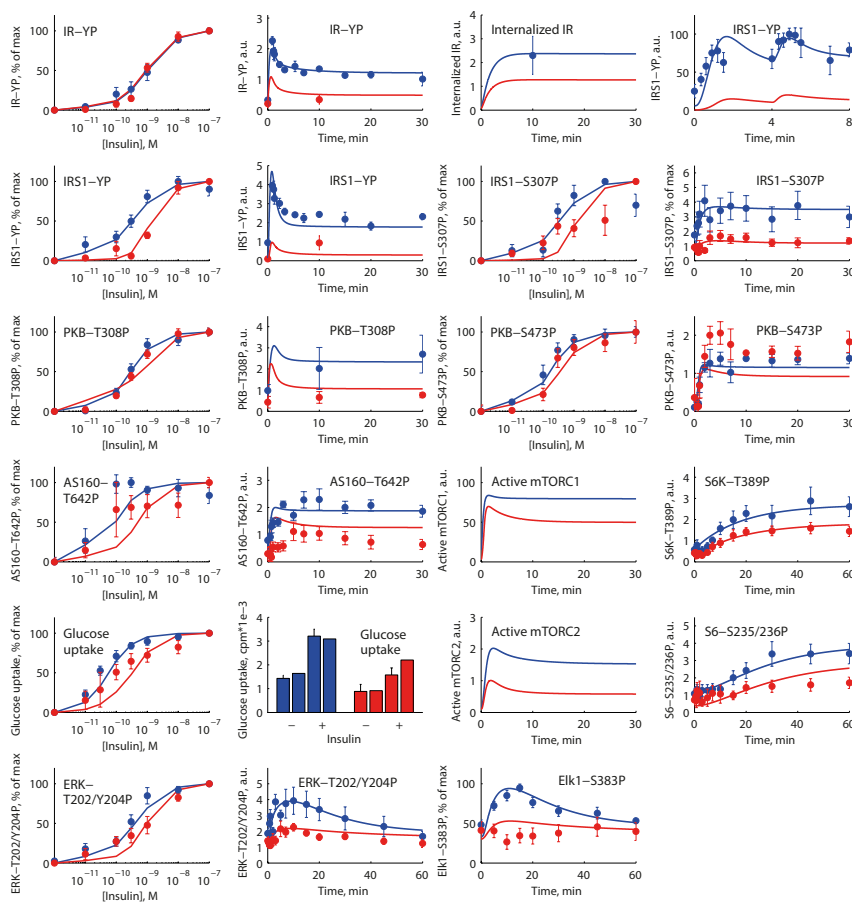
terföljande lipidmetabolism i muskler och lever gör att också dessa organ blir insulin-resistenta. När beta-cellerna inte längre förmår kompensera för insulinresistensen med ökad insulininsöndring är typ 2 diabetes ett faktum.

Insulinresistens i fettceller och kopplingen till kroppens glukohomeostas

För att öka den kliniska betydelsen av våra resultat har vi kopplat samman den matematiska modellen för insulinsignalering i fettceller med modeller som beskriver dynamiska ändringar i blodsockernivå och insulinutsöndring med alla kroppens relevanta organ inkluderade. För att lyckas med denna sammankoppling, formulerade vi krav på modellen så att insulinsvaret på fettcellsnivå måste motsvara insulinsvaret på fettvävnadsnivå [4, 9]. Dessa krav var inte möjliga att uppfylla direkt med en enkel sammankoppling av modellerna. Men med hänsyn till skillnader i exempelvis blodflöde och cellhantering (som kan verka stressande) kan modellerna simuleras tillsammans för att observera hur fettcellen interagerar med andra organ och vävnader. Vi har visat hur dessa sammankopplade modeller kan användas för att identifiera och testa läkemedels-”targets” [4]. Denna sammankoppling av modellerna underlättar också studier av hur läkemedels verkan sprids från intracellulär effekt, till skillnader i blodsockernivå och hur dessa skillnader påverkar resten av kroppens organ.

Läkemedelsutveckling bygger på förståelse av cellulära mekanismer

Läkemedelsföretagen står inför en stor utmaning att hitta läkemedel som kan bota eller åtminstone lindra sjukdomsförloppet vid typ 2 diabetes. För att kunna upptäcka nya funktionella läkemedel behövs en ökad förståelse för bakomliggande cellulära mekanismer, både i friskt tillstånd och hos insulinresistenta diabetiker. En sådan förståelse kan bara uppnås med ett systematiskt arbete där data samlas in från mänskligt material, och där de senaste metoderna för dataanalyser med hjälp av matematiska modeller används.



Figur 2. Detaljerade tids- och dos-responskurvor för de olika signalproteinerna i Figur 1 visar på skillnader mellan normal insulinsignalering (blått) och insulinresistens i fettceller från patienter med typ 2 diabetes (rött). Både data (punkter) och motsvarande modell-simuleringar (heldragna kurvor) visas. De olika uppmätta signalerna visar skillnader både i minskad känslighet för ökande insulinkoncentrationer och i ett minskat absolut insulinsvar i de insulinresistenta cellerna.

ELIN NYMAN
Doktorand

PETER STRÅLFORS
GUNNAR CEDERSUND

Handledare
Institutionen för Klinisk och Experimentell
Medicin. Linköpings Universitet

Referenser

1. Nyman, E. (2014) Insulin signaling dynamics in human adipocytes: Mathematical modeling reveals mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes, Linköping University, Linköping.
2. Danielsson, A., Öst, A., Lystedt, E., Kjölhede, P., Gustavsson, J., Nyström, F. H. & Strålfors, P. (2005) Insulin resistance in human adipocytes occurs downstream of IRS1 after surgical cell isolation but at the level of phosphorylation of IRS1 in type 2 diabetes, FEBS J. 272, 141-51.
3. Nyman, E., Rajan, M. R., Fagerholm, S., Brännmark, C., Cedersund, G. & Strålfors, P. (2014) A Single Mechanism Can Explain Network-wide Insulin Resistance in Adipocytes from Obese Patients with Type 2 Diabetes, J Biol Chem. 289, 33215-30.
4. Brännmark, C., Nyman, E., Fagerholm, S., Bergenholm, L., Ekstrand, E. M., Cedersund, G. & Strålfors, P. (2013) Insulin signaling in type 2 diabetes: experimental and modeling analyses reveal mechanisms of insulin resistance in human adipocytes, J Biol Chem. 288, 9867-80.
5. Öst, A., Svensson, K., Ruishalme, I., Brännmark, C., Franck, N., Krook, H., Sandström, P., Kjölhede, P. & Strålfors, P. (2010) Attenuated mTOR signaling and enhanced autophagy in adipocytes from obese patients with type 2 diabetes, Mol Med. 16, 235-46.
6. Nyman, E., Cedersund, G. & Strålfors, P. (2012) Insulin signaling - mathematical modeling comes of age, Trends Endocrinol Metab. 23, 107-15.
7. Danielsson, A., Fagerholm, S., Öst, A., Franck, N., Kjölhede, P., Nyström, F. H. & Strålfors, P. (2009) Short-term overeating induces insulin resistance in fat cells in lean human subjects, Mol Med. 15, 228-34.
8. Maianu, L., Keller, S. R. & Garvey, W. T. (2001) Adipocytes exhibit abnormal subcellular distribution and translocation of vesicles containing glucose transporter 4 and insulin-regulated aminopeptidase in type 2 diabetes mellitus: implications regarding defects in vesicle trafficking, J Clin Endocrinol Metab. 86, 5450-6.
9. Nyman, E., Brännmark, C., Palmér, R., Brugård, J., Nyström, F. H., Strålfors, P. & Cedersund, G. (2011) A hierarchical whole-body modeling approach elucidates the link between in Vitro insulin signaling and in Vivo glucose homeostasis, J Biol Chem. 286, 26028-41.

Zenikor
MEDICAL SYSTEMS AB

Hitta flimmer - Stoppa stroke

Enkelt, Effektivt¹ & Kostnadsbesparande²

1) Orrsjö et al. (2014) Screening of Paroxysmal Atrial Fibrillation after Ischemic Stroke: 48-Hour Holter Monitoring versus Prolonged Intermittent ECG recording. Hindawi.
2) Levin, L-Å. et al. (2014) A cost-effectiveness analysis of screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke. Europace

www.zenikor.se



Till minnet av Tomas Thulin

Den 19 januari avled vår vän överläkaren och docenten Tomas Thulin efter en lång läkargärning. Han var född i Jönköping 1940 och kom efter studenten att läsa medicin i Lund.

Thomas började arbeta som underläkare vid Medicinkliniken där 1968 och kom att få en inriktning mot hematologi samt angiologi. Med tiden blev han en expert på hypertoni och kom förutom det kliniska arbetet med blodtryckspatienter även att medverka som författare och redaktör till flera läroböcker om hypertoni och dess utredning och behandling. Tomas disputerade vid forskningsstationen i Dalby där han 1977 lade fram en avhandling om blodtrycksvariation samt familjär förekomst av hypertoni med likheter mellan moderns blodtryck och det hos barnen. Detta utgjorde en tidig observation inom ett forskningsfält som senare vann i betydelse, nämligen hur faktorer tidigt i livet och familjär likhet kan ha betydelse för hälsan som vuxen, influerat av arv och miljö. Tomas arbetade under många år som överläkare vid Lasarettet i Lund och bedrev forskning kring högt blodtryck och kärlsjukdomar samt uppnådde docentkompetens vid Lunds Medicinska fakultet. Han publicerade ett 70-tal vetenskapliga studier, varav flera med fokus på organskador förorsakade av dåligt behandlat blodtryck. Tomas deltog som prövare och koordinator i flera av de stora behandlingsstudier om högt blodtryck som har lagt grunden för dagens hypertoni-behandling, bl.a. var han koordinator för södra Sverige i ASCOT, Europas största hypertoni-studie.

Under perioden 2000-2006 var han verksam vid Medicinkliniken, Landskrona lasarett, och även chefsläkare där, en tjänstgöring avslutad med pension. Efter pensionen arbetade han dock under flera år veckovis bl.a. på medicinkliniken i Piteå. Tomas drabbades under de sista åren av en svår blodsjukdom men var trots sjukdomen och krävande behandlingar positiv och optimistisk.

1992 invaldes Tomas i styrelsen för Svensk förening för medicinsk angiologi (SFMA). Tomas fick snart ansvar som redaktör för föreningens medlemsblad "Kärrilet", en syssla som han skötte med stor



entusiasm och skicklighet. Medlemsbladet utvecklades under Tomas ledning till att få en form som starkt liknar det som nu utgör "Vaskulär medicin", den tidning som blev ett av resultaten när Angiologföreningen och Hypertonisällskapet gick ihop 2007. 2003-2004 var Tomas Angiologföreningens ordförande, och var under en tid styrelsemedlem under sammanslagningsperiodens första tid. Sedermera blev han under några år revisor för nybildade Svensk Förening för Hypertoni, Stroke och Vaskulär Medicin.

Tomas var känd som en skicklig kliniker och en god kollega med ett stort ansvar för patienter och den löpande verksamheten. Hans stora kunskaper inom hypertoniområdet kom till uttryck i föreläsningar, kongresspresentationer samt författarskap. Tomas hade ett stort engagemang för vidareutbildning och ordnade under många år, framför allt under tiden i Landskrona, kurser i kärlsjukdomar för läkare under specialistutbildning. Han var också den drivande kraften bakom den lärobok i kärlsjukdomar som i flera upplagor gavs ut av Studentlitteratur, senast 2009.

Tomas gifte sig med sin Karin 1968 och tillsammans fick de en son och en dotter. Familjens sommarstuga på Ängön i Bohuslän var en älskad plats under semestrar och kortare ledigheter. På den av Evert Taube en gång bebodda ön trivdes Tomas och hämtade kraft. Att i träning för halvmaraton och Vasalopp springa med Tomas runt ön med pauser för nakenbad var en krävande men speciell och naturskön upplevelse.

Vi har mist en vän och kollega men känner tacksamhet för den Tomas vi lärde känna och tycka om. Vi hyser stor respekt



för hans livsgärning – inte minst de för att öka förståelse och behandling av hypertoni samt för engagemanget för Svensk förening för Medicinsk Angiologi och senare i Svenska Sällskapet för Vaskulär Medicin.

PETER M NILSSON
*professor, f.d. ordförande i
Svenska Hypertonisällskapet
Skånes universitetssjukhus, Malmö*

JAN ÖSTERGREN
*professor, f.d. ordförande
Svensk Förening för Medicinsk Angiologi,
Karolinska sjukhuset, Stockholm*

Till minnet av Veronica Murray

Veronica Murray har oväntat avlidit i akut hjärtinfarkt i en ålder av 65 år. Veronica Murray var född i Stockholm, studerade medicin vid Karolinska Institutet och blev leg läkare 1975.

Veronica visade tidigt ett intresse för cerebrovaskulära sjukdomar och var med i bildandet av den första strokeenheten i Sverige på Serafimerlasaretet 1976. Detta pionjärbete gjordes under ledning av professor P-O Wester i samarbete med neurologkliniken på Karolinska sjukhuset. Att vårdas på Strokeenhet vid stroke har visats ge ett bättre resultat än vård på vanlig vårdavdelning.

Diagnostiken av stroke blev ett av Veronicas huvudintressen. Ett av den tidens hjälp i diagnostiken var lumbalpunktion och analys av spinalvätska. Dess plats i diagnostiken ingick i Veronicas forskning. Ett avgörande framsteg i diagnostiken blev införandet av datortomografi som med hög säkerhet kunde skilja mellan hjärnblödning, tromboembolisk sjukdom, tumörer med mera. Datortomografins betydelse för strokevården blev en central del i Veronicas doktorsavhandling. Veronica disputerade 1985 med professor Mona Britton som huvudhandledare.

Vid Serafimerlasarettets nedläggning 1980 flyttade strokeforskningen till Danderyds sjukhus. På grund av en svår ryggåkomma sedan 1979 blev Veronica föremål för upprepade ryggoperationer dels i Uppsala och senare även i London. Veronica tvingades till långvariga sänglägen och hade svåra smärttillstånd som kom att följa henne livet ut. Hon kunde trots sängläge bedriva forskning. Vi fick uppleva åtskilliga forskningsmöten vid hennes sängkant. Telefon, email och kurirer kunde delvis överbrygga situationen. Hennes situation omöjliggjorde kliniskt arbete. Hon kunde dock hålla sig à jour med klinik och forskningsutvecklingen genom nära kontakt med kliniska specialister och forskare. Hennes forskning har bedrivits med Strokeenheten vid Danderyds sjukhus som huvudsaklig bas.

Veronica har framgångsrikt genomfört ett flertal studier och varit handledare för flera doktorander. Hon var språkligt begåvad och bra på att bygga nätverk, vilket var en framgångsfaktor inom forskningen.



Veronica har haft ett nära samarbete med ledande forskare i Edinburgh i första hand angående trombolysbehandlingen vid ischemisk stroke. Hon var nationell koordinator för Sverige i en multinationell studie avseende värdet av trombolys vid stroke. Denna forskning kunde påvisa nytta med trombolys för större patientgrupper än som tidigare visats.

Ett annat forskningsfält som fångat hennes intresse var depression efter stroke. Vid sin bortgång hade hon just påbörjat ett stort internationellt projekt engagerande forskare i Sverige, Skottland och Australien. Idén med studien var att se om läkemedel mot depression också påverkade återhämtningen efter stroke. För detta arbete hade hon fått ovanligt stora forskningsbidrag som uttryck för uttalat förtroende för henne och hennes forskning.

Veronica hade en ovanlig förmåga att intressera sig för andra människors problem och besvär. Detta gällde i relationen till vänner liksom kollegor och sjukvårdspersonal. Trots sin besvärliga belägenhet att ha smärta och vara beroende av att kunna ligga plant kunde hon delta i forskningsmöten och resa på kongresser tack vare olika specialarrangemang. Hennes kloka synpunkter, lätthet för att välartikulerat tala, alltid glada



skratt och stora människointresse bidrog till att hon var en uppskattad samarbetspartner och kollega inte bara i forskningsgruppen på Danderyds sjukhus utan även i hög grad i internationella sammanhang.

Strokeforskningen har förlorat en duktig och omtyckt person med Veronica Murrays hastiga bortgång.

EVA ISAKSSON
ANN CHARLOTTE LASKA
MAGNUS VON ARBIN

Strokeverksamheten vid Danderyds sjukhus

Nya råd om hypertonikontroll vid diabetes, uppdaterad meta-analys

Behandling av hypertoni vid diabetes är en rekommenderad och evidensbaserad metod för att minska kardiovaskulär sjuklighet och dödlighet, vilket bl.a. togs upp i internationella riktlinjer under 2013 från ESH/ESC [1] och ESC/EASD [2] samt i Läkemiddelsverkets rekommendationer för "Att förebygga aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom med läkemedel" 2014 [3].

Man har där angivit ett blodtrycksmål under behandling för de flesta patienter med diabetes på <140/85 mmHg men med individualisering i förhållande till bakgrundsfaktorer som ålder, diabetesduration, förekomst av samsjuklighet och tolerans för mediciner. Ofta används kombinationsbehandling av antihypertensiva läkemedel på ett tidigt stadium för effektiv blodtrycks-kontroll under hela dygnet då det visat sig att dessa patienter ofta uppvisar maskerad hypertoni samt non-dipping mönster nattetid, t.ex. visat i en svensk studie [4].

I Socialstyrelsens reviderade nationella riktlinjer 2015 [5] som nyligen publicerats får behandling av högt blodtryck högsta prioritet vid såväl typ 1 som typ 2-diabetes. Behandling kan antingen ske genom att ge personen stöd att förändra ohälsosamma levnadsvanor, exempelvis genom råd och stöd till ökad fysisk aktivitet och ändrade kostvanor, eller med hjälp av läkemedelsbehandling. I verkligheten kan det ofta bli tal om en tidigt insatt medikamentell behandling, även som kombinationsterapi, eftersom graden av organskada kan vara påvisbar även tidigt i diabetesförloppet p.g.a. ogynnsam samverkan mellan kardiovaskulära riskfaktorer.

Det tidigare behandlingsmålet för individer med diabetes var < 130/80 mm Hg och har nu övergivits allmänt sett. I de nya svenska riktlinjerna anges att målet för de allra flesta personer med diabetes bör vara ett blodtryck under 140/85 mm Hg, även om en individuell anpassning av behandlingsmålet alltid ska ske utifrån personens specifika situation. För yngre personer med diabetes och vid förhöjd äggviteutsöndring i urinen (makroalbuminuri) kan ett lägre blodtrycksmål vara aktuellt, för äldre perso-

ner och personer med många läkemedel bör ett högre mål övervägas för att förebygga risken för blodtrycksfall och andra oönskade effekter. Detta leder till en individualiserad behandling där också patientens egna önskemål och vilja till intensifiering (eller inte) av behandlingen bör beaktas.

Socialstyrelsen har utarbetat olika indikatorer för vårdkvalitet och när det gäller blodtryck anges att 65 procent eller fler (samt 90 procent av personer med typ-1 diabetes) av personerna med typ 2-diabetes bör kunna nå ett blodtryck under 140/85 mmHg med rätt insatser från hälso- och sjukvården.

Hur väl når vi då det nya svenska behandlingsmålet < 140/85 mm Hg i vårt land?

Socialstyrelsen har nyligen [6] utvärderat diabetesvården med utgångspunkt i Socialstyrelsens nationella riktlinjer från 2010 och 2015 [5]. Utvärderingen visar att flera av rekommendationerna i riktlinjerna har fått genomslag i verksamheterna, bland annat som underlag för vårdprogram, läkemedelsterapirekommendationer eller som underlag för andra beslut.

När det gäller blodtrycksmålet visar utvärderingen att trenden är positiv, men det finns flera förbättringsområden. Att högt blodtryck är en viktig orsak till att personer med diabetes löper en ökad risk för att drabbas av stroke, hjärtinfarkt och njurskada är välkänt. Trots det beräknar Socialstyrelsen att ytterligare cirka 35 000 personer skulle behöva vårdinsatser för att sänka sitt blodtryck.

Vidare konstaterar utredningen att det finns stora regionala skillnader i hur väl blodtrycksmålet uppfylls i den stora grupp av personer med typ 2-diabetes som rapporteras från primärvården.

Utvärdering visar exempelvis att bara ett enda landsting, Östergötland, nådde upp till Socialstyrelsens målnivå om att minst 65 procent av patienterna med typ 2-diabetes ska uppfylla blodtrycksmålet <140/85 mm Hg. I riket ligger snittet på 55 procent, och det landsting/region med lägst grad av uppfyllelse av blodtrycksmålet hamnade på 43 procent. Detta är omotiverat stora skillnader kan man tycka vilket också är en av slutsatserna i utredningen som konstaterar att behandlingen av högt blodtryck hos per- ▶



soner med diabetes inte är jämlik över landet, och därför bör förbättras.

Finns det då någon särskild förklaring till att man lyckats bättre med blodtrycksmålet i Östergötland jämfört med övriga landet? En sådan möjlig förklaring är att man i Östergötlands vårdprogram för diabetes-sjukvården inte andas en övertro på att enbart livsstilsåtgärder förmår kontrollera blodtrycket. Istället betonas vikten av tidigt insatt behandling med blodtryckssänkande läkemedel som ofta måste kombineras. Ett sådant synsätt har också stöd i moderna riktlinjer som rekommenderar tidigt insatt kombinationsbehandling med synergistisk verkande läkemedel [1-4].

Ny uppdaterad meta-analys i JAMA om blodtrycksmål vid diabetes

Av intresse i sammanhanget är publiceringen av en ny stor meta-analys för blodtrycksmål vid diabetes som kom i februari i JAMA [7] med en ledarkommentar av den kände brittiske hypertoni-forskaren Bryan Williams [8]. I denna meta-analys hade man genomfört en sökning via PubMed/MEDLINE för stora randomiserade interventionsstudier med blodtryckssänkande behandling för patienter med diabetes, antingen som en huvudstudie eller som del av en annan studie (subgrupp), mellan januari 1966 och oktober 2014.

Resultaten baserades på data från sammanlagt 40 studier som uppfyllde kvalitetskriterier (100.354 studiedeltagare). För varje 10-mm Hg lägre systoliskt blodtryck fann man en signifikant lägre risk för total mortalitet (relativ risk [RR], 0.87; 95% CI, 0.78-0.96); absolut risk reduktion (ARR) för antal händelser per 1000 patient-år (3.16; 95% CI, 0.90-5.22), kardiovaskulära händelser (RR, 0.89 [95% CI, 0.83-0.95]; ARR, 3.90 [95% CI, 1.57-6.06]), koronara hjärthändelser (RR, 0.88 [95% CI, 0.80-

0.98]; ARR, 1.81 [95% CI, 0.35-3.11]), stroke (RR, 0.73 [95% CI, 0.64-0.83]; ARR, 4.06 [95% CI, 2.53-5.40]), albuminuri (RR, 0.83 [95% CI, 0.79-0.87]; ARR, 9.33 [95% CI, 7.13-11.37]), och retinopati (RR, 0.87 [95% CI, 0.76-0.99]; ARR, 2.23 [95% CI, 0.15-4.04]).

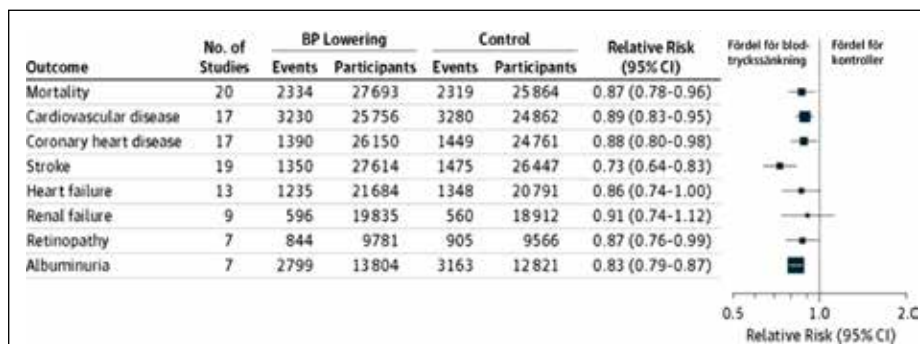
När studierna stratifierades för baslinjeblodtryck högre än eller lägre än 140 mm Hg, blev RR för kliniska händelser (förutom stroke, retinopati, och njursvikt) lägre med stigande blodtryck vid baslinjen, d.v.s. en bättre klinisk effekt vid högre blodtryck vid baslinjen. Ingen skillnad sågs i effekt för olika använda läkemedel i studierna utom för stroke (kalciumantagonister bättre) och hjärtsvikt (diuretika bättre). Slutsatsen var att den kliniska nyttan var störst bland patienter med baslinjeblodtryck över 140 mmHg, men i ledarkommentaren togs upp att yngre patienter och med lägre samsjuklighet och kortare diabetesduration säkert kan ha nytta av behandling till lägre blodtrycksmål [8], sannolikt i nedre delen av intervall 130-140 mmHg systoliskt blodtryck.

Det kan även finnas patientpopulationer med mycket hög risk för stroke, t.ex. i östra Asien (Kina, Japan, Korea) där lägre blodtrycksmål kan försvaras eftersom stroke-risken minskar linjärt med förbättrad blodtryckskontroll ned till <120 mmHg enligt ACCORD-BP studien [9]. Denna studie hade dock en del metodsvagheter [10] som gör att det fortfarande finns utrymme för ytterligare randomiserade studier inom området för att ytterligare definiera blodtrycksmålet vid diabetes, fr.a. i olika åldersgrupper och med olika lång diabetesduration.

PETER M NILSSON
Malmö

Referenser

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-357
- Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34:3035-87.
- Att förebygga aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom med läkemedel. Läkemedelsverket Informerar. Uppsala, 2014.
- Wijkman M, Länne T, Engvall J, Lindström T, Östgren CJ, Nyström FH. Masked nocturnal hypertension - a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:1258-64.
- Nationella riktlinjer - Diabetesvård. Stockholm. Socialstyrelsen, 2015.
- Nationella riktlinjer - Utvärdering 2015 - Diabetesvård. Indikatorer och underlag för bedömningar. Socialstyrelsen. Stockholm, 2015.
- Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Calverley T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:603-15.
- Williams B. Treating hypertension in patients with diabetes: when to start and how low to go? *JAMA*. 2015;313:573-4.
- ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-85.
- Nilsson PM. ACCORD and Risk-Factor Control in Type 2 Diabetes. (Editorial) *N Engl J Med*. 2010;362:1628-30.

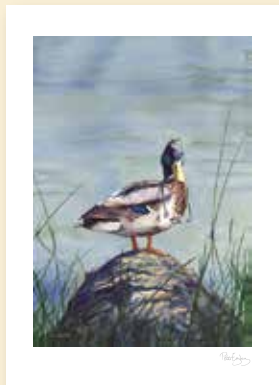


Standardized associations between 10-mmHg lower systolic BP and All-Cause mortality, macrovascular outcomes, and microvascular outcomes in diabetic patients. Macrovascular outcomes include cardiovascular events, coronary heart disease, stroke, and heart failure; and microvascular outcomes include renal failure, retinopathy, and albuminuria. The area of each square is proportional to the inverse variance of the estimate. Horizontal lines indicate 95% CIs of the estimate. BP indicates blood pressure. Från JAMA 2015 (referens 7).

Signerade reproduktioner av omslagsbilderna till Läkarmatrikeln 2003–2012

Gör er beställning på www.mediahuset.se eller via e-post: order@mediahuset.se eller telefon: 031-707 19 30.

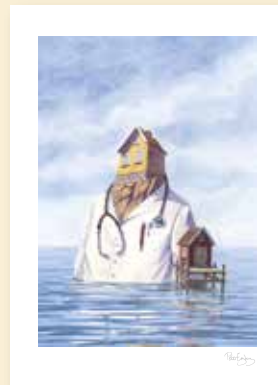
Doktorand • 2012



Skärgårdsdoktorn • 2011



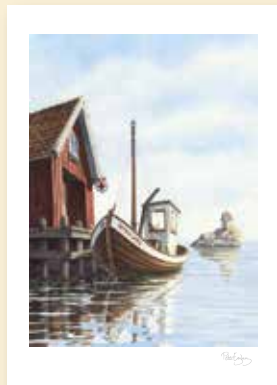
Husläkare • 2010



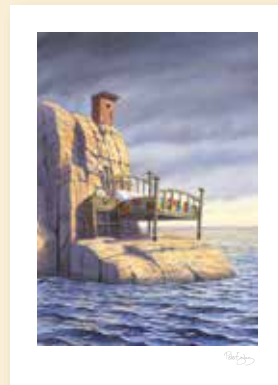
Vårdval • 2009



Sjuktransport • 2008



Sängläge • 2007



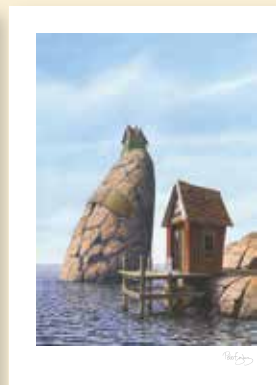
Sjukstuga • 2006



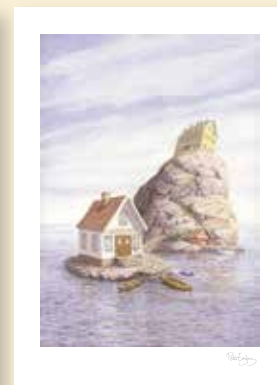
Stenbrott • 2005



Sjösjukan • 2004



Ö-Lasarett • 2003



Omslagsbilderna till Läkarmatrikeln är akvareller av konstnären Peter Engberg. Reproduktioner av bilderna finns att köpa för 200 kr./st. + porto/exp.avg. (59 kr). Bilderna mäter 65 X 47 cm och samtliga exemplar är signerade av konstnären. Gör er beställning på fax: 031-84 86 82, via e-post: order@mediahuset.se eller telefon: 031-707 19 30

PETER ENGBERG
Fjällbackakonstnär, född 1962, som i måleri och grafik ger oss sin syn på det bohuslänska landskapet. Med sitt sinne för det karga och nakna levererar han en varm och kärleksfull, lätt karikerad tolkning av sin omgivning. Peter är en autodidakt konstnär som fick sitt genombrott i slutet av åttiotalet med sina träffsäkra miljöbilder från Bohuslän.

Renal denervering

- två steg bakåt och ett framåt?

Renal denervering har med rätta tagit ett par steg tillbaks, från en optimistisk övertro att interventionen skulle bota sjukdomen hypertoni till mindre studier kring metodens effektivitet i stort. Flera frågor är ännu otillfredsställande besvarade:

– Vilka patientgrupper kan ha nytta av en intervention? – Hur åstadkommer och säkerställer man en effektiv denervering? – Är metoden tillräckligt säker?

En ökad aktivering av det sympatiska nervsystemet är obligat vid hjärtsvikt och njursvikt, vanligt vid sömnapné, arytmier samt hypertoni. Ur ett patofysiologiskt perspektiv är det snarast patienter med hjärtsvikt och njursvikt som skulle ha störst nytta av att sänka den sympatiska aktiviteten. Att man valde just terapieresistent hypertoni som första kliniska patientgrupp har jag förstått efter samtal med Murray Esler med flera, var snarast en medveten riskövertagning än en tro att just denna grupp skulle svara bättre än någon av de andra. Detta är en grupp med hög risk där en ny intervention var etiskt försvarbar då den skulle kunna vara till stor nytta. Hypertoni är dock en komplex sjukdom där många faktorer samspekar, från kost/saltintag, inflammation,¹ subklinisk hyperaldosteronism, sömnapné² m.m. till sympatisk aktivering som en del. På ClinicalTrials.gov finns idag 135 studier över renal denervering registrerade varav 85 är aktiva. 107 av dessa rör hypertoni, men resterande rör allt från metabola syndromet, till stroke, akut och kronisk kranskärlssjukdom, hjärtsvikt, och diabetes.

Renal denervering vid hypertoni

Redan vid tidiga stadier av hypertoni ses en reduktion i njurbloodflödet som medieras av efferenta sympatiska nervfibrer till i stort alla delar av njurens cirkulation (afferent och efferent arteriol, juxtaglomerulära apparaten, proximala tubuli, Henles slynga och distala tubuli).³ Den sympatiska innervationen påverkar både resistans, reninfri-sättning och natriumreabsorption.³ Vid svårare hypertoni sker parallellt en överaktivering av renin-angiotensin-aldosteron-systemet.⁴ Detta har varit känt sedan länge,

och redan på 40-talet behandlade man svår hypertoni t.ex. vid preeklampsi genom att kirurgiskt skära av sympatiska gränssträngen i buken ("splanchnicectomy").⁵ Behandlingen var mycket effektiv avseende blodtrycket, men gav en rad biverkningar med svår ortostatism, impotens och ofta inkontinens, varför metoden övergavs när väl effektiva blodtrycksmediciner började bli tillgängliga. Det är välkänt inom nefrologin att skrupnjurar vid svår njursvikt bidrar till svårbehandlat blodtryck, och ibland kan man på dialyspatienter t.o.m. operera bort icke fungerande skrupnjurar och på det sättet drastiskt förbättra blodtryckskontrollen.⁶ Att på ett icke-kirurgiskt sätt åstadkomma en renal sympatisk denervering har således varit ett tilltalande fysiologiskt koncept att behandla högt blodtryck.

Två tidigare randomiserade och tre icke-randomiserade, kontrollerade studier låg till grunden för den initialt mycket optimistiska synen på renal denervering. Dessa studier var öppna, med uppföljningstid som varierade mellan tre och sex månader. Samtliga studier rapporterade signifikant och påtaglig sänkning av mottagningsblodtryck (office blood pressure) med 22–31 mm Hg systoliskt och 8–12 mm Hg diastoliskt.⁷ Till skillnad från bl.a. Europeiska organisationer krävde dock FDA i USA att en randomiserad blindad studie skulle genomföras, för att metoden skulle godkännas i USA. Detta i sig är inte helt okontroversiellt med tanke på att placebogrupper skulle genomgå renal kateterisering med de visserligen små men inte helt obetydliga riskerna en sådan medför. HTN-3 är således den hittills största kontrollerade studien av renal denervering, och ensam om att studera metoden gentemot sham-opererade kontroller.⁸ Studien randomiserade 535 patienter vid 88 centra i USA i förhållandet 2:1 till renal denervering eller placebointervention. Blindningen var väl genomtänkt. Studien var designad att visa att renal denervering medförde 10 mmHg lägre systoliskt mottagningsblodtryck än placebo (superiority analys), vilket misslyckades. Man såg en sänkning om 14,7 mmHg i renal denervering gruppen och en



Fig 1. St. Jude's EnligHTN 4-polig RF elektrod (bild från sjm.com).



Fig 2. Medtronic's Spyral 4-polig RF kateter (bild från medtronic.com).

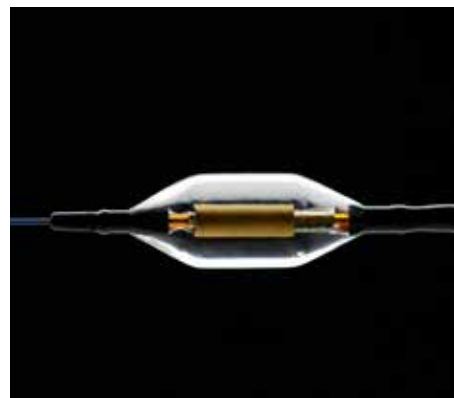


Fig 3. Recor's Paradise ultraljudskateter (bild från recormedical.com).

sänkning om 11,7 mmHg i placebogrupper. Vid 24-timmars blodtrycksregistrering sänkte renal denervering blodtrycket med 6,75 mmHg och placebointervention 4,79 mmHg. Behandlingarna visade låg komplikationsfrekvens. Även om detta är den hit-



**Employee of the month:
Age 9**

UNICEF/BANA2007-00117/Noorani

An estimated 158 million children aged 5-14 years are engaged in child labour.

UNICEF works hard to stop child labour. Please help us make a difference.

Call 1300 884 233 or donate online at www.unicef.org.au/childlabour

unicef 

unite for children



Fig 4. Ablative Solutions etanolinjektionskateter (bild från ablativesolutions.com).



Fig 5. Vessix V2 RF kateter (bild från Bostonscientific.com).

tills bästa studien som genomförts, är den liten i förhållande till läkemedelsprövningar inom hypertoni, och genomfördes på ett inte helt optimalt sätt vilket tidigare redovisats i denna tidskrift.⁹ Storleksordningen på den icke-signifikanta blodtryckssänkningen är dock helt i nivå med den man kan förvänta sig av ett enskilt läkemedel.¹⁰

En annan aspekt som blivit uppenbar är att många patienter som initialt kallas terapiresistenta, kan erhålla god blodtryckskontroll med optimerad läkemedelsbehandling och behandling av sekundära orsaker som obstruktiv sömnapné.¹¹ Det Europeiska nätverket för renal denervering (European Network COordinating Research on renal Denervation in treatment-resistant hypertension; ENCOREd) har publicerat en sammanställning av alla som utretts för ställningstagande till renal denervering och visat att enbart 40 % hade "äkta" terapiresistent hypertoni.¹² Detta i sig utgör en klar indikation för alla att fortsätta remittera dessa patienter till specialistcentra. I denna sammanställning från 11 länder med 109 patienter sågs en genomsnittlig sänk-

ning av det systoliska blodtrycket om -17,6 mmHg och på 24-timmars registrering -5,9 mmHg. Variabiliteten i respons var dock mycket stor och deras rekommendation var sammanfattningsvis att fler studier behövs för att se vilka som är responders innan metoden kan rekommenderas i kliniken.¹² European Society of Hypertension uttrycker i sitt nyhetsbrev samma uppfattning; ytterligare välgjorda studier behövs.

I Sverige har drygt 250 patienter genomgått renal denervering som utförts på universitetssjukhus i alla regioner (Malmö, Göteborg Linköping, Örebro, Uppsala, Umeå och i Stockholm på Danderyd och Södersjukhuset). Efter att HTN-3 studien publicerats, med neutrala resultat, har alla utom Göteborg och Danderyd i Stockholm tagit en paus. Vi arbetar nu med att sammanställa den "Svenska erfarenheten" av metoden. Vi i arbetsgruppen anser dock att det är viktigt att vi fortsätter med planerade studier, och att vi även följer upp effekterna på ett strukturerat sätt. Vårt nystartade svenska register för renal denervering är här ett bra hjälpmedel (www.registercentrum.se).

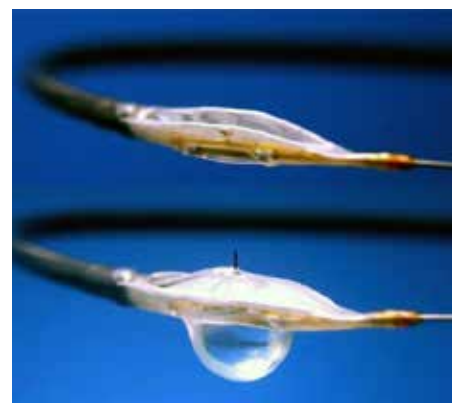


Fig 6. Mercator Bullfrog mikroinjektionssystem (bild från mercatormed.com).

Renal denervering vid hjärtsvikt?

Redan i slutet av 60: talet visade Eugen Braunwald med en rad experiment att hjärtsviktpatienter har ökad sympatikusaktivitet.¹³ De påvisade ökade nivåer av noradrenalin i blod och urin, samt uttömda depåer av noradrenalin i hjärtat som ett indirekt tecken på ökad sympatisk nervaktivitet till hjärtat.¹³ Initialt trodde man detta var en konsekvens av hjärtsvikt, men under 70 talet började man förstå att den neurohormonella aktiveringen ofta utvecklas tidigt i förloppet och är en del i själva sjukdomsprocessen.¹⁴ Waagstein, Wallentin och medarbetare var som bekant först i världen med att se den kliniska tillämpningen av detta, och behandlade redan 1975 patienter med svår svikt och takykardi framgångsrikt med betablockerare,¹⁵ och 1979 kom Swedberg till och behandlade framgångsrikt patienter med stabil svikt utan takykardi.¹⁶ Omvärlden övertygades dock inte förrän en rad randomiserade studier av betablockad genomfördes på stora material med s.k. "hard endpoints"; MDC studien (n=383),¹⁷ CIBIS (n=641),¹⁸ CIBIS 2 (n=2647),¹⁹ och MERIT-HF (n=3991).²⁰ Även om betablockadstudierna fysiologiskt ligger närmast renal denervering, är ju interventionen i sig kanske mer jämförbar med utvecklandet av resynkroniseringsterapi (CRT). De studier som här ligger till grund för guidelines är främst CAREHF (n=813),²¹ COMPANION (n=1520),²² REVERSE (n=610),²³ MADIT-CRT (1820),²⁴ och RAFT (1798).²⁵ Samtliga dessa är i sammanhanget mycket stora studier där man tittat på sjukhusinläggningar och mortalitet.

Konceptuellt är således renal denervering mycket tilltalande med potentiell minskning av den patologiskt höga neurohormonella aktiveringen. Eftersom ingreppet till skillnad mot läkemedel och i viss mån CRT ►

är irreversibelt är säkerhetsaspekten ytterst viktig. De två stora orosmomenten är den blodtryckssänkande effekten, samt påverkan på njurfunktion. Mer än hälften av alla med hjärtsvikt har minst måttligt nedsatt njurfunktion med GFR<60.²⁶

Det finns endast enstaka fall rapporterade där man genomfört renal denervation vid hjärtsvikt. Davies et al. rapporterade om 7 patienter med systolisk hjärtsvikt med maximalt titrerad hjärtsviktsmedicinering, och medelblodtryck innan denervation om 112/65 mmHg. Denervation medförde en icke-signifikant systolisk blodtryckssänkning om 7 mmHg och en förbättrad 6 min gångsträcka på +27 m, där varje deltagande patient visade på en ökad gångsträcka. Inga komplikationer uppstod inom 6 månaders uppföljning. Kreatinin minskade med 6 enheter.²⁷ Ukena et al. rapporterade om 3 patienter med svår akut hjärtsvikt och samtidigt allvarlig ventrikulär arytmi, där sågs inga negativa effekter på blodtryck medans renal denervation närmast släkte ut de ventrikulära arytmerna.²⁸

Det pågår nu flera mindre studier av renal denervation vid hjärtsvikt. Ingen är egentligen stor nog för att titta på utfallsmått, utan i första hand fokuserar dessa på säkerhetsaspekten. Den studie som ligger närmast resultat är den av Medtronic sponsrade Symplicity HF (NCT 01392196) som nyss avslutat inklusionen av 40 patienter. Andra studier på systolisk svikt pågår (OLMEC, n=50, NCT01870310), samt vid hjärtsvikt med bevarad vänsterkammarmarkering (DI-ASTOLE, n=60, NCT 01583681; RDT-PEP, n=40, NCT 01840059). Symplicity HF exkluderade patienter med systoliskt blodtryck <90 mmHg, och OLMEC < 110 mmHg. Den planerade READAPT-HF har dock inte startat (NCT02085668).

Teknikutveckling

När man började utföra renala denervationar var man orolig för flera komplikationer. Först, att orsaka njurartärstenos. Det var därför man valde att ablatera punktvist, och i spiralform. Detta har visat sig fungera väl och nästan inga fall av njurartärstenos kan kopplas till interventionen. För det andra var man orolig för att njurarna snabbt skulle re-innerveras när nerverna växer ut igen, vilket de gör, åtminstone hos får.²⁹ Det verkar dock som att den blodtryckssänkande effekten man sett i de öppna studierna kvarstår åtminstone några år.³⁰ För det tredje var man orolig att en alltför kraftig denervation (total denervation) skulle göra njuren känsligare för framtida skador. Inte heller detta

Tabell 1: Översikt av aktuella denervationskatetrar.

Metod	Antal samtidiga ablationspunkter	Namn	Producent		
Radiofrekvens:	1	Femoralis 6F	Symplicity	Medtronic, Minneapolis, MN, USA	
	4	Femoralis 6F	Spyral	Medtronic, Minneapolis, MN, USA	
	1	Radialis 4F	Iberis	Terumo, Japan	
	4	Femoralis 8F	EnligHTN	St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA	
	1	Femoralis	ThermoCool	Eg för flimmerablation: Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA	
		Rad med bipolära elektroder	Femoralis 8F	Vessix V2	Boston Scientific, MA, USA
		Ballong med spiralelektrod	Femoralis 7-8F	OneShot system	Covidien, Campbell, CA, USA
Ultraljud		Cirkulär	Femoralis 6F	PARADISE	ReCor Medical, Ronkonkoma, NY, USA
		Linjär	Femoralis 8F	TIVUS	Cardiosonic
		Linjär	Radialis 6F	TIVUS 4	Cardiosonic
Läkemedel		Cirkulär	Femoralis 8F	Sound-ITV	Sound Interventions, NY, USA
	3 etanol	Femoralis	Peregrine	Ablative Solutions, MI, USA	
	1 vincristin	Femoralis 6F	Bullfrog	Mercator, CA, USA	

har visats vara något problem, där paralleller kan dras till njurtransplanterade. Tvärt om tyder mycket på att man i många fall åstadkommit en alltför liten denervation. De första instruktionerna från företaget till operatörerna var också att man skulle ablatera nära njurarärens avgång, detta för att minska risken för värmeskada på omgivande kärl, och minska risken för njurartärstenos. Anatomiskt avgår dock nerverna en bit ovan aorta och de första centimetrarna av njurartären saknar innervation. Det finns publicerat en fallstudie där man upprepat en renal denervation i samma patient efter en initial partiell sänkning i blodtryck som gick i regress, för att andra gången erhålla en mer signifikant sänkning.³¹ Det fallet rörde en dialyspatient, varför man inte var orolig för ytterligare njurskada.

Detta leder till problemet med att säkerställa en effektiv denervation. Det finns idag inget mått på effektiv denervation som kan användas kliniskt, utan denervationen sker så att säga i blindo.³² Det finns nyligen publicerat en intressant konceptstudie där man stimulerat inne i njurartären med elektricitet och mätt respons i systemiskt blodtryck.³³ Före denervation sågs en kraftig blodtrycksstegring om 43 mmHg, och efter denervation sågs en markant sänkt blodtrycksrespons på elektrisk stimulering till ca 9 mmHg, dock med relativt stor individvariation.³³ Kanske framtidens katetrar kommer ha en liknande funktion inbyggd?

När det gäller katetrarna har det redan skett en markant teknikutveckling, från Medtronic's första som denerverar med radiofrekvens punkt för punkt till multielektroder, ultraljudselektroder samt senast alkoholablationselektroder (Tabell 1; Fig. 1-6). Det finns nu även elektroder för radialisaccess.

Sammanfattning

Renal denervation är en säker metod med potential till betydande klinisk effekt hos flera patientgrupper. Det behövs fortsatta studier av metodens värde, och en rad prövningar pågår som inom snar framtid kommer att belysa behandlingens plats. Vi anser att renal denervation också i fortsättningen kan övervägas på klinisk indikation för patienter med mycket hög kardiovaskulär risk, som uppfyller kriterierna för terapistenstent hypertoni där optimerad medicinsk behandling inte medför blodtrycks kontroll, men då inom ramen för studier eller strukturerad uppföljning via det nationella registret för renal denervation.

JONAS SPAAK
*vetenskaplig sekreterare
i Svenska arbetsgruppen för renal
denervation inom Svensk förening för
hypertoni, stroke och vaskulär medicin
Specialistläkare, Med Dr
Hjärtkliniken, Danderyds sjukhus*

Referenser

1. Martynowicz H, Janus A, Nowacki D, Mazur G. The role of chemokines in hypertension. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wrocław Medical University*. 2014;23:319-325
2. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, Amodeo C, Bortolotto LA, Krieger EM, Bradley TD, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: The most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58:811-817
3. Katholi RE. Renal nerves in the pathogenesis of hypertension in experimental animals and humans. *Am J Physiol*. 1983;245:F1-14
4. Johansson M, Elam M, Rundqvist B, Eisenhofer G, Herlitz H, Lambert G, Friberg P. Increased sympathetic nerve activity in renovascular hypertension. *Circulation*. 1999;99:2537-2542
5. Peet MM. Results of bilateral supra-diaphragmatic splanchnicectomy for arterial hypertension. *N Engl J Med*. 1947;236:270-277
6. Converse RL, Jr, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, Victor RG. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med*. 1992;327:1912-1918
7. Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, Cremers B, Rump LC, Vonend O, Weil J, Schmidt M, Hoppe UC, Zeller T, Bauer A, Ott C, Blessing E, Sobotka PA, Krum H, Schlaich M, Esler M, Bohm M. Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Circulation*. 2013;128:132-140
8. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:1393-1401
9. Spaak J, Andersson B, Kahan T. Renal denervation efter symplicity htn-3: Rekommendationer från svenska arbetsgruppen för renal denervation. *Vaskulär medicin*. 2014;30
10. Sundstrom J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, Woodward M, Neal B. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162:184-191
11. Spaak J, Rietz H. Obstruktivt sömnapné syndrom och hjärtkärlsjukdom. *Vaskulär medicin*. 2014;29:201-205
12. Persu A, Jin Y, Azizi M, Baelen M, Volz S, Elvan A, Severino F, Rosa J, Adiyaman A, Fadl-Elmula FE, Taylor A, Pechere-Bertschi A, Wuerzner G, Jokhaji F, Kahan T, Renkin J, Monge M, Widimsky P, Jacobs L, Burnier M, Mark PB, Kjeldsen SE, Andersson B, Sapoval M, Staessen JA. Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers. *J Hum Hypertens*. 2013
13. Chidsey CA, Braunwald E. Sympathetic activity and neurotransmitter depletion in congestive heart failure. *Pharmacological reviews*. 1966;18:685-700
14. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1984;311:819-823
15. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1975;37:1022-1036
16. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. *Lancet*. 1979;1:1374-1376
17. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, Gilbert EM, Johnson MR, Goss FG, Hjalmarson A. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in dilated cardiomyopathy (mdc) trial study group. *Lancet*. 1993;342:1441-1446
18. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The cardiac insufficiency bisoprolol study (cibis). Cibis investigators and committees. *Circulation*. 1994;90:1765-1773
19. The cardiac insufficiency bisoprolol study ii (cibis-ii): A randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13
20. Effect of metoprolol cr/xl in chronic heart failure: Metoprolol cr/xl randomised intervention trial in congestive heart failure (merit-hf). *Lancet*. 1999;353:2001-2007
21. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539-1549
22. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140-2150
23. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Torok T, Linde C. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: Insights from the European cohort of the reverse (resynchronization reverses remodeling in systolic left ventricular dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1837-1846
24. Goldstein RE, Haigney MC, Krone RJ, McNitt S, Zareba W, Moss AJ. Differing effects of cardiac resynchronization therapy on long-term mortality in patient subgroups of MADIT-CRT defined by baseline conduction and 1-year post-treatment left ventricular remodeling. *Heart Rhythm*. 2010;366-373
25. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL. Cardiac resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363:2385-2395
26. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillegge HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: An updated meta-analysis. 2014.
27. Davies JE, Manisty CH, Petraco R, Barron AJ, Unsworth B, Mayet J, Hamady M, Hughes AD, Sever PS, Sobotka PA, Francis DP. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: Primary outcome from reach-pilot study. *Int J Cardiol*. 2012
28. Ukena C, Bauer A, Mahfoud F, Schrieck J, Neuberger HR, Eick C, Sobotka PA, Gawad M, Bohm M. Renal sympathetic denervation for treatment of electrical storm: First-in-man experience. *Clin Res Cardiol*. 2012;101:63-67
29. Booth LC, Nishi EE, Yao ST, Ramchandra R, Lambert GW, Schlaich MP, May CN. Reinnervation of renal afferent and efferent nerves at 5.5 and 11 months after catheter-based radiofrequency renal denervation in sheep. *Hypertension*. 2015;65:393-400
30. Esler MD, Bohm M, Sievert H, Rump CL, Schmieder RE, Krum H, Mahfoud F, Schlaich MP. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the symplicity htn-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2014;35:1752-1759
31. Prochnau D, Figulla HR, Surber R. Resistant hypertension: Four years of follow-up of an unusual course after renal denervation in a patient with end stage renal disease. *Int J Cardiol*. 2015;180:86-87
32. Kahan T, Spaak J. Renal nerve stimulation to predict responders to renal denervation. *J Hum Hypertens*. 2014
33. Gal P, de Jong MR, Smit JJ, Adiyaman A, Staessen JA, Elvan A. Blood pressure response to renal nerve stimulation in patients undergoing renal denervation: A feasibility study. *J Hum Hypertens*. 2014



Verksamhetsberättelse

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

2014-05-08 - 2015-04-21

Styrelsesammansättning och möten

Under verksamhetsåret har SVMs styrelse bestått av Stefan Agewall, Ewa Drevenhorn, Anders Gottsäter (ordförande), Fredrik Nyström (redaktör för tidskriften Vaskulär Medicin), Jonas Spaak (sekreterare), Ingar Timberg (kassör) och Mia von Euler. Thomas Kahan har varit adjungerad till styrelsen som representant för arbetsgruppen för renal denervation, samt för kommande kongressansökningar och SPCCD databasen.

Under året avtackades Charlotte Löwenhielm från posten som föreningens administratör. Denna uppgift har sedan 140701 övertagits av Kjerstin Ädel Malmborg vid företaget Medkonf AB. Ove K Andersson, Göteborg, och Björn Rogland, Kristianstad har varit föreningens revisorer, och valberedningen har utgjorts av Bo Carlberg, Umeå, Anders Gottsäter, Malmö, Peter Nilsson, Malmö (sammankallande) och Jan Östergren, Stockholm.

Under verksamhetsåret har styrelsen haft ett konstituerande styrelsemöte 140507, styrelsemöten 141107 och 150421, samt telefonmöten 140909 och 150205.

Föreningen som tidigare haft ca 2100 medlemmar har under 2014 uppdaterat och reviderat medlemsregistret. Kassör Ingar Timberg har skärskådat inbetalningarna av medlemsavgifter, och i enlighet med föreningens stadgar har de som ej betalt medlemsavgift under de två senaste åren strukits ur registret. Detta innebär att SVMs vid årsskiftet 2014-2015 hade 245 medlemmar. I

denna siffra ingår både betalande medlemmar, och pensionärer för vilka medlemskapet enligt stadgarna är avgiftsfritt.

Internationella föreningsaktiviteter

SVM är affilierad "National Society" inom European Society of Hypertension (ESH), International Society of Hypertension (ISH) och World Hypertension League (WHL). Detta internationella engagemang tydliggjordes vid ESH och ISHs gemensamma kongress om hypertension och kardiovaskulär protektion i Aten 140613-16. Thomas Kahan och Anders Gottsäter representerade föreningen vid ESH representantskapsmöte och Peter Nilsson och Anders Gottsäter deltog vid WHLs Assembly, vilka båda avhölls i samband med kongressen. Peter Nilsson har under 2014 dessutom invalts i styrelsen för WHL. Styrelsen har för föreningens räkning besvarat en internationell enkät från WHL avseende prevention av och kontrollprogram för arteriell hypertension.

I januari 2014 inlämnade SVM i samarbete med Stockholm Visitors Board och AIM Group International ett anbud för att få arrangera ESH och ISHs gemensamma vetenskapliga möte 2020 i Stockholm. SVMs anbud var ibland de tre som av ESH och ISHs styrelser utvaldes till att delta i den slutgiltiga omröstningen, vilken hölls under ovannämnda möte i Aten där föreningens konferensanbud presenterades av Thomas Kahan. ESH och ISH valde dock som konferensstad Glasgow, den stad där

båda föreningarnas ordföranden är baserade.

Två svenska delegater, Sofia Nessvi Otterhag, Malmö och Kristina Lundwall, Danderyd deltog vid ESHs Summer School i Varna i september 2014.

Föreningen har under året fortsatt arbeta för profilområdet vaskulär medicin som en medicinsk specialitet. Stefan Agewall har representerat föreningen i Union Européenne des Médecins Spécialistes (UEMS), med syftet att utforma en gemensam europeisk plattform för specialiteten angiologi/vaskulär medicin. SVM har i programkommittén för European Society for Vascular Medicine (ESVM) första kongress i Berlin i maj 2015 representerats av Anders Gottsäter.

Nationella föreningsaktiviteter

Föreningens tidskrift Vaskulär Medicin publiceras i samarbete med Mediahuset med 4 nummer årligen i en upplaga på omkring 5300 exemplar. Redaktör för tidskriften har under verksamhetsåret varit Fredrik Nyström. Samarbetet med Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas och Svensk Njurmedicinsk Förening fortsätter och bedöms öka tidskriftens läsbarhet. Samarbetsinbiter har även skickats till Svensk Intermedicinsk Förening (SIM). Tidskriften finns också att läsa på föreningens hemsida www.hypertoni.org

Föreningen samarbetar i utbildningsfrågor med Stiftelsen Svenska Hypertonisällskapet och SIM, och var 141001 medarrangör till en föreläsningsförmiddag med

angiologiskt tema under SIMs utbildningsvecka i Göteborg. Huvudföreläsare var Ulrich Dolberg-Andersen från Malmö som gav en översiktsföreläsning av hypertoni vid graviditet, pre-eklampsi och eklampsi. SVMs ordförande Anders Gottsäter diskuterade handläggningen av njurartärstenos i ljuset av resultaten av ASTRAL och CORAL-studierna. Styrelseledamoten i SIM, Mårten Söderberg sammanfattade nya rön inom området lungembolism.

SVM utgör sedan 2013 en fullvärdig sektion i Svenska Läkaresällskapet, och representerades vid sällskapets fullmäktigemöte 140506 av Jan Östergren.

Föreningens nationella arbetsgrupp för renal denervation (RDN) vid terapiresistent hypertension under ledning av Bert Andersson från Göteborg har utformat behandlingsprotokoll, register- och uppföljningssystem för svenska RDN-patienter. Arbetsgruppen sammanträdde i Malmö 140507 och i Stockholm 150129 under värdskap av SVMs sekreterare, Jonas Spaak.

Kursen "Evidensbaserad omvårdnad vid hypertoni" för sjuksköterskor arrangerades under ledning av Eva Drevenhorn i Stockholm 20150312-13 med 32 deltagare.

Den pågående översynen av svensk specialistutbildning för läkare diskuterades vid ett möte i Stockholm 150126 där föreningen representerades av Mia von Euler och Anders Gottsäter. SVM har tillsammans med Svenska Cardiologföreningen gentemot Socialstyrelsen tidigare lämnat förslag på kardiovaskulär medicin som en basspecialitet och angiologi/stroke en tilläggspecialitet. Detta har emellertid inte vunnit gehör, och föreningen har som en anpassning till det förslag som varit på remiss under 2014 istället bidragit med en målbeskrivning för området hypertoni, stroke och vaskulär medicin tänkt för samtliga ST-läkare inom de internmedicinska specialiteterna.

Planerade aktiviteter

Under det kommande verksamhetsåret 2015-04 – 2016-04 planeras årsmöte och flera symposier vid det omedelbart förestående XVII Kardiovaskulära Vårmetet i Örebro 140422-24. Bl.a. arrangerar SVM tillsammans med Svensk förening för allmänmedicin (SFAM) ett symposium om de under 2014 av Läkemedelsverket utgivna riktlinjerna för prevention av aterosklerotisk kärlsjukdom, och avser att anmäla samma symposium till programkommitten vid Svenska Läkaresällskapets Riksstämma i Stockholm i december 2015.

Flera SVM-representanter finns representerade bland fördragshållarna vid den kommande ESVM-kongressen i Berlin 150510-12. Vi har även till SIM framfört önskemål om samarbete i programmet för SIM-veckan i Göteborg under oktober 2015, och skriftligen inlämnat flera symposieämnen inför ESH-mötet i Milano 150612-15. Mer information om samtliga dessa aktivi-

teter kommer under 2015 att annonseras i Vaskulär Medicin.

Malmö och Danderyd, mars 2015

ANDERS GOTTSÄTER
JONAS SPAAK





Gentofte, Danmark

Inbjudan till den 4:e nordiska forskarutbildningskursen den 1–3 oktober 2015

Hypertension, Type 2 Diabetes and cardiovascular disease: From genes, fetal programming and microbiota through hypertension and diabetes to organ damage and cardiovascular disease.

Kursen arrangeras av Det danske hypertoniselskab, Svensk förening för hypertoni stroke och vaskulär medicin, Finlands hypertensionsförening och Norsk forening for hypertension, i samarbete med Köpenhamns och Lunds universitet samt Danish Diabetes Academy.

Efter de tre framgångsrika kurserna i Köpenhamn 2009, Oslo 2010 och Ystad 2012 har vi nöjet att åter bjuda in till en forskarutbildningskurs. Vi erbjuder 40 unga forskare med intresse för hypertoni, diabetes eller hjärt-kärlsjukdom som är eller planerar att bli doktorandregistrerade att delta. Programmet har avsatt stort utrymme för interaktiva diskussioner. Kursens mål är att: 1) öka kunskapen om patofysiologin vid hjärt-kärlsjukdom; 2) öka unga forskares förmåga att kommunicera och förmedla vetenskap; 3) att utveckla nätverket mellan unga och seniora forskare i de nordiska länderna.

Denna internatkurs på Schaeffersgården i Gentofte (www.schaeffergaarden.dk) strax norr om Köpenhamn omfattar tre dagar, varav ett halvdagssymposium på Steno Diabetes Center. Kurskostnaden inklusive helpension, konferensfaciliteter, material och socialt program endast EUR 300.

Du skickar Din anmälan elektroniskt till professor Thomas Kahan, Stockholm, thomas.kahan@ds.se.

Anmälan ska inkludera: 1) kontaktuppgifter; 2) curriculum vitae på maximalt 1 sida; 3) ett abstract av aktuellt eller tilltänt forskningsprogram på maximalt 1 sida. **senast den 1 september.**

Välkommen med Din anmälan!



Välkommen till SIM-veckan 2015 på Hotel Elite Park Avenue i Göteborg!

28 september - 2 oktober

Svensk Internmedicinsk Förening (SIM) inbjuder till årlig fortbildning för ST-läkare och specialister inom internmedicinen.

Årets teman är bl. a. neurologi, allergologi, beroendelära, algologi, klinisk kemi, gastroenterologi, infektion och kardiologi. Veckan bjuder på State-of-the-Art föreläsningar, högtidsföreläsningar till minne av Bengt Heister respektive Harry Boström samt presentation av ST-läkares vetenskapliga arbete, möjlighet att skriva kunskapsprov i Internmedicin samt SIM's årsmöte med middag. All information och anmälan finns på www.sim-veckan.se.

Mer info om SIM finns på www.sim.nu

Antidiabetika vid nedsatt njurfunktion

Flera nya antidiabetika har introducerats på senare år. De har ännu begränsad användning och inget av de nya preparaten är rekommenderat som förstahandsval. I den här korta översikten presenteras vilka rekommendationer som finns för respektive preparat vid nedsatt njurfunktion. För rekommendation av förstahandspreparatval vid olika njurfunktion hänvisas till publicerade riktlinjer.

Allmänt sett kan ett läkemedels farmakokinetiska egenskaper påverkas på flera olika sätt vid tilltagande njurfunktionsnedsättning. Såväl absorption, distribution, metabolism som utsöndring kan förändras i varierande grad vilket man behöver beakta vid förskrivning.

Metformin är ett rekommenderat förstahandsmedel vid typ 2-diabetes och behandling med metformin är associerat med förbättrad överlevnad jämfört med andra antidiabetika. Metformin har en liten distributionsvolym och minimal proteinbindning. Kinetiken påverkas av att det fördelas till stor del intracellulärt i erythrocyter. Metformin utsöndras oförändrat via njurarna, till största delen via en tubulär transportmekanism så clearance kan vara så hög som 450 ml/min vid normal njurfunktion. Vid GFR <60 ml/min ökar expositionen till mer än det dubbla. Risken för laktacidosis har medfört att SPC och Fass-text anger att läkemedlet ej ska användas vid absolut GFR < 60 ml/min. Denna rekommendation har i praktiken inte följts strikt, många äldre med lägre GFR har ändå fått behandlingen. Nyare data har medfört att rekommendationerna i SPC ifrågasatts och att med adekvat dosreduktion kan metformin användas åtminstone ned till GFR 30 ml/min. Risken för laktacidosis är generellt låg, men en särskild rekommendation om tillfälligt uppehåll vid akuta tillstånd som ger risk för njurfunktionspåverkan är påkallad.

Vid GFR 15-30 ml/min har en fjärdedels normaldos (500 mg/d) föreslagits, men användning vid så låg njurfunktion är omdebatterad.

Första generationens sulfonylurea-preparat var generellt olämpliga vid starkt nedsatt njurfunktion pga hypoglykemirisk. Farmakokinetiken hos senare preparat såsom glipizid och glimepirid påverkas minimalt vid nedsatt njurfunktion och de kan i vissa fall användas vid GFR 15-30 ml/min, men den generella rekommendationen har ändå varit att byta till insulinbehandling. Meglitinider (exempelvis repaglinid) har liknande verkningsmekanism som SU-preparat men är kortverkande och tas till måltider. Farmakokinetiken påverkas inte av njurfunktionen, men vid starkt nedsatt njurfunktion tillråds åter försiktighet pga risk för hypoglykemi. Interaktioner med bl a transplantationsläkemedel gör behandling svårstyrd hos dessa patienter.



Alfa-glukosidashämmaren akarbos hämmar hydrolysis av oligosackarider och fördröjer glukosabsorptionen. Vid monoterapi ökar inte akarbos risken för hypoglykemi, men risken ökar vid kombinationsbehandling med andra antidiabetika. Absorptionen av akarbos är låg, men vid GFR < 30 ml/min ökar plasmakoncentrationer flera gånger. Betydelsen av detta är inte känd men akarbos rekommenderas ej vid GFR < 25 ml/min.

Glitazoner ökar känsligheten för insulin genom aktivering av peroxisom proliferator-aktiverade receptorer. Biverkningar i form av vätskeretention, kardiovaskulära events och leverpåverkan har gjort att endast pioglitazon är kvar på den svenska marknaden. Pioglitazon har hög proteinbindningsgrad och metaboliseras av cytokromer i levern. Ingen dosjustering behövs vid nedsatt njurfunktion. Risken för vätskeretention har bidragit till den begränsade användningen.

Inkretiner (DPP-4 hämmare) ökar insulinfrisättningen och minskar glukagon. Sitagliptin har hög absorption och förhållandevis lång halveringstid (ca 12 timmar). Läkemedlet utsöndras renalt (både glomerulär och tubulär elimination) till största delen och dosen ska sänkas proportionellt vid GFR < 50 ml/min (vid GFR 30-50 ml/min ges 50 mg/dag och under 30 ml/min ges 25 mg/dag). Även dialyspatienter kan behandlas med sitagliptin. Av övriga perorala DPP-4 hämmare rekommenderas halverad dos vid GFR < 50 ml/min förutom för linagliptin där rekommendationen är oförändrad dos.

Exenatid och liraglutid är två inkretinmimetiska peptider som ges subkutant en gång dagligen. Begränsad erfarenhet finns vid nedsatt njurfunktion och läkemedlen rekommenderas inte vid GFR < 30 ml/min. Natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2) som selektivt finns i njurarna är den viktigaste transportören som leder till återabsorption av glukos. Dapagliflozin, kanagliflozin och empagliflozin hämmar alla SGLT2 och glukosåterabsorptionen effektivt vid normal njurfunktion. Redan vid GFR < 60 ml/min avtar dock effekten och läkemedel med denna verkningsmekanism rekommenderas inte vid nedsatt njurfunktion (GFR < 45 ml/min).

Även om flera intressanta diabetesläkemedel introducerats de senaste åren är saknaden av bra långtidsstudier stor och än så länge har nationella och internationella rekommendationer inte ändrats mycket. Insulin är ännu förstahandsbehandling vid starkt nedsatt njurfunktion och byte bör ske senast vid GFR 15-30 ml/min.

Även om flera intressanta diabetesläkemedel introducerats de senaste åren är saknaden av bra långtidsstudier stor och än så länge har nationella och internationella rekommendationer inte ändrats mycket.

Insulin är ännu förstahandsbehandling vid starkt nedsatt njurfunktion och byte bör ske senast vid GFR 15-30 ml/min.

Insulin är ännu förstahandsbehandling vid starkt nedsatt njurfunktion och byte bör ske senast vid GFR 15-30 ml/min.

PETER BÁRÁNY
Njurmedicinkliniken
Karolinska Universitetssjukhuset

Referenser

1. Arnouts P, Bolognani D, Nistor I, Bilo H, Gnudi L, Heaf J, van Biesen W. Glucose-lowering drugs in patients with chronic kidney disease: a narrative review on pharmacokinetic properties. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Jul;29(7):1284-300.
2. Lalau JD, Arnouts P, Sharif A, De Broe ME. Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients. *Kidney Int*. 2015 Feb;87(2):308-322.

2015

Mars 26-29

The 6th International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus
Berlin Tyskland
<http://2015.fixedcombination.com/>

April 12-17

Nephrology 2015
Boston, USA
<http://nephrologyboston.com/>

April 15-18

DIP 2015 - The 8th International DIP Symposium on Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome & Pregnancy
Berlin, Tyskland
<http://www.comtecmed.com/dip/2015>

April 19-24

Cell Biology of Megakaryocytes and Platelets 2015
Lucca, Italien
<http://www.grc.org/programs.aspx?id=13253>

April 22-24

17th Swedish Cardiovascular spring meeting
Örebro
<http://malmokongressbyra.se/varmotet>

Maj 10-12

European Society for Vascular Medicine - 1st Annual Congress, ESVM 2015
Berlin-Potsdam, Tyskland
<http://www.cong-o.de>

Maj 12-15

24th European stroke conference 2015
Wien, Österrike
<http://www.eurostroke.eu/>

Maj 16-19

American society of hypertension annual meeting 2015
New York, USA
<http://www.ash-us.org/scientific-meetings.aspx>

Maj 23-26

ESC Heart Failure Congress 2015
Sevilla, Spanien
<http://www.escardio.org/congresses/heart-failure-2015/Pages/welcome.aspx?hit=wca>

Maj 23-26

17TH Triennial Congress of The International Atherosclerosis Society 2015
Amsterdam, Nederländerna
<http://www.isa-2015.com/>

Juni 4-7

11th Asia Pacific Congress of Hypertension 2015
Bali Nusa Dua, Indonesien
<http://www.apch2015.org/home.do>

Juni 4-6

46th Italian National Congress of Cardiology 2015
Milano, Italien
<http://www.anmco.it/>

Juni 4-6

25th Nordic Baltic Congress of Cardiology 2015
Tallinn, Estland
<https://www.conference-expert.eu/en/nordic-baltic-cardiology-congress-2015-tallinn>

Juni 11-14

European hematology association
20th congress 2015
Wien, Österrike
<http://www.ehaweb.org/congress-and-events/annual-congress-2/20th-congress/>

Juni 12-15

25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection 2015
Milano, Italien
www.esh2015.org

Juni 20-25

International society on thrombosis and haemostasis 25th congress 2015
Toronto, Kanada
<https://www.isth.org/page/2015microsite/>

Juni 26-28

19th Annual Hypertension Conference: Focus On Hypertension, Diabetes And Dyslipidemia 2015
Charleston, USA
<http://www.cmemeeting.org/charleston-Summer-2015-Cme>

Augusti 26-29

Nordic Society of Nephrology 33rd Biennial Congress 2015
Stavanger, Norge
<http://nsn2015.org/>

Augusti 26-28

18th Nordic Congress on Cerebrovascular Diseases
Malmö, Sverige
<http://www.malmokongressbyra.se/nordicstroke>

Augusti 29-September 2

European Society of Cardiology Congress London
London, England
<http://www.escardio.org/esc2015>

September 14-18

European Association For The Study of Diabetes 51st Annual Meeting 2015
Stockholm, Sverige
<http://www.easd.org/>

Oktober 1-3

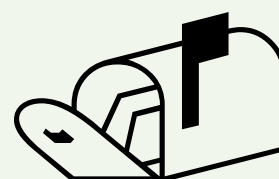
Eurothrombosis Summit 2015
Como, Italien
<http://2015.eurothrombosis.eu/>

November 30-December 4

IDF World Diabetes Congress 2015
Vancouver, Kanada
<http://www.idf.org/worlddiabetescongress>



Besök vår hemsida
www.hypertoni.org



Anmäl adressändring

Via vår hemsida www.hypertoni.org eller posta till Kjerstin Ädel Malmberg, Myntgatan 14, 214 59 Malmö eller sänd uppgifterna till info@medkonf.se

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 Macintosh®. För att kunna redigera effektivt önskas därför el-ektroniska filer via till exempel e-mail. Eventuella figurer och tabeller läggs 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, Endokrinmedicin, Universitetssjukhuset i Linköping, 581 85 Linköping

fredrik.nystrom@regionostergotland.se
Tel. 010-103 77 49

HND-symposium Stockholm Waterfront

7-9 oktober 2015

Hjärtsjukdom, njursjukdom och diabetes (HND) är tre stora kroniska folksjukdomar som alla bidrar till att hjärtkärlsjukdom fortfarande är Sveriges vanligaste dödsorsak. Vi arrangerar nu, för andra gången, ett HND-symposium på Stockholm Waterfront den 7-9 oktober 2015.

Vi erbjuder ett högkvalitativt vetenskapligt program med parallella sessioner, posterprogram och både svenska och internationella framstående föreläsare. Sesidan 44 i detta nummer.

www.hnd-symposium.se

Posttidning B

Returadress: Mediahuset i Göteborg AB
Marieholmsgatan 10 C, 415 02 Göteborg