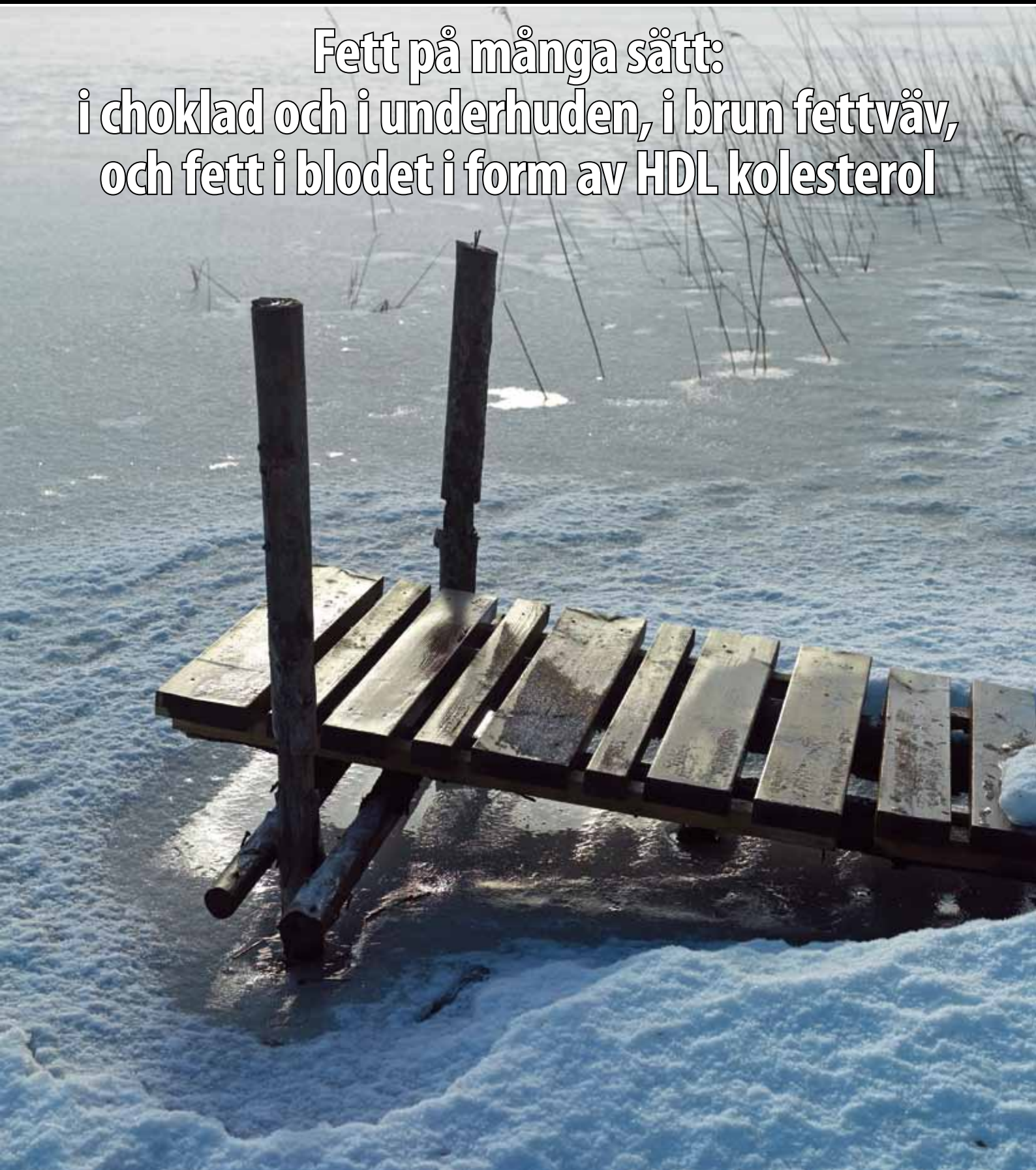


VASKULÄR MEDICIN

Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin • 2011 • Volym 27 • Nr 1

Fett på många sätt:
i choklad och i underhuden, i brun fettväv,
och fett i blodet i form av HDL kolesterol





VASKULÄR MEDICIN

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

Redaktör och ansvarig utgivare

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

Redaktionsmedlemmar

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

Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicins styrelse

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

Adressändringar

Via vår hemsida www.hypertoni.org
eller posta till Charlotte Löwenhielm,
Karlsrovägen 18, 182 53 Danderyd,
eller sänd uppgifterna till
charlotte.lowenhielm@gmail.com

Annonser

Dan Johansson (dan@mediahuset.se)
Mediahuset i Göteborg AB,
Marieholmsgatan 10,
415 02 Göteborg. Tel. 031-7071930

Layout: Gunnar Brink
gunnar@mediahuset.se

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

VASKULÄR MEDICIN trycks på
miljögodkänt papper

© Svensk förening för hypertoni,
stroke och vaskulär medicin 2011

ISSN 2000-3188

OMSLAGSBILD: Fredrik Nyström

Miljömärkt trycksak Lic.nr. 341 093



Åkessons Tryckeri, Emmaboda

Innehåll

Nr 1 2011 Volym 27

- 5** Ledare
- 6** Från redaktionen
- 9** Hur höja kärlskyddande HDL-kolesterol?
- 15** Välsmakande prevention
- 21** Fetma och brunt fett
- 29** Blodtryck vid arbetsprov och vid akut sjukdom – ju högre desto bättre?
- 33** Rapport från American Society of Hematology
- 35** Rapport från The 4th International Symposium on Women's Health issues in Thrombosis and Haemostasis
- 38** Nya rön: fet mat kan förebygga typ 2-diabetes
- 39** Nya rön om riskfaktorer som kopplas till stroke
- 41** Hur kan vi förbättra omhändertagandet av hypertoni-patienter?
- 44** Brev från berömdhet
- 46** WASH Sweden – nätverk för saltintresserade
- 47** Tromboembolism och diagnostik vid graviditet
- 49** Noninvasiv pulsvågsanalys och mätning av artärstyvhet
- 58** Kongresskalender

www.hypertoni.org

ANNONS

Välkommen till ett nytt år med Svensk vaskulär medicin

Välkommen till ett nytt år med Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin – kort sagt Svensk vaskulär medicin! I samband med den Medicinska Riksstämman i Göteborg sistlidna december höll vår förening årsmöte och valde ny styrelse. Ny sekreterare i föreningen blev Per Svensson, som är väl insatt i föreningen efter att ha deltagit i styrelsens arbete under flera år. Han ersätter Lisa Kurland, som deltagit i styrelsearbetet sedan 2005 och de senaste åren varit föreningens sekreterare. Ett stort tack till Lisa för hennes insatser under många år! Ett stort tack också till Anna-Clara Collén, som nu valt att prioritera att utveckla kliniska färdigheter och forskning och därför avböjde omval som ordinarie styrelsemedlem. För övrigt gav årsmötet Ingar Timberg, vår kassör, och mig själv förnyat förtroende för en period om två år. Tack för det! Mer information om föreningens styrelse hittar Du som bekant på vår hemsida. Där finns också föreningens årsredovisning och årsmötets protokoll.

Styrelsens målsättning för det kommande året är att fortsätta arbetet med att utveckla vaskulär medicin som profilmråde. Vi vill fördjupa samarbetet med andra föreningar som Svenska sällskapet för trombos och hemostas,

Svenska Cardiologföreningen, Svenska hjärtförbundet och Svensk internmedicinsk förening. Tillsammans kan vi bäst utveckla läkekonsten med avseende på hypertoni, stroke och kärlsjukdomar genom att stödja forskning och utbildning, samt att väcka intresse för vaskulär medicin.

För Dig som är medlem i vår förening vill jag vädja om att Du betalar årets avgift. Och för Dig som läser detta men ännu inte är medlem vill jag uppmana Dig att bli medlem! Enklast anmäler Du Dig genom vår hemsida. Den för varje enskild medlem blygsamma årskostnaden på 100 kr är en mycket väsentlig intäkt för vår förening.

Det är nu mindre än två månader fram till årets Kardiovaskulära vårmöte, som för första gången hålls i Örebro. Programmet är som alltid mångsidigt och av hög klass, kanske det bästa årliga fortbildningsmötet inom hjärt-kärlsjukdomar i Sverige? Anmäl Dig snarast om Du inte redan gjort det. Och glöm inte ange att Du är medlem i vår förening när Du anmäler Dig. Vår närvaro är viktig, också i statistiken för mötesdeltagare.

THOMAS KAHAN
Ordförande



XIII SVENSKA KARDIOVASKULÄRA VÅRMÖTE
HÅLLS 4–6 MAJ 2011, I ÖREBRO

Slimmat samhälle för **tjocknande medborgare** ökar riskerna för snöinfarkter

Inför julen råddes man av SJ att utrusta sig som för ett stort äventyr, med extramat i ryggsäcken och varma kläder, om man skulle åka tåg. Och följde man dessa råd så var det säkert bra – SJ kollapsade dagen före julafton, Sveriges största resdag, och de som hade lite julsinka med på tåget för att skapa julstämning var nog glada för det. Hur kan det bli såhär i ett modernt samhälle som dessutom fick en ofrivillig träning på vinterväder alldeles nyligen, och då lovade att man skulle vara mer redo nästa gång? Jo, en förklaring är säkert hur politiken får samhället att ”fungera” numer. Man vinner knappast röster genom att lägga flera miljarder på sådant som inte syns särskilt mycket, och det inkluderar förstås vinterberedskap på SJ.

Kanske man kan likna kalkylen som SJ gör för vinterberedskapen vid den man gör kliniskt av blodtransporten i våra kärl. Både denna och förra vintern drabbades SJ av trafikinfarkter orsakade av oönskad vit substans, dock inte kalk, utan i form av snö. Antagligen har man kalkylerat med att det är så sällsynt med riktigt kalla vintrar samtidigt som det kommer mycket snö att det inte är lönsamt att hålla en beredskap med jättelika reserver för att kunna hantera detta när det dyker upp. Det blir ju ett väldigt högt ”numbers needed to treat” (NNT), d.v.s. vid de allra flesta tillfällena som man sitter där med sina resurser kommer de inte att göra nytta, för det kom inte så mycket snö och det blev inte så kallt. Och bara för två år sedan hade vi en mycket mild vinter med i stort sett inga snöproblem, det lilla som kom töade bort av sig självt. I prioriteringar i vården används regelmässigt NNT-begreppet, så vi är ju vana vid dess konsekvenser när vi skall prioritera behandling.

Ett annat problem som hör ihop med snöinfarkten är vem och vilka som egentligen skall få till ett snöberett SJ. Även här liknar situationen den vi har i sjukvården. Man har inom tågtrafiken en ägare till byggnaderna, en för spåren, en annan som kör tågen och slutligen ytterligare en för avisningslokalerna. Precis som hos oss i vården – om en ortoped satsar extra resurser på att korta köer som gör att folk kan komma snabbare ut i arbete igen, när artrosen i knät är fixad med en ny fin protes, så får ortopedkliniken ingen del av besparingen, den hamnar ju hos kommunen och staten som nu får in skattemedel. Därför kan man inte bekosta operationer utifrån det perspektivet på kliniken, man har ju bara kostnadssidan av åtgärden.



Gammalt gult och silvrigt nytt.

När jag skall försöka övertyga en patient, eller för den delen kollegor, om nyttan med medicinsk behandling, brukar jag framhålla att det för en patient sällan finns ”2% absolut riskminskning” (ett typiskt argument från behandlingsnihilister). En enskild patient får en stroke eller inte, och får han eller hon det så är det i regel för denna patient en katastrof utan like. Därför tycker jag att man bör sträva efter att behandla varje patient för att undvika detta till varje pris, om inte kostnaden är extremt hög i det enskilda fallet.

Idag kostar det minimalt att behandla blodfetter eller blodtryck effektivt, patenten har gått ut på de flesta bra läkemedelsgrupper, och man får tre blodtrycksläkemedel + en statin för en kostnad som understiger rabattgränsen för att helt år om man väljer klokt. Det kostar alltså inget alls för landstingen! Dessutom mår patienten subjektivt bättre av ett välbehandlat blodtryck än med färre mediciner [1], så biverkningarna av läkemedel är idag ofta mindre än det välmående de framkallar när frekvensen av huvudvärk minskar och hjärtat avlastas.

När läkemedlen således inte heller kostar något för landstinget, om man göra kloka val, brukar jag göra en liknelse från biltrafiken snarare än från tåg. Jag frågar min kollega behandlingsnihilisten om han använder bilbälte. Svaret blir praktiskt taget alltid ja. ” – Vad tror du att det är för NNT på användande av säkerhetsbälte? Hur många gånger sätter du på dig det i onödan?” Efter den liknelsen, som illustrerar att man ofta just accepterar ett högt NNT om åtgärden är relativt biverkningsfri samt billig, händer det ofta att myntet

trillar ned på en och annan kollega som inte vill skriva recept.

Jag tror som sagt att det måste få kosta pengar för att vara fri och kunna resa fritt i vårt avlånga land, året runt. Nu blev vi rätt insnöade på grund av snålt underhåll av vägar och spår kring julen. Men det är inte bara SJ som är slimmat och som har små resurser när det verkligen blir kallt. Inom universitet och forskning finns det mycket lite resurser numer, i alla fall för oss som inte är så excellenta att vi får del av riktade jättesatsningar. Förr hade man oftast som professor ett stående anslag och dessutom ofta personella resurser till sitt förfogande. Vad jag vet är min situation i Linköping representativ för många universitet där man inte har några sådana resurser alls att tillgå längre, utan snarare skall finansiera andra med anslag man får till sin forskning, universitetet tar nämligen ca 30% av de pengar du får i anslag för att använda till kringkostnader som personal, bibliotek mm. Jag som tidigare trodde att staten faktiskt betalade en stor del av forskningen vid universiteten genom att ge pengar för driften?

Nåväl, jag behöver i alla fall inte betala min egen lön med anslag, vilket ju annars är vanligt inom den tekniska sektorn. Problemet med denna finansiering är inte bara att det är svårt att driva långsiktiga projekt, utan de som tilldelar anslag är bedömaregrupper som domineras av äldre och erfarna forskare som självklart har en egen uppfattning om vad som är bra eller dålig forskning. På detta sätt blir systemet ofta rätt konserverande och nya idéer som inte passar in i äldre grunduppfattningar får svårt att finna finansiering.

Samhället har i en omedvetet konservativ anda också skapat enheter som verkar ha fått en förutbestämd agenda. Vi har Livsmedelsverket som helt enkelt verkar ha bestämt sig för att det är bröd vi skall äta och fett som skall undvikas. Detta parallellt med att SBU konstaterat att det inte finns stöd för de gamla fettsnåla kostråden vid diabetes i sin rapport "Mat vid diabetes". Nåväl, nu när många patienter på egen hand förstått att det kan vara värt att prova att hoppa över kolhydrater istället för fett och samma dag man börjat med detta kunnat halvera sina insulindoser, så är det ju för väl att SBU så tydligt utta-



Snögubbe framför ett tåg. Illustration av Lovisa Nyström.

lat att man måste kunna ge råd också till dessa patienter som vill testa andra dieter än lågfettkost.

Nyligen kom också en studie som visade halverad risk att få diabetes om man lotts till att får mer fett (nötter eller olivolja) jämfört med att minska fettmängden [2] (rapport av Anders Tengblad i detta nummer av VM). Med tanke på att det är kolhydrater som höjer blodsockret, och inte fett, är det egentligen rätt självklart. Om man inte äter så mycket kolhydrater så blir det inte så mycket blodsocker heller. Så slimmade projektanslagsbedömningar kan ha bidragit till tjocknande medborgare, annars kanske vi hade kommit på detta långt tidigare.

Jag har börjat undra allt mer hur man från samma myndighet som ger forskningsanslag kan dela ut över 1000 kr/biljett till de få som kan njuta av operan i Stockholm. Tre sådana biljetters subvention räcker till en vårdplats för någon stackars patient som idag ligger i korridoren på våra sjukhus. Hur kan man prioritera så i samhället? Men tro inte att jag är kulturhatare i allmänhet bara för att jag frågar mig det – jag menar bara att man kanske skulle kunna betala biljetterna själv istället om man vill gå på opera, för de allra flesta som vill ta sig till operan spelar kanske inte biljettpriset

så stor roll ändå – det kostar mycket att åka till Stockholm för en lantis som jag. Men det här med pengar till museer och kultur (som får mer anslag än vad Vetenskapsrådet delar ut till all medicinsk forskning sammanlagt under ett år) fick en vinkling denna vinter. Järnvägsmuseer har i dagarna, när detta skrivs, lånat ut sina tåg till SJ eftersom de är bättre anpassade till vintern än de moderna farkosterna – där fick jag så att jag teg när jag klagar på kulturomkostnaderna... Lite musealt slösande kan rädda julfirandet!

FREDRIK NYSTRÖM

Referenser:

1. Staessen, J A, Den Hond, E, Celis, H, Fagard, R, Keary, L, Vandenhoven, G, and O'Brien, E T. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:955-964.
2. Salas-Salvado, J, Bullo, M, Babio, N, Martinez-Gonzalez, M A, Ibarrola-Jurado, N, Basora, J, Estruch, R, Covas, M I, Corella, D, Aros, F, Ruiz-Gutierrez, V, and Ros, E. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. Diabetes Care 2011;34:14-19.

ANNONS

Hur höja kärlskyddande HDL-kolesterol?

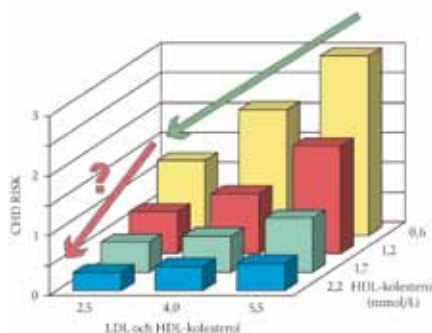
Sammanfattning

- Trots omfattande behandling med statiner i sekundär prevention föreligger en avsevärd restrisk för nya kardiovaskulära händelser. Målpuppfyllelsen för LDL-kolesterol i Sverige visar en vikande tendens.
- En höjning av kärlskyddande HDL-kolesterol skulle kunna vara en väg att ytterligare minska lipidmedierad kärfrisik.
- Den skyddande effekten av HDL synes vara multifaktoriell och inte bara ske via kolesterolåtertransport till levern.
- Nikotinsyrabehandling med flushhämning skulle kunna bli en framkomlig väg att bland annat genom höjning av HDL ytterligare minska den lipidmedierade kärfrisiken utöver statinbehandling.
- Hämning av kolesteroltransfer protein (CETP) kan i framtiden komma att bli ett annat sätt att minska risken genom HDL-höjning.
- Apolipoprotein A1-mimetika och apolipoprotein A1 uppreglerare kan i framtiden bli ytterligare terapeutiska alternativ förebygga hjärtsjukdom via HDL.

Inledning

Sänkning av aterogena apolipoprotein B-innehållande LDL-kolesterol (k) med hjälp av en bättre livsstil och effektivare läkemedel, framför allt statiner, har varit en framgångsrik väg att minska risken för hjärtsjukdom både i primär och sekundär prevention. Detta avspeglas bland annat i den kraftiga minskning av död i cirkulationsorganens sjukdomar, som vi sett i vårt land de senaste 20–25 åren. Tidigare har jag påpekat vikten av att sänka LDL-k till så låga nivåer som möjligt, förslagsvis under 2,0 mmol/L för att maximera den kliniska effekten av LDL-k-sänkning (1). Denna syn har fått ytterligare stöd i den senaste Cholesterol Treatment Trialists stora metaanalys av statinstudier (2).

Även om man lyckas maximera LDL-effekten verkar det inte som om risken för framtida insjuknande kan elimineras. Strävan måste vara att minimera andra stora riskfaktorer såsom rökning och högt blodtryck. Det kvarstår dock en hjärtsjukdomsrisik även hos välbehandlade patienter. Figur 1 visar en möjlig förklaring till denna restrisk. I den s.k. Castellikuben, som återger hjärtsjukdomsrisiken i Framingham, framgår att risken är relaterad både till LDL-k-nivån och HDL-k-nivån (3). Om behandlingsmålen följer de epidemiologiska observationerna illustrerar Castellikuben tydligt att vi bara hunnit halvvägs i hjärtsjukdomspreventionen på lipidsidan – kvar står att höja HDL-k och utvärdera om det är en väg att ytterligare minska lipidmedierad kärlsjukdomsrisik. Det återstår dock att visa att en höjning av HDL-k också minskar risken för kärlsjukdom.



Figur 1. Framingham studien visade en oberoende invers relation mellan HDL-k och hjärtsjukdomsrisik samtidigt med en direkt relation mellan LDL-k och hjärtsjukdomsrisik (3). Pilarna anger riktningen för åtgärder för att förebygga hjärtsjukdom. Frågetecknet anger att evidens ännu ej föreligger.

Den terapeutiska HDL-forskningen har nått framgångar och utsatts för bakslag. I denna översikt avser jag ge en uppdatering av forskningsfronten vad gäller hjärtsjukdomsprevention med HDL-påverkan. Utmärkta färskare reviewartiklar finns tillgängliga, t.ex. (4).

Livsstilen

En sund livsstil, dvs. att iaktta kostvanor som motverkar övervikt, att undvika rökning (aktiv och passiv) och att motionera regelbundet är allmängiltiga vanor som också tenderar att höja HDL-k. Livsstilsråd ingår därför i alla strategier som går ut på att höja detta lipoprotein.

Fysisk träning

Det är klart visat att framför allt mängden träning, och inte så mycket intensiteten i träningen höjer HDL-k hos både män och kvinnor utan att kroppsvikten behöver ändras (5).

Kost

Lågfettkost har visats minska HDL-k i samma utsträckning som LDL-k. När däremot omättade fetter ersätter mättade och transfetter minskar LDL-k förhållandevis mer och därmed kvoten LDL-k/HDL-k (6). Kost med hög halt av enomättade fetter, t.ex. olivolja, minskar LDL-k utan att påverka HDL-k. Fleromättade fetter, framför allt fiskfettsyror, kan höja HDL-k, särskilt om triglyceriderna är höga.

Glykemiskt index mäter hur mycket kolhydratkost höjer blodsockret och avgörs av fiberinnehåll, glukosinnehåll och digererbarhet. Detta tycks påverka HDL-k-halten. Exempel visar att kvinnor höjer sitt HDL-k med kost med lågt glykemiskt index (7).

Viktreduktion

Övervikt är den centrala abnormiteten vid det metabola syndromet och detta är förknippat med ett lågt HDL-k. Viktreduktion genom kalorireduktion eller ökad fysisk aktivitet höjer båda HDL-k. Ur HDL-k-synpunkt spelar det därför ingen roll vilket viktminskningsstrategi man använder.

Rökning

Det är välkänt att rökning är förknippat med en tendens till lägre HDL-k. Om man slutat röka ökar HDL-k med i medeltal 0,1 mmol/L eller c:a 10 procent (8).

Alkohol

Moderat alkoholintag synes ha en skyddande effekt på kranskärllsjukdom (9). Detta skydd kan delvis vara medierat via ett högre HDL-k. En systematisk genom-

gång visar att alla former av alkohol (t.ex. öl, vin eller sprit) har en kärlekskyddande effekt. Rekommendationen att konsumera alkohol för att via HDL-k minska risken för kärleksjukdom begränsas dock av möjligheten att den leder till missbruk, beroende och kaloriöverskott.

Läkemedel

Nästan alla lipidpåverkande läkemedel påverkar HDL-k i positiv riktning. I denna översikt begränsar jag mig till läkemedel med utsikter att bli verktyg specifikt för HDL-k-höjning och som redan finns tillgängliga på marknaden eller är under aktiv utveckling. Läkemedel som i första hand är indicerade för behandling av diabetes såsom thiazolidindioner och glitazarer eller andra lipoproteinfraktioner såsom statiner och fibrater och som också besitter HDL-påverkande egenskaper, tas därför ej med i denna framställning.

Nikotinsyra

Gamla erfarenheter

Nikotinsyra har funnits tillgängligt som lipidreglerande läkemedel i över 50 år. Det har kallats för lipidbehandlingens breddspektrumläkemedel (10), eftersom det påverkar lipidprofilen på ett gynnsamt sätt beträffande både apolipoprotein B-innehållande (inklusive Lipoprotein (a)) och apolipoprotein A-innehållande lipoproteiner.

Den första indikationen på nikotinsyrans positiva effekt på hjärtinfarkt kom med den sekundärpreventiva Coronary Drug Project (CDP). Signifikant effekt erhöles efter nikotinsyrabehandling på icke dödlig infarkt i originalstudien, som därmed ansågs inkonklusiv eftersom ingen signifikant effekt erhöles på mortaliteten. I en undersökning 11 år efter CDPs avslutning visade det sig att mortaliteten i nikotinsyragrupperna var signifikant lägre än i placebogruppen (11). I den likaledes sekundärpreventiva svenska SöS-studien, där den aktiva gruppen behandlades med en kombination av klofibrat och nikotinsyra, framkom signifikant effekt på icke dödlig hjärtinfarkt och på mortaliteten (12). Ingen av dessa tidiga studier kan sägas vara evidensbaserande.

Nya studier av nikotinsyra mot ateroskleros

Flera studier av nikotinsyras effekt på aterosklerosutvecklingen har publicerats under de gångna åren, framför allt i kombination med andra läkemedel (13). Eftersom statinbehandling numera är "drug of choice" i hjärtkärlprevention rör de senaste studierna av nikotinsyraeffekten på kärleksjukdom till-

läggseffekten utöver den som statinbehandlingen åstadkommer. Sent under 2009 publicerades två studier av nikotinsyrans effekter på ateroskleros. Båda studierna använde sig av nikotinsyra med utdragen frisättning (extended release, ER) som aktivt läkemedel, dels ARBITER-6 HALTS (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol-6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis) (14), dels Oxford Niaspan Study, en randomiserad placebokontrollerad magnetresonansstudie av effekten av ER nikotinsyra på ateroskleros och vaskulär funktion hos patienter med diabetes mellitus och/eller carotisateromatosis (15). Båda studierna är av betydelse på så sätt att de undersöker effekten av nikotinsyratillägg till konventionell statinbehandling, vilket är viktigt ur praktisk klinisk synpunkt.

I ARBITER-6 HALTS jämfördes två tilläggbehandlingsformer utöver statin nikotinsyra och ezetimib på karotis intima-mediatjocklek. Nikotinsyra påverkar alla lipoproteiner i för aterosklerosen positiv riktning, alltså även LDL-k (10). Patienter med kranskärleksjukdom eller dess riskekvivalenter, som långtidsbehandlades med statiner och nått 2,6 mmol/L i LDL-k och inte hade höga HDL-k randomiserades i studien. ER nikotinsyra höjde HDL-k med knappt 20 procent samt minskade LDL-kl och triglycerider. Ezetimib minskade LDL-k med nästan 20 procent men även i viss mån HDL-k. Resultatet visade, att karotis intima-mediatjocklek förblev stabil under ezetimibbehandlingen medan den minskade under ER nikotinsyrabehandlingen. Nikotinsyra var således effektivare att påverka intima-mediatjockleken än ezetimib, när läkemedlen lags till statinbehandling.

I den s.k. Oxford Niaspan Study från England studerade man effekten tillägg av ER nikotinsyra till statinbehandlade patienter med diabetes eller karotisateroskleros i jämförelse med statin plus placebo (15). Aterosklerosen mättes med hjälp av magnetresonans. Efter 12 månaders behandling hade ER nikotinsyrabehandlade patienter mindre ateroskleros, medan denna ökade i placebogruppen.

Nytt ljus över HDLs antiaterogena egenskaper och nikotinsyrans verkningsmekanism

Den klassiska förklaringen till HDLs antiaterosklerotiska effekt är via återtransport av kolesterol från perifer vävnad till levern, där kolesterolet kan utsöndras via gallan. Denna s.k. reverse kolesterol transport (RCT) har i detalj kartlagts molekylärt.

Specifika receptorer på cellväggarna, ATP binding cassette A1 (ABCA1 och ABCG1) avger cellulärt kolesterol till sin ligand apolipoprotein A1 (ApoA1), som transporterar kolesterolet i HDL till levern, där scavenger receptor type B1 (SR B1) tar emot kolesterolet för vidare metabolism eller utsöndring.

Man har också haft klart för sig att HDL besitter andra potentiellt positiva egenskaper mot ateroskleros såsom antiinflammatorisk och antioxidativ verkan. Ett viktigt arbete härvidlag med bäring också på nikotinsyrans effekter publicerades nyligen (16). Man visar först att HDL från friska försökspersoner stimulerar kväveoxidproduktionen i humana aortaendotelceller, minskar den oxidativa stressen på endotelet och förbättrar den endotelberoende vasodilatationen liksom tidig cellmediert endotelreparation via endoteliala progenitorceller. Dessa gynnsamma HDL-medierte endoteliala effekter saknades i HDL från patienter med diabetes mellitus. Behandling med ER nikotinsyra återställde dessa kapaciteter hos diabetiskt HDL. Nikotinsyrans positiva effekter synes alltså kunna medieras inte bara genom en höjning av HDL-k och apolipoprotein A1 utan också av en förbättrad HDL-funktion, oberoende av dess koncentration. Förekomsten av s.k. dysfunktionellt HDL är känd sedan tidigare (17) och vi har påpekat observationen i IDEAL-studien (18). Man kan därför inte säga lika förbehållslöst "ju högre desto bättre" om HDL som "ju lägre desto bättre" om LDL.

I Sverige marknadsförs i dag nikotinsyra med utdragen frisättning som Niaspan. Försäljningen av Niaspan har varit mycket begränsad och kostnaden har bara utgjort 0,2 procent av totala kostnaden för lipidpåverkande läkemedel. Orsaken torde vara att medlet trots utdragen frisättning orsakar flush. Behandlingen fordrar därför ett ganska komplicerat startschema, som många läkare knappast givit sig tid att tillräckligt informera patienten om. Försäljande företag Abbott har heller inte varit så aktivt i marknadsföringen. Niaspan studeras i en studie med hårda kliniska effektmått benämnd AIM HIGH NCT00120289 (www.clinicaltrials.gov).

Sista chansen för nikotinsyra?

Nikotinsyra har funnits tillgängligt som serumlipidpåverkande läkemedel i 50 år. Trots att många studier har visat på positiva kliniska effekter har läkemedlet aldrig nått allmän klinisk acceptans. Huvudsäket till detta har varit biverkningar, främst s.k.

flush. Flushen yttrar sig som hudrodnad, värmekänsla, klåda eller stickningar, särskilt på huvud, hals, bröst och övre rygg.

Flushhämmning

Nikotinsyrabehandlingen har fått förnyad aktualitet genom tillkomsten av möjligheten till farmakologisk flushhämmning. Detta har möjliggjorts genom kunskapen om mekanismen bakom nikotinsyrans flushframkallande effekt. Sedan 2009 marknadsförs en ny beredningsform av ER nikotinsyra där man lagt till flushhämmaren laropiprant som Tredaptive (MSD).

Ett första led i denna utveckling var upptäckten av en specifik nikotinsyrareceptor av Offermanns grupp (19). En G-proteinkopplad receptor (GPR109AHM74A eller mus PUMA-G [protein upregulerat in macrophages by interferon- γ]) har befunnits mediera både den nikotinsyrainducerade flushen via receptorer på immunologiska Langerhans' celler i huden och den antipolytiska effekten av nikotinsyra via hämning av adenylylcyklas i fettceller. Langerhans' celler frisätter därvid prostaglandin D2 (PGD₂), som sedan via en specifik receptor på endotelcellerna, DPI, medierar kärl dilatationen, figur 2. Substansen laropiprant har befunnits blockera DPI-receptorn och därmed effekten av PGD₂ och flush (20).

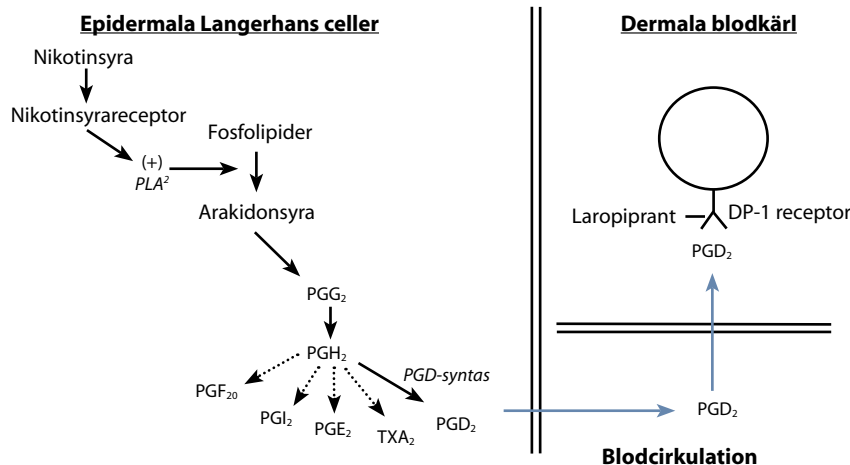
Även om nikotinsyra utgör en bredspektrum lipidpåverkande drog (10) har man i marknadsföringen fokuserat på läkemedlets HDL-höjande effekt. Det har påvisats i ett antal studier (21, 22) att nikotinsyra utövar sin effekt på lipoproteinerna även hos statinbehandlade patienter. Den flushhämmande effekten har beskrivits (21) och i det arbetet visades också att tillägget av laropiprant till ER nikotinsyra inte har något inflytande på effekten på lipoproteinnivåerna.

ER nikotinsyra + laropiprant är också föremål för en stor prövning med kliniskt effektmått, HPS2-THRIVE, som drivs av Oxfordgruppen med MSD som sponsor se NCT00461630 (www.clinicaltrials.gov).

Användning av

ER nikotinsyra + laropiprant i kliniken.

ER nikotinsyra (1000 mg) + laropiprant (20 mg) introducerades på svenska marknaden sommaren 2009 som Tredaptive sedan den europeiska läkemedelsmyndigheten givit klartecken till marknadsföring. Den amerikanska myndigheten Food and Drug Administration hade dock en annan uppfattning och vill avvakta godkännande tills HPS-THRIVE har genomförts med tillfredsställande resultat. Skälet till detta



Figur 2. Mekanismen bakom flusheffekten av nikotinsyra och var laropiprant utövar sin effekt.

uppges vara en oro för att en prostaglandinhämning teoretiskt skulle negativt kunna påverka trombocytfunktion mm. Det är dock viktigt att hålla minnet att laropiprant inte är ett NSAID eller COX-hämmare som ju hämmar på arakidonsyrainivå och således påverkar hela prostaglandinkaskaden. Laropiprant blockerar i stället en enskild receptor för en viss typ av prostaglandin (23). Flushhämmningen eliminerar inte flushbesvären helt vid start av behandling med ER nikotinsyra + laropiprant. Det är därför viktigt att läkaren ger patienten en noggrann instruktion hur läkemedlet ska tas.

Tillförsel av HDL eller beståndsdelar därav

Pro-apo A1

En tidig rapport av effekten av tillförsel av HDL-derivaterade produkter kom från en svensk grupp (24). I analogi med apolipoprotein A1:s roll i omvänd kolesteroltransport från perifer vävnad till levern för vidare uttransport via gallan testade Eriks-son och medarbetare den fekala steroidexkretionen före och efter intravenös infusion av mänskligt proapo A1 (en prekursor till apolipoprotein) i liposomkomplex A1(24). Den fekala utsöndringen av kolesterol (dvs. neutrala steroler och gallsyror) ökade hos alla fyra deltagarna med mellan 30 och 40 procent. Detta motsvarar ett avlägsnande av c:a 500 mg per dag av överflödigt kolesterol efter infusionen. Arbetet illustrerar, att apolipoprotein A1 stimulerar RCT och verkligen förmår föra ut överflödigt kolesterol ur organismen.

Apolipoprotein A1 Milano

Från en släkt i Norditalien isolerades ett avvikande apolipoprotein A1 – apo A1

Milano – som trots att HDL-kolesterol var lågt, förmådde skydda bärare av denna mutation från ateroskleros (25). En rekombinant form av apo A1 Milano kombinerat med fosfolipid (ETC-216) har infunderats fem gånger med en veckas intervall på 57 patienter med nyss genomgången akut koronart syndrom (26). Behandlingen med ETC-216 resulterade i en signifikant minskning av kranskärlsateromatosen mätt med intravaskulärt ultraljud.

Apolipoprotein A1-mimetica och Apolipoprotein A1 uppreglerare

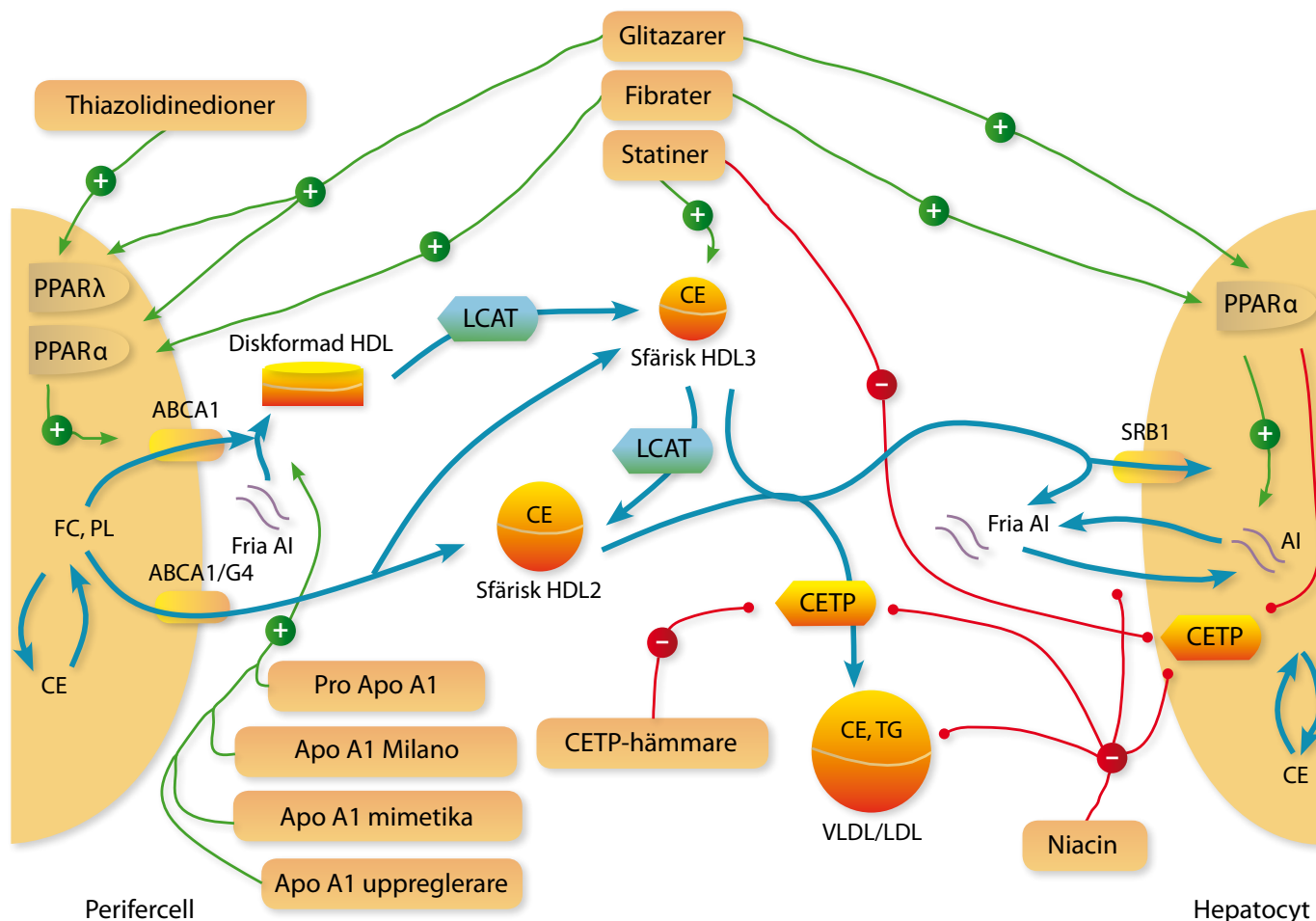
Vissa sekvenser av apolipoprotein A1 medierar uttransport av kolesterol via ABCA1-receptorn. Genom att syntetisera och administrera sådana sekvenser räknar man med att kunna stimulera RCT, t.ex. (27).

Peptiden RVX-208 ökar apo A1-produktionen in vitro och in vivo. I en studie på människa gavs substansen peroralt till 18 personer i en fas 1–2-studie. Apo A1 och HDL-k ökade med c:a 10 procent (28).

CETP-hämmare

Cholesteryl ester transfer protein (CETP) medierar transport av kolesterolestrar från HDL till VLDL och LDL. Nettoeffekten blir alltså en höjning av LDL- och en sänkning av HDL-k. Genom att blockera CETP åstadkommer man en höjning av HDL-k och apolipoprotein A1 och en sänkning av LDL-k. Man har då frågat sig om en dylik metabolisk manipulation också leder till minskad kärlsjuklighet i enlighet med vad epidemiologiska studier utvisar.

Detta studerades med den första CETP-hämmaren torcetrapib i tre kliniska studier med ateroskleros eller kliniska händelser som primärt effektmått, varav ILLUMI- ▶



Figur 3. Omvänd kolesteroltransport.

Omvänd kolesteroltransport är en av de viktigaste antiaterogena egenskaperna hos HDL. Detta utflöde av kolesterol underlättas av adenosine trifosfatbindande kassett-transportörer (ABC) medan enzymet lecitin-cholesterol acyltransferas (LCAT) modifierar dessa partiklar till mognare HDL2- och HDL3-partiklar. Vidare överför kolesterol ester transfer protein (CETP) kolesterolestrar från HDL till apolipoprotein B-innehållande partiklar såsom LDL och VLDL. Därefter upptas dessa HDL-partiklar av hepatocyter genom scavenger receptor B1 (SRB1). De olika farmakologiska principerna söker höja HDL-kolesterolhalten på olika sätt i reverse kolesterol transport-systemet. ACAT = acyl-coenzyme A kolesterol acyltransferas; CE kolesterol ester; FC fritt kolesterol; PL fosfolipid; PPAR peroxisome proliferator-activated receptor; TG triglyceride.

NATE var den största evidensbaserande studien och har relateras i svenska medier (29). Studien fick avbrytas i förtid pga. överdödlighet i torcetrapibbehandlad grupp. Fortsatta studier av torcetrapib har visat att denna olyckliga effekt med stor sannolikhet betingats av en s.k. "off-target"-effekt, som ej är en effekt av CETP-hämning. Torcetrapib synes påverka renin-angiotensin-aldosteron-systemet på ett kardiovaskulärt ogynnsamt sätt.

Två andra HDL-höjande CETP-hämmare är under utveckling och ingendera av dem synes besitta torcetrapibs ogynnsamma off-target-effekt; dalcetrapib (30) och anacetrapib (31). Dalcetrapib har en annan kemisk grundstruktur medan torcetrapib och anacetrapib liknar varann.

Dalcetrapib har en måttlig effekt på lipoproteinerna: i dosen 600 till 900 mg dagligen höjs HDL-k med c:a 35 procent och LDL-k sänks med c:a 10 procent (32). Motsvarande effekter för anacetrapib i dosen 150 mg i en dosresponsstudie var 135 resp 40 procent (33). I DEFINE-studien har effekten av anacetrapib såsom tillägg till statin publicerats (34). Utöver statin-effekten sänkte 100 mg anacetrapib dagligen LDL-k med ytterligare 40 procent och höjde HDL-k med 138 procent.

Man har hunnit längst i utvecklingen av dalcetrapib, som nu är ute i en stor interventionsstudie på patienter med akuta koronara syndrom (dalheart-OUTCOME), där effekten utvärderas sedan patienterna fått en adekvat LDL-k-sänkning med

statin (35). Studien beräknas vara avslutad 2012. Anacetrapib kommer att testas i HPS-3 TIMI 55 REVEAL-studien (www.revealtrial.org). 30 000 deltagare planeras i en sekundärpreventivstudie, där alla får en grundläggande behandling med atorvastatin.

Konklusion

Mycket talar för att man med en höjning av HDL-k – åstadkommen med en god livsstil och läkemedel - åtminstone delvis skulle kunna komma åt den restrisk för hjärtkärlsjukdom som föreligger även hos den bäst statinbehandlade patienten.

Om ER nikotinsyra med flushhämning kan fördras under långtidsbehandling är denna behandling en klar kandidat för en

sådan kompletterande lipidbehandling. Även om många studier talar för en positiv effekt av nikotinsyrabehandling i tillägg till en statinbehandling behöver vi evidensbaserade studier för detta ändamål. Detta är på gång inom ett par år.

CETP-hämning är en andra möjlig väg att via HDL-höjning söka minska hjärt-kärlrisken. Här föreligger dock ej några klara indicier på att detta gör nytta. I CETP-fallet är angelägenhetsgraden om evidensstudier därför om möjligt ännu mer trängande.

Apolipoproteinmimetika och uppreglerare av apolipoprotein A1 är nya lovande angreppspunkter. De kommande fem åren kommer att ge oss information om påverkan av HDL-fraktionen av lipoproteiner kommer att visa sig vara kliniskt fruktbart sätt att ytterligare minska aterosklerosjukdomen.

ANDERS G OLSSON

Professor

Hälsouniversitetet i Linköping

Stockholm Heart Center

anders.olsson@liu.se

Referenser:

- Olsson A. Lägre LDL-kolesterol är bättre! Sikta på 2 mmol/l i sekundärpreventiv behandling. *Läkartidningen*. 2006;103:22-3.
- Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 [punctuation space]000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. 2010;11/19;376(9753):1670-81.
- Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and Mortality: 30 Years of Follow-up From the Framingham Study. *JAMA*. 1987 April 24, 1987;257(16):2176-80.
- Natarajan P, Ray KK, Cannon CP. High-Density Lipoprotein and Coronary Heart Disease: Current and Future Therapies. *Journal of the American College of Cardiology*. 55(13):1283-99.
- Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, et al. Effects of the Amount and Intensity of Exercise on Plasma Lipoproteins. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(19):1483-92.
- Mensink R, Katan M. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 1992;12:911-9.
- Levitan EB, Cook NR, Stampfer MJ, Ridker PM, Rexrode KM, Buring JE, et al. Dietary glycemic index, dietary glycemic load, blood lipids, and C-reactive protein. *Metabolism*. 2008;57(3):437-43.
- Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Preventive Medicine*. 2003;37(4):283-90.
- Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A Prospective Study of Moderate Alcohol Consumption and the Risk of Coronary Disease and Stroke in Women. *New England Journal of Medicine*. 1988;319(5):267-73.
- Carlson L. Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. *Journal of Internal Medicine*. 2005;258(2):94-114.
- Canner P, Berge K, Wenger N, Stamler J, Friedman L, Prineas R, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:1245-55.
- Carlson L, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Medica Scandinavica*. 1988;223(5):405-18.
- Brown BG, Zhao X-Q, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and Niacin, Antioxidant Vitamins, or the Combination for the Prevention of Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2001 November 29, 2001;345(22):1583-92.
- Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Griffen L, Miller M, et al. Extended-Release Niacin or Ezetimibe and Carotid Intima-Media Thickness. *N Engl J Med*. 2009 November 15, 2009;NEJMoa0907569.
- Lee JMS, Robson MD, Yu L-M, Shirodaria CC, Cunnington C, Kyliantreas I, et al. Effects of High-Dose Modified-Release Nicotinic Acid on Atherosclerosis and Vascular Function: A Randomized, Placebo-Controlled, Magnetic Resonance Imaging Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(19):1787-94.
- Sorrentino SAMD, Besler CMD, Rohrer LP, Meyer MMD, Heinrich KBS, Bahlmann FHMDP, et al. Endothelial-Vasoprotective Effects of High-Density Lipoprotein Are Impaired in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus but Are Improved After Extended-Release Niacin Therapy.
- Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, Anantharamiah GM, Fogelman AM. The role of dysfunctional HDL in atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2009 April 1, 2009;50(Supplement):S145-9.
- van der Steeg WA, Holme I, Boekholdt SM, Larsen ML, Lindahl C, Stroes ESG, et al. High-Density Lipoprotein Cholesterol, High-Density Lipoprotein Particle Size, and Apolipoprotein A-I: Significance for Cardiovascular Risk: The IDEAL and EPIC-Norfolk Studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(6):634-42.
- Tunaru S, Kero J, Schaub A, Wufka C, Blaukat A, Pfeffer K, et al. PUMA-G and HM74 are receptors for nicotinic acid and mediate its antilipolytic effect. *Nat Med*. 2003;9(3):352-5.
- Cheng K, Wu T-J, Wu KK, Sturino C, Metters K, Gottesdiener K, et al. Antagonism of the prostaglandin D2 receptor 1 suppresses nicotinic acid-induced vasodilation in mice and humans. 2006 April 25, 2006;103(17):6682-7.
- Maccubbin D, Bays HE, Olsson AG, Elinoff V, Elis A, Mitchel Y, et al. Lipid-modifying efficacy and tolerability of extended-release niacin/laropiprant in patients with primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. *International Journal of Clinical Practice*. 2008;62(12):1959-70.
- Yiu K-H, Cheung BMY, Tse H-F. A new paradigm for managing dyslipidemia with combination therapy: laropiprant + niacin + simvastatin. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 19(3):437-49.
- Lai E, Schwartz JI, Dallob A, Jumes P, Liu F, Kraft WK, et al. Effects of extended release niacin/laropiprant, laropiprant, extended release niacin and placebo on platelet aggregation and bleeding time in healthy subjects. *Platelets*. 0(0).
- Eriksson M, Carlson LA, Miettinen TA, Angelin B. Stimulation of Fecal Steroid Excretion After Infusion of Recombinant Proapolipoprotein A-I: Potential Reverse Cholesterol Transport in Humans. *Circulation*. 1999 August 10, 1999;100(6):594-8.
- Sirtori CR, Calabresi L, Franceschini G, Baldassarre D, Amato M, Johansson J, et al. Cardiovascular Status of Carriers of the Apo-lipoprotein A-IMilano Mutant: The Limone sul Garda Study. *Circulation*. 2001 April 17, 2001;103(15):1949-54.
- Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ, Yasin M, et al. Effect of Recombinant ApoA-I Milano on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Coronary Syndromes: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2003 November 5, 2003;290(17):2292-300.
- Bloedon LT, Dunbar R, Duffy D, Pinell-Salles P, Norris R, DeGroot BJ, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of oral apoA-I mimetic peptide D-4F in high-risk cardiovascular patients. *Journal of Lipid Research*. 2008 June 1, 2008;49(6):1344-52.
- Jahagirdar R, Gordon A, Lebioda K, Azhar S, Zhang H, Johansson J, et al. RVX-208: An orally administered small molecule reduces atherosclerosis in ApoE null mouse and raises apoA1/HDL in humans. Abstract presented at: Scientific sessions meeting of the American Heart Association. 2010; November 17, 2010 (Chicago, Illinois).
- Olsson A, Nilsson P. »Ju lägre LDL-kolesterol, desto bättre« gäller fortsatt

Negativa/neutrala slutsatser av tre statinstudier ändrar inte klinisk praxis. *Läkartidningen*. 2009;106:854-6.

- Stroes ESG, Kastelein JJP, Bénardeau A, Kuhlmann O, Blum D, Campos LA, et al. Dalcetrapib: no off-target toxicity on blood pressure or on genes related to the renin-angiotensin-aldosterone system in rats. *British Journal of Pharmacology*. 2009;158(7):1763-70.
- Vergeer M, Stroes ESG. The Pharmacology and Off-Target Effects of Some Cholesterol Ester Transfer Protein Inhibitors. *The American Journal of Cardiology*. 2009;104(10, Supplement 1):32E-8E.
- de Grooth GJ, Kuivenhoven JA, Stalenhoef AFH, de Graaf J, Zwinderman AH, Pasma JL, et al. Efficacy and Safety of a Novel Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitor, JTT-705, in Humans: A Randomized Phase II Dose-Response Study. *Circulation*. 2002 May 7, 2002;105(18):2159-65.
- Bloomfield D, Carlson GL, Sapre A, Tribble D, McKenney JM, Littlejohn Iii TW, et al. Efficacy and safety of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib as monotherapy and coadministered with atorvastatin in dyslipidemic patients. *American Heart Journal*. 2009;157(2):352-60.e2.
- Cannon CP, Shah S, Dansky HM, Davidson M, Brinton EA, Gotto AM, et al. Safety of Anacetrapib in Patients with or at High Risk for Coronary Heart Disease. *New England Journal of Medicine*. 2010;0(0).
- Schwartz GG, Olsson AG, Ballantyne CM, Barter PJ, Holme IM, Kallend D, et al. Rationale and design of the dal-OUTCOMES trial: Efficacy and safety of dalcetrapib in patients with recent acute coronary syndrome. *American Heart Journal*. 2009;158(6):896-901.e3.

ANNONS



Välsmakande prevention

Intresset för choklad, kakao och polyfenoler och deras effekter på hjärtkärlsystemet har starkt ökat inom den internationella forskningen under de senaste åren. Talrika experimentella (*in vitro/in vivo*) studier och interventionsstudier har publicerats med fokus på främst effekter på endotelfunktion, antioxidantförmåga, blodförtunning, inflammation och blodtryckssänkning, men även lipid- och glukosmetabolt inriktad forskningen har börjat ta fart.

Dessutom har flera metaanalyser utförts på basen av dessa studier, främst när det gäller blodtryck. Samtidigt har resultaten från flera observationsstudier publicerats och medicinska översiktsartiklar duggat tätt i litteraturen. Kakao har en gedigen kulturhistoria under lång tid. Kakao användes i många olika syften av folkslagen i Mellanamerika för flera tusen år sedan, och upptäcktes av de spanska sjöfararna på 1500-talet. Dessutom har kakao igenom tiderna använts som medicin mot alla tänkbara symtom, men mera specifikt för det kardiovaskulära området kan nämnas angina pectoris, hjärtklappning, svimning, dyspné och trötthet. De vanligaste åkommorna som man ansåg sig kunde bota med choklad var dock undernäring, olika affektiva psy-

kiska sjukdomar och förstoppningsbesvär [1]. Mycket talar för att det är flavanoler i kakao som medierar de gynnsamma effekterna [2]. Flavanoler, som också finns i olika frukter, bönor, te och vin, är en undergrupp till flavonoider, som i sin tur är en undergrupp till polyfenolerna [3, 4]. Denna översiktsartikel är en vidareutveckling på en medicinsk kommentar som nyligen publicerades i Läkartidningen [5].

Medicinsk historia

Ordet *kakao* uppstod troligen med olmekerna som bodde runt mexikanska golfens östra kuststräcka. Här är några exempel på mesoamerikanska namn för kakao och choklad: *Kakaw*, *kuku*, *cagau*, *kakawa* (kakao); *Xoxocoatl*, *chiculat*, *chiculajd* (choklad). Kakao fick sitt vetenskapliga namn, *Theobroma cacao*, av Carl von Linné år 1753. Detta är en blandning av grekiska och mayansk etymologi och betyder ”mat från gudarna”. Enligt mexikansk och mayansk religion hade kakao ett gudomligt ursprung; kakao upptäcktes av gudarna i ett berg och mayafolket firade årligen en fest för att ära deras kakaogud, *Ek Chuah*. Kakao förtärdes som en dryck och förbehölls vuxna män, primärt präster, höga ämbetsmän, militära officerare och vissa krigare som hade utmärkt sig. De första europeerna som kom i kontakt

med kakao var Columbus och hans besättning. År 1502 fångade de en kanot med en last av ”mandlar med underligt utseende”. Kakao har genom tiderna använts som medicin mot alla tänkbara symtom, men när alla dessa sammanställs så dyker vissa symtom upp som mycket vanligare behandlingsorsaker.

Tre huvudgrupper kan beskrivas: 1) Det finns talrika källor som visar på chokoladens förmåga att leda till viktuppgång och att den har använts just i detta syfte. Läkare har forskrivit choklad med det specifika målet att ”tillföra eller restitueras kött”; 2) Choklad har också använts mot psykiska sjukdomar. För det mesta verkar det ha rört sig om affektiva sjukdomar och neuropsykiatriska besvär. Å ena sidan har choklad rekommenderats för att stimulera det centrala nervsystemet. Patienter som led av apati, nedsatt energi och trötthet, d.v.s. symtom på depression, kunde vara kandidater för behandling. Å andra sidan kunde choklad också forskrivas till patienter med närmast diametralt motsatta besvär. Chokoladen ansågs då medföra en lugnande effekt vid symtom såsom hyperaktivitet och överstimulering; 3) För det tredje härskade åsikten att choklad förbättrade matsmältningen, underlättade tarmtömningen och stimulerade urinflödet. Hemorrojder kunde botas då ►

avföringen fick en mjukare konsistens av fett i chokladen. Utöver dessa tre kardinalfunktioner har chokladen också använts som "bindare" för diverse läkemedel för att underlätta administrationen av dessa och samtidigt förbättra smaken.

Här kommer ett litet utdrag från en text skriven av W. Hughes år 1672 för att illustrera ett exempel på hur tankarna var runt chokladens effekter på kroppen: "Chocolate is most excellent, nourishing and preserving health entire, purging by expectorations, and especially the sweat-vents of the body, preventing unnatural fumes ascending to the head, yet causing a pleasant and natural sleep and rest... eaten twice a day, a man may very well subsist therewith, not taking anything else at all [1]."

Biokemi, farmakodynamik och farmakokinetik

Flavanoler, som utöver kakao också finns i olika frukter, bönor, te och vin, är en undergrupp till flavonoider, som i sin tur är en undergrupp till polyfenolerna. Det finns över 5 000 olika typer av flavonoider som klassificeras i sex grupper: flavanoner, flavoner, isoflavoner, flavonoler, anthocyanidiner och flavanoler. Viktiga substanser att beakta i flavanolgruppen är katechiner och epikatechiner (monomerer) och procyanidiner (oligomerer). Flavonoiderna har en karakteristisk struktur. Grundstrukturen består av ett C6-C3-C6-skelett med två aromatiska ringar och varierande grad av hydroxylering [2].

Man har visat att flavanolerna kan passera magsäcken utan att påverkas nämnvärt och finns därför tillgängliga för absorption i tunntarmen. I tarmslemhinnan genomgår de metylering och glukuronidering och återfinns i den mesenteriska cirkulationen i konjugerad form. Vidare metabolism kan sedan ske i levern. Det finns en stor variabilitet från individ till individ som påverkar hur stor andel av flavonoiderna som absorberas från tarmen. Dessutom kan möjligtvis olika substanser som intas samtidigt med kakao påverka absorptionen. En hypotes är att mjölkproteiner binder till polyfenoler och förhindrar deras absorption från tarmen. T.ex. har det visats att absorptionen av flavanolen epikatechin i choklad var signifikant mindre när chokladen förtärdes som mjölkchoklad eller med mjölk. Studier på kinetik har visat att epikatechin absorberas snabbt, med detekterbara plasmanivåer efter c:a 30 minuter efter oralt intag, når toppen efter c:a 2–3 timmar och återgår



till baslinjevärdet inom c:a 6–8 timmar efter intag av flavanolrik choklad. Intag regelbundet under dagen kunde vidmakthålla koncentrationen över tid. Andra studier på monomeriska flavanoler har påvisat en dosberoende absorption och återgång till baslinjevärdet inom c:a 24 timmar [6].

Biologi och odling

Det finns tre olika huvudtyper av kakaoträd: Forastero, Criollo och Trinitario. Forastero är lättast att odla och ger stora bönor. 90% av världens choklad produceras från dessa bönor. Criollo producerar bönor med tunnare skal och ger mindre skördar. Trinitario är en korsning av de tidigare nämnda träden. Alla träden producerar kakao med typiskt igenkännande doft. Träden är överlag ömtåliga – starka vindar och brännande sol är fienden nummer ett.

Den bästa miljön är ett tropiskt klimat där kakaoträden kan växa i skogen i skydd av höga växter och palmer. På detta sätt skyddas träden mot sol och vind, och samtidigt får de leva i ett klimat med hög

luftfuktighet, regelbundna regnskurar och rotade i en rik och vieldrenerad jord. I det vilda kan kakaoträd bli upp till 15 meter höga och börjar blomma och producera bönskidor vid c:a 5 års ålder. Efter 25 års ålder avtar produktionen, men trädets livslängd kan bli mycket längre. På kakaoplanteringar tillåts inte träden bli högre än c:a 5 meter, vilket underlättar skördandet och förbättrar avkastningen. Här bedriver man också ibland s.k. "solplantering"; kakaoträden utsätts för solens fulla påverkan, vilket förbättrar skördarna tillfälligt, men samtidigt blir träden mera utsatta för sjukdomar. C:a 25% av världens kakao går förlorad varje år p.g.a. virus-, svamp- och insektsangrepp.

De små, vaxrosa till vita, fembladiga blommorna sitter i små samlingar på trädets stam eller nedersta grenar och skiljer sig således från många andra träd vars blommor vanligtvis växer längst ut på de smalaste kvistarna. Rotsystemet är ytligt och kakaoträdet är i viss mån beroende av ett lager med avfallna löv i olika nedbrytningsfaser som täcker marken. Framgångsrikt pollinerade blommor utvecklas till

randiga, kantade, ovala bönskidor i vackert gul-brun-röda nyanser; trädets frukter. De mognar på c:a 5 månader och ruttar på trädet om det inte skördas eller blir upp-ätta av skogens djur. Fåglar och däggdjur lockas av det söta fruktköttet i skidorna, men spottar ut de bittra kakaobönorna som sprids i omgivningen. Detta är en viktig förutsättning för kakaoträdets överlevnad, då bönskidorna, p.g.a. sitt tjocka skal, aldrig öppnar sig spontant. Kakaoträd producerar bönskidor året runt, men de största skördarna brukar sammanfalla i två perioder under året – sen höst och tidig sommar [7].

Från kakaoböna till choklad

Kakaobönan är i stort sett oätlig p.g.a. sin höga polyfenolkoncentration som ger en bitter smak. Polyfenolinnehållet kan minska från 100% i bönan till 10% i den färdiga kakaoprodukten, t.ex. choklad. Detta beror på de olika stegen i tillverkningsprocessen – fermentering, rostning och ”dutching”. Polyfenolinnehållet kan förstås även påverkas av miljön (t.ex. varifrån bönan kommer, mognadsgrad, klimat etc.) och hur kakaoprodukten uppreparas (t.ex. olika förfaranden vid nerfrysning) [6].

Bönskidorna hackas av från kakaoträdet manuellt och skidorna öppnas med specialgjord kniv, en *machete*. Bönorna läggs i lådor eller under bananblad för att jäsa i upp till 10 dygn. Denna fermenteringsprocess är ett kritiskt steg för att frambringa smaken i kakao. Det är det kvarvarande fruktköttet runt kakaobönorna som bidrar med jäsningsen och bönorna blir mörkbruna till färgen. Längre fermenteringstid tar bort den bittersöta smaken, men är samtidigt associerad med större reduktion av flavanolinnehåll.

Efter fermenteringsprocessen torkas kakaobönorna i några veckor. De förlorar då c:a hälften av sin vikt och blir mera tåliga under transport och lagring. I nästa steg rostas bönorna. De utsätts för värme (c:a 100 grader i upp till två timmar) som frigör smakämnen och underlättar för rensningen då bönornas skal spricker. Bönorna påminner nu om kaffebönor till utseendet. Flavanolerna är värmekänsliga och stora mängder flavanoler kan gå tapp i detta steg. Till sist mals de rensade bönorna till kakaomassa, ur vilken det framställs kakaopulver efter att kakaofettet tagits bort. I vissa framställningsprocesser tillförs alkaliska ämnen som anses förbättra smaken och färgen. Alkaliniseringsprocessen reducerar dock flavanolinnehållet ytterligare [7].

Epidemiologiska data

Kunaindianer är en befolkningsgrupp som lever på San Blas-öarna utanför Panama i Latinamerika. Det intressanta med dessa människors matkultur är att de förtär mycket stora mängder kakao dagligen, ofta berikat med mycket salt. Kunaindianerna tillhör en av de grupper i världen som förefaller vara skyddade mot åldersberoende blodtrycksstegring och njurfunktionsnedsättning och har därför inte heller hypertoni. Prevalensen av kardiovaskulära sjukdomar och diabetes är också lägre jämfört med andra motsvarande folkgrupper på fastlandet. Skyddet försvinner när kunaindianerna flyttar in till fastlandet och bosätter sig i Panama City. De har då inte tillgång till samma diet som ute på öarna [8]. Detta förhållande stärker hypotesen att konsumtion av flavanolrik kakao kan vara orsaken till den låga prevalensen hypertoni hos de kunaindianer som lever traditionellt på öarna [9].

Observationsstudier

Under de senaste åren har resultat från flera observationsstudier publicerats. En kohort bestående av 470 äldre män utan kroniska sjukdomar från Zutphen, Nederländerna, studerades och man fann ett inverst samband mellan kakaokonsumtion och blodtryck, 15-års total kardiovaskulär mortalitet, samt total mortalitet [10]. Författarna påpekade att studien var den första av sitt slag att rapportera ett inverst förhållande mellan kakao och dessa utfallsvariabler. De hänvisade i sin kommentar till två andra studier: a) *The Harvard Alumni Study* visade att godiskonsumenter hade en lägre mortalitet (alla orsaker) jämfört med individer som nästan aldrig åt godis, men i denna studie kunde forskarna inte skilja på konsumtionen av choklad från annat godis; b) *The Nurses' Health Study* visade att intag av choklad inte var förknippat med lägre risk för koronar hjärtsjukdom efter 14 års uppföljning. Då kakao inte endast återfanns i choklad, spekulerade författarna att associationen kan ha varit underskattad i den studien. Författarna till Zutphenstudien kommenterade också sina egna blodtrycksresultat. Då dagligt intag av 4,2 g kakao (c:a 10 g mörk choklad) gav ett lägre blodtryck (både systoliskt och diastoliskt) jämfört med ”lågt intag”, antydde resultaten att dagligt intag av små mängder kakao under lång tid kunde sänka blodtrycket. De hävdade dock samtidigt att den lägre kardiovaskulära mortalitetsrisken inte berodde på blodtryckssänkningen, utan på andra faktorer.

I en studie från USA undersöktes 34 489 postmenopausala kvinnor som var kardiovaskulärt friska. Här fann man ett gränssignifikant inverst förhållande mellan själv-rapporterad chokladkonsumtion och kardiovaskulär mortalitet under 16 års uppföljning [11]. Författarna kommenterade inte dessa fynd närmare i sin diskussion, men påpekade resultatets likhet med det från Zutphenstudien. I en studie från Stockholm undersöktes en kohort på 1169 personer som alla haft en akut hjärtinfarkt. Efter 8 års uppföljning såg man ett inverst förhållande mellan chokladkonsumtion och mortalitet i hjärtsjukdomar [12]. Författarna konkluderade att studien stödjer ökande bevis för att choklad är en rik källa med nyttiga bioaktiva ämnen, och antyder att individer med koronar hjärtsjukdom inte behöver undvika choklad ifall den intas med måtta. De efterlyste dock bekräftande resultat från andra observationsstudier eller randomiserade kontrollerade studier.

En kohort bestående av 19 357 tyskar från Potsdam, fria från tidigare hjärtinfarkt och stroke följdes i åtta år. Man fann ett inverst förhållande mellan chokladkonsumtion och blodtryck, samt risken att insjukna i hjärtinfarkt och stroke [13]. Individerna förtärde 6 g choklad dagligen. Den reducerade risken för att få hjärtinfarkt och stroke kunde enligt författarna delvis förklaras av baslinjebloodtrycket. De fördelaktiga effekterna av choklad observerades trots lägre konsumtion av frukt och grönsaker hos dem som åt mera choklad.

Nyligen har ytterligare två observationsstudier publicerats om choklad och effekter på hjärtsvikt respektive kranskärlssjukdom. I den ena studerades 31 823 kvinnor från Sverige fria från hjärtinfarkt eller hjärtsvikt. Efter nio års uppföljning konstaterades att risken för att läggas in på sjukhus eller avlida i hjärtsvikt var lägre vid moderat chokladkonsumtion; chokladintag 1–3 ggt/månad eller 1–2 ggt/vecka. Ingen riskreduktion observerades för dem som konsumerade choklad oftare, d.v.s. 3–6 ggt/vecka eller dagligt intag [14]. I den andra studien undersöktes 4 970 personer från USA. Man fann också här ett inverst förhållande mellan chokladkonsumtion och kranskärlssjukdomsprevalensen [15].

Patofysiologiska samband

Ett flertal studier har visat att kakao förbättrar endotel dysfunktion *in vivo* genom främst nitric oxid (NO)-medierad vasodilatation (förbättrad flödesmedierad dilatation) och NO-tillgängligheten *in vitro* [2, 3, 16]. ►

Kakao har också trombocythämmande effekter som kan vara både beroende och oberoende av NO. I likhet med acetylsalicylsyra har flavanoler visat förmåga att reducera uttrycket av glykoprotein IIb/IIIa. Gp IIb/IIIa är en receptor som medverkar till aktiveringen av trombocyterna. Kakao kan reducera både trombocytaggregation och adhesionsförmågan *in vivo* och *in vitro*. Dessutom har flavanoler visats kunna öka den fibrinolytiska aktiviteten [17].

Flavanoler har också studerats för att besitta antiinflammatoriska egenskaper såsom hämning av T- och B-lymfocyt celler, sekretionen av flera interleukiner och positiva effekter på TNF- α och TGF- β . Emellertid har även flera negativa resultat också publicerats [18, 19]. Även flavanolerna har förknippats med förmåga till antioxidation [20]. Flera studier har gjorts med kakao och choklad på olika effektmått för oxidation med blandade resultat [2, 21]. Dessutom kan lipider [22] och glukosmetabolism/insulinkänslighet [23, 24] påverkas av chokladkonsumtion. Talrika studier har fokuserat på olika kakaoprodukters förmåga att sänka blodtrycket och det är därför av värde att flera metaanalyser publicerats. I fyra metaanalyser publicerade från 2007 till 2010 fann man följande blodtryckssänkningar som alla var statistiskt signifikanta (SBP = systoliskt blodtryck; DBP = diastoliskt blodtryck): a) SBP $4,7 \pm 2,9$ mm Hg; DBP $2,8 \pm 2,0$ mm Hg [25]; b) SBP $5,88 \pm 3,7$ mm Hg; DBP $3,3 \pm 2,5$ mm Hg [3]; c) SBP $3,2 \pm 1,9$ mm Hg; DBP $2,0 \pm 1,3$ mm Hg [26]; och d) SBP $4,5 \pm 1,4$ mm Hg; DBP $2,5 \pm 1,4$ mm Hg [27].

Få studier har inriktats på kakaointervention och intermediära effektmått på organskada såsom artärstelhet, ateroskleros, vänsterkammarhypertrofi eller mikroalbuminuri som risktillstånd för framtida kardiovaskulära händelser. I en studie fann man att friska individer med högre kakao-konsumtion uppvisade mindre artärstelhet (lägre pulsvågshastighet och augmentationsindex) jämfört med lågkonsumenter [28].

Diskussion

Livsstilsintervention intar en central plats vid alla kardiovaskulära sjukdomar, både primär- och sekundärpreventivt. De två hörnstenarna vid livsstilsintervention bygger på fysisk aktivitet och kostomläggning. Intresset för möjligheten till behandlingsrekommendation med flavanolrika kakaoprodukter som mörk choklad har ökat de senaste åren. Epidemiologiska förhållanden, studier av kunaindianernas



matkultur och andra observationella studier, har visat på ett inverst förhållande mellan chokladkonsumtion och kardiovaskulär risk. Detta är lovande men har inte i sig själva tillräckligt stark bevisbörda för att kunna avgöra vad som slutligen är orsak och verkan. Ett flertal experimentella studier och interventionsstudier har visat att flavanolrika kakaoprodukter har positiva effekter på flera olika riskfaktorer. Studierna är dock överlag små och av kort duration och evidensen är inte entydig, det finns även studier med negativa resultat. Tittar man t.ex. på blodtrycksstudierna så föreligger en gedigen heterogenitet vid ett försök till sammanställning av resultaten: antal och typ av deltagare varierar stort mellan studierna; studiedesign och studielängd skiljer sig åt; interventionen skiljer sig åt vad gäller mängden choklad/kakao, polyfenolinnehåll, beredning, typ av choklad (fabrikat) och val av kontroll. Antalet deltagare i studierna överstiger sällan 50; n varierar överlag mellan 6 och 45 stycken individer. Längden på studierna sträcker sig från ca 2 till 18 veckor. Vanligen är det parallell- eller crossoverdesign som använts. Interventionen ges i olika beredningar; exempelvis chokladkakor, kakaotabletter, kakaodrinkar etc. Mängden dagligt intag av choklad/kakao varierar mellan några få gram upp till 100 gram i några studier. Beskrivningen av polyfenolinnehållet i

interventionerna varierar stort till både art och mängd i de olika studierna. Här kommer några exempel på vad chokladen/kakaon anses innehålla för "aktiva ingredienser"/daglig dos från några studier: a) 500 mg polyfenoler, b) 234 mg flavanoler, c) 213 mg procyanidiner, d) 168 mg flavanoler, e) 30 mg polyfenoler, f) 754 mg proanthocyanidiner, g) 1008 mg fenoler, h) 900 mg polyfenoler, i) 902 flavanoler, j) 495 mg polyfenoler. Studierna kontrolleras på olika sätt: mörk choklad jämförs med vit choklad; choklad (-kakor/-drinkar/-tabletter) med "högt flavanolinnehåll" ställs mot choklad med "lågt flavanolinnehåll" etc [26].

Om blodtryckssänkningen av kakao på c:a 3–5 mm Hg systoliskt är tillförlitlig är den viktig. Man har tidigare kunnat visa att en systolisk blodtryckssänkning på 3 mm Hg skulle kunna reducera den relativa risken för dödlighet i stroke med 8%, död i kranskärslsjukdom med 5%, och dödligheten för alla orsaker med 4% [9]. Metaanalyser blir dock inte bättre än de underliggande individuella studierna som analysen baseras på medger. Frånvaro av blindning av interventionsstudier kan ge en betydande placebo-effekt. Detta visades i en nyligen publicerad kritisk översikt av Egan *et al* som jämförde sju icke-blindade kakaostudier med sex dubbelblindade dito. Man fann att 6 av 7 icke-blindade studier

sänkte blodtrycket signifikant varemot bara en av de dubbelblindade studierna signifikant lyckades sänka det diastoliska blodtrycket [29].

Eftersom vi inte har några resultat från interventionsstudier med lång uppföljningstid, är det svårt att veta vilka eventuella biverkningar en behandling med choklad/kakao kan ge på sikt. En diskussion som ofta dyker upp i detta sammanhang är den om det höga energiinnehållet i choklad. En samtidig viktuppgång vid chokladbehandling skulle kanske reversera den blodtrycksänkande effekten. Vi vet inte heller hur övriga metabola parametrar, såsom socker och blodfetter, påverkas i det långa loppet. Kanske ett intag av kakaoprodukter med få kalorier eller "ren" kakao skulle kunna frångå dessa medföljande negativa hälsoeffekter. En annan aspekt är den om patientföljksamhet. Vill patienter gå med på att äta en viss mängd choklad dagligen om det visade sig att detta medförde en lägre kardiovaskulär risk? I en studie gjord av Ried *et al* fann man att 50% av patienter med prehypertoni tyckte det var svårt och 20% oacceptabelt att äta 50 g mörk choklad (70%) dagligen i åtta veckor jämfört med att ta en kapsel om dagen (med tomatextrakt). 73% av patienterna skulle dock ändå kunna gå med på att fortsätta chokladintaget som en intervention under lång tid [30].

Få studier har undersökt om kakao har effekter på organskada som artärstelhet och ateroskleros, och det saknas fortfarande välgjorda placebokontrollerade interventionsstudier med lång uppföljning med kardiovaskulär morbiditet och mortalitet som effektmått. Det återstår därför ett flertal obesvarade frågor kring kakaoprodukternas nytta, frågor som ofta tar utgångspunkt i produkternas sammansättning (kvalitet) och mängd (kvantitet). Det går därför inte i nuläget att ge någon generell rekommendation till allmänheten om vilken typ av choklad eller kakaoprodukt som bör förtäras. Frågar man gemene man på gatan säger denne ofta: "Det är väl bra att äta mörk choklad?" Ofta förhåller det sig så att flavanolinnehållet i den mörkare chokladen är högre än i den ljusare chokladen; den mörkare innehåller helt enkelt mera kakao [19, 31]. Men det finns ingen garanti för att det faktiskt är så i det aktuella fallet. Chokladen kan bli mörk av vissa steg i framställningsprocessen, som i sin tur leder till förlust av polyfenoler i den slutliga produkten. "Väldigt mörk choklad kan vara helt tom på flavanoler" [32]. Som det framgår av denna översiktsartikel kan

innehållet av polyfenoler skilja sig markant från produkt till produkt beroende på väldigt många olika faktorer. Det är omöjligt för en konsument att få full insikt i produkternas exakta sammansättning. Ofta håller producenterna recepten hemliga. Vi får lugnt utrusta oss med tålmod och invänta resultat från framtida studier.

ISAK LINDSTEDT

Referenser:

1. Dillinger TL, Barriga T, Escárcega S, Jimenez M, Lowe DS, Grivetti LE. Food of the gods: cure for humanity? A cultural history of the medicinal and ritual use of chocolate. *J Nutr* 2000; 130: 2057-2072.
2. Engler MB, Engler MM. The emerging role of flavonoid-rich cocoa and chocolate in cardiovascular health and disease. *Nutr Rev* 2006; 64: 109-118.
3. Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, Cohn JS, Harvey I, Le Cornu KA et al. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 38-50.
4. Heiss C, Keen CL, Kelm M. Flavonols and cardiovascular disease prevention. *Eur Heart J* 2010; 31: 2583-92.
5. Lindstedt I, Nilsson PM. Flavonoler, kakao och choklad påverkar hjärt-kärlsystemet. *Läkartidningen* 2011; 108: 324-325.
6. Rusconi M, Conti A. Theobroma cacao L., the food of the gods: a scientific approach beyond myths and claims. *Pharmacol Res* 2010; 61: 5-13.
7. www.fieldmuseum.org/chocolate/about.html
8. Bayard V, Chamorro F, Motta J, Hollenberg NK. Does flavanol intake influence mortality from nitric oxide-dependent processes? Ischemic heart disease, stroke, diabetes mellitus and cancer in Panama. *Int J Med Sci* 2007; 4: 53-8.
9. Grassi D, Desideri G, Ferri C. Blood pressure and cardiovascular risk: what about cocoa and chocolate? *Arch Biochem Biophys* 2010; 501: 112-115.
10. Buijsse B, Feskens EJM, Kok FJ, Kromhout D. Cocoa intake, blood pressure, and cardiovascular mortality. The Zutphen Elderly Study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 411-417.
11. Mink PJ, Scrafford CG, Barraj LM, Harnack L, Hong C-P, Nettleton JA et al. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: a prospective study in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 895-909.
12. Janszky I, Mukamal KJ, Ljung R, Ahnve S, Ahlbom A, Hallqvist J. Chocolate consumption and mortality following a first acute myocardial infarction: the Stockholm Heart Epidemiology Program. *J Intern Med* 2009; 266: 248-257.
13. Buijsse B, Weikert C, Drogan D, Bergmann M, Boeing H. Chocolate consumption in relation to blood pressure and risk of cardiovascular disease in German adults. *Eur Heart J* 2010; 31: 1616-23.
14. Mostofsky E, Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA. Chocolate intake and incidence of heart failure: a population-based prospective study of middle-aged and elderly women. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 612-6.
15. Djoussé L, Hopkins PN, North KE, Pankow JS, Arnett DK, Ellison RC. Chocolate consumption is inversely associated with prevalent coronary heart disease: The National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Clin Nutr* 2010.

16. Corti R, Flammer AJ, Hollenberg NK, Lüscher TF. Cocoa and cardiovascular health. *Circulation* 2009; 119: 1433-1441.
17. Pearson DA, Holt RR, Rein D, Paglieroni T, Schmitz HH, Keen CL. Flavanols and platelet reactivity. *Clin Dev Immunol* 2005; 12: 1-9.
18. Selmi C, Cocchi CA, Lanfredini M, Keen CL, Gershwin ME. Chocolate at heart: the anti-inflammatory impact of cocoa flavanols. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52: 1340-1348.
19. Lippi G, Franchini M, Montagnana M, Favalloro EJ, Guidi GC, Targher G. Dark chocolate: consumption for pleasure or therapy? *J Thromb Thrombolysis* 2009; 28: 482-488.
20. Grassi D, Desideri G, Ferri C. Flavonoids: antioxidants against atherosclerosis. *Nutrients* 2010; 2: 889-902.
21. Scheid L, Reusch A, Stehle P, Ellinger S. Antioxidant effects of cocoa and cocoa products *ex vivo* and *in vivo*: is there evidence from controlled intervention studies? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 737-42.
22. Jia L, Liu X, Bai YY, Li SH, Sun K, He C, et al. Short-term effect of cocoa product consumption on lipid profile: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 218-25.
23. Hanhineva K, Törrönen R, Bondia-Pons I, Pekkinen J, Kolehmainen M, Mykkänen H, et al. Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *Int J Mol Sci* 2010; 11: 1365-1402.
24. Grassi D, Desideri G, Necozione S, Lippi C, Casale R, Properzi G, et al. Blood pressure is reduced and insulin sensitivity increased in glucose-intolerant, hypertensive subjects after 15 days of consuming high-polyphenol dark chocolate. *J Nutr* 2008; 138: 1671-1676.
25. Taubert D, Roosen R, Schömig E. Effect of cocoa and tea intake on blood pressure. *Arch Intern Med* 2007; 167: 626-634.
26. Ried K, Sullivan T, Fakler P, Frank OR, Stocks NP. Does chocolate reduce blood pressure? A meta-analysis. *BMC Medicine* 2010; 8: 39.
27. Desch S, Schmidt J, Kobler D, Sonnabend M, Eitel I, Sareban M, et al. Effect of cocoa products on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens* 2010; 23: 97-103.
28. Vlachopoulos CV, Alexopoulos NA, Aznaouridis KA, Ioakeimidis NC, Dima IA, Dage A, et al. Relation of habitual cocoa consumption to aortic stiffness and wave reflections, and to central hemodynamics in healthy individuals. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1473-1475.
29. Egan BM, Laken MA, Donovan JL, Woolson RF. Does dark chocolate have a role in the prevention and management of hypertension? Commentary on the evidence. *Hypertension* 2010; 55: 1289-1295.
30. Ried K, Frank OR, Stocks NP. Dark chocolate or tomato extract for prehypertension: a randomized controlled trial. *BMC Comp Alternat Med* 2009; 9: 22.
31. Vinson JA, Proch J, Zubik L. Phenol antioxidant quantity and quality in foods: cocoa, dark chocolate, and milk chocolate. *J Agric Food Chem* 1999; 47: 4821-4824.
32. Hollenberg NK, Fisher NML. Is it the dark in dark chocolate? *Circulation* 2007; 116: 2360-2362.

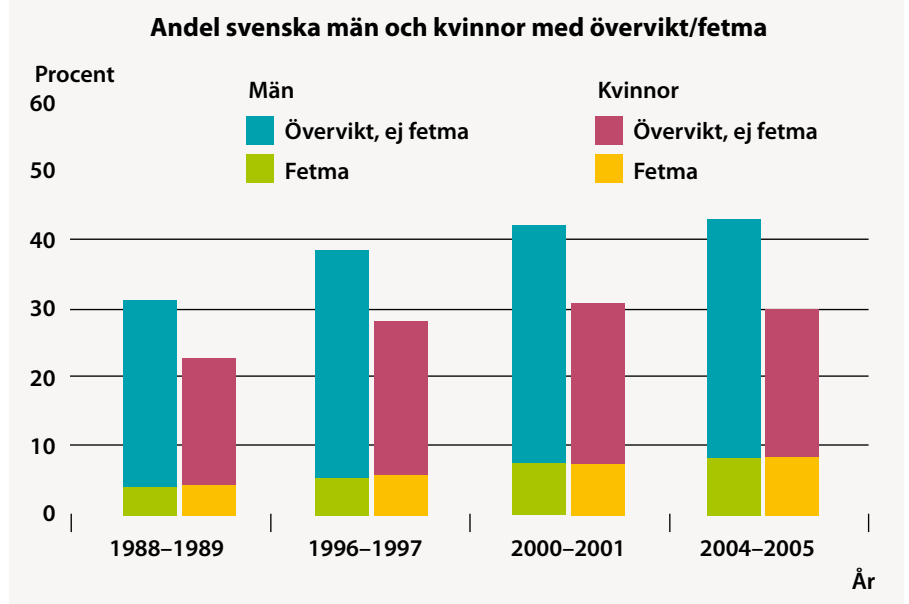
ANNONS

Fetma och brunt fett

Fetma uppmärksammas numera inte bara inom vården, även våra politiker börjar nu inse att den höga prevalensen av fetma och övervikt kommer få alltmer påtagliga konsekvenser för samhället.

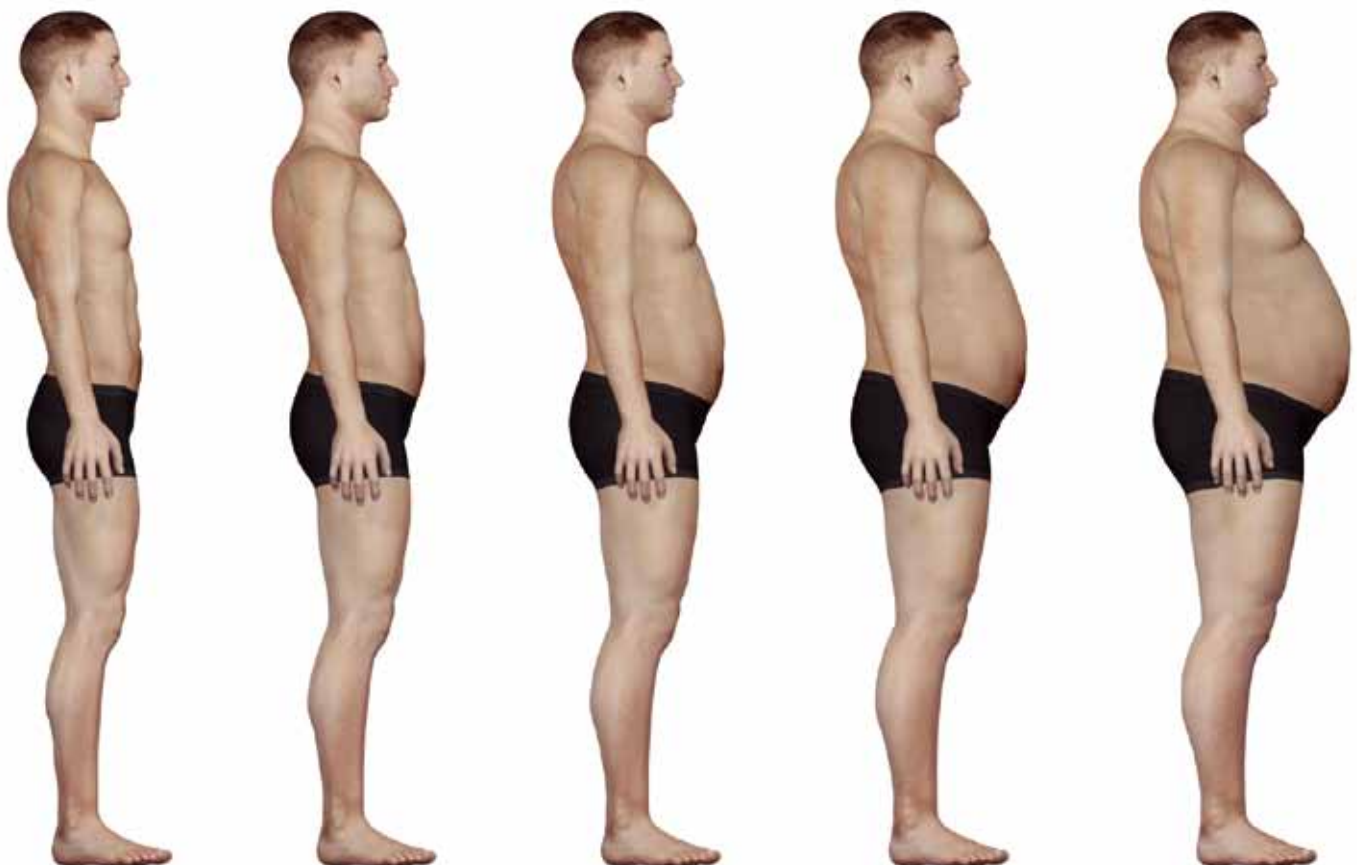
ett vanligt sätt att definiera övervikt och fetma bygger på att beräkna vikt i förhållande till kroppsytan genom Body-Mass-Index (BMI) genom den enkla formeln $\text{vikt (kg)} / \text{längd (m)}^2$. Enligt WHO så definieras normalvikt enligt BMI hos vuxna som 18,5–24,9 kg/m^2 och fetma (obesity) som ett BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Intervallet 25,0–29,9 kg/m^2 betecknas något illavarslande för "pre-fetma" (pre-obesity) av WHO. I Sverige idag är 1/3 av den vuxna befolkningen överviktig eller fet definierat som ett BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$. Bild 1 visar prevalensen av fetma i Sverige mellan åren 1998 och 2005 mätt som BMI enligt Socialstyrelsens officiella statistik. I Sverige beräknas 500 000 vuxna personer ha ett BMI på $>30 \text{ kg/m}^2$ vilket innebär ungefär en fördubbling av prevalensen på 20 år.

Bild 1. Förekomst av fetma enligt aktuell statistik från Socialstyrelsen.



Fördelen med BMI är att det är lätt att mäta och beräkna. Den uppenbara nackdelen ligger i att detta mått inte alls ger information om huruvida ett högt värde beror

på ökad mängd fettväv eller t.ex. muskler. Man kan givetvis ha en hög kardiovaskulär risk trots ett lågt BMI, och framförallt om fettets inte är abdominellt distribuerat, eller ►



Tabell 1:

Definition av övervikt och fetma (obesity) enligt WHO (<http://www.who.int/en/>)

BMI (kg/m ²)	Klassifikation
Under 18,5	underviktig
18,5–24,9	normalviktig
25,0–29,9	pre-obes
30,0–39,9	obes
Över 40	mycket obes

om en hög vikt beror på muskler snarare än fett, så kan ett högt BMI vara riskfritt. Fetma beskriver annars i princip ett tillstånd med ökad mängd fett medan övervikt är en mer allmän term att vikten är för hög i proportion till längden (jfr. BMI). Huvudanledningen till att man uppmärksammat fetma i hälsosammanhang är inte artrosrisken detta medför utan den ökade kardiovaskulära risk som en stor mängd fettväv oftast ger upphov till. Man har därför önskat bättre mått på fetma som också tar hänsyn till fettdistributionen, eftersom det framförallt är manlig fetma-distribution, bukfetma, som är en riskfaktor för de metabola konsekvenserna av fetma. Av denna anledning har man tagit fram referensområden för kvoten mellan midjeomfång och stussomfång, midjestuss-kvot där ett värde >1,0 medför ökad risk för män medan >0,85 gäller som motsvarande kvot för kvinnor. Även om midje-stuss-kvot bättre fångar de metabola aspekterna av fetma än BMI så krävs således två omkrets-mätningar, som båda har sina mätfel. Dessutom kan det tyckas "störande" att en relativ ökning av stussen får kvoten att förbättras. Idag används midja-stuss-kvot inte så ofta, utan man har börjat se fördelarna med att enbart registrera midjeomfånget. Ett midjeomfång > 88 cm hos kvinnor eller >102 cm hos män innebär en ökad risk för svenskar (européer) medan andra referensvärden finns för flera andra folkslag, asiater har t.ex. lägre referensgränser då man uppenbarligen lagrar en proportionellt högre andel av fett intraabdominellt.

Midjeomfånget mäts efter utandning med måttbandet mitt emellan tolfte revbenet och övre kanten av christa iliaca. Ett nytt lovande mått som ännu inte har fått säkra referensvärden är det sagittala bukmåttet vilket mäts som bukhöjden över britsen när patienten ligger på rygg. Detta mått eliminerar problemet med "undan-smitande" hängmagar samt fångar också fastheten i bukfettet, en degigare mage ger

inte samma höga sagittala bukmått som en mer fast sådan. Med en fastmonterad "vinkelhake" i britsen kan man mäta det sagittala bukmåttet på sekunder.

Fetman ökar

Övervikt och fetma ökar bland yngre individer. Åldersjusterad medelvikt för förstagångsfödskor i Sverige (när man just upptäckt graviditeten, dvs. innan den påverkar vikten) ökade från 59,5 kg år 1978 till 68,2 kg år 2001, enligt aktuella Svenska registerdata, dvs. nästan 10 kg! Hela 38,6% av dessa kvinnor hade BMI >25 kg/m² jämfört med siffran 11,2% år 1978. Motsvarande siffror för BMI >30 kg/m² bland förstagångsfödskor var 11,6% år 2001 jämfört med mindre än en femtedel 23 år tidigare: 2,2% [1].

Även med hänsyn till senaste rön inom forskningen står sig grundkonceptet att fetma uppkommer när inkomsterna (kaloriintag) överstiger utgifterna (energiförbrukning). Såvida vi inte har någon specifik magtarmsjukdom tar vi i normalfallet upp praktiskt taget all (ca 98%) energi ifrån protein, fett och kolhydrater som finns i kosten, även om vi skulle konsumera extra mycket under en period. Viss föda, t.ex. nötter, kan emellertid ge upphov till något högre energiförluster genom avföringen. Det kan på individnivå variera en hel del i hur mycket kalorier som förbrukas till "vardags".

I en undersökning av hur mycket energi som går åt för att t.ex. röra på armar och ben och till att t.ex. stå upp istället för att ligga fann man att skillnaden i sådan kaloriförbrukning mellan självutnämnda överviktiga "soffpotatisar" och slanka individer kan uppgå till så mycket som 400 kilokalorier/dag [2].

Undertecknad har också publicerat att man ökar metabolismen mer vid överintag av kalorier om detta intages i form av jordnötter, med mycket fett och protein, jämfört med smågodis som mest innehåller socker [3]. Man bör betänka att även om det kan verka extremt att äta socker från smågodis så skiljer sig inte energin särskilt mycket om den kommer från smågodis jämfört med om den kommer från t.ex. grovt bröd – det går aldrig in kolhydrater i blodet från maten utan såväl smågodis som grovt bröd bryts i magtarmkanalen ned till sockerarter som passerar tarmväggen och sedan når levern genom vena porta. Detta har man faktiskt nu börjat arbeta med i vården – många dietister hjälper patienterna med insulinbehandlad diabetes att räkna kolhydrater som ju är det som avgör

hur mycket insulin man skall ta (utöver det rena sockret man äter).

Energiförbrukning

Termogenesen består av inre energiförbrukning och av fysiskt arbete. Inre energikonsumtion är olika processer som innefattar cellomsättning, transportprocesser, katabolism, reproduktion, absorption samt olika former av syntes mm. Det är idag klarlagt att praktiskt taget alla vuxna (tidigare har det varit helt välkänt att barn har brunt fett) har en ren värmeproduktion genom brun fettväv. Denna vävnad kan alstra värme utan att man huttrar: så kallad "non-shivering termogenesis". Brun fettväv håller uppe värmen hos många djurslag, vilket säkert inte bara varit praktiskt för att just bli varm, utan huttrande (shivering) som är ytterligare en form av värmeproducerande process är ju dessutom väldigt olämpligt om man är en mus – risken är stor att om man skakar så blir man snabbt upptäckt av t.ex. ormar som ju är mästare på att känna vibrationer.

Brunt fett sitter på oss vuxna människor framförallt under nyckelbenen och mer centralt i bröstkorgen. Det verkar som att anledningen till att detta inte varit känt tidigare är det faktum att den bruna fettväven endast är metabolt aktiv vid lägre omgivningstemperaturer, och den har således undslupit upptäckt i många studier av t.ex. glukosupptag i vävnader när undersökningar gjorts i vanlig rumstemperatur.

Termisk effekt av föda

Ett par timmar efter måltid åtgår också energi för att hantera densamma. Detta brukar kallas termisk effekt av föda. Typiskt uppgår denna till ca 10% av födans energiinnehåll. Det åtgår mindre termisk effekt för att hantera fett än för protein och kolhydrater. Inre energiomsättning i vila, basalmetabolismen, är mycket starkt relaterad till mängden muskelmassa. För de flesta individer utgör basalmetabolismen runt 2/3 av energibehovet och således består endast 1/3 av energibehovet av fysisk aktivitet. I allmänhet har feta personer högre metabolism än slanka, eftersom även en fet otränad person ofta har mer muskelmassa än en slank individ. Vid viktuppgång pga. ökat kaloriintag sker en uppreglering av basalmetabolismen vilket medför att man med tiden når en ny vikt-nivå vid vilken vikten och metabolismen motsvarar det nya högre intaget av kalorier. Sannolikt finns här stor skillnad mellan olika individer, vissa personer kan öka

metabolismen markant och verkar således förhållandevis skyddade mot fetma.

I en svensk undersökning av under-tecknad av de kortsiktiga effekterna av ett snabbmatsbaserat fördubblat kaloriintag befanns vissa individer kunna öka basalmetabolismen efter två veckor med hela 30%, vilket alltså motsvarade en absolut ökning på ca 600 kCal/dag [4]. Det är lätt att noninvasivt mäta basmetabolismen genom att i vila beräkna konsumtionen av O₂ samt produktionen av CO₂ genom att andas i en särskild behållare/mask. Ett mer frekvent användande av sådan apparatur vid behandling av fetma skulle säkert underlätta diskussionerna med patienten om kaloriintag, då mätningen ger klar information huruvida basalmetabolismen är hög (vilket man oftast påvisar) eller låg (vilket är mycket sällsynt).

Nyligen publicerade under-tecknad att personer som tycker att de är orättvist tjocka (som anser sig ha mycket lätt att gå upp i vikt) faktiskt har precis samma basmetabolism som personer med motsatt uppfattning, dvs. att de kan äta mycket utan att gå upp i vikt [5], se graf. Att fråga personer om de äter mycket eller lite eller har lätt eller svårt att gå upp i vikt, ger alltså inte särskilt vederhäftig information för den verkliga energiomsättningen och därmed kaloribehovet. Observera i grafen att man finner den som har högst metabolism i gruppen som anser sig ha lägst sådan och tvärtom, den som har lägst metabolism återfinns i gruppen som anser sig ha högst.

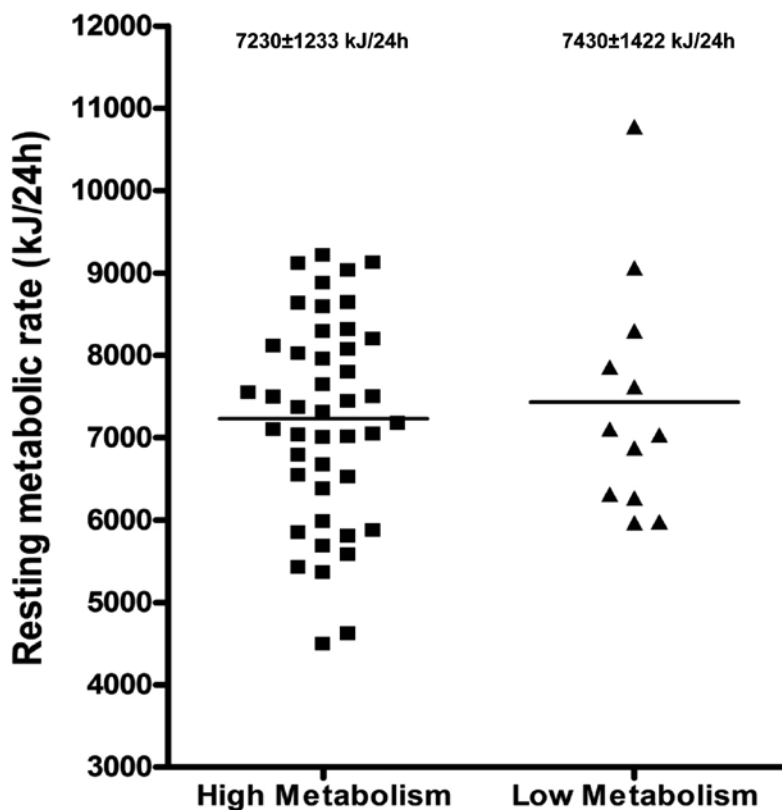


Bild 2. "Tjock av att titta på en semla" eller "svårt gå upp i vikt" – har man hög eller låg metabolism medfött? Personer med hög metabolism enligt egen uppfattning jämfördes med personer av motsatt uppfattning, dvs sådana som ansåg sig ha rättvist lätt att öka i vikt trots litet energiintag. Grupperna har samma metabolism i genomsnitt, $p=0.6$.

Tabell 2.

Människans kaloriförbrukning består framförallt av:

Basalmetabolism (60–70%)

Cellulär omsättning
Upptag/utsöndring
Anabolism/katabolism
Brun fettvävsaktivitet, värmeproduktion
mm

Termisk effekt av föda (5–10%)

Upptag
Omvandling
Inlagring
mm

Fysisk aktivitet (20–35%)

Smärreelser (eng. fidgeting)
Positionsändringar
Förflyttning
Arbete, motion
mm

Insulin och fetma

Det är inte så att höga halter insulin automatiskt ger upphov till hunger. I så fall skulle det ju vara mycket lätt att bibehålla en ny och lägre vikt efter bantning eftersom insulinnivåerna sjunker till följd av ökad insulin känslighet om man framgångsrikt behandlar fetma med förändrad livsstil. Däremot är hypoglykemi ett mycket starkt stimulus för hunger, och risken för hypoglykemi ökar förstas om man korregerar ett mycket högt sockerläge genom att öka insulin doserna vid diabetes. Den mest uppenbara anledningen till att man ser viktuppgång vid förbättring av blodsockerkontrollen hos patienter med dåligt reglerad diabetes är att inte energi längre går förlorad via urinen p.g.a. glukosuri.

Förändringar i metabolismen

Vad som alltså försvårar långsiktig viktminskning är att kroppen vid ett kraftigt minskat intag av mat/energi också ställer om metabolismen så att den blir mer energisnål. Vid drastiska viktförändringar illustreras detta tydligt med sjunkande nivåer av flera hypofyshormoner inklusive de som produceras av thyroidea samt till slut

sjunkande kroppstemperatur vid regelrätt svält. Vi är å andra sidan tämligen skyddade från att bli feta genom motsvarande omvända mekanismer, eftersom energi-förbrukningen inte bara ökar som följd av att en tyngre kropp kostar mer energi att förflytta, utan också genom en viss grad av höjd ämnesomsättning vid ett ökat kaloriintag. Om man framgångsrikt genomgår en bantningskur och sedan återgår till tidigare grad av energiintag, kommer man följaktligen att så småningom återgå till den ursprungliga kroppsvikten. För att nå effekt på vikten vid fetma är det oftast nödvändigt att både långsiktigt minska matintaget och samtidigt öka energiförbrukningen/motionen.

Vad som tidigare utgjort en överlevnads fördel, att spara överskotts kalorier som fettväv så att man överlever en period av brist på mat bättre, har nu kommit att utgöra ett stort och vanligt problem i form av en ökande förekomst av fetma. Intra-abdominell fetma är starkt kopplad till en okänslighet för insulinets metabola effekter, dvs. att insulin normalt ökar glukosupptag i fettväv och i muskel samt hämmar lipolysen. Vid fetma ses således ofta förhöjt ▶

insulin i plasma samt höga nivåer av fria fettsyror (ökad lipolys) som i levern kan omvandlas till triglycerider. Insulin är ett kraftigt anabolt hormon och sannolikt är insulinresistensen olika uttalad i olika signalsystem i kroppen så att de höjda insulinivärna kan stimulera tillväxt av t.ex. muskler och skelett, vilket ju är ändamålsenligt då man väger mer.

Visceralt jämfört med subkutant fett

Visceral fettväv har en högre känslighet för den sympatiska nervsystemaktiviteten än subkutant fett. Detta medför en ökad tendens att frisätta fettsyror från lagrade triglycerider vid t.ex. stress. Å andra sidan är inte intraabdominellt fett mer insulinresistent än subkutant fett, det är snarare tvärtom. Omentfettceller från människa har högre glukosupptag vid en given insulinconcentration än subkutana fettceller, vilket är en följd av den ökade lipolytiska aktiviteten [6]. Om inte glukosupptaget fungerade bra skulle fettväven annars försvinna av sig självt p.g.a. den höggradiga lipolysen, eftersom glukos behövs för nybildande av glycerolskelettet i triglyceriderna.

Intraabdominellt fett dräneras venöst direkt till levern via venae portae. De fettsyror som frisätts från det intraabdominella fettet kommer därmed att nå levern i särskilt hög koncentration vilket indirekt kan ge upphov till ökad glukosproduktion. Eftersom dessa fettsyror också kan inkorporeras i triglyceridrika lipoproteiner blir höga plasma-triglycerider därmed en utmärkt markör för metabola syndromet vid fetma.

Provtagning och utredning vid fetma

Ökad vikt beror på att man intar mer kalorier än man förbrukar. Sjukdomar som kan ge ökad risk för övervikt inkluderar Cushings sjukdom, som utöver bild som vid metabolt syndrom med diabetes, kan särskiljas mot ordinär övervikt genom förekomst av subkutan hudatrofi, som ibland yttrar sig som striae. Fettet ackumulerar typiskt på bålen och ansiktet (moonface), ibland också med typisk fettkudde på nacken (buffalo-hump), medan armar och ben smalnar. Screening sker enklast med mätning av kortisol i urin. Högt serum-ACTH talar för hypofysär orsak eller ektopisk produktion, medan suppresserat s-ACTH talar för primär överproduktion av kortisol i binjurar. Hypotyreoos kan ibland ge upphov till övervikt och detta upptäcks enkelt med mätning av s-TSH. Ovanliga orsaker till övervikt är

olika hypotalamiska skador eller tumörer. Vid Madelungs sjukdom ses fettansamling över armar och överkropp hos patienter som oftast också överkonsumerar alkohol. Partiell lipodysprofi av Dunnigans typ är autosomalt dominant och fettdistributionen liknar den vid överproduktion av kortisol, men med avsaknad av hudatrofi och snarare framstår muskulaturen som mer uttalad än ordinärt. Partiell lipodystrofi av Dunnigans typ medför uttalade förändringar som vid ordinärt metabolt syndrom. Prader-Willies sjukdom ger utöver förståndshandikapp ofta också upphov till fetma. Extremt sällsynta former av fetma inkluderar dysfunktionellt leptinsystem samt förekomst av vissa mutationer i PPAR gamma respektive beta 3-receptorerna.

Vid fetma bör kardiovaskulära riskparametrar uppmärksammas och rimligen undersöks hjärtlungstatus i detalj inklusive mätning av vilo- eller eventuellt hemblodtryck med tillräckligt bred manschett. Provtagning inkluderande elektrolyter, plasmaglukos samt lipider och eventuell fasteinsulin kan ge en bra uppfattning om risk för eller förekomst av diabetes.

Behandling av fetma

Många vill ha en medicin som tillåter stort kaloriintag utan att utveckla fetma genom att orsaka ökad energiförbränning. Kunskaperna om hur detta teoretiskt skulle kunna fungera har kommit långt. Vi känner till att så kallade uncoupling proteiner kan låta den protongradient i mitokondrierna som driver produktionen av ATP att utjämnas och därmed producera värme istället för lagringsbar energi i brunt fett. Nyligen visades att brun fettväv hos vuxna är negativt relaterad till grad av fetma, vilket inger visst hopp för att t.ex. hitta droger som stimulerar detta organ och som då kan låta oss äta kakan utan att behålla den på höften eller magen [7, 8].

Under decennier så har en kost med lågt fettinnehåll, framförallt av mättat fett, rekommenderats som grundkonceptet vid behandling av fetma. Till skillnad mot den kraftiga minskning av kardiovaskulär sjukdom som kunnat visas i randomiserade studier av flera olika läkemedel, finns tyvärr ingen dokumentation av att kostomläggning med minskning av fett, ens om det ger upphov till viktnedgång, leder till minskad kardiovaskulär sjuklighet. Vi har tidigare haft en situation med övervägande svältproblematik i världen, men i dagsläget finns fler feta och överviktiga än

svältande, varför rekommendation av en kolhydratrik kost, som ju är energieffektiv att framställa, ur resurshänseende knappast är aktuellt idag på samma sätt som för 30 år sedan. Epidemiologiskt så har den relativa mängden av fett i kosten minskat medan kroppsvikten samtidigt ökat under de senaste decennierna.

Kolhydrater kännetecknas av att inte i sig ge upphov till mättnadskänsla. Man kan utan vidare dricka en liter läskedryck utan att bli mättare än av en liter vatten (eller light dryck) medan kaloriintaget som detta medför kan motsvara >500 kCal. Medan det finns både essentiella aminosyror och fettsyror som gör intag av protein och fett nödvändigt, råder inte heller någon sådan situation för kolhydrater. Även om glukos används som energikälla i CNS så kan detta nybildas från aminosyror och i viss mån också från triglyceridernas glycerolskelett. Fettsyror kan fungera som aktivatörer av olika receptorer, och har på detta vis alltså hormonella effekter förutom de som direkt rör energiinnehållet. Olika enkelomättade och mättade fettsyror är således ligander med stimulerande effekt på t.ex. PPAR gamma-receptorn som när den stimuleras med syntetiska tiaolidindioner motverkar diabetes och övriga viktiga komponenter i metabola syndromet [9]. Sannolikt hör dessa många faktorer ihop med hur komplex relationen mellan kost och hälsa är.

Kosten

Den stora prospektiva Womens Health-studien, inkluderande nästan 50 000 individer, syftade till att testa effekterna av ett minskat intag av fett samt ökat intag av grönsaker och fibrer på kardiovaskulär och malign sjukdom under hela 8 år. I denna mycket kostsamma och ambitiösa studie sågs inga positiva effekter av en minskning från 37,0% till 28,8% energi procent från fett som åstadkoms i interventionsgruppen vid år 6, trots samtidig ökning av intaget av grönsaker och en oavsiktlig viktminskning [10]. I gruppen som hade kardiovaskulär sjukdom vid studiestart sågs istället en ökning av sjukligheten i gruppen som åt mer grönsaker och mindre fett. Studien har kritiserats då den som de allra flesta studier av livsstilsförändringar bygger på inrapporterade uppgifter om kostintag, men detta är ju å andra sidan den verklighet vi lever med på en läkarmottagning.

Under senare år har studier där effekterna på vikt och metabola parametrar jämförts vid reducerat kaloriintag baserat

på lågfettkost eller kost med lågt kolhydratinnehåll och högt fettinnehåll. Enligt dessa nyare studier verkar många patienter svara bättre såväl metabolt som avseende viktminskning på kost med lågt kolhydratinnehåll än på den traditionella fettsnåla kosten. Det är alldeles uppenbart att en omläggning till kolhydratfattig kost vid diabetes kan få stora effekter på behovet av läkemedel, insulindoserna behöver i regel justeras ned kraftigt redan de första dagarna.

I en i sammanhanget ovanligt lång israelisk studie av olika kosten för viktnedgång vid fetma, sågs en minskning av HbA1c på 0,8% i den subgrupp av deltagarna med diabetes som åt kolhydratfattig kost [11]. Det finns också förespråkare för så kallad stenålderskost som snarare betonar låg halt av kolhydrater och ett stort intag av protein från magert kött. Ur ett evolutionärt perspektiv råder inget tvivel om att så kallade långverkande kolhydrater, härstammande från majs, potatis, spannmål eller ris, inte kunnat utgöra någon betydande del av kosten förrän människan börjat livnära sig genom odling. Detta inträffade för ca 10 000 år sedan, vilket innebär att det ur evolutionärt, genetiskt perspektiv inte kan anses naturligt att få större delen av kalorierna från sådan föda. I framtida studier av kopplingen mellan kost och hälsa vore det lämpligt att ha en kontrollgrupp som äter en kost som motsvarar vad man tror varit det evolutionärt naturliga för människan, och denna kost bygger då rimligtvis på en blandning av framförallt fett och protein (motsv. kött, fisk, nötter) med inslag av kortverkande kolhydrater från frukt. Nyligen publicerades en randomiserad prospektiv studie som visade fördubblad risk att utveckla diabetes om man lottats till lågfettkost när detta jämfördes med att antingen lottas till extra nötter eller till att få 1 liter olivolja per vecka [12].

Alkohol och kaffe

Alkohol innehåller ungefär lika mycket kalorier som kolhydrater per viktenhet men stillar i viss mån hunger. Ett högt alkoholintag kan ge upphov till övervikt, samt kan också ge svåra negativa effekter på lever, hjärta och blodtryck utöver den risk för beroendeproblematik som också finns. Ett måttligt alkoholintag motsvarande 1 glas vin/dag för kvinnor och 2 för män, synes ha en insulinkänslighetsökande effekt. Vid diabetes är måttlig alkoholkonsumtion förknippat med kraftigt minskad risk för såväl hjärtsjukdom som totalmortalitet och detta framhölls i den

senaste undersökningen av mat vid diabetes av SBU. När diabetiker lottades till att ombedas att dricka vin dagligen jämfört med att minska alkoholkonsumtionen, kunde förbättrad hjärtfunktion påvisas ekokardiografiskt genom bl.a. förbättrad ejektionsfraktion efter ett år [13].

I en genomgång av 20 epidemiologiska undersökningar fann man att i 17 av dessa var kaffedrickande skyddande mot diabetes [14-30] men att tre av undersökningarna inte kunde visa någon sådan effekt [31-33]. Inte i någon undersökning verkade kaffedrickande medföra skadliga effekter. Sju av studierna visade en dosberoende skyddande effekt mot diabetesutvecklande, och detta gällde även de tre svenska studierna [17, 23, 24]. Mycket talar för att de akuta effekterna av kaffe skiljer från de mer långsiktiga. Kaffedrickande minskar sannolikt insulinkänslighet på kort sikt, dessutom stiger tyvärr blodtrycket. På längre sikt är det sannolikt att effekten att höja metabolismen minskar risken att utveckla övervikt, eller t.o.m. är så kraftiga att man minskar i vikt, vilket ger minskad diabetesincidens.

Läkemedel mot fetma

Läkemedlet orlistat minskar upptaget av fett i tarmen och kan fungera som ett pedagogiskt instrument när man får diarré vid intag av fett ihop med denna medicin: ”nu förstår jag att de vita prickarna i korven måste vara fett”. Orlistat minskar risken att utveckla diabetes men minskning av kardiovaskulär sjukdom har ännu inte visats av behandling med denna medicin.

Diabetesläkemedlen sitagliptin, saxagliptin och vildagliptin, vilka är så kallade DPP-IV hämmare som medför stegring av naturligt förekommande så kallade inkretiner med antidiabetisk effekt, har till skillnad från sulfonylurea en viktneutral eller rent av viktreducerande effekt. GLP-1 (en form av inkretin) –analogerna exenatid och liraglutide kan ges som injektionspreparat vid behandling av typ 2-diabetes och har en kraftigare viktreducerande effekt än sitagliptin.

Prognos

Fetma med bevarad insulinkänslighet förekommer särskilt om fettintaget inte är abnormt distribuerat. Sannolikt är då den kardiovaskulära prognosen mycket god. Prognosen vid fetma beror i allmänhet på de oftast samtidigt förekommande kardiovaskulära riskfaktorerna. Vissa cancerformer är också överrepresenterade vid fetma. Huruvida detta beror på levnadsmönstret

som oftast leder till fetman eller på fetman i sig är oklart. Några prospektiva studier som visat att viktnedgång genom livsstilsförändringar leder till förbättrad prognos finns inte i nuläget. Enligt epidemiologiska undersökningar, som ju enbart är hypotesgenererande avseende eventuell kausalitet, så är viktnedgång efter hjärtinfarkt och vid hjärtsvikt tyvärr ofta förenat med sämre prognos än om övervikt kvarstår. Även mer allmänt hållna observationsstudier har visat att viktnedgång, trots att man sökt korrigera för störfaktorer som att viktminskningen varit orsakad av sjukdom, innebär sämre prognos [Somes, 2002 #1361]. Viktuppgång i samband med behandling med sulfonylurea, pioglitazon samt betablockad är å andra sidan i flera studier kopplad till bättre kardiovaskulär prognos. Fettsugning av subkutant fett påverkar inte nämnvärt de metabola konsekvenserna vid fetma. Bortopererande av omentet i samband med t.ex. fetmakirurgi verkar emellertid ha större effekt på sådana parametrar, trots att omentet inte väger mer än något kilo på kraftigt överviktiga [34]. Fetmakirurgi har i en svensk kontrollerad prospektiv studie visat minskad mortalitet jämfört med livsstilsråd [35]. Effekten av detta ingrepp är ofta dramatisk på såväl vikt som metabola parametrar. Många patienter med diabetes kan redan strax postoperativt sätta ut diabetesläkemedlen och ändå bibehålla normalt blodglukos, trots att de ännu inte minskat i vikt av operationen. Det är mycket möjligt att kirurgin medför effekter på olika hormoner som inte på samma sätt åstadkommes vid viktnedgång genom livsstilsåtgärder. Halten av olika inkretiner, som ju produceras i tarmen, ser t.ex. ut att kraftigt öka efter så kallad gastric bypass. I den svenska SOS-studien av feta personer sågs en viktminskning på 25% efter 10 år i gruppen som genomgick fetmakirurgi genom gastric bypass medan kontrollgruppen, som fick traditionella råd om fettsnål kost och ökad motion, inte minskade i vikt alls [35].

För att ha riktigt god prognos är det idag säkrast att inte alls utveckla fetma. Fetma beskrivs ingående i ”Kardiovaskulär Medicin” som utgetts på Libers förlag under 2010 med undertecknad, Lena Jonasson samt Ulf Dahlström som redaktörer. Där finns också ett kapitel om kardiovaskulär prevention, av Peter Nilsson, samt om metabola syndromet, av undertecknad.

FREDRIK NYSTRÖM

Referenser:

1. Brynhildsen, J, Sydsjo, A, Norinder, E, Selling, K E, and Sydsjo, G. Trends in body mass index during early pregnancy in Swedish women 1978-2001. *Public Health* 2006;120:393-399.
2. Levine, J A, Lanningham-Foster, L M, McCrady, S K, Krizan, A C, Olson, L R, Kane, P H, Jensen, M D, and Clark, M M. Interindividual variation in posture allocation: possible role in human obesity. *Science* 2005;307:584-586.
3. Claesson, A L, Holm, G, Ernersson, A, Lindstrom, T, and Nystrom, F H. Two weeks of overfeeding with candy, but not peanuts, increases insulin levels and body weight. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69:598-605.
4. Kechagias, S, Ernersson, A, Dahlqvist, O, Lundberg, P, Lindstrom, T, and Nystrom, F H. Fast-food-based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects. *Gut* 2008;57:649-654.
5. Wallhuss, A, Isik, M, and Nystrom, F H. Comparison of the subjective sense of high or low metabolism and objectively measured resting metabolic rate. *Scand J Clin Lab Invest* 2010;70:334-337.
6. Westergren, H, Danielsson, A, Nystrom, F H, and Stralfors, P. Glucose transport is equally sensitive to insulin stimulation, but basal and insulin-stimulated transport is higher, in human omental compared with subcutaneous adipocytes. *Metabolism* 2005;54:781-785.
7. Cypess, A M, Lehman, S, Williams, G, Tal, I, Rodman, D, Goldfine, A B, Kuo, F C, Palmer, E L, Tseng, Y H, Doria, A, Kolodny, G M, and Kahn, C R. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 2009;360:1509-1517.
8. van Marken Lichtenbelt, W D, Vanhommelrig, J W, Smulders, N M, Drossaerts, J M, Kemerink, G J, Bouvy, N D, Schrauwen, P, and Teule, G J. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009;360:1500-1508.
9. Sauma, L, Stenkula, K G, Kjolhede, P, Stralfors, P, Soderstrom, M, and Nystrom, F H. PPAR-gamma response element activity in intact primary human adipocytes: effects of fatty acids. *Nutrition* 2006;22:60-68.
10. Howard, B V, Van Horn, L, Hsia, J, Manson, J E, Stefanick, M L, Wassertheil-Smoller, S, Kuller, L H, LaCroix, A Z, Langer, R D, Lasser, N L, Lewis, C E, Limacher, M C, Margolis, K L, Mysiw, W J, Ockene, J K, Parker, L M, Perri, M G, Phillips, L, Prentice, R L, Robbins, J, Rossouw, J E, Sarto, G E, Schatz, I J, Snetselaar, L G, Stevens, V J, Tinker, L F, Trevisan, M, Vitolins, M Z, Anderson, G L, Assaf, A R, Bassford, T, Beresford, S A, Black, H R, Brunner, R L, Brzyski, R G, Caan, B, Chlebowski, R T, Gass, M, Granek, I, Greenland, P, Hays, J, Heber, D, Heiss, G, Hendrix, S L, Hubbell, F A, Johnson, K C, and Kotchen, J M. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:655-666.
11. Shai, I, Schwarzfuchs, D, Henkin, Y, Shahar, D R, Witkow, S, Greenberg, I, Golan, R, Fraser, D, Bolotin, A, Vardi, H, Tangi-Rozental, O, Zuk-Ramot, R, Sarusi, B, Brickner, D, Schwartz, Z, Sheiner, E, Marko, R, Katorza, E, Thiery, J, Fiedler, G M, Bluher, M, Stumvoll, M, and Stampfer, M J. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229-241.
12. Salas-Salvado, J, Bullo, M, Babio, N, Martinez-Gonzalez, M A, Ibarrola-Jurado, N, Basora, J, Estruch, R, Covas, M I, Corella, D, Aros, F, Ruiz-Gutierrez, V, and Ros, E. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011;34:14-19.
13. Marfella, R, Cacciapuoti, F, Siniscalchi, M, Sasso, F C, Marchese, F, Cinone, F, Musacchio, E, Marfella, M A, Ruggiero, L, Chiorazzo, G, Liberti, D, Nicoletti, G F, Saron, C, D'Andrea, F, Ammendola, C, Verza, M, and Coppola, L. Effect of moderate red wine intake on cardiac prognosis after recent acute myocardial infarction of subjects with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2006;23:974-981.
14. van Dam, R M, and Feskens, E J. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2002;360:1477-1478.
15. Tuomilehto, J, Hu, G, Bidel, S, Lindstrom, J, and Jousilahti, P. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women. *JAMA* 2004;291:1213-1219.
16. Salazar-Martinez, E, Willett, W C, Ascherio, A, Manson, J E, Leitzmann, M F, Stampfer, M J, and Hu, F B. Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;140:1-8.
17. Rosengren, A, Dotevall, A, Wilhelmsen, L, Thelle, D, and Johansson, S. Coffee and incidence of diabetes in Swedish women: a prospective 18-year follow-up study. *J Intern Med* 2004;255:89-95.
18. van Dam, R M, and Hu, F B. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2005;294:97-104.
19. Carlsson, S, Hammar, N, Grill, V, and Kaprio, J. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes in Finnish twins. *Int J Epidemiol* 2004;33:616-617.
20. van Dam, R M, Dekker, J M, Nijpels, G, Stehouwer, C D, Bouter, L M, and Heine, R J. Coffee consumption and incidence of impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Diabetologia* 2004;47:2152-2159.
21. Greenberg, J A, Axen, K V, Schnoll, R, and Boozer, C N. Coffee, tea and diabetes: the role of weight loss and caffeine. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:1121-1129.
22. Isogawa, A, Noda, M, Takahashi, Y, Kadowaki, T, and Tsugane, S. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003;361:703-704.
23. Arnlov, J, Vessby, B, and Riserus, U. Coffee consumption and insulin sensitivity. *JAMA* 2004;291:1199-1201.
24. Agardh, E E, Carlsson, S, Ahlbom, A, Efendic, S, Grill, V, Hammar, N, Hilding, A, and Ostenson, C G. Coffee consumption, type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in Swedish men and women. *J Intern Med* 2004;255:645-652.
25. Soriguer, F, Rojo-Martinez, G, and de Antonio, I E. Coffee consumption and type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:321-323; author reply 323-324.
26. Yamaji, T, Mizoue, T, Tabata, S, Ogawa, S, Yamaguchi, K, Shimizu, E, Mineshita, M, and Kono, S. Coffee consumption and glucose tolerance status in middle-aged Japanese men. *Diabetologia* 2004;47:2145-2151.
27. Wu, T, Willett, W C, Hankinson, S E, and Giovannucci, E. Caffeinated coffee, decaffeinated coffee, and caffeine in relation to plasma C-peptide levels, a marker of insulin secretion, in U.S. women. *Diabetes Care* 2005;28:1390-1396.
28. Faerch, K, Lau, C, Tetens, I, Pedersen, O B, Jorgensen, T, Borch-Johnsen, K, and Glumer, C. A statistical approach based on substitution of macronutrients provides additional information to models analyzing single dietary factors in relation to type 2 diabetes in danish adults: the Inter99 study. *J Nutr* 2005;135:1177-1182.
29. Bidel, S, Hu, G, Sundvall, J, Kaprio, J, and Tuomilehto, J. Effects of coffee consumption on glucose tolerance, serum glucose and insulin levels--a cross-sectional analysis. *Horm Metab Res* 2006;38:38-43.
30. van Dam, R M, Willett, W C, Manson, J E, and Hu, F B. Coffee, caffeine, and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study in younger and middle-aged U.S. women. *Diabetes Care* 2006;29:398-403.
31. Mackenzie, T, Brooks, B, and O'Connor, G. Beverage intake, diabetes, and glucose control of adults in America. *Ann Epidemiol* 2006;16:688-691.
32. Reunanen, A, Heliovaara, M, and Aho, K. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003;361:702-703; author reply 703.
33. Saremi, A, Tulloch-Reid, M, and Knowler, W C. Coffee consumption and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2211-2212.
34. Thorne, A, Lonnqvist, F, Apelman, J, Hellers, G, and Arner, P. A pilot study of long-term effects of a novel obesity treatment: omentectomy in connection with adjustable gastric banding. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:193-199.
35. Sjostrom, L, Narbro, K, Sjostrom, C D, Karason, K, Larsson, B, Wedel, H, Lystig, T, Sullivan, M, Bouchard, C, Carlsson, B, Bengtsson, C, Dahlgren, S, Gummesson, A, Jacobson, P, Karlsson, J, Lindroos, A K, Lonroth, H, Naslund, I, Olbers, T, Stenlof, K, Torgerson, J, Agren, G, and Carlsson, L M. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-752.

ANNONS

ANNONS



Blodtryck vid arbetsprov och vid akut sjukdom – ju högre desto bättre?

Högt viloblodtryck är som bekant associerat med ökad risk för kardiovaskulär sjuklighet och förtida död. Men hur ska vi tolka den blodtrycksstegring som uppmäts vid cykelarbetsprov – är den ett tecken på ett friskt hjärta eller skall den betraktas som en riskfaktor? Och hur är det med blodtryck som uppmäts i samband med akut sjukhusinläggning – kan ett sådant blodtryck användas på samma sätt som ett viloblodtryck för att bedöma den kardiovaskulära prognosen? Här presenteras ett urval av aktuella studier, där flera faktiskt talar för att högt blodtryck i liknande situationer är kopplat till en god prognos.

Blodtrycksstegring vid arbetsprov – vän...

Traditionellt har en uttalad blodtrycksstegring under arbetsprov betraktats som en kardiovaskulär riskfaktor. Numera har åsikterna emellertid gått isär om huruvida blodtrycksstegring i samband med arbetsprov är en markör för ökad kardiovaskulär risk, eller om den istället kan kopplas

till god prognos. En nyligen publicerad amerikansk studie ger stöd åt den senare uppfattningen. Inom ramen för den prospektiva kohort-studien Heart and Soul genomgick 937 patienter med känd kranskärlssjukdom ett polikliniskt cykelarbetsprov¹. Av dessa reagerade 29 patienter med blodtrycksfall under arbetsprovet, och eftersom detta är ett känt prognostiskt ogynnsamt fynd exkluderades dessa från studien. De kvarvarande 908 studiepatienterna delades in i kvartiler utifrån hur mycket blodtrycket steg under arbetsprovet (1:a kvartilen: 0–22 mmHg, 2:a kvartilen: 23–36 mmHg, 3:e kvartilen: 37–50 mmHg, 4:e kvartilen: 51–114 mmHg) och följdes sedan prospektivt under en 5-årsperiod efter baslinjeundersökningen. Patienterna i kvartilen med störst blodtrycksstegring hade, jämfört med patienterna i kvartilen med lägst blodtrycksstegring, signifikant lägre risk att drabbas av hjärtinfarkt (hazard ratio 0.30, 95% CI 0.15–0.58), stroke/TIA (hazard ratio 0.39, 95% CI 0.15–0.98), sjukhusinläggning för hjärtsvikt (hazard ratio 0.38, 95%

CI 0.21–0.70) eller att avlida inom uppföljningstiden (hazard ratio 0.50, 95% CI 0.33–0.76). Detta samband kvarstod även efter justering för skillnader mellan grupperna avseende ålder, tidigare hypertoni/hjärtinfarkt, kardiovaskulär medicinering, viloblodtryck och vilopuls.

En aktuell svensk studie av Pär Hedberg med kollegor genererade liknande fynd². Cykelarbetsprov utfördes av 386 ur befolkningen slumpmässigt utvalda 75-åringar från Västerås, som sedan delades in i tertiler utifrån hur mycket blodtrycket steg under arbetsprovet (1:a tertilen: 0–30 mmHg, 2:a tertilen: 31–55 mmHg, 3:e tertilen: > 55 mmHg). Fyra försökspersoner exkluderades pga. blodtrycksfall under arbete, och de resterande 382 försökspersonerna följdes prospektivt under en mediantid av 10,6 år. Huvudfyndet var att jämfört med försökspersonerna i tertilen med högst blodtrycksstegring, hade försökspersonerna i tertilen med lägst blodtrycksstegring signifikant högre risk att under uppföljningstiden avlida antingen i hjärt-kärlsjukdom (hazard ratio 3.63, 95% CI 1.66–7.98) ►

eller oavsett dödsorsak (HR 2.01, 95% CI 1.28–3.14). Justering för klassiska riskfaktorer förändrade inte fyndet av signifikant högre kardiovaskulär risk bland försökspersonerna med lägst blodtrycksstegring.

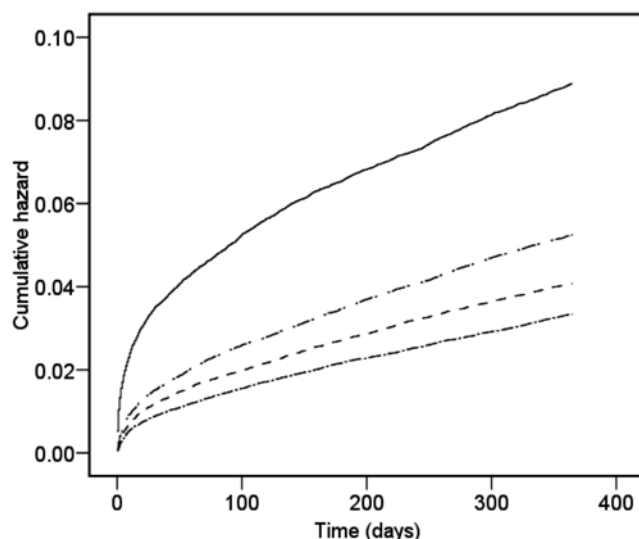
...eller fiende?

Bilden är emellertid inte helt entydig, då det även finns studier som påvisat ökad risk med ökad blodtrycksstegring under arbetsprov.

I en äldre studie, där baslinjeundersökningen utfördes på sjuttioalet, undersöktes exempelvis 1999 norska yrkesarbetande män utan tidigare kända kroniska sjukdomar, och man fann att en systolisk blodtrycksstegring till ≥ 200 mmHg under arbetsprovet var starkt kopplad till försämrad kardiovaskulär prognos³. I en stor amerikansk studie av 6 578 medelålders försökspersoner med lipidrubbningsmen utan känd kranskärlsjukdom, cerebrovaskulär sjukdom eller hjärtsvikt, studerades det prediktiva värdet av blodtryck uppmätt under arbetsprov på löpband⁴. Primär utfallsvariabel var kardiovaskulär död. Man fann, efter justering för klassiska riskfaktorer, att de försökspersoner som steg i systoliskt blodtryck till > 200 mmHg hade sämre prognos (hazard ratio 1.66, 95% CI 1.14–2.40) jämfört med de försökspersoner vars systoliska blodtryck inte översteg 160 mmHg.

Fysiologiska förklaringsmodeller

Vid hård fysisk ansträngning tillmötesgår hos en hjärt- och kälfri person den arbetande muskulaturens ökade syrebehov genom lokal vasodilatation av artärerna som försörjer de aktiva musklerna. Detta leder till minskad perifer resistens, vilket ju borde leda till sjunkande blodtryck, men eftersom en samtidig vasokonstriktion i bl.a. splanknikus-kärlen leder till ökat venöst återflöde till hjärtat så ökar hjärtats slagvolym, vilket i kombination med ökad hjärtfrekvens leder till ökad hjärtminutvolym, varvid nettoeffekten blir en blodtrycksstegring⁵. Detta förutsätter ju dock att vänsterkammerfunktionen är så pass god att hjärtminutvolymen kan öka tillräckligt mycket för att kompensera den sjunkande perifera resistensen. Vid manifest eller nedsatt vänsterkammerfunktion, latent sådan som demaskeras under hård ansträngning, attenueras naturligtvis blodtrycksstegringen under arbete. Kanske kan detta vara en bidragande förklaring till varför kraftigare blodtrycksstegring vid arbete i flera studier kopplats till god prognos: de



Cox proportional hazard-analys från referens 6, som illustrerar den kumulativa 1-års-mortaliteten justerad för kön, ålder och rökning, hos patienter som lagts in på svenska sjukhus pga. bröstsmärta och som registrerats i det nationella kvalitetsregistret RIKS-HIA. Patienterna har delats in i kvartiler (Q1-Q4) utifrån systoliskt ankomstblodtryck.

(Q1: < 128 mmHg;
Q2: $128-144$ mmHg;
Q3: $145-162$ mmHg;
Q4: ≥ 163 mmHg).

Ju högre ankomstblodtryck, desto bättre prognos!

som inte svarar med kraftig blodtrycksstegring kan tänkas ha en ansträngningsutlöst vänsterkammer-dysfunktion vilket menligt inverkar på deras prognos?

Jämför man de fyra studier som refererats ovan, finner vi ju att blodtrycksstegring var kopplad till god prognos endast i de populationer där underliggande hjärtsjukdom antingen utgjorde ett inklusionskriterium¹ eller kan förväntas vara vanligt förekommande², vilket kan passa med resonemanget. I förväntat friskare populationer däremot, kan en markant blodtrycksstegring vid arbete istället tänkas utgöra ett tecken på endotel-dysfunktion med åtföljande oförmåga att dilatera de perifera artärerna, vilket kan vara en tidig markör för ökad kardiovaskulär risk.

Högt blodtryck vid sjukhusinläggning

Hur förhåller det sig då med blodtrycksvärden uppmätta i samband med akut inläggning på sjukhus, en annan situation där inte bara stark fysiologisk utan sannolikt även stark psykologisk stress torde råda?

Vi analyserade nyligen data för 119 151 patienter som mellan 1997 och 2006 blivit inlagda på svenska sjukhus på grund av bröstsmärta och som registrerats i det nationella kvalitetsregistret RIKS-HIA⁶. Det systoliska blodtryck som först uppmättes i samband med sjukhusinläggningen delades in i kvartiler (1:a kvartilen: < 128 mmHg, genomsnittligt blodtryck 113.0/68.5 mmHg; 2:a kvartilen: $128-144$ mmHg, genomsnittligt blodtryck 136.9/78.4 mmHg; 3:e kvartilen: $145-162$ mmHg, genomsnittligt blodtryck 154.5/85.1 mmHg; 4:e kvartilen: ≥ 163 mmHg, genomsnittligt blodtryck 183.1/94.0 mmHg). Kvartil 2 bedömdes ligga närmast ett normalt blodtryck och

användes följaktligen som referens. Det visade sig intressant nog att patienterna med blodtryck i den högsta kvartilen hade lägre 1-årsmortalitet än patienterna i referenskvartilen (hazard ratio 0.76, 95% CI 0.72–0.80), trots statistisk korrigering för bland annat ålder, kön, rökning och läkemedelsbehandling. Liknande resultat har redan publicerats för patienter som läggs in på sjukhus för hjärtsvikt i en amerikansk registerstudie, dock med betydligt färre patienter och med kortare uppföljningstid⁷.

För att utrona om kopplingen mellan lågt blodtryck och dålig prognos vid hjärtsvikt kunde förklara våra fynd, upprepade vi analysen efter att ha exkluderat alla patienter med känd hjärtsvikt, men huvudfyndet kvarstod bland de resterande patienterna. En subgruppsanalys av de patienter som under vårdtillfället diagnostiserades med antingen angina eller hjärtinfarkt visade också lägre risk bland patienter med högst systoliskt blodtryck (hazard ratio 0.75, 95% CI 0.71–0.80 för högsta kvartilen jämfört med referenskvartilen). Ett oväntat fynd var att detta förhållande även gällde bland de patienter som inte fick någon annan diagnos än bröstsmärta, och där någon kardiell förklaring till symptomet bröstsmärta alltså inte kunnat påvisas under vårdtillfället (hazard ratio 0.81, 95% CI 0.68–0.97 för högsta kvartilen jämfört med referenskvartilen). Fyndet belyser vikten av att ta hänsyn till i vilken situation ett förhöjt blodtryck uppmätes – i vila är det som bekant farligare att ha högt blodtryck än lågt, men i samband med den fysiologiska och psykologiska stress som en akut sjukhusinläggning utgör förefaller ett omvänt förhållande att råda.



I samband med sjukhusinläggning finns det data som stöder att ett högt blodtryck på akutmottagningen är kopplat till bättre prognos, såväl för patienter med hjärtsvikt eller kranskärslsjukdom som för patienter där hjärtsjukdom inte kan påvisas.

Kliniska implikationer

Hur skall då dessa data tolkas ur ett kliniskt perspektiv? Viktigt är att poängtera att våra fynd i RIKS-HIA-populationen är rent observationella, och de skall inte tas till intäkt för att avstå från att behandla högt blodtryck bland patienter som läggs in på sjukhus pga. bröstsmärta. Dessutom är det viktigt att poängtera att det inte rör sig om blodtryck vid utskrivning, utan om ankomstblodtryck. Detta är en potentiell felkälla eftersom mätmetoden givetvis inte kan vara standardiserad i samband med en akut sjukhusinläggning. Emellertid visar våra data att de blodtryck som uppmäts i samband med sjukhusinläggningen – givet sina möjliga fel och brister vad gäller mät-noggrannheten – faktiskt kan användas för att prediktera patientens prognos även efter utskrivning från sjukhuset.

Detta har tidigare varit känt för patienter med kranskärslsjukdom: i risk-kalkylatorn från det internationella registret GRACE (Global Registry for Acute Coronary Events), ingår systoliskt blodtryck uppmätt vid ankomst som en av nio kriterier som kan användas för att prediktera 6-månadersmortaliteten hos patienter som sjukhusvårdats för akut koronart syndrom – ju högre systoliskt blodtryck vid ankomst desto lägre risk-score genereras (de övriga åtta parametrarna som ingår i risk-kalkylatorn är ålder, tidigare hjärtsvikt, tidigare hjärtinfarkt, pulsfrekvens vid ankomst, ST-sänkning på ankomst-EKG, kreatininvärde, förhöjda biokemiska markörer för myokardskada, samt ej utförd PCI under vårdtillfället)⁸.

Att ett likartat samband mellan högt blodtryck i samband med sjukhusinläggning och god prognos efter utskrivningen även gäller för patienter utan påvisad hjärtsjukdom var emellertid ett nytt fynd. De patofysiologiska förklaringsmodeller som kan förklara detta lite oväntade samband kvarstår att leda i bevis. Man kan dock

här dra en parallell till så kallad vitrockhypertoni, dvs. högt blodtryck uppmätt på sjukhusmottagning eller annan vårdinrättning men normalt blodtryck under en vanlig vardag, uppmätt med ambulatorisk 24-timmars blodtrycksmätning. Denna typ av blodtrycksreaktion har visserligen inte kunnat visa sig vara prognostiskt gynnsam, men har heller inte övertygande kunnat visas medföra försämrade prognos jämfört med att ha normalt blodtryck både på mottagningen och vid dygnsmätningen^{9,10}.

Sammanfattande slutsatser

Högt blodtryck har olika prognostisk innebörd beroende på i vilken situation det har uppmäts. Under vilobetingelser är det en väl etablerad riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom och förtida död. Uppmätt under arbetsprov kan en kraftig blodtrycksstegring kopplas till antingen god eller dålig prognos, men de många metodologiska olikheterna mellan de studier som undersökt detta gör det svårt att dra någon entydig slutsats. En fysiologiskt rimlig hypotes är emellertid att en kraftig blodtrycksstegring under arbete hos en tidigare frisk person förvarnar om ökad risk att med tiden utveckla manifest hypertoni, och kan därmed betraktas som en riskmarkör på lång sikt, medan en markant blodtrycksstegring under arbete hos äldre eller hjärtsjuka patienter snarare är ett kvitto på en väl fungerande vänsterkammare vilket medför bättre prognos. I samband med sjukhusinläggning finns det data som stöder att ett högt blodtryck på akutmottagningen är kopplat till bättre prognos, såväl för patienter med hjärtsvikt eller kranskärslsjukdom som för patienter där hjärtsjukdom inte kan påvisas. Mekanismerna bakom det senare fyndet kvarstår emellertid att utrona.

MAGNUS WIJKMAN

Referenser:

1. Habibzadeh MR, Farzaneh-Far R, Sarna P, Na B, Schiller NB, Whooley MA. Association of blood pressure and heart rate response during exercise with cardiovascular events in the Heart and Soul Study. *J Hypertens* 2010;28:2236-42.
2. Hedberg P, Ohrvik J, Lonnberg I, Nilsson G. Augmented blood pressure response to exercise is associated with improved long-term survival in older people. *Heart* 2009;95:1072-8.
3. Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Exercise blood pressure predicts cardiovascular mortality in middle-aged men. *Hypertension* 1994;24:56-62.
4. Weiss SA, Blumenthal RS, Sharrett AR, Redberg RE, Mora S. Exercise blood pressure and future cardiovascular death in asymptomatic individuals. *Circulation* 2010;121:2109-16.
5. Palatini P, Grassi G. Assessment of exercise blood pressure and heart rate in patients with coronary artery disease: is it worth it? *J Hypertens* 2010;28:2184-7.
6. Stenestrand U, Wijkman M, Fredrikson M, Nystrom FH. Association between admission supine systolic blood pressure and 1-year mortality in patients admitted to the intensive care unit for acute chest pain. *JAMA* 2010;303:1167-72.
7. Gheorghiane M, Abraham WT, Albert NM, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 2006;296:2217-26.
8. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;291:2727-33.
9. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801.
10. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, et al. Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:508-15.

Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin ger kurs för sjuksköterskor om hypertoni och hypertoni-behandling

Årets tvådagars internatkurs för sjuksköterskor kommer att hållas 20–21 oktober 2011 på Sigtunastiftelsen. Mer information om program och anmälan kommer i nästa nummer av Vaskulär Medicin.

ANNONS



Rapport från **American Society of Hematology 2010** Orlando, Florida, USA, 4–7 december 2010



2010 års American Society of Hematology (ASH) möte hölls i ett soligt men kallt Orlando, Florida. Det var inga stora nyheter som presenterades under årets möte, men ASH är som alltid väldigt givande för hematologer och andra med koagulationsintresse. Det var flera "Educationals" med inriktning på antikoagulantia och venös trombos, som alla är en bra uppdatering av "kunskapsläget" inom området.

Kenneth A Bauer Harvard Medical School höll en föreläsning om "Behandlingstid vid venös trombos" som är en återkommande klinisk fråga. Ett vanligt synsätt är att venös trombos är ett kroniskt tillstånd med en risk för recidiv under första året efter VTE på 10%, och sedan årlig risk för recidiv på 3%. Kumulativ risk efter 4 år ca 25%. Denna risk finns i stort sett alltid oavsett när antikoagulantibehandlingen avslutas efter den första tremånadersperioden. Rekommendationer kring behandlingstid beror på fler individuella (patientrelaterade) riskfaktorer som 1. Risk för recidiv (utifrån trombosens utbredning, koagulationsfaktorer etc) 2.

Alternativa behandlingar 3. Patients önskemål (kan bero på hur patienten viktar risk mot behandling, livsstilsfaktorer etc) 4. Risk med behandling (som blödning). Andra viktiga kunskaper att väga in är att det finns ingen säker ökad mortalitetsvinst visad vid tills vidare behandling vid venös trombos, och att risk för allvarligt recidiv dvs. dödlig lungemboli är i samma nivå som risk för allvarlig blödning.

Bland patienter med en spontant (opprovocerad) venös trombos finns en grupp av patienter med förvärvat eller ärftlig kronisk riskfaktor. En vanlig stark riskfaktor är känd eller ännu ej påvisad cancersjukdom. Ungefär 10% av patienter över 50 år visar sig ha en cancersjukdom. Det finns i nuläget inga generella rekommendationer för allmän cancerscreening hos patienter utan klinisk misstanke om annan bakomliggande sjukdom.

En annan viktig grupp med risk för hög risk för recidiv är patienter med antifosfolipid syndrom. Dessa patienter kan drabbas av olika typer av trombos, venös och arteriell. Hos 2/3 av patienterna är antifosfolipidantikroppar kopplat till för-

längd APTT-tid. Vad gäller övriga ärftliga trombofiler så är det endast antitrombinbrist och homozygot mutation av faktor V Leiden eller kombinerade mutationer som har en likartad ökad risk för recidiv och därmed rekommendation för förlängd antikoagulantibehandling.

En annan riskmarkör som diskuteras vad gäller recidivrisk är kvarstående förhöjd D-dimer efter venös trombos. En metaanalys som baserats på genomförda D-dimer studier och recidiv i VTE har visat att det finns en risk för recidiv beroende på om D-dimer är lägre eller högre än 500 ng/mL, 3,5% resp. 8,9% per år under de första två åren efter trombos (1). Bauer framhåller dock att det gäller att tolka ett D-dimer med försiktighet. Det finns ingen "D-dimer standard", och provtagningen måste ske i ett stabilt skede efter avslutad warfarinbehandling. Enbart D-dimernivå kan aldrig utgöra ett underlag för bedömning av behandlingstid.

En annan riskfaktor som diskuteras att utvärdera innan avslut av antikoagulantibehandling är utbredning av kvarvarande trombos och grad av rekanalisering. ►

Fortfarande finns inga hållbara evidens för att utfall av ultraljudsundersökning påverkar recidivrisk, och någon rutinmässig uppföljning med ultraljud är inte indicerat – om man inte önskar ha en ny ”baseline”-undersökning för framtida diskussioner kring recidiv eller ej. En annan återkommande klinisk frågeställning är hur och när man ska använda vena cava filter, permanenta eller tillfälliga. Överlag är en återhållsamhet att rekommendera eftersom man inte säkert har kunnat visa på en förbättrad överlevnad med denna behandling.

Posttrombotiskt syndrome (PTS) avhandlades av Susan Kahn McGill University Montreal Canada. PTS är den vanligaste komplikationen till djup ventrombos. Frekvensen varierar mellan 1/3 till hälften av de patienter som drabbats av venös trombos, och detta även om adekvat anti-koagulantbehandling givits. Diagnosen PTS ställs på olika symptom och kliniska fynd, ett vanligt och accepterad metod är det s.k. Villalta score.

Vilka patienter löper då risk att få PTS? Enligt Susan Kahn så har patienter som fortfarande har mycket besvär av sin trombos efter en månad löper en stor risk att efter två år ha utvecklat PTS. Andra riskfaktorer är trombos i v femoralis och v. iliaca, tidigare trombos i ipsilateralt ben, förhöjd BMI, äldre samt ineffektiv anti-koagulantbehandling under de första tre månaderna efter behandlingsstart (dvs. återkommande subterapeutisk warfarinbehandling). Däremot verkar inte PTS med säkerhet vara korrelerad till kön, ärftlig trombofili eller orsak till trombosen. Det finns studier som har visat att faktorer som IL-6, CRP och D-dimer är relaterade till PTS, men där behövs fler studier.

Hur ska vi kunna minska risken för PTS? Givetvis är en effektiv anti-koagulantbehandling och effektiv primärprofylax mycket viktigt. Användning av kompressionsstrumpa är sedan länge rekommenderat efter en venös trombos. Enligt ACCPs riktlinjer rekommenderas användningen av kompressionsstrumpa under minst två år eller längre om besvär kvarstår, men det finns en rad frågetecken kring rekommendationen. Susan Kahns sammanfattning var att man får anpassa rekommendationen om kompressionsstrumpa utifrån patientens besvär, både av genomgången trombos och av att bära strumpan. Det räcker sannolikt med knälång strumpa och den bör användas i minst sex månader. Vad gäller användningen av tidig trombolys för att minska risken för PTS så pågår en

multicenterstudie med avsikt att utvärdera den behandlingen med PTS som primär effektvariabel (the CaVenT study). För närvarande och i väntan på mer underlag så rekommenderas inte trombolys i primärbehandling om avsikten är att minska risken för PTS.

Den sista föreläsningen i denna session om venös trombos gällde (givetvis) warfarin och de nya antikoagulantia. Föreläsningen hölls av Jack Ansell ifrån Lenox Hill Hospital, New York. De antikoagulantia som diskuterades var dabigatran etexilate, rivaroxaban och apixaban. Det var framför allt andra indikationer än primärprofylax vid ortopedisk kirurgi som diskuterades. För Dabigatran etexilate presenterades ReLy-studien, som numera är väl bekant för flertalet. Re-LY-studien har förlängts (the RELY-ABLE study) med ytterligare 28 månader vilket kommer att ge ännu mer information kring frågor kring effektivitet och säkerhet. Likasom tidigare så konstaterades att för hela studien så fanns en fördel dabigatran 150 mg x 2 jämfört med warfarin i primärt effektmått och en likartad risk för blödning. För den lägre dosen dabigatran var effekten likvärdig med warfarin men med en lägre blödningsrisk. Säkerhetsmåtten skiljer sig åt vad gäller typ av blödning, biverkningsprofil samt risk för hjärtinfarkt.

Både rivaroxaban och apixaban presenterades under mötet men fortfarande saknades resultat från förmaksflimmer studierna. ROCKET AF är studien med rivaroxaban jämfört med warfarin vid förmaksflimmer. Skillnaden mot Re-LY är att ROCKET AF är en dubbel-blind studie, även avseende warfarin. Dessutom var de patienter som inkluderades warfarin-naiva och med CHADS score lika med eller mer än 3. Apixaban studeras dels i ARISTOTLES som jämför apixaban 5 mg två gånger dagl med warfarin. 18000 patienter med CHADS score i medel 2 har jämförts i en dubbel-blind studie, kommer att rapporteras under 2011. I AVERROES-studien jämförs patienter som inte är aktuella för warfarin utan behandlas med aspirin med apixaban. Studien avbröts i förtid på grund av apixabans signifikant bättre effekt än aspirin utan att någon högre blödningsrisk kunde påvisas. Endast preliminära resultat från dessa studier presenterades.

Ehrenberg et al presenterade i posterform (abstract 1094) en intressant studie där man givit protrombinkomplexkoncentrat

(PCC) till 12 friska frivilliga försökspersoner som först behandlats med rivaroxaban 20 mg x 2 under 2,5 dygn. Man visade i denna studie att PCC i princip normaliserade protrombintid och ökade endogen trombinproduktion (ET). PCC kan alltså tänkas var en antidot i framtiden vid överdosering eller vid behov av snabb reversering vid blödning eller operationer.

Ämnet trombos och cancer diskuterades vid en educational session av prof A Lee från Vancouver. Hon är första författare av den s.k. CLOT-studien som visade att man med behandling med lågmolekylärt heparin (dalteparin) jämfört med warfarin får färre recidiv av venös tromboembolism. I denna educational gavs en översikt över diagnostik och behandling av venös trombos hos patienter med underliggande cancersjukdom. I USA och Kanada diskuteras och används profylaktisk behandling av icke-kirurgiska patienter mer än här i Sverige. Dr Lee refererade till ett risk-score utvecklat av A S Khorana (2) i syfte att identifiera högriskpatienter för venös trombos i gruppen patienter aktuella för poliklinisk cytostatikabehandling. Patienter med särskilt hög risk är de med pankreas eller ventrikelcancer. Att observera är att denna score inte säkert är applicerbar i slutenvård. Scoren har visat sig stämma även i ett österrikiskt material

I behandlingsavsnittet avråddes starkt från att använda vena cava filter hos patienter med trombos o cancer. Det ger i hög omfattning komplikationer med bl a trombosbildning kring filtret

Även en svensk hematolog, Sigurdur Kristinson, höll en educational session under ASH i Orlando. Han har i mycket välgjorda epidemiologiska studier visat på ett samband mellan myelom, MGUS och risk för arteriell och venös tromboembolism. Han gav en fin översikt över hur kunskapsläget ser ut idag. Flera nya behandlingsmöjligheter vid myelom har medfört en ökad trombosrisk (thalidomid, lenalidomid).

MARGARETA HOLMSTRÖM
GERD LÄRFARS

Referenser:

1. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q et al. *Ann Intern Med* 2008; 149: 481-490.
2. Khorana AA and Connolly GA. Assessing risk of venous thrombolism in the patient with cancer. *J Clin Onc* 2009;27:4839-4847.



Rapport från **The 4th International Symposium on Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis** Berlin, Tyskland, 4–6 februari, 2011

Claire McIntock från Auckland City Hospital, Nya Zeeland, föreläste om gravida kvinnor med hjärtklaffprotes och en förkortad version i svensk översättning delges nedan. McIntock har publicerat år 2009 34 graviditeter hos 23 kvinnor behandlade med lågmolekylärt heparin LMWH, i behandlingsdos, doserade med hjälp av anti-Xa.

Antikoagulantibehandling hos gravida kvinnor med hjärtklaffprotes: inget enkelt val

Valet av antikoagulantia för gravida med hjärtklaffprotes är ett kliniskt dilemma. Alternativen till behandling är

1) fortsätta orala antikoagulantia (OAC) hela graviditeten, 2) byte första trimester till ofraktionerat heparin (UFH) eller lågmolekylärt heparin (LMWH) och därefter återgå till OAC i andra och tredje trimester för att nära förlossningen ånyo byta till UFH eller LMWH, 3) hela graviditeten UFH eller LMWH.

Warfarin är för modern det mest effektiva för att förebygga tromboskomplikationer, men kan orsaka sjuklighet hos fostret. Alltsedan kirurgi med nya mekaniska hjärtklaffar infördes på 1960-talet uppmärksammades risken för klafftrombos (TEC). Även om de nya mekaniska klaffarna är mindre tromboga anses behandling med livslång OAC vara standard. Den årliga risken för TEC vid warfarinbehandling är 1% jmf med 4% utan antikoagulantia. De faktorer som ökar risken för TEC är klaffmodell, position (mitral> aorta),

flimmer, hjärtinkompensation och förstasamarbetsvilja hos patienten. Vid graviditet ökar behovet av effektiv antikoagulantia, eftersom de fysiologiska förändringarna vid graviditet inducerar ett protrombotiskt tillstånd. Orala antikoagulantia passerar moderkakan och är teratogena medan heparinbehandling ej passerar placenta men förhindrar ej lika effektivt TEC.

Behandling med orala antikoagulantia: för och emot.

OAC är den effektiva behandlingen för att reducera TEC, men är ej 100% effektiv. Data anger att en av 25 behandlade kvinnor, dvs. 4%, utvecklar komplikationer relaterade till klafftrombos (1-4). Den teratogena effekten noterades redan 1965 då även oro för fetal blödning och intrauterin död (IUFD) rapporterades. Embryopati i form av nasal hypoplasia, optisk atrofi förekom ej om warfarin byttes till heparin t.o.m. 13:e graviditetsveckan (5). Risken bekräftades vara störst mellan vecka 6 och 9 graviditetsveckor och uppgå till 4,7% vid warfarinbehandling (6). De neurologiska sequelae är senare rapporterade och anses bero på fetala intracerebrala blödningar vilket medför den klart ökade risken för missfall och IUFD. Även om komplikationer är ökade vid dos > 5 mg är det viktigast att hålla INR inom terapeutiskt intervall och ej välja en lägre och säkrare dos.

Behandling med ofraktionerat heparin eller lågmolekylärt heparin.

Vid både profylaktisk behandling av gra-

vida och vid behandling av akut venös trombos i terapeutisk dos användes LMWH idag. Säkerhet och effektivitet vid mekanisk hjärtklaffar diskuteras dock (7,8). Fördelen är att inga congenitala fetala anomalier rapporteras vid behandling med UFH eller LMWH under hela graviditeten, medan en hög siffra (33%) anges som TEC, vilket är oacceptabelt. Genom att byta till heparin i tidig graviditet förhindras embryopati, men ej övriga komplikationer. Dessutom är alla centra idag överens om att dessa patienter skall ha terapeutisk dos LMWH justerad med hjälp av anti-Xa. Användning av UFH under lång tid kan innebära urkalkning av skelettet medan data för LMWH är mer sparsamma. IgG-medierad trombocytopeni förekommer både vid UFH och LMWH. Resultat finns från fem prospektiva studier där behandling givits i två-dos-förfarande hela graviditeten (tabell McIntock-WHITH2011)(9-13). Suboptimal dos var vanligaste orsaken till klafftromboser hos kvinnorna. Inga fetala anomalier är rapporterade.

Lägdos aspirin rekommenderas tillsammans med både heparin och warfarin hos patienter med ytterligare riskfaktorer, eftersom stora tromboser reduceras utan att öka risken för stora blödningar. Flera centra ger detta tillägg då graviditeten anses vara en riskfaktor i sig.

Behandling i samband med förlossningen.

Tiden utan antikoagulantia måste vara liten och återinsättande av waran efter förloss-

Tabell McIntock-WHITH2011:

Detail of maternal and fetal outcomes in women anticoagulated with close-adjusted therapeutic level LMWH throughout pregnancy

Study	Pregnancies women), N	Maternal thromboembolic complications, N (%)	Valve thrombosis	CVA/TIA ^a	Late fetal loss >20 weeks, N (%) ^b	Live births ^b N (%)
Abilgaard	12 (11)	2 (16,7)	1	0/1	0 (0)	12/12 (100)
Chitsike ^c	15 (15)	0 (0)	0	0	-	-
McIntock ^d	34 (23)	5 (14,7)	1	2/2.	1 (3)	22/23 (95)
Quinn	8 (7)	1 (12,5)	1	0	1 (13)	7/8 (88)
Yinon	23 (17)	1 (4,3)	1	0	2 (10)	19/21 (91)
Total	92	9 (9,8)	4	5	4 (6)	60/64 (94)

a CVA: cerebrovascular accident TIA: transient ischaemic attacks

b excluding spontaneous abortion and termination of pregnancy

c fetal outcomes not reported in paper

d Includes only those from cohort taking LMWH throughout pregnancy

ningen ske tidigt, vilket kan leda till både primär och sekundär post partum haemorrhage (PPH). Kohorten sammanställd från Auckland rapporterade sekundär PPH i 19% och primär i 13% (McLintock-09). I Auckland har man infört iv UFH post-part. Om full antikoagulation pågår vid förlossningen föreligger hög risk för stor blödning. Många planerar därför induction eller kejsarsnitt eftersom tiden finns att sänka/göra uppehåll med antikoagulantia. När warfarin antikoagulerar modern terapeutiskt blir fostret över-antikoagulerat. Om förlossning sker då finns en stor blödningsrisk för barnet. När warfarin sätts ut tar det längre tid för fetalt INR än för modern att normalisera. Warfarin sätts ut 2–3 veckor före planerad förlossning och behandling sker med iv UFH eller LMWH under förlossningen. Vid akuta tillstånd kan snabb reversion av OAC uppnås med plasma, men faktorkoncentrat används idag i större utsträckning. Vitamin K används om effekten kan förväntas om några timmar. Effekten på barnet uppnås ej lika lätt. Kontrollera INR vid födelsen. Orsaken till den akuta förlossningen avgör vanligtvis förlossningssätt. Självklart skall förlossningen vara atraumatisk och utan skalpelektrod, tång och sugklocka.

Reflektion

McLintock framhåller fördelarna med heparinbehandling. På kvinnokliniken Karolinska Sjukhuset görs en individuell bedömning tillsammans med kardiolog, fysiolog

och koagulationsexpert. Stor hänsyn tas till kvinnans önskemål. Dock vid hög risk (äldre generation klaffar, mitralposition, tidigare trombos och flimmer) rådes kvinnan till OAC. Alla får LDA som tillägg (75mg/dag), noggrann kontroll regelbundet med EKO, besök hos kardiolog, mätning av INR resp anti-Xa. Om OAC användes strävas efter 2,5–3,5, det lägre värdet vid aortaklaff. Om LMH användes skall terapeutiskt värde nås 3 timmar efter subkutan dos (>1,0 U/ml) och även anti-FXa före spruta, dvs. lägsta värdet, (0,3–0,4 U/ml), kontrolleras. Startdos kan beräknas efter patientens vikt enligt 125 U/kg 2 ggr dagligen. Vid förlossningen användes LMWH i reducerad dos. Några planer på att återgå till iv UFH vid förlossning finns ej. Sedvanliga obstetriska indikationer för planerad förlossning användes. Dock följer vi med intresse rapport från Auckland som har en stor population fertila kvinnor med mekanisk klaff och därför stor erfarenhet.

KATARINA BREMME
Karolinska Sjukhuset
Stockholm

Referenser:

1. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, Pollice A, Tedesco N, Cotrufo M. Dosedependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1637-41.
2. Nassar AH, Hobeika EM, Abd Essamad HM, Taher A, Khalil AM, Usta IM. Pregnancy outcome in women with prosthetic heart valves. *Am J Obst Gynecol* 2004;191:1009-13.

3. Arnaout MS, Kazma H, Khalil A, Shasha N, Nasrallah A, Karam K et al. Is there a safe anticoagulation protocol for pregnant women with prosthetic valves? *Clin Exp Obstet Gynecol* 1998;25:101-4.
4. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000;160:191-6.
5. Hirsh J, Cade JF, O'Sullivan EF. Clinical experience with anticoagulant therapy in pregnancy. *BMJ* 1970;1:270-3.
6. Hall Jg, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980;68:122-40.
7. Hung L, Rahimtoola SH. Prosthetic heart valves and pregnancy. *Circulation* 2003;107:1240-6.
8. McIntock C, North RA, White HD. Prosthetic heart valves and pregnancy. *Circulation* 2003;108:159-60.
9. Yinon Y, Siu SC, Warshafsky C, Maxwell C, McLeod A, Coman JM et al. Use of low molecular weight heparin in pregnant women with mechanical heart valves. *Am J Cardiol* 2009;104:1259-63.
10. Quinn J, Von Klemperer K, Brooks R, Peebles D, Walker F, Cohen H. Use of high intensity adjusted dose low molecular weight heparin in women with mechanical heart valves during pregnancy. *Haematologica* 2009;94:1608-12.
11. McIntock C, McCowan LM, North RA. Maternal complications and pregnancy outcome in women with mechanical prosthetic heart valves treated with enoxaparin. *BJOG* 2009;116:1585-92.
12. Chitsike RS, Jacobsson BF, Manga P, Rhemtula HA, Moodley S, Towel GD. A prospective trial showing the safety of adjusted-dose enoxaparin for thromboprophylaxis of pregnant women with mechanical prosthetic heart valves. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010 jun 13
13. Abildgaard U, Sandset PM, Hammerstrom J, Gjestvang FT, Tveit A. Management of pregnant women with mechanical heart valve prosthesis: thromboprophylaxis with low molecular weight heparin. *Thromb Res* 2009;124:262-7.

Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas, SSTH inbjuder till Trombos och Hemostas Symposium 5



Stockholm, Djurönäset, 7–8 april 2011

Vetenskaplig evidens och klinisk praxis om blödningar och trombos

2011 håller vi vårt femte utbildningsmöte. Den här gången förlägger vi mötet på det natursköna Djurönäset med utsikt över vattnet och med byggnader som smälter in på ett naturligt sätt i skärgårdslandskapet. Djurönäset är en stor konferensanläggning och vi erbjuder två dagar med ett varierat program inom trombos och hemostas med både svenska och internationella föreläsare.

www.ssth.se

ANNONS

Nya rön – fet mat kan förebygga typ 2-diabetes

Det finns två studier, en finsk [1] och en amerikansk [2], som brukar lyftas fram som lyckade exempel på att förebygga typ 2-diabetes. Genom ett ambitiöst motionsprogram och kalori-restriktion lyckades man i den finska studien uppnå viss vikt-reduktion och skjuta upp diabetes-debuten. I den amerikanska jämfördes intensiv livsstilsintervention med metformin, där livsstilsinterventionen var bättre än metformin enbart. Dessa båda studier är viktiga milstolpar som visar att det går att minska insjuknandet i diabetes hos högriskindivider. Dock svarar inte dessa studier på vilken kost som är bäst för att förebygga diabetes.

PREDIMED är en koststudie med medelhavsmat där en delstudie presenterades i januarinumret av Diabetes Care [3]. Man studerade just olika dieter för att förebygga diabetes. 500 personer med hög risk för diabetes lottades till antingen lågfettkost, eller till medelhavsdiet. Medelhavsdieten delades in i två grupper; extra olivolja eller nötter. Således inte bara kostråd, utan man ansträngde sig för att verkligen få skillnader i grupperna genom att förse personer med livsmedel. Olivoljegruppen fick 1 liter olivolja per vecka (hur mycket olja ingår i din matlagning en vecka?) Nöt-gruppen fick 30 g "mixed nuts" dagligen. Lågfettgruppen fick istället en liten present (kokbok, väska etc.) var 3:e månad. Dieterna var inte kalori-reducerade, det var inte meningen att man skulle gå ned i vikt.

Efter 4 års uppföljning stod det klart att Lågfettdieten var klart sämst; 18% fick diabetes, medan det i nöt- och olivoljegrupperna var 10, respektive 11% som fick diabetes. Korrigerat för ålder, kön m.m. så blev risken för diabetes hela 52% lägre i högfettgruppen.

Vad var det då som var den avgörande skillnaden i dessa dieter? Medelhavsdieten, som den definierades i studien, skulle innehålla riktligt med olivolja, frukt, grönsaker, bönor, fisk, hemlagad tomat-sås, ett moderat intag av vin, minskad mängd smör och rött kött, minskad mängd bakverk, läsk och sötsaker. När man tittar på vilka skillnader som verkligen uppnåddes

i grupperna så var det intaget av grönsaker, fisk och totalmängd fett som skiljde. Lågfettgruppen hade som uttalat mål att max ha 35 E% fett i kosten, det var 21% som klarade det. I medelhavsdietgrupperna var det 8 respektive 9% som åt mindre än 35 E% fett.

En högre andel fett i maten är alltså inte farligt, tvärtom kan det vara gynnsamt om man vill undvika att få diabetes. Spelar det någon roll vilken sorts fett det är? I PREDIMED var det ingen av grupperna som ökade intaget av smör, grädde och annat mättat fett. Det finns dock en nyligen publicerad observationsstudie som tittat på förhållandet mellan högt intag av mjölkfett och risken för diabetes.

En studie publicerad i Annals of Internal Medicine dec 2010 [4], så använde forskarna en markör för "dairy fat". En särskild fettsyra i blodet, trans-palmitoleate, som kroppen inte kan tillverka själv, representerar väl intaget av mjölk, smör, ost, grädde, men är inte kopplat till industriella fetter och transfetter.

När 3 700 personer, äldre än 65 år, följdes i 10 år visade det sig att graden av intag av fett från mjölk och smör var kopplad till mindre fetma, bättre blodfetter och klart minskad risk för att utveckla diabetes. De som hade högst nivå på fettsyran och således åt mest smör hade bara en tredjedels så stor risk att utveckla diabetes som den femtedel av gruppen som hade lägst nivå.

Detta är förstås en observationsstudie och har inte samma tyngd som en randomiserad studie, men i frånvaro av randomiserade kontrollerade studier på detta område har den ändå en viss betydelse. Författarna spekulerar om kanske någon annan hälsosam faktor förekom i gruppen som åt mest smör och mjölkfett. I slutdiskussionen skriver man dock lite försiktigt att slutsatsen åtminstone bör vara att "efforts to promote low-fat and nonfat dairy products may be premature". Lättmjölkens förespråkare har en del att bevisa alltså.

Hur kan det komma sig att en ökad andel fett i maten är nyttigt och förebygger diabetes? Det finns ju en del experimentella



data för att ökat inslag av mättat fett, med allt annat lika, är negativt för insulin-resistens m.m. I verkliga livet blir det dock andra konsekvenser. Jag tror att den största fördelen med mer fett i maten är att man får en ökad mättnad och det då är lättare att undvika kolhydrater i alla former. Hur man än vrider och vänder på det så är det ju kolhydraterna som gör att blodsockret stiger. För personer i risk för att utveckla diabetes så är det gynnsamt att minska intaget av kolhydrater även om det samtidigt innebär att mängden fett, både mättat och omättat ökar.

Referenser:

1. Tuomilehto J et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001 May 3;344(18):1343-50.
2. Knowler WC et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002 Feb 7;346(6):393-403
3. J. Salas-Salvadó et al. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes With the Mediterranean Diet: Results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. Diabetes Care Jan 2011 34:14-19
4. D. Mozaffarian et al. Trans-Palmitoleic Acid, Metabolic Risk Factors, and New-Onset Diabetes in U.S. Adults. Ann Intern Med Dec 21, 2010 153:1-56

ANDERS TENGBLAD

Distriktsläkare

Medicine doktor

Egen bloggsida:

<http://diabetesdoc.bloggsida.se>



Nya rön om riskfaktorer som kopplas till stroke

Under 2004 publicerades den banbrytande INTERHEART-studien som hade rekryterat nära 30 000 individer i en fall-kontrollstudie som spände över 50 länder i alla världsdelar (1). Denna studie visade nyttan av ett internationellt samarbete för att undersöka värdet av olika riskfaktorer i länder med olika ekonomisk utveckling och i olika etniska grupper. Huvudfyndet i den studien var att nio oberoende modifierbara riskfaktorer förklarade största delen av risken för hjärtinfarkt över hela världen.

I somras publicerades i Lancet en kompletterande fall-kontrollstudie, nämligen INTERSTROKE, som på ett likartat sätt undersökte betydelsen av olika riskfaktorer för stroke (2). Även detta var en internationell studie där även centra från låginkomstländer från Afrika och Asien deltog. Detta arbete, som liksom det föregående koordinerades från McMaster-universitetet i Hamilton, Canada, lyckades inkludera 3 000 stroke-patienter och lika många kontroller från 22 olika länder. Detta att inkludera andra än höginkomstländer är mycket viktigt i denna typ av analys då över 80% av alla stroke i världen uppträder i låg-medelinkomstländer. En annan viktig aspekt med studien är att få tidigare studier har haft en god power att undersöka riskfaktorer för intracerebral blödning, ett tillstånd som står för 15–25% av stroke-fallen.

Studien undersökte värdet av 10 olika riskfaktorer; Hypertoni, rökning, midja/

höft-kvot, en dietvariabel med hög poäng för ”kardiovaskulärt ohälsosam mat”, alkoholintag, regelbunden fysisk aktivitet, diabetes, psykosocialstress/depression, hjärtsjukdom (förmaksflimmer, hjärtinfarkt, klaffel) samt ApoB/A1 ratio.

Som väntat var hypertoni den starkaste av dessa riskfaktorer både för ischemiskt stroke och intracerebral blödning. Population attributable risk (PAR) kalkylerades för varje riskfaktor och var 45% för ischemiskt stroke och 74% intracerebral blödning, dvs. hypertoni kunde förklara nära hälften av risken för ischemiskt stroke och nära tre fjärdedelar av risken för intracerebral blödning. Efter hypertoni var rökning, abnorma fetma, låg fysisk aktivitet, ohälsosam diet och en hög ApoB/A1-kvot alla viktiga riskfaktorer för stroke med PAR mellan 20–25%. Diabetes, högt alkoholintag, stress och depression samt hjärtsjukdom var alla signifikant förknippade med stroke, men PAR låg i dessa fall mellan 3–10%. För intracerebral blödning var det förutom hypertoni framförallt abnorma fetma, låg fysisk aktivitet och ohälsosam diet som var förknippade med ökad risk.

Det var intressant att notera att det var samma riskfaktorer som var förknippade med stroke i denna studie som samma forskargrupp tidigare har funnit vara riskfaktorer för hjärtinfarkt i INTERHEART-studien (1). Författarna uppger att denna uppsättning av riskfaktorer tillsammans förklarar ca 90% av risken för stroke (såväl ischemiskt stroke och intracerebral blödning) precis som de tidigare rapporter

för hjärtinfarkt. Det som skiljde var den relativa betydelsen av riskfaktorerna där hypertoni var så mycket viktigare för stroke än andra riskfaktorer.

Ett viktigt fynd i studien var också att PAR bara var 35% när hypertoni var självrapporterat, men steg till 52% för all stroke när man även tog med resultatet av en blodtrycksmätning. Detta belyser än en gång vikten av att mäta blodtrycket eftersom det går så många odiagnostiserade hypertoniker på våra gator!

Denna publikation från INTERSTROKE-studien inkluderade 3 000 fall. Författarna planerar dock en ny insamlingsrunda av fall och kontroller och estimerar att de inom en treårsperiod skall kunna samla in ytterligare 10 000 fall-kontrollpar. Detta stora antal fall-kontroller behövs för att kunna gå djupare in i analyser av subgrupper, som etnicitet, kön, klassificering i cerebral stor/småkärlsjuka etc. Vi ser fram mot denna publikation som ger oss en global utvärdering av riskfaktorer för stroke på ett likartat sätt som INTERHEART har gjort för hjärtinfarkt.

LARS LIND
Professor
Uppsala Universitet

1. S Yusuf et al for INTERHEART. Lancet 2004;364:937-52.
2. MJ O'Donnell for et al for INTERSTROKE. Lancet 2010;376:112-23.

ANNONS



Hur kan vi förbättra omhändertagandet av hypertonipatienter?

Introduktion

I samband med utarbetandet av ett nytt vårdprogram om hypertoni, tänkt som ett stöd för sjuksköterskor som har hand om patienter med förhöjt blodtryck på vår vårdcentral, kom vi fram till några intressanta iakttagelser som kan vara värda att dela med sig. Dels tycker vi att en sjuksköterska är mer än väl kvalificerad för att, i förbindelse med blodtrycksmätning på patienter, även kunna göra en så kallad *primär riskfaktoranalys*, och på basen av denna, med hjälp av ett enkelt *beslutsstöd*, omedelbart få en uppfattning om när och hur en hypertonipatient skall handläggas.

Detta har potential att förbättra hypertoni vården på flera punkter: a) Samarbetet mellan läkare och sjuksköterska skulle kunna förbättras vid diskussioner kring resultatet av blodtrycksmätningarna; b) Sjuksköterskor, som ofta är vana vid att ge livsstilsråd till alla patienter, men i synnerhet till dem med kardiovaskulär risk, har redan risktänkandet med sig i bagaget och skulle fint kunna få en ännu bättre inblick i vad som avgör om läkare ordinerar livsstilsintervention, läkemedelsbehandling eller remitterar (beslut baserat på riskskattning,

patientens individuella profil och symtom), och därmed bättre kunna avgöra när läkaren behöver rådfrågas eller sköterskan själv på egen hand kan gå vidare med sina expertområden – livsstilsintervention och uppföljningen av behandlingsresultat; c) Patienterna kan direkt få preliminär information om när och hur de skall behandlas och blir varse om hur livsstils-/riskfaktorer samspelar vid uppkomsten av hypertoni, vilket ofta leder till bättre följsamhet.

Man kan överordnat skilja på två typer av sjuksköterskor som kommer i kontakt med hypertonipatienter: a) Sjuksköterskan (SSK) som jobbar brett med alla patientpopulationer; b) Hypertonisjuksköterskan (HSSK) som jobbar mera inriktat med hypertoni (och ofta också hjärtsvikt) på en hypertonimottagning. För HSSK:s del bör man förvänta sig att denne inte bara utför en analys av preliminär art utan kan göra en slutlig riskfaktoranalys och en så optimal riskskattning som möjligt. Ofta blir det så i praktiken att patienter kontrolleras med blodtrycksmätningar hos SSK, som vid diagnostiserad hypertoni hänvisar patienten vidare till HSSK, som då slutligen får knyta ihop alla trådarna.

Riskfaktoranalys och beslutsstöd

För att kunna göra en primär riskfaktoranalys gäller det att man upparbetar en bra rutin så det inte upplevs som någon belastning för SSK. Ett bra förfarande är att först placera patienten i ett eget rum i 5–10 minuter. Det är viktigt att blodtrycket tas på rätt sätt [1, 2].

Emedan patienten ändå måste vila, passar SSK på att studera patientjournalen efter riskfaktorer. I princip fångar SSK upp tidigare anamneser, fysikaliska undersökningsfynd, övriga undersökningar, provresultat och får en känsla av patientens individuella profil (t.ex. överkänslighet, följsamhet till behandlingar, benägenhet att reagera med elektrolytrubbningar vid behandlingar etc.).

Sedan går SSK in och tar blodtrycket och kompletterar anamnesen för att färdiggöra den preliminära riskfaktoranalysen. Vid en sådan analys behöver SSK således inte ta diverse prover (glukos, urinsticka etc.) eller utföra undersökningar (EKG etc.) för att fånga alla riskfaktorer och anamnesen kan vara kort, men riktad.

Den slutliga riskfaktoranalysen görs av HSSK i ett senare skede på hypertonimot- ►

TABELL 1 Blodtryck (mm Hg)					
Risikfaktorer	Normalt SBT 120-129 eller DBT 80-84	Högt normalt SBP 130-139 eller DBT 85-89	Grad 1 HT SBT 140-159 eller DBT 90-99	Grad 2 HT SBT 160-179 eller DBT 100-109	Grad 3 HT SBP ≥ 180 eller DBT ≥ 110
Inga andra riskfaktorer (utöver blodtrycket)	Ingen behandling nödvändig	Ingen behandling nödvändig	LI i flera månader; LB om inte effekt av LI	LI i flera veckor; LB om inte effekt av LI	LI + omedelbar LB
1 – 2 riskfaktorer	LI	LI	LI i flera veckor; LB om inte effekt av LI	LI i flera veckor; LB om inte effekt av LI	LI + omedelbar LB
≥ 3 riskfaktorer, metabola- syndromet, organskada eller diabetes	LI	LI och överväg LB	LI + LB	LI + LB	LI + omedelbar LB
LI = livsstilsintervention; LB = läkemedelsbehandling					
Etablerad kardiovaskulär- sjukdom eller njur- sjukdom	LI och överväg LB	LI och överväg LB	LI + omedelbar LB	LI + omedelbar LB	LI + omedelbar LB

TABELL 2
SBT ≥ 180 mm Hg och/eller DBT ≥ 110 mm Hg: Rådfråga gärna HSSK eller läkare samma dag! Det kan bli nödvändigt med behandling, upptitrering av blodtrycksläkemedel och/eller planering för vidare utredning, t.ex. annan typ av blodtrycksmätning [8].
SBT 160–179 mm Hg och/eller DBT 100–109 mm Hg: Patienten kan återgå till hemmet! Ta om blodtrycket om några dagar. Om patienten har känd etablerad kardiovaskulär-/njursjukdom och blodtrycket fortfarande är lika högt är det motiverat att få komma till HSSK skyndsamt, dvs. inom någon vecka, annars senast om ett par veckor. Står patienten på hypertoni-läkemedel? Rådfråga då HSSK eller läkare om behandlingen bör förbättras.
SBT 140–159 mm Hg och/eller DBT 90–99 mm Hg: Patienten kan återgå till hemmet! Mät blodtrycket över några veckor igen tills i allt tre blodtrycksmätningar kan bekräfta, alternativt utesluta, hypertoni. Om fortfarande högt, till HSSK på sikt, dvs. om någon till några månader. Står patienten på hypertoni-läkemedel? Rådfråga då HSSK eller läkare om behandlingen bör förbättras. Ge alltid råd om att vid behov förbättra livsstilen.
SBT < 140 mm Hg och DBT < 90 mm Hg: Patienten kan återgå till hemmet! Kontrolleras sedan av ordinarie läkare eller SSK vid eventuella årliga kontroller.

tagningen, såvida patienten inte samtidigt har symtom då handläggningen måste individualiseras. Huruvida den primära riskfaktoranalysen skall implementeras i den dagliga verksamheten beror såklart mycket på övriga arbetsuppgifter hos den enskilde SSK. Vi är väl medvetna om att det ofta kan vara hektiskt under den öppna mottagningen på vårdcentralen, då SSK ofta gör många saker samtidigt; t.ex. skall

ta blodtryck på en patient, för att sedan ge sig in till en annan patient som behöver en såromläggning, och sedan skynda sig vidare in till läkemedelsförrådet och hämta medicin som läkaren ordinerat. Därför kan det vara på sin plats att SSK har avsatt tid på c:a 15 minuter för blodtrycksmätningar. Annars får SSK göra sin analys hos patienter i mån av tid som riskerar att leda till ojämlikhet i vården.

När den preliminära riskfaktoranalysen är hopsatt kan SSK mycket enkelt utifrån tabell 1 komma fram till ett preliminärt beslut om handläggning [3]. Tabell 1 är modifierad av undertecknande då nya hypertoni-riktlinjer utkom 2009 [4]. Tabellens blodtrycksintervall är baserade på verifierad hypertoni, dvs. patienten skall ha haft minst tre förhöjda blodtrycksvärden på varandra oberoende mottagningsbesök.

Om SSK bara har ett blodtrycksvärde (t.ex. det är första gången patienten tar blodtrycket eller det inte förekommer svar på blodtrycksmätningar sedan tidigare i journalen) kan detta tryck ändå inledningsvis få ligga till grund för beslutsstödet. Man får ju tro på det resultat som föreligger tills motsatsen är bevisad, i likhet t.ex. med att man tror på en patients utsaga om andningsbesvär, även om man misstänker bakomliggande ångest, tills det att man säkerställt diagnosen. En undersökning har dessutom visat att ett uppmätt förhöjt blodtryck kan förutspå förekomsten av hypertoni senare i livet [5].

Det primära beslutsstödet kan ofta vara ett bra underlag för SSK och läkare att få ett hum om patienten skall:

- Förbli utan behandling
- På livsstilsintervention
- På livsstilsintervention och läkemedelsbehandling
- Remitteras vidare.

Kommer SSK fram till att patienten antingen behöver livsstilsintervention eller ingen behandling alls kan man påbörja handläggningen på egen hand enligt beslutsstödet i tabellen, och självklart fråga HSSK eller läkare om man är osäker. Det minsta SSK skall göra är att säkerställa om patienten har hypertoni eller ej genom ytterligare blodtrycksmätningar ifall inte tre dito redan gjorts.

Risikfaktorer

Följande risikfaktorer hos en hypertoni-patient behöver fångas upp (via anamnes, patientjournal, fysikalisk undersökning och/eller prover) för att kunna använda sig av tabell 1 [6]:

- Skillnaden mellan systoliskt (SBT) och diastoliskt (DBT) blodtryck (= pulstrycket): > 55 mm Hg hos gamla [7].
- Ålder: > 55 år för män; > 65 år för kvinnor.
- Rökning.
- Dyslipidemi: Kolesterol > 5 mmol/L och/eller LDL > 3 mmol/L och/eller HDL < 1 mmol/L och/eller triglycerider > 1,7 mmol/L.
- Glukosintolerans: fastande plasma glukos > 5,6 mmol/L.
- Bukfetma: midjemått > 102 cm för män; > 88 cm för kvinnor.
- Hereditet för tidig uppkomst av kardiovaskulär sjukdom i familjen: < 55 år hos män; < 65 år hos kvinnor.

På basen av dessa kan patienten klassificeras i en av följande risikfaktorgrupper i tabell 1: a) Inga risikfaktorer; b) 1–2 risikfaktorer; c) 3 eller flera risikfaktorer. Vi behö-

ver också veta om hypertoni-patienten har ett av följande tillstånd som tecken på extra hög risk som automatiskt flyttar patienten nedåt i tabell 1:

- Metabolasyndromet: Dvs. en patient som är bukfet och har rubbningar i lipid-, sockerbalans och dessutom har hypertoni.
- Organskada: Förstorat hjärta (EKG/UKG); skadade blodkärl (UL av karotisartären; artärstelhet); lätt njurfunktionsnedsättning (Formula) och/eller mikroalbuminuri (urinsticka); kognitiv dysfunktion (MMSE).
- Diabetes
- Etablerad kardiovaskulär sjukdom (t.ex. hjärtinfarkt, kärlkramp, PCI, hjärtsvikt, stroke, TIA, fönstertittarsjuk etc.) och/eller njursjukdom.

För att kunna klassificera patienten sidledes i tabell 1 måste vi så klart också ha med det aktuella systoliska och diastoliska blodtrycket. Utifrån riskfaktoranalysen kan vi sedan lätt avläsa i tabellen nedan ungefär *när* patienten bör behandlas för sin hypertoni och *på vilket sätt*; en bedömning med beslut som kan anses proportionerlig med patientens risk att över tid få kardiovaskulärsjukdom.

Tydliga riktlinjer om handläggning vid förhöjt blodtryck

Om SSK inte har tid att göra en preliminär riskfaktoranalys kan man ändå utifrån patientens aktuella blodtryck sätta upp några övergripande beslutsstöd som SSK lätt kan förhålla sig till. Om patienten kan skickas hem eller bör bedömas av läkare eller HSSK vid ett högt blodtrycksvärde *utan symtom* (patienten har inte huvudvärk, feber, dåligt AT etc.), t.ex. på öppna mottagningen, kan riktlinjerna i tabell 2 vara till god hjälp*. Stödet bygger både på vetenskapligt underlag [3] och beprövad erfarenhet.

*Patienter med *ett högt blodtryck och symtom* måste bedömas individuellt utifrån besvärens art. Denna bedömning behöver inte alltid nödvändigtvis göras av läkare, utan kan i oproblematiska och uppenbara fall lösas av SSK. Det går dock alldeles utmärkt att rådfråga HSSK eller läkare vid behov.

Sammanfattning

Sjuksköterskor som mäter blodtryck på en vårdcentral är ofta duktiga på detta men har lite sämre insikt i vad som påverkar läkaren att välja behandling eller ej. Ett vanligt missförstånd är att sjuksköterskan tror att läkaren behandlar hypertoni på blodtrycks-

förhöjningen allena. I själva verket görs bedömningen på basen av patientens risk för att drabbas av en kardiovaskulärhändelse inom viss tid (10 år). Risken kan skattas utifrån hypertoniens grad och patientens riskfaktorer. En preliminär sådan riskskattning skulle även en sjuksköterska kunna utföra i samband med blodtryckstagnation och utifrån ett enkelt beslutsstöd. Detta har potential att förbättra kommunikationen mellan läkare och sjuksköterska och samtidigt fortare ge ett hum om när och hur hypertoni-patienten skall behandlas.

I förlängning av detta blir sjuksköterskan också mera självgående och kan känna sig trygg i sitt arbete med dessa patienter. Om någon sjuksköterska ändå skulle föredra att enbart tolka blodtrycksvärdet, kan ett enkelt beslutsstöd på basen av blodtrycksförhöjningen i sig också användas i sådana fall. Att använda beslutsstöd vid ej diagnostiserad hypertoni, dvs. < 3 uppmätta, förhöjda blodtrycksvärden på varandra oberoende mottagningsbesök, saknar överlag vetenskaplig evidens, men utifrån beprövad erfarenhet överväger fördelarna vid ett sådant förfarande.

ISAK LINDSTEDT
Specialistläkare

ANN-CHRISTIN THUVESEN
*Hjärt-/kärlsjuksköterska
Hypertonimottagningen
Hjortens vårdcentral
Achima Care AB
Trollhättan*

Referenser:

1. Lindstedt I. Korotkoffs ljud – mer än systoliskt och diastoliskt blodtryck. *Vaskulär Medicin* 2009; 25: 135-137.
2. Lindstedt I. Blodtrycksmätning – korta och tjocka överarmar. *Blodtrycket* 2008; 24: 100-101.
3. Lindstedt I, Nilsson PM. ABC om utredning och behandling av primär hypertoni. *Läkartidningen* 2008; 105: 2107-2112.
4. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of european guidelines on hypertension management: a european society of hypertension task force dokument. *J of hypertens* 2009; 27: 1-38.
5. Lindstedt I, Andersson J, Hiller M, Nilsson L, Hedblad B, Jansson JH. What is the predictive value of one single blood pressure recording concerning the risk of acquiring hypertension? A study using data from the MONICA-project. Svenska Läkaresällskapets Riksstämman 2008.
6. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
7. Lindstedt I, Nilsson PM. Pulstryck och artärstelhet – betydelse för kardiovaskulär risk. *Vaskulär Medicin* 2010; 26: 146-150.
8. Lindstedt I. Hembloodtrycksmätning – ett bra verktyg. *Allmän Medicin* 2009; 6.

Brev från berömdhet

Det är med de fysiologiska reaktionerna mild blodtryckshöjning och takykardi som jag inser att jag fått ett brev från prof. emeritus, fysiologins fader i Sverige (m.fl. länder), Björn Folkow med posten. Det inger en stark känsla av förhoppning att man kan vara så intellektuellt exceptionellt välfungerande under så lång tid som detta brev visar prov på. Eftersom innehållet fångar tidsandan inom det kardiovaskulära fältet, ur ett makroperspektiv och är skrivet med en underfundig humor, så dristade jag mig att skicka ett tack och svarsbrev med förfrågan om Vaskulär Medicins läsare kunde få njuta av samma text genom publikation i vår tidskrift – och svaret blev, glädjande nog, ja! Så här återges brevet från fysiologins

fader Björn Folkow, till vilken man fortsatt kan få lyssna på hedersföredrag – "Björn Folkow lectures" på kongresser i världen!

FREDRIK NYSTRÖM

Referenser till brevet från Björn Folkow:

1. Frkn. Jättedamen G (med tillstånd från Grönköpings Veckoblad – för prenumeration se <http://www.gronkoping.nu/>).
2. B Folkow. On criticism in bio-medical research - A tribute to Uffe Ravnskov. Scandinavian Cardiovascular Journal 2008; 42: 240-243
3. B Folkow, D Ely. Importance of blood pressure-heart relationships. Blood Pressure 1998;7:133-138
4. B Folkow. Cardiovascular "remodeling" in rat and human: time axis, extent, and In Vivo relevance. Physiology 2010; 25: 264-265

Professor Fredrik Nyström
Red. Vask. Medicin
EM-Klin., UnivSjh
581 85 Linköping

Gbg 15 dec -10

Bäste kollega,

Vill först tacka för generöst (men oförtjänt) gratis-erhållande av Vask.Med! Som "23-årig-emer.-prof" följer jag t.ex. med intresse de numera globala "för-resp.-emot-bataljerna" rörande lipiderna och - främst - kolesterolmolekylens förmenta hot mot den globala hälsan (där du synes inta en sund kritiskt-granskande attityd).

Denna, som ondskefull betraktade, molekyl är, trots allt, centralkomponent i alla våra cellmembraner OCH moderssubstans för våra kanske viktigaste hormon, noggsamt reglerad bl.a. med leverns bistånd... Särskilt i USA-kretsar tycks chol. betraktas som ett närmast "dödligt gift" - ungefär som kosthålllets NaCl - utan vilka joner våra cellmembraner ej skulle fungera och plasma-EC-volymererna varit utan sitt "bärande elektrolytskelett" - osv, osv.

Det börjar nästan likna etiska debatter, där "gott" är så-långt-som-möjligt från "ont", medan biologisk styrning bygger på en "mitt-emellan-punkt" med reglage i båda riktningarna. Och en annan, för mig märklig, punkt är att ALLT inriktas på vad vi ÄTER, och sällan-eller-aldrig berörs att CNS och vår emotionshjärna (via neuroendokrina styrsystem-corticoider-catecholaminer and-you-name-it) ner till molekyllarnivån ingriper i skeendena, för att ej nämna den ofta frånvarande fysiska-aktiviteten... (trots vår konstruktion för jakt-samlingsaktivitet).

Har i decennier - och i kongruens-med-vännen-Lars Werkö, men från en annan synvinkel - följt dessa ibland nästan makabert hetsiga bataljer, och t.o.m. sporadiskt bidragit med synd-fulla åsikter och påståenden, vilka bifogas i särtryck - må vår Herre förlåta mig...

Då jag dessutom sedan decennier följer världshändelserna i rykande aktuella Gr-nk-p-ns Veckoblad, där bl.a. Hr Dr Salvén gjort insatser på ovannämnda batalj-forskningsfält, vill jag bifoga "annat" särtryck ur nämnda tidning - för den händelse det förbigått Dig: Hr Dr Salvén hotas av åtal från frkn Lola G-n för felaktiga diet-råd, uppenbart påverkad av sista årens rön i kostfrågor. Såväl frkn G-n som - troligen - den internationella läkemedelsindustrin, torde begära att dr Salvén får dryga efterräkningar för "mistreatment" och jag avvaktar vad NIH, Livsmedelsstyrelsen, etc., har att andraga...

Ja, det rör sig tydligen på ALLA fronter - MEN: God Helg och lycka till med V.M. och fortsatta debatter!!

PS Jag är stenålders nog för att främst lita på Kungl. Postverket, inrättat 1624, och skyr elektroniska jippon. DS

Och bästa hälsning
Björn Folkow
Synnerligen emer.prof.
Tom KVA-ldmt av oklara skäl

HÄLSA

Jättedam rasar mot stadsläkare!

Den medicinska sakkunskapen har numera nästan säkert fastslagit, att man inte blir fet av att äta fet mat. Glädjande som detta besked torde vara för det stora flertalet, har det dock väckt förtrytelse hos Grönköpings jättedam & kroppsbyggare frkn Lola Gustafsson. Hon överväger nu att stämma hr stadsdr A.T. Salvén på ett drygt skadestånd för felaktig kostrådgivning.

– Här har jag i årtal satt i mig mängder av fet mat för att kunna tjäna mitt uppehälle som jättedam, och så får jag höra, att allting har varit förgäves, säger frkn G. indignerat till GV. Fläskkotletter, smör, majonnäs, gräddtårter, choklad m.m. har jag lagt ned en mindre förmögenhet på, när jag i stället skulle ha ätit bröd och gröt och geléhallon för att uppnå och bibehålla den önskade fylligheten. Nu förstår jag, varför min vikt har stagnerat så, att jag under senare års folkparksturnéer inte har väckt samma uppmärksamhet som förr i världen. Det har t.o.m. förekommit, att personer i publiken har varit väl

så tungviktiga som undertecknad, och som därför besvikna har begärt att återfå entréavgiften.

ByxMidjeIndex

– Dr Salvén har minsann aldrig informerat mig om att jag borde äta kolhydrater i.st.f. fett, fortsätter frkn G. Jag kommer nu att engagera hr klippadvokaten D. Beaumaré för att stämma dr S. på skadestånd för denna grava försumlighet. Kolhydrater hade ju ställt sig betydligt billigare än fet mat, och om man till den mellanskillnaden lägger de minskade folkparksintäkterna, så lär det bli åtskilliga hundratusen kronor, som jag har att fordra.



Frkn jättedamen G. betänkligt avmagrad.

Hr dr Salvén har genmält, att han aldrig tagit ställning för vare sig den ena eller den andra metoden (hr Mr. Watkins, hr M. Armagnac m.fl.) utan städse som ledstäng anbefallt sitt eget BMI

(byxmidjeindex), där envar kan välja det midjemått som han eller hon trivs med. GV återkommer med sensationella detaljer från rättegången, för den händelse en sådan skulle bli av.

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

WASH Sweden

Ett nätverk för saltintresserade

Intresset ökar runt om i världen för skadeverkningarna av ett för stort saltintag. Helt nyligen har sålunda såväl Institute of Medicine vid National Academies i USA (1) och American Heart Association (2) yttrat sig mycket skarpt i denna fråga.

Båda dessa tunga ”aktörer” fokuserar på nödvändigheten att reducera saltintaget i befolkningen. Salt är billigt i dag och används flitigt i den växande produktionen av industrimat – hel- och halvfabrikat – och i restaurangmat som smaksättare och för att ”dölja den fadda smaken av åldrande livsmedel”. Det medför ett mycket högt saltintag som ligger minst 2–3 gånger över rekommenderad nivå – utrymme för åtgärder finns onekligen.

Triaden högt blodtryck – kardiovaskulär sjukdom och stroke – överdrivet saltintag står i centrum för diskussionen. Högt blodtryck är vanligt överallt (3) och kardiovaskulär sjukdom och stroke är ledande mortalitets- och morbiditetsfaktorer i de flesta länder (4). Eftersom det är övertygande visat att reducerat saltintag sänker blodtrycket i hela registret från högt till lågt (5) och att kardiovaskulär sjukdom och stroke också är korrelerat till blodtryckets höjd (6) erbjuder ett reducerat saltintag en given möjlighet att reducera denna sjuklighet.

Reducerat saltintag förbättrar inte bara patienternas situation utan har också mycket stora gynnsamma hälso-ekonomiska effekter som nyligen beskrivits av Bibbins-Domingo och medarbetare (7). Skenande sjukvårdskostnader inom hjärt- och strokevården kan således med säkerhet effektivt begränsas av ett reducerat saltintag i befolkningen.

WASH Sweden

För att bilda opinion i saltfrågan har vi startat ett nätverk – WASH Sweden – som är öppet för alla intresserade av salt och hälsa. Namnet på nätverket har vi lånat från den brittisk baserade organisationen WASH – World Action on Salt and Health, www.worldactiononsalt.com – som vi är associerade till. De driver saltfrågan ”worldwide” och har haft stort genomslag och attraherat



medlemmar från hela världen. Det är uppenbart att salt i kosten upplevs som ett viktigt problem på alla kontinenter. WASH Sweden ska sprida information till oss om saltet i vår vardag – var det finns, hur mycket vi får i oss, vilka skador det gör och vad vi kan göra åt det!

Intresset för salt har hittills varit lamt i Sverige, inte minst inom läkarkåren. Behandling av hypertoni med läkemedel i olika mängder och kombinationer har totalt dominerat – prevention har inte stått högt på dagordningen. Detta vill vi ändra på. Vi inriktar oss i första hand på att tillsammans med Livsmedelsverket begränsa salttillsatsen i industri- och restaurangmat. Det saltet står för 75–80% av allt det salt vi får i oss. Det vi själva sätter till i hushållet är 15–20%, medan råvaror bidrar bara med runt 5% av saltet i vår mat.

Stora medicinska effekter kan förväntas. Mindre salt i kosten gör blodtrycksmediciner mer effektiva och kan normalisera trycket hos en hel del patienter. En sänkning av saltet i kosten kommer att kunna spåras i vitalstatistiken för kardiovaskulär sjukdom och stroke inom några få år. Andra saltrelaterade tillstånd som vi vill studera är osteoporos – kalkförlusterna i urin minskar med mindre salt. Magcancer har också en relation till högt saltintag som bör uppmärksammas.

WASH Sweden är ett e-postnätverk utan formella sammanträden eller avgifter. Vill du komma upp på adresslistan behöver du bara sända en e-post till aurell@bredband2.com. Välkommen!

MATTIAS AURELL
och ERIK PERSSON
Prof.em.

Göteborgs och Uppsala Universitet

Referenser:

1. Henney JE et al. Strategies to reduce sodium intake in the United States. Institute of Medicine of the National Academies, Washington DC, USA, April 2010. (www.iom.edu/sodiumstrategies).
2. Appel J et al. The importance of population-wide sodium reduction as a means to prevent cardiovascular disease and stroke: a call to action from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123; e-posted ahead of publication March 2011.
3. Kearney P et al. Global burden of hypertension of worldwide data. *Lancet* 2005; 365; 217-223.
4. Lawes CM et al. Global burden of blood-pressure related disease. *Lancet* 2008; 371; 1513-1518.
5. Sachs FM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 344; 3-10.
6. Lewington S et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360; 1903-1913.
7. Bibbins-Domingo K et al. Projected effect of dietary salt reduction on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010; 362; 590-599.

Tromboembolism och diagnostik vid graviditet

Tromboembolism är en diagnos som är svår nog att ställa hos vanliga patienter. När sen det visar sig att patienten är gravid också, så blir det än mer komplicerat för juren på akutmottagningen.

Redan i förra numret av *Vaskulär Medicin* refererades delar av SSTH:s 4:e symposium från i våras. Där hade Margareta Hellgren ett föredrag om just venös tromboembolism hos gravida och diagnostiken kring dessa patienter. Dr Hellgren arbetar på kvinnokliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Östra. Hon berättade att det är 1 av 1 000 gravida som får en tromboembolisk sjukdom. Det är en av de vanligaste orsakerna till moderns död under graviditeten. Incidensen av fatal lungemboli är ca 1–2 per 100 000 graviditeter.

Ökad risk för tromboser

När kvinnan blir gravid sker det mycket i hennes kropp. Biokemiska förhållanden i kroppen ändras. Tonusen i venerna ändras så att de blir mer dilaterade. Pga. de anatomiska förhållandena ökar risken för trombos i de nedre extremiteterna. May Turner, även kallad Iliac vein compression syndrom, är ett tillstånd där den högra iliaca artären trycker till den vänstra iliaca venen, och detta får till följd ett sämre blodflöde. Ca 5% av de nedre tromboserna kan man hänföra till May Turner syndrom. Symptomen hos gravida kan vara svåra att skilja från exempelvis symfys smärtor. Svullnad i benen relateras ofta till själva graviditeten och inte till trombos.

När man skall utreda tromboembolism hos gravida ställer det till det i utredningen. Inte bara modern skall man ta hänsyn till, utan även fostret. D-dimer är inte till så mycket hjälp, då detta lab prov påverkas av graviditeten i sig. Man har sett i undersökningar att gravida med pos D-dimer och frånvaro av trombos stiger ju längre graviditeten fortgår. I första trimestern är det 0%, medan det redan i andra trimestern går upp till ca 25%, för att i tredje trimestern vara upp mot 50%. Kanske är det så att man i första trimestern skulle kunna utesluta tromboembolism med D-dimer

som negativ prediktor, men kunskapen här är fortfarande begränsad och vidare undersökningar behövs. Man har också sett att om det verkligen rörde sig om en tromboembolisk sjukdom så var värdena på D-dimern klart höga. Men svårighet att verkligen lita på att det är en trombos gör att värdet inte håller för att fastställa tromboembolism hos gravida.

Stråldoser

Gy är den enhet som anger den absorberade energin av joniserad strålning per kg kroppsvävnad. Hos modern så ses hudrodnad vid 2000 mGy och upp mot 12000 mGy så ser man nekros i huden. Men fostret är mycket mer känsligt än så. I vecka 1 är 100 mGy letalt, under v2–8 utgör 100–200mGy en risk för missbildning, 100 mGy kan också orsaka mental retardation v8–25 under utvecklingen av centrala nervsystemet, eller leda till tillväxthämning.

Sievert är den enhet som beskriver den effektiva dosen av den absorberande energin i viss vävnad. Runt omkring oss har vi ju alltid en bakgrundsstrålning och den uppskattas till ca 3 Sievert. Vid en vanlig CT lungemboli (DTLA) uppgår dosen till ca 13–40 S, som kan jämföras med en vanlig rtg pulm som ger 0,07 S. Ett perfusions/ventilationsscint hos gravida där ca 50% av isotopen ges, visar på ca 0,5 S.

Den absorberade dosen till fostret i mGy vid en CT-lungemboli är under första trimestern 0,02, ca 0,08 i andra trimestern och upp till 0,20 i tredje trimestern. För scint är siffran ca 0,11 och en flebografi mot underbenet ger mindre än 0,03. Detta innebär att CT-lungemboli ger mindre strålning än scint ger. Men att båda undersökningarna ger så ringa dos, att påverkan på fostret anses mycket liten. Man har undersökt risken för utveckling av cancer under barndomen och funnit att den är 1 per 100 000 vid spiral CT jmf. med 2 per 100 000 för scint. Jämför med den naturliga risken på 1 per 300–500.

En annan sak att beakta är ju kvinnans bröstvävnad. Där ser man en betydande skillnad i utvecklingen av cancer i bröstvävnaden, detta pga. den betydligt högre strål-



dosen vid CT lungemboli. Vid spiralCT är risken för utveckling av cancer ca 15 per 100 000 och enbart 0,5 per 100 000 för scint. Den naturliga risken här är 1 per 10.

Dr Hellgren refererade gällande dessa siffror till Ulf Nyman, radiolog i Trelleborg, och hans arbete i SBU-rapporten som kom för några år sen. Man har i Trelleborg givit högre mängd kontrast med en snabbare injektion vid CT lungemboli. Då har man kunnat få ner den effektiva dosen till 2,4–4,0 S istället för 13–14 S. Om scint skall göras så kan man ge halv dos isotop samt uppmana mamman att tömma urinblåsan frekvent, för att förhindra anhopning av isotopen i blåsan.

INGAR TIMBERG

*Överläkare i internmedicin
verksam vid medicinkliniken i Hässleholm*

ANNONS

Noninvasiv pulsvågsanalys och mätning av artärstyvhet

– framtidens hjälpmedel för kontroll av kardiovaskulärt åldrande och sjukdom

Det är drygt 100 år sedan Riva-Rocci 1896 publicerade en metod för noninvasiv bestämning av systoliskt blodtryck (1) och knappt 10 år senare kunde Korotkoff visa hur även diastoliskt blodtryck kunde bestämmas med hjälp av uppblåsbar manschett på överarmen och avlyssning av pulsslagens ljud med stetoskop i armvecket (2). Längre förblev denna metod av intresse endast för relativt få, vetenskapligt intresserade doktorer. Ännu på 1930-talet var en inte ovanlig åsikt bland praktiserande läkare att det t.o.m. var skadligt att mäta blodtrycket, 'ty då skulle någon då försöka sänka det om det var högt', och det ansågs farligt. Sambandet mellan njursjukdom och högt blodtryck och stroke var känt sedan länge, och mycket experimentellt arbete lades ned på 30- och 40-talet på att undersöka sambandet mellan blodtryck och nefroskleros, renin och angiotensin.

Dessa forskare förstod intuitivt att en sänkning av blodtrycket skulle medföra större chans att undvika stroke, även om en sådan pionjär som Sir George Pickering var allmänt skeptisk mot de nyare läkemedlen (hexamethonium, hydralazin, reserpin), som gav patienten nya sjukdomar i stället för hypertoni (lungkomplikationer, ledbesvär, depression). Pickerings betydelse för hypertoni-forskningen låg i att han insåg, och visade, att 'essentiell hypertoni' inte är en sjukdomsentitet med en specifik orsak, utan en blodtrycksnivå som ligger över ett godtyckligt valt värde (3). Det har ju också visat sig långt senare i många epidemiologiska och terapeutiska studier att på gruppnivå medför en sänkning av blodtrycket på alla nivåer en sänkning av risken.

Det första moderna hypertoniemedlet med få biverkningar som inledde en ny era i hypertoni-behandlingen kom redan i slutet av 1950-talet: tiaziderna. Ursprungligen lanserade för sin diuretiska effekt med sikte framförallt på hjärtsvikt, visade de sig så småningom i lägre doser även vara blodtryckssänkande. Nästa stora händelse var upptäckten att adrenerga beta-blockerare,

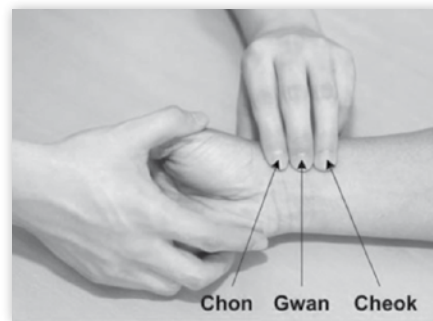
ursprungligen tänkta för snabba arytmier, senare för angina pectoris, också visade sig ha blodtryckssänkande effekt på hypertoni-ker, och på 1970-talet etablerades dessa två typer av läkemedel som effektiva mot högt blodtryck, med synergistisk effekt i kombination. Parallellt började betablockerarna även användas som hjärtskyddande medel efter hjärtinfarkt och inom 10–15 år upptäcktes också att de var av nytta för att motverka hjärtsvikt, ett tillstånd som ursprungligen ansågs vara en kontraindikation! På 1980-talet kom även de perifert verkande medlen, calcium-antagonisterna, ACE-hämmarna och på 90-talet angiotensin-receptorblockerarna. Idag förfogar allmänläkaren över en stor arsenal effektiva hypertoniemedel med förhållandevis få biverkningar, som i olika kombinationer och i rätt dosering kan sänka blodtrycket på det stora flertalet patienter.

Vad den kliniska hypertoni-forskningen ägnat huvudsaklig uppmärksamhet under de två senaste decennierna är följande aspekter: vilka patienter skall behandlas? Hur långt skall blodtrycksbehandlingen gå för att bästa överlevnadsförväntan skall uppnås? Vilka mekanismer ligger bakom effekterna, dvs. varför minskar incidensen av stroke, hjärtsjukdom eller hjärtsvikt med behandlingen? Den regulatoriska kontrollen av läkemedel har lett till att för att få saluföras som effektiva medel fordras numera effekt på utfallsvariabler, dvs. mortalitet och morbiditet i hjärtsjukdom och stroke, men kliniska, fysiologiska och biokemiska variabler behöver självfallet också följas på det att förståelsen för mekanismerna klarläggs. Det ultimata syftet ses idag vara att med hjälp av denna kunskap råda människor till levnadssätt och livsstil som uppskjuter insjuknande och död så länge som möjligt.

Noninvasiv mätning av perifert blodtryck har länge varit en av de viktigaste, och ändå enklaste, metoderna för att predicera utfall och kontrollera effekt av interventioner. Som jag skall visa i det följande har de senaste årens forskning börjat kasta

tvivel på att perifert blodtryck är en tillräckligt bra variabel att följa.

Pulsen har i århundraden varit en viktig källa till klinisk diagnos. I östasiatisk medicin (Kina, Korea) finns en mycket gammal tradition att med tre fingrar känna av radialispulsen för notering av pulshastighet, rytm, djup, bredd styrka, spänning och pulskontur för varje position (4) (figur 1). Dessa positioner ansågs ge information om olika organområden, den mest perifera positionen (koreanska Chon) för hjärta och lungor, den innersta för blåsa och könsorgan.

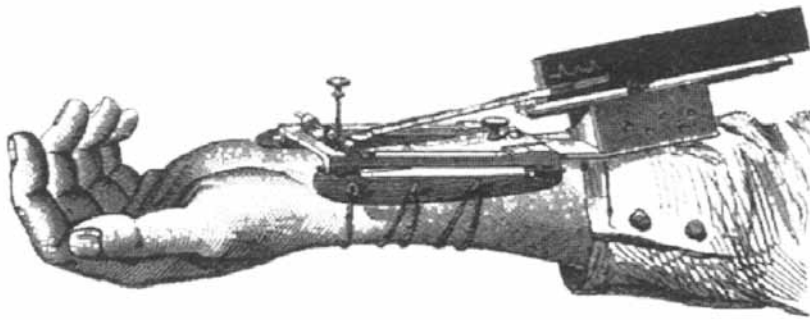


Figur 1. Österländsk pulstagning. Från Jeon et al 2009 (4).

Riktigt så utstuderat har inte pulsen använts i västerländsk medicin. Gamla bilder visar ofta pulskänning med två fingrar, och det som utforskades var givetvis rytmen, och vidare sådana kvaliteter som hårdhet och mjukhet, volym, häftighet osv., medan positionerna inte tillmättes någon betydelse. Hur de olika kvaliteterna egentligen skulle tolkas har varit beroende av det allmänna kunskapsläget i anatomi, fysiologi och biokemi, och har självfallet ändrats kontinuerligt.

Objektiv registrering av pulsen

Omkring 1870 hände något: den store franske cirkulationsfysiologen Etienne Marey, fader till bl.a. den s.k. mareykapseln (som finns i alla våra membranstetoskop t.ex.) konstruerade en apparat som kunde känna av radialispulsen och med mekanisk överföring kunde han få en kurva ritad av en nål på en sotad cylinder som drevs runt av ett urverk (5) (figur 2). ►



The Sphygmograph by Marey, 1860

Figur 2. Mareys sphygmograph. En pelott vilar på radialispulsen, vars rörelse utväxlas med den långa armen, som ritar en kurva på en trissa med sotat papper. Trissan drivs av ett urverk. Skruven används för att reglera pelottens tryck på artären. Från Marey E.J.: *La Circulation du Sang*. G Masson, Paris, 1881, sid 214. (5)

Denna *sphygmograf* fick en viss spridning bland cirkulationsfysiologer och även kliniskt verksamma internmedicinare. Bland viktiga föregångsmän inom klinisk farmakologi kan nämnas T. Lauder Brunton, som 1867 studerade amylnitrit, en mycket kortverkande kärlvidgare (6), och Willam Murrell (1879) som publicerade sphygmografkurvor på effekten av sublinguallt nitroglycerin (7).

Radialispulströsteringar var ganska tekniskt besvärliga och fick därför ingen stor spridning i klinisk användning. I och med den enkla noninvasiva blodtrycksmätningens debut i början av 1900-talet upphörde i stort sett intresset för pulsvägsanalys som kliniskt hjälpmedel. Intresset för objektiv registrering av pulsen tog emellertid fart igen på 1930-talet då man upptäckte att fotoelektrisk fingerpletysmografi gav analyserbara pulskurvor, vanligtvis benämnda DVP-kurvor (Digital Volume Pulse). En svensk pionjär på området var Fredrik Lund som vid 1940-talets slut använde denna och liknande metoder för analys av Raynauds sjukdom, perifer artärsjukdom och effekt av vasodilaterande läkemedel, främst nitrater av olika slag och beredningsformer (8). Tekniken har under 1990-talet utvecklats teoretiskt och praktiskt av Chowienczyk (9) och Millasseau (10) till att ge surrogatmått på förstärkningsfaktor (augmentation, AIx) och pulsvågshastighet. Den kommersiellt tillgängliga utrustningen heter PulseTrace™. (Andra liknande fabrikat finns också).

Fingerpulskurvan ser hos unga friska ut ungefär som radialiskurvan i figur 5. (Se vidare figurtexten för beräkning av RI och SI.) Millasseau har visat att DVP-kurvan ger samma information som den centrala aortapulskurvan vad avser transit-tiden

och pulsvägsreflexionen (10). (Däremot krävs en transferfunktion till beräkning av central pulskurva om man vill bilda sig en uppfattning om det centrala systoliska trycket.) Hon har vidare visat att finger-volypulsen ger samma information som tryckpulsen registrerad från t.ex. arteria radialis. RI är ett kvantitativt mått på pulsvägsförstärkningen (AIx), medan SI ger ett gott estimat av pulsvågshastigheten (PWV). SI, liksom PWV, är relaterade till ökande ålder och blodtryck, som är de huvudsakliga faktorerna bakom ökad artärstelhet, men influeras obetydligt av vasoaktiva farmaka. RI visar däremot ingen korrelation till ålder men reagerar på vasoaktiva farmaka.

RI är en användbar variabel för att studera endotelfunktionen. Detta låter sig göra genom administrering av beta-2-agonister, såsom salbutamol eller terbutalin, vilka framkallar en endotelberoende vasodilatation via beta-2-receptor medierad stimulering av endotelialt NO-syntas (eNOS) (11,12). Fingerpletysmografitekniken har fördelen att vara enkel att utföra, går snabbt och är så gott som oberoende av operatörens skicklighet. SI korrelerar väl med PWV hos friska män i åldern 21–69 år. Hos äldre, och hos patienter med mer utbredd artärsjukdom blir dock ofta kurvan så utslätad att det inte går att beräkna de erforderliga punkterna med tillräcklig precision. RI och SI är heller inte mätmassigt jämförbara med sina motsvarigheter i de andra teknikerna som skall beskrivas, och lämpar sig därför inte till epidemiologiska studier.

Pulsvägsanalys, artärstyvhet och kärlsystemets åldrande

När blodtrycksmätning med armkuff vann insteg under 1920–30-talet steg intresset

för pulsvägsanalys som kliniskt hjälpmedel. Cirkulationsfysiologer ägnade dock fortsatt intresse åt att teoretiskt och praktiskt kartlägga hur kärlsystemet påverkade pulsens utseende, och hur detta var relaterat till patologiska och hemodynamiska skeenden. Att artärernas styvhet var relaterat till pulsens fortplantning i artärtrådet fastställdes redan i början av 1800-talet av Thomas Young (1773–1829), en mångsidig vetenskapsman som även hade teorier om färgseendet och var delaktig i tolkningen av de egyptiska hieroglyferna från Rosettastenen! (Hans namn lever kvar i måttet Young's elastiska modulus, ett mått på tøjbarhet eller styvhet.) Ju styvare artärer, som kommer med stigande ålder och vissa sjukdomar, desto högre pulsvågshastighet var en insikt som växte fram under 1800-talet genom forskare som W.E. och E.H. Weber, och senare O. Frank i början av 1900-talet. Bramwell & Hill publicerade 1921 den första rapporten om mätning av pulsvågshastighet (PWV) på människa (13). Ett pionjärbete utgavs 1960: Donald McDonalds *Blood Flow in Arteries*; dess fjärde utgåva, ederad av W. Nichols och M. O'Rourke utkom 1998 (14). (Detta verk har en fascinerande historisk översikt som varmt rekommenderas.)

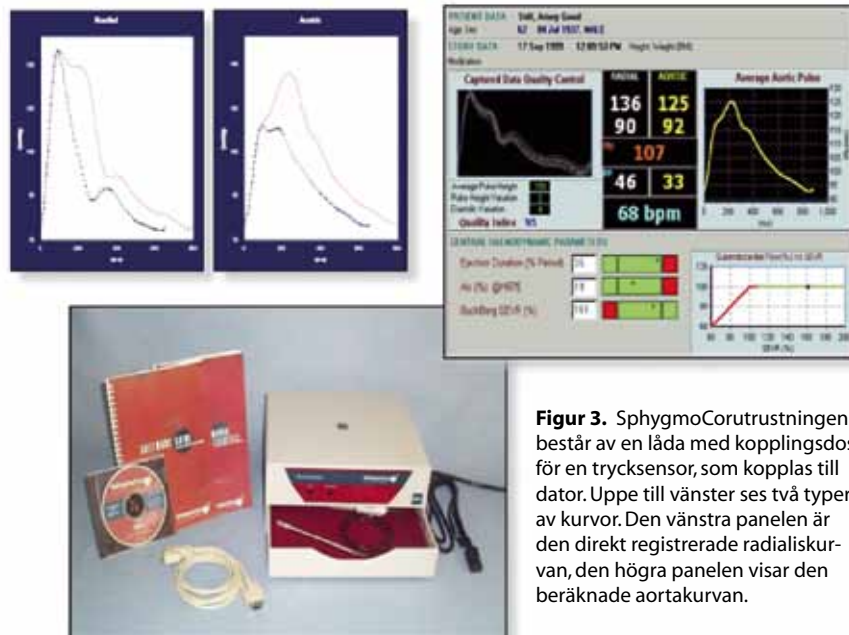
Den som i modern tid på allvar tog upp studiet av pulsvägens utseende, och hur detta kunde användas kliniskt, var Michael O'Rourke, kardiolog i Sydney, Australien (15,16). Baserat på insikten att den tryckpuls som hjärtat alstrar (förutom flödespulsen) fortplantar sig i kärlsystemet, reflekteras inom 120–160 millisekunder (ms) och ger en återvändande tryckvåg som påverkar den ursprungliga tryckvägen, samt att hjärtats belastning är avhängigt av tryckets storlek vid själva aortaroten (och inte i armen), tänkte han sig att det var pulsvägens utseende vid aortaroten som behövde fastställas. Hur skulle nu detta ske noninvasivt? Det finns ett matematiskt samband mellan tryckkurvas utseende i olika delar av ett slutet system, och kan man registrera pulsen på ett annat ställe i systemet (t.ex. vid arteria radialis), kan man därifrån experimentellt bestämma den matematiska transferfunktion som krävs för att man 'baklänges' ska kunna konstruera kurvans utseende i aortaroten. Beroende på hur snabbt tryckvägen reflekteras, påverkas den ursprungliga tryckkurvan olika: kommer den sent tillbaka kan det bli en lätt puckel på den nedåttigande delen av kurvan, medan om den kommer tidigt tillbaka det blir en förstärkning av tryckkurvan.

Den moderna tekniken

På 1980-talet började tillräckligt känsliga trycksensorer och kraftfulla datorer göra det möjligt att i realtid registrera aortapulscurvan genom applicering av en trycksensor på radialispulsen. Så växte *SphygmoCor*systemet (17) fram på 1990-talet. Genom datorns matematiska analys av pulscurvan kan incident våg (ejektionsvåg) och reflekterad våg särskiljas, och det blev möjligt att fastställa tidpunkter inom pulscykeln för den reflekterade vågens begynnelse och topp. Därigenom kunde dessa pulsers bidrag till det totala trycket fastställas. Detta visas i figur 3–5.

SphygmoCor-systemet var primärt avsett att studera pulsvågsförstärkningen, den ökning av pulsamplituden som sker när artärerna smalnar av, i likhet med tsunami-effekten av en stor flodvåg när den kommer i land på grunt vatten. I början ansågs de variabler som kunde uträknas också vara mått på pulsvågshastigheten. Det har senare visat sig att pulsvågsförstärkningen eller *augmentation* är ett sammansatt mått på både artärstyvhet, specifikt aortas styvhet, och perifer arterioli-funktion, som i sin tur är mycket beroende av endotelfunktion och nervinfluenser (sympatikus i huvudsak). För att mäta pulsvågshastigheten hade vid denna tid olika metoder utvecklats. Ett sätt är att med ultraljud mäta tidsförskjutningen mellan kurvorna över aorta. Denna metod har ej fått stor spridning. Den andra metoden gick ut på att mäta pulsernas tidsavstånd mellan två punkter i artärsystemet. Noninvasivt lätt tillgängliga är carotis- och femoralisartärerna, och en kommersiell metod för mätning, *Complior*, hade utvecklats i Frankrike, där M. Safar och medarbetare intresserade sig för artärstyvhet, systoliskt blodtryck och hypertoni vid främst njursjukdomar (18,19). Framförallt Safars kliniska forskning under 1980–90-talet inriktades på PWV, och O'Rourke fann snart att även SphygmoCor-systemet kunde användas för detta ändamål. Dessa båda system har varit dominerande i den kliniska forskning om artärstyvhet som tagit verklig fart under 2000-talet.

De senaste 5 åren har även en annan metod vunnit insteg. Till skillnad från de tidigare systemen bygger *Arteriograph*-systemet, uppfunnet av ungraren M. Illyés (20) på analys av tryckvariationerna i en vanlig blodtrycksmanschett applicerad på armen som vid vanlig blodtrycksmätning. Denna metod är mycket enkel, då den i princip utgörs av två uppblåsningar av kuffen: den första för att med oscillografisk teknik bestämma systoliskt och



Figur 3. SphygmoCor-trustningen består av en låda med kopplingsdosor för en trycksensor, som kopplas till dator. Uppe till vänster ses två typer av kurvor. Den vänstra panelen är den direkt registrerade radialiskurvan, den högra panelen visar den beräknade aortakurvan.

Den blå kurvan är från en ung person, den röda är från en äldre. Trots 'normalt' perifert blodtryck (taget i armen) hos bägge är den aortala kurvan helt olika, likaså det systoliska aortatrycket. Uppe till höger syns presentationen på skärmen i den senaste versionen.

diastoliskt blodtryck, den andra för att vid ett kufftryck som ligger 35 mmHg över det systoliska registrera tryckvariationerna i kuffen. Dessa registreras via en trycksensor till en dator och har visat sig kunna ge information om både augmentation, PWV och centralt blodtryck i en enda session. I det följande skall jag i större detalj beskriva dessa olika system.

Metoder

1. SphygmoCor

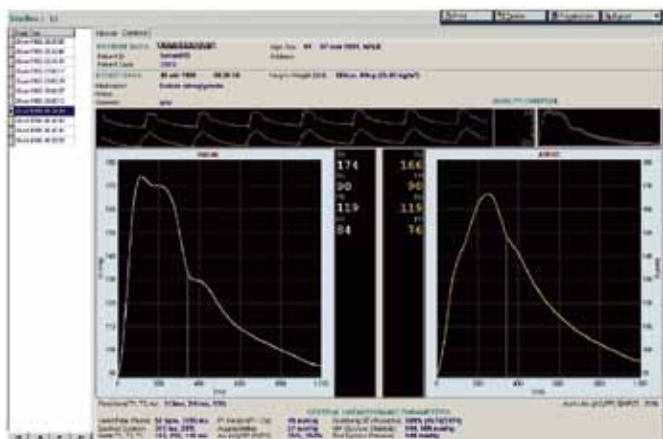
SphygmoCor-metoden bygger på att det finns ett matematiskt samband mellan formen på den perifera pulscurvan och tryckvågens utseende i aorta så att aortakurvan matematiskt kan rekonstrueras. I figur 4 visas en registrering av en patient med CVD och tidigare infarkt och i figur 5 samma patient 5 min efter 0,125 mg nitroglycerin sublinguallt. (Se vidare figurtexterna.)

Med fourieranalys (matematisk analys av sammansatta svängningar) kan från aortakurvans form dels tiden (T_r) från pulscurvans början till begynnelsen av den reflekterade pulsvågen ('shoulder') bestämmas, dels 'augmentation' av den systoliska amplituden orsakad av den återvändande tryckvågen dvs. P_2 minus P_1 (se figur 5). För att undvika beroendet av tryckskillnader brukar augmentation relateras till pulsamplituden (dvs. pulstrycket) till ett 'augmentation index' (AIx) i procentenheter, dvs. $100 \cdot (P_2 - P_1) / P_1$ eller (mera vanligt) $100 \cdot P_2 / P_1$. I figur 3 (vänstra panelen, blå aortakurvan) ses hur hos unga friska

P_2 kan vara mindre än P_1 , och AIx blir då negativt.

Dessa båda variabelers storlek bestäms av den reflekterade tryckvågen. Ju stelare artärer, desto snabbare kommer vågen tillbaka, och alltså desto kortare blir T_r . Graden av augmentation är också beroende på graden av förstärkning av pulsamplituden när vågen fortplantas genom det avsmalnande artärsystemet. Bägge variablerna är beroende av en förskjutning av den imaginära vägg som vågen reflekteras mot, vilket är beroende av tonus i de prekapillära arterioli, som huvudsakligen påverkas av endotellets förmåga att bilda vasoaktiva substanser, varav den viktigaste är kväveoxidul, NO, samt av sympaticusnerv. Förändringar i perifera resistensen påverkar alltså både T_r och AIx, och ingen av dem kan sägas vara ett 'rent' mått på pulsvågshastighet (PWV), vilket anses som guldstandard för artärstelhet.

Augmentation index visades tidigt vara korrelerat till PWV, men senare studier (21) har visat att AIx och PWV har olika relation till ålder, så att vid elastisk aorta (hos unga) ger AIx mer information om styvhet i stora artärer (inkl. aorta) medan PWV ej gör så stort utslag. Hos äldre spelar PWV en större roll (22). Vasoaktiva farmaka såsom angiotensin-II-receptorblockerare (23) och nitroglycerin (24) påverkar AIx kraftigt hos unga medan PWV påverkas föga. T_r -tiden borde teoretiskt vara ett bättre mått på transitiden, och därmed PWV om avståndet kunde ►

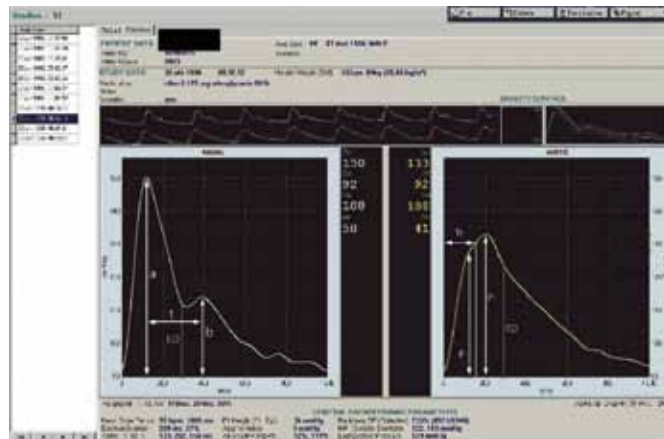


Figur 4. SphygmoCorregistrering av postinfarktpatient före nitroglycerin. Jfr med figur 5.

uppmätas, men en effekt av prekapillära arterioli även på detta mått kan inte utelämnas. Endotelfunktionen påverkas av t.ex. rökning (25) och koffein (26) och givetvis kan vasoaktiva farmaka (och därför också stressnivån genom adrenalin och noradrenalin) påverka perifera resistensen. AIx är också korrelerat till kroppslängden och hjärtfrekvensen (minskar vid högre värden av bägge variablerna) och korrigering för detta kan krävas om hjärtfrekvenserna är mycket olika i grupper som skall jämföras. Kvinnor har högre AIx än män vid samma ålder och hjärtfrekvens, möjligen delvis beroende på kortare kroppslängd, men också pga. mindre aortadiameter och lägre pulstrycksförstärkning perifert (21). En annan viktig faktor kan vara att den minskning av elastin och en ökning av dess styvhet som sker med ökande ålder går långsammare hos kvinnor; kanske spelar könshormonerna in här (27).

I figur 3 framgår också att radialispulskurvans systoliska tryck (vänster panel), som är kalibrerad till brachialstrycket är högre än aortakurvans systoliska tryck. Detta är en följd av pulsvägsförstärkningen som tilltar perifert alltefter som artärerna blir trängre (tsunamieffekten).

På senare år har alltmer uppmärksamhet riktats mot absolutvärdet av det systoliska trycket i aortaroten (cSBP), eftersom det är detta tryck som bestämmer den externa belastningen på hjärtat. Att det kan vara betydelsefullt visades i större skala först i den s.k. CAFE-studien (28), en substudie av ASCOT-studien (29). I den fastställdes, att fastän den perifera blodtryckssänkningen var lika stor med två olika läkemedelsregimer, skilde de sig signifikant med avseende på cSBP-sänkningen (gjordes på 1/10 av hela studiepopulationen). Den regim som åstadkom störst cSBP-sänkning



Figur 5. Registrering med SphygmoCor 5 min efter 0,125 mg nitroglycerin sublinguallt. Jämför skillnaden i form och trycknivåer med kurvorna före nitroglycerin. Augmentation index (AIx) sjunker från 35 till 12 % (jfr figur 4). Från aortakurvans kan beräkningar göras med fourieranalis.

Augmentation index, aortic = AAI.

A. 'P2/P1' = 100 x P2/P1 (percent units),

B. 'AG/PH' = 100 x (P2 - P1)/P2 (percent units)

Från radialis- eller fingerkurvan görs följande beräkningar.

Reflectance index = RI = (b/a) x 100 (percent units)

Stiffness index = SI. SI = body height/t (m/s)

hade också signifikant lägre incidens av kardiovaskulära händelser. Många hävdar därför att cSBP bör vara den bästa variabeln att följa för beräkning av effekt vid interventioner (30,31). cSBP beräknas med kännedom om AIx och det perifera blodtrycket.

SphygmoCormetoden har utvecklats till att även kunna användas för mätning av pulsväghastighet, PWV. Man har då utgått ifrån att inom en kort tid är hjärtslagen väldigt lika. Man registrerar med trycksensor först en pulskurva från a. carotis och mäter tiden i förhållande till R-taggen på EKG. Därefter i en ny seans registrerar man kurvan från a. femoralis och relaterar detta till EKG. Avståndet mätes med måttband från fossa jugularis till resp. registreringspunkter, och carotisjugularis-avståndet subtraheras från jugularis-femoralis-avståndet, eftersom pulsspridningen från hjärtat till resp. punkter går åt motsatt håll. Olika externt uppmätta avstånd har jämförts (32) och detta avstånd har befunnits vara det bästa, men denna metodik (liksom Complior) innehåller ett annat litet men svårbestämt fel genom att den isovolumetriska kontraktionstiden, som ingår i tidsbestämningen genom EKG-referensen, kan variera mellan hjärtslagen. Metoden har likväl vunnit stor spridning och torde vara den mest använda i de studier som genomförts på senare år. Jämfört med intravasal bestämning har SphygmoCor befunnits underskatta PWV något, men betraktas ändå tills vidare som guldstandard (se vidare nedan).

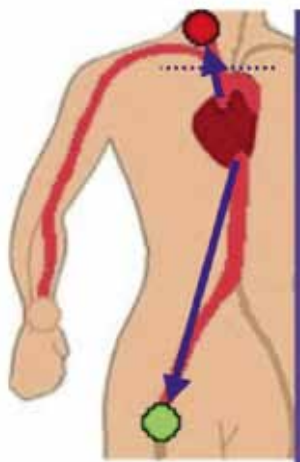
Att med en handhållen pennliknande trycksensor visuellt avgöra på datorskärmen när man fått en god pulskurva är naturligtvis beroende av operatörens skicklighet, men tekniken är relativt lätt att lära och fungerar på de flesta människor. Det är svårare att få en bra kurva från a. carotis än från a. radialis och a. femoralis. Förmaksflimmer och extrasystolier försvårar givetvis registrering och oftast får man ej tillfredsställande kvalitet vid arytmi. En komplett studie av PWV och AIx tar 20–30 min. Blodtryck mäts separat.

2. Complior

Complior bygger på principen att registrera tryckvägor på två lättillgängliga pulspunkter. För bestämning av aorta-PWV väljes carotis och femoralis – se figur 6 och 7.

Avståndet mätes direkt mellan de två punkterna. Detta har visat sig vara behäftat med ett grundläggande fel: tryckvägen går från hjärtat till de två punkterna åt olika håll. Rätteligen skulle (som med SphygmoCormetoden) avståndet jugulum-carotis dras ifrån avståndet jugulum-femoralis i figur 5. Det har också visat sig vid intravasal PWV-mätning att Complior ger för höga värden. Vid den bestämning av referensvärden för PWV som publicerades 2010 av 'The Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration' (33) har man kunnat räkna om Compliorvärdena med en experimentellt fastställd algoritm (34). Complior kräver inte att EKG kopplas, men ger endast PWV och inte AIx, och därför inte heller centralt systoliskt blodtryck. Den har

Mätning av avstånd för PWV



Figur 6. Mätning av avstånd för beräkning av PWV.

För complior mätes distansen direkt mellan röd och grön punkt.

Det mest korrekta är att mäta från aortaroten, vilket motsvaras av fossa jugularis (streckad blå linje) till grön punkt och dra ifrån fossa jugularis – röd punkt

Så sker för SphygmoCor.



Figur 7. Trycksensorer i Complior-systemet på halsen och på i detta fall radialis. För att få femoralispulsen håller man trycksensorn med handen på artären.

fått en ganska begränsad användning, framförallt i Frankrike och Italien.

3. Arteriograph

Denna metodik bygger på en helt annan princip. Idén grundades på observation av telemetriskt överförda pulsationer i studier av patienter med ambulans blodtrycksmätning. Uppfinnaren, Dr Miklós Illyés, Budapest, observerade att de pulsationer som förelåg vid tryck i kuffen över det systoliska trycket väldigt mycket liknande aortapulskurvor. Så småningom kunde det verifieras med invasiva mätningar, att den kurva som erhålles vid omkring 35 mm Hg över det systoliska trycket var användbar både för beräkning av AIx och för PWV, samt därmed även cSAP (35).

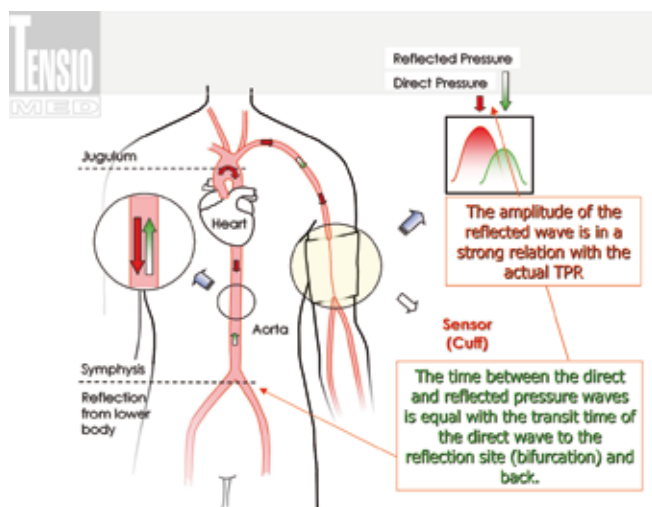
Arteriographmetoden består av en vanlig oscillometrisk blodtrycksmätare med tryck-

sensor som fångar tryckvariationerna i blodtryckskuffen och matar in till mjukvaran. Avståndet fossa jugularis – symfys mätes helst med skjutmått (se figur 8). Figur 9 åskådliggör principen. Incident våg (röd pil) reflekteras och reflekterad våg (grön pil) ger den andra toppen. Tiden mellan topparna är två ggr tiden för pulsvågen att gå från aortaroten till reflektionsstället i aortabifurkationen. Att reflektionspunkten i detta system ligger där har verifierats med intravasal registrering av tryckvågen (Illyés, personligt meddelande). Då AIx beräknas på den verkliga registrerade vågen kommer det så gott som alltid att ligga på mycket negativa värden i jämförelse med AIx beräknat på aortavågen från SphygmoCor (36) eller invasivt (35). Proceduren är mycket enkel: det automatiska programmet blåser först upp kuffen för en vanlig blod-

trycksmätning för att ett värde på systoliskt blodtryck skall erhållas. Därefter kommer ytterligare en uppblåsning, som dels gör en registrering vid diastoliskt tryck (detta kan ge en grov information om koronarreserven) och därefter en registrering vid 35 mm Hg över det systoliska trycket. Alla variabler beräknas omedelbart automatiskt. Aortalängdsavståndet mäts mellan fossa jugularis och symfyssen, lämpligast med ett större skjutmått för att undvika felaktigheter t.ex. pga. kraftig fetma (figur 9). Hela proceduren tar 3–4 min.

Klinisk användning av PWV, AIx och cSBP

Den kliniska forskning som förmodligen mest stimulerat intresset för artärstyvhet och betydelsen av att mäta den, är Safarigruppens studier på 1990-talet (37,38). Att ►



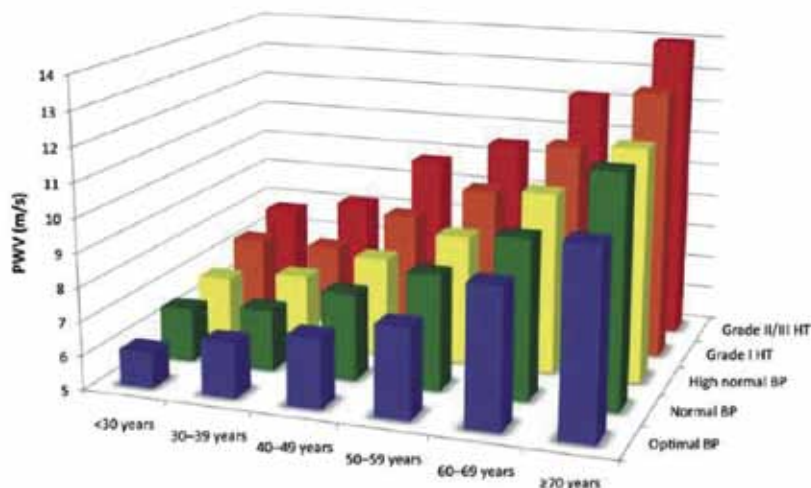
Figur 8. Arteriographens oscillometrisk blodtrycksapparat med trycksensor, dator. Avståndet fossa jugularis-symfys mäts med stort skjutmått.



Figur 9. Principen för registreringen av pulsvågorna med Arteriograph. Se vidare texten.

artärstyvhet kan påverkas i vissa fall även vid långt framskridna förändringar visades i en berömd studie av 150 dialyspatienter med hypertoni behandlades till samma målblodtryck, som också uppnåddes, med bl.a. ACE-hämmare. Efter en genomsnittlig uppföljning av 51 månader hade 59 patienter dött. Överlevnad var positivt korrelerad till ACEI-behandling. De som överlevde hade också fått en sänkt PWV, de som hade dött hade ej fått effekt på sin PWV (39)

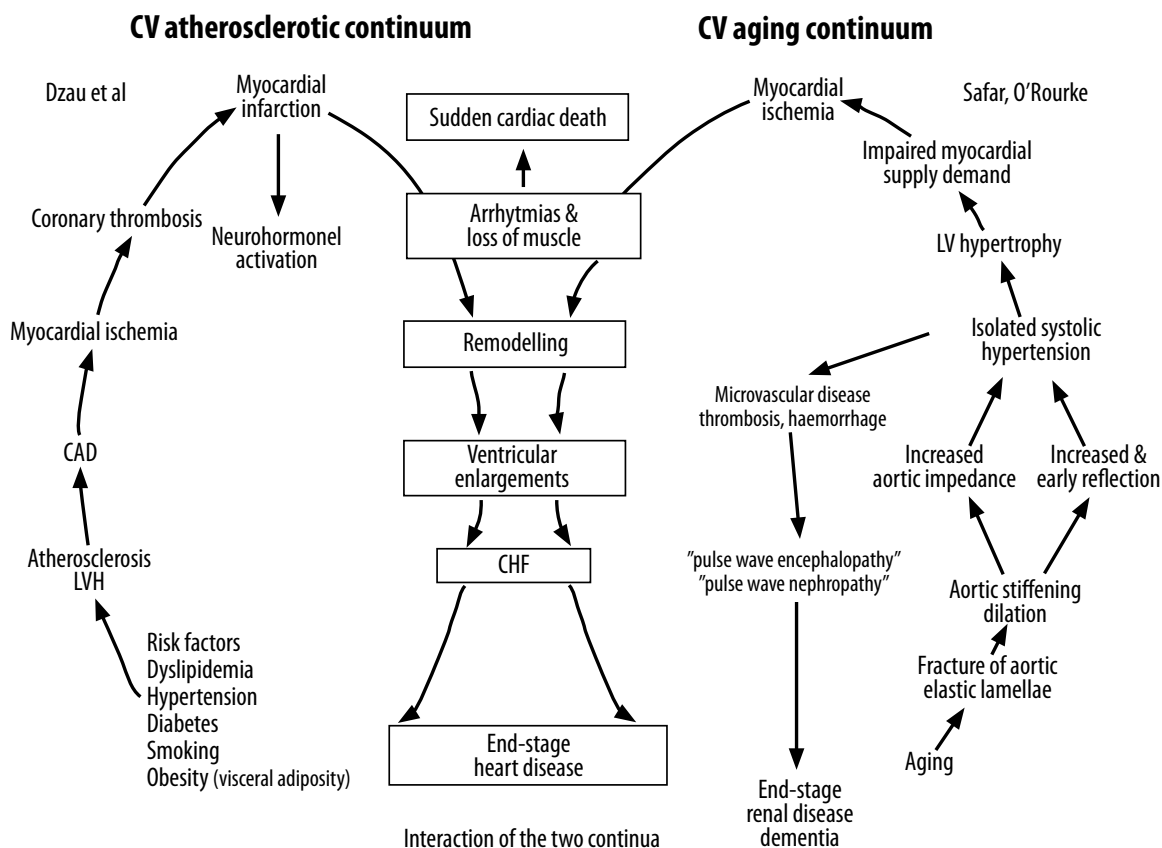
Sedan dess har litteratur som omfattar pulsvågsanalys och PWV vuxit exponentiellt. Alla studier pekar i samma riktning: PWV och AIx är en oberoende riskfaktor för CVD. Detta gäller inte bara personer med etablerad sjukdom, utan även i friska populationer, diabetes, reumatoid artrit och liknande sjukdomar, mm. En sammanfattning av litteraturen upp till 2006 gjordes i en consensusgrupp (40). Under 2010 publicerades flera viktiga arbeten på området. Referensvärden har fastställts genom 'The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration' (33). Resultaten kan sammanfattas i figur 10, som visar genomsnittliga värden på PWV hos friska



Figur 10. Referensvärden för PWV fördelat på åldersgrupper och blodtrycksnivå hos 11092 personer. Blodtrycksnivåer: Optimal = <120/80, Normal = <130/85, High normal = <140/90, Grade I HT = <160/100, Grade II/III HT = >160/100. Från Eur Heart J 2010;31:2338-50 (ref. 33).

i relation till ålder och blodtrycksnivå. Tillammans med meta-analyser av tillgängliga studier (41,42) kan fastslås att en PWV >10 m/s alltid är en ytterligare och oberoende riskfaktor för CVD. Vikten av att kunna fastställa denna riskfaktor är nog så tydlig när man betraktar figur 10, i synnerhet vid

sådana tillstånd som diabetes eller reumatoid artrit där blodtrycket ofta ligger på nivåer som inte föranleder intervention. Bestämning av AIx är ett viktigt komplement, i synnerhet hos yngre (se ovan), då det också ger besked om endotelfunktionen (11,43,44).



Figur 11. Äldrandet med ökande styvhet i aorta fortplantar sig till mindre artärer och arterioli via ökad aortaimpedans och ökad pulsvågsreflektion, med konsekvens (via vänsterkammarehypertrofi) dels för hjärtats cirkulation, arytmi, remodellering och hjärtförstoring till hjärtsvikt; dels via förändringar i mikrocirkulationen med trombosbildning och blödning, via encephalopati och nephropati till njursvikt och demens. (Från ref. 49, återgiven med tillstånd av MF O'Rourke).

'The Cardiovascular Continuum Extended'

Kan PWV och AIx påverkas? Svaret är otvivelaktigt ja: många studier finns som visar att läkemedel, livsstilsfaktorer och födoämnen påverkar PWV (40,45). Till dels är PWV beroende av blodtrycksnivån (jfr figur 10) men t.ex. ACEI och ARB har en specifik effekt på integrin-fibronectin-komplexet som inverkar på kollagen i blodkärlen, så att även strukturella förändringar i blodkärlen kan reverseras (46).

Dzau et al publicerade 2006 en sammanfattning av de senaste decenniernas framsteg inom CV forskning under namnet 'The Cardiovascular Continuum' (47,48). Det beskrev kärlsystemets åldrande huvudsakligen ur biokemisk synvinkel, medan den fysiska aspekten begränsades till blodtrycket. Det senaste decenniets landvinning på kärldynamikens område visar att blodtrycket är en otillräcklig variabel för att beskriva åldrandets förändringar. Systoliskt blodtryck i armen ökar normalt ca 25% (med 30 mm Hg) från 20 till 80 års ålder. Under samma tid ökar PWV 150–200% och Youngs elastiska modulus i aorta med upp till 1000%! Insikten att aortapulstryck, PWV och augmentation index är överlägsna variabler att följa har fått de tre mest erfarna forskarna på området, O'Rourke, Safar och Dzau 2010 att utvidga kontinuet med 'The Vascular Aging Continuum' (49) för att förklara hur åldrande kärlvävnad i form av elastinfibers nedbrytning pga. utmattnings konsekvenser för mikrocirkulationen i rikt perfunderade organ, såsom njure, hjärta och hjärna, för att sedan leda till endpoints: hjärtinfarkt, njurinsufficiens och stroke. I sin uppsats sammanfattar de på ett utomordentligt sätt sin tes, och hur den förenar sig med det tidigare kontinuet, i figur 11. De uttrycker en förhoppning om att denna hypotes kommer att testas i rigorösa prospektiva studier, som de förutser kommer att visa att pulsvågsanalysens variabler är överlägsen mätning av endast armbloodtryck för vägledning om prognos och effektivitet av interventioner.

För inte så länge sedan kunde t.ex. ett blodtryckssänkande medel godkännas för behandling av hypertoni utan att man behövde visa effekt på morbiditet och mortalitet. Detta gäller inte längre, och kommer nog inte att bli accepterat för pulsvågsvariablerna heller. Även om det finns mycket starka indicier på att många interventioner, såväl med läkemedel som med livsstils- och dietåtgärder, verkar gynnsamt på morbiditet/mortalitet, så kommer det att behövas

många välgjorda prospektiva studier för att visa om det är effekten på dessa variabler som är den terapeutiska mekanismen. Det finns mycket att göra, inte minst med tanke på den ökande incidensen av diabetes med dess kända ökade risk för hjärt-kärlsjukdom. Många andra sjukdomar, som idag har andra typer av behandling (såsom reumatoid artrit, sömnapné, KOL osv.) men där ogynnsamma tecken på ökad artärstyvhet föreligger, behöver också utforskas i detta avseende. Som jag hoppas ha framgått av denna framställning är redskapen för att tillräckligt enkelt mäta dessa variabler nu tillgängliga för kliniskt bruk. Tiden är inne att på bred front börja använda dessa redskap.

Intressekonflikt: Författaren är vetenskaplig rådgivare till företaget Sangrale Medical, Stockholm., ombud för Tensiomed, Budapest, Ungern.

GUNNAR NYBERG

Docent. Klin. Fysiologiska Avd.,
Sahlgrenska Sjukhuset SUI/S, Göteborg

Referenser:

1. Riva-Rocci S. Un nuovo sfigmomanometro Gazz Med Torino 1896;47:981-6.
2. Korotkoff NS. On the issue of methods for measuring blood pressure. (From Prof. S.P. Fedorov's Clinic). Reports of the Imperial Military Medical Academy, St. Petersburg 1905, vol. 11, pp 365-7 (in Russian).
3. Pickering FG. The Nature of Essential Hypertension. J&A Churchill, London 1961.
4. Jeon JY, Kim JU, Lee HJ, Lee J, Ryu HH, Lee YJ, Kim JY. A Clinical Study of the Pulse Wave Characteristics at the Three Pulse Diagnosis Positions of Chon, Gwan and Cheok. Open Access article eCAM 2009, September 29, pp 1-9. Doi:10.1093/ecam/nep150
5. Marey E.J.: La Circulation du Sang. G Masson, Paris, 1881, sid 214.
6. Lauder Brunton T. Lancet 1867;2:97-8
7. Murrell W. Lancet 1879;642(1):80-1
8. Lund F. Digital pulse plethysmography (DPG) in studies of the hemodynamic response to nitrates - A survey of recording methods and principles of analysis. Acta Pharmacol Toxicol 1986; 59, suppl VI:79-93
9. Chowienzyk PJ, Kelly R, MacCallum H, Milasseau SC, Andersson TLG, Gosling R, Ritter JM, Ånggård EE. Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection: blunted response to endothelium-dependant fl2-adrenergic vasodilation in type-2 diabetes. J Am Coll Cardiol 1999;34:2007-2014.
10. Millasseau SC, Patel SJ, Redwood SR, Ritter JM, Chowienzyk. Pressure wave reflection assessed from the peripheral pulse. Is a transfer function necessary? Hypertension 2003;41:1016-1020
11. Wilkinson IB, Hall IR, MacCallum H et al. Pulse-wave analysis. clinical evaluation of a non-invasive, widely applicable method for assessing endothelial function. Arterioscl Tromb Vasc Biol 2002;22:147-52

12. McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS et al. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity and augmentation index in healthy humans. Hypertension 2006;48:602-8.
13. Bramwell JC & Hill AV. Velocity of the transmission of the pulse and elasticity of arteries. Lancet I, 1922:891-2.
14. McDonald's Blood Flow in Arteries, Fourth Edition, eds Nichols WW, O'Rourke MF, London, Sydney, Auckland: Arnold, 1998.
15. O'Rourke MF 1998, in McDonald's Blood Flow in Arteries, Fourth Edition, eds Nichols WW, O'Rourke MF, London, Sydney, Auckland: Arnold, 1998: 450-476.
16. O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse wave analysis. Br J Clin Pharmacol 2001;51:507-22.
17. O'Rourke MF. Method for ascertaining the pressure pulse and related parameters in the ascending aorta from the contour of the pressure pulse in the peripheral arteries. US Patent 5,265,011. Washington: US Patent Office.
18. Blacher J, Asmar S, Djane S et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. Hypertension 1999;33:1111-17.
19. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h P-M, London GM. Central Pulse Pressure and Mortality in End-stage Renal Disease. Hypertension 2002;39:735-8.
20. Illyés M. A new and fast screening method for measuring complex hemodynamic parameters and arterial stiffness noninvasively with a simple arm cuff. Am J Hypertens 2005;18 no.5 part 2:15A.
21. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo Cardiff Collaborative Trial (ACCT). J Am Coll Cardiol 2005;46:1753-1760.
22. Namasivayam M, McDonnell BJ, McEniery CM, O'Rourke MF on behalf of the AngloCardiff Collaborative Trial Study Investigators. Does wave reflection dominate age-related change in aortic blood pressure across the human life span? Hypertension 2009;53:979-85.
23. Mahmoud A & Feely J. Arterial stiffness and anti-hypertensive therapy. Expert Rev Cardiovasc Ther 2003;1:65
24. Jiang XJ, O'Rourke MF, Lin WQL et al. Quantification of glyceryl trinitrate effect through analysis of the synthesised ascending aortic pressure waveform. Heart 2002;88:143-8.
25. Mahmoud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. Hypertension 2003;41:183-7.
26. Vlachopoulos C, Kozo H & O'Rourke MF. Effect of caffeine on aortic elastic properties and wave reflection. J Hypertens 2003;21:563-70.
27. Åstrand H, Ståhlhand J, Karlsson J, Karlsson M, Sonesson B, Länne T. In vivo estimation of the contribution of elastin and collagen to the mechanical properties in the human abdominal aorta: effect of age and sex. J Appl Physiol 2011;110:176-87.
28. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M, CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee Writing Committee. Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 2006;113:1213-1225.

ANNONS

29. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
30. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF et al. Central blood pressure measurements and anti-hypertensive therapy. A consensus document. *Hypertension* 2007;50:154-60.
31. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Leew ET, Galloway JM, Ali T, Umans JG, Howard BV. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure. The Strong Heart Study. *Hypertension* 2007;50:1-7.
32. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Tanaka H. Carotid-femoral pulse wave velocity: Impact of different arterial path measurements. *Artery Research* 2010;4:27-31.
33. The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J* 2010;31:2338-50.
34. Huybrechts SAM, Vermeersch SJ, Mathieu D, Devos D, Achten E, Segers P, van Bortel L. Carotid to femoral pulse wave velocity: which distance, obtained by tape measure, corresponds best with the real travelled aortic path length? *Artery Res* 2010;4:152.
35. Horváth IG, Németh A, Lenkey Z, Alessandri N, Tufano F, Kis P, Gaszner B & CZirák A. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *J Hypertens* 2010;28:2068-75.
36. Baulmann J, Schillings U, Rickert S, Uen S, Düsing R, Illyés M et al. A new piezoelectric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic models. *J Hypertens* 2008;26:523-28.
37. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME, REASON Project Coordinators, Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001;38:922-926.
38. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003;34:1203-6.
39. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001;103:987-92.
40. Laurent S, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588-2605.
41. Vlachopoulos C, Aznaoridis K, Stefanidis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness. A systematic review and meta-analysis. *JACC* 2010;56:1318-27.
42. Vlachopoulos C, Aznaoridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanidis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31:1865-71.
43. Lind L, Hall J, Johansson K. Evaluation of four different methods to measure endothelium-dependent vasodilation in the human peripheral circulation. *Clin Sci* 2002;102:562-7.
44. Lind L. Arterial compliance and endothelium-dependent vasodilation are independently related to coronary risk in the elderly: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Clin Physiol & Funct Imag* 2008;28:373-7.
45. Pase MP, Grima NA, Sarris J. The effects of dietary and nutrient interventions on arterial stiffness: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2011;93:446-54.
46. Safar ME. Large arteries and angiotensin II blockade in hypertension. *Artery Res* 2010;4:67-74.
47. Dzau VJ, Antman EM, Black HR et al. (a) The cardiovascular disease continuum validated; clinical evidence of improved patient outcomes; part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006;114:2850-70.
48. Dzau VJ, Antman EM, Black HR et al. (b) The cardiovascular disease continuum validated; clinical evidence of improved patient outcomes; part II: clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions. *Circulation* 2006;114:2871-91.
49. O'Rourke MF, Safar ME, Dzau V. The Cardiovascular continuum extended: Aging effects on the aorta and microvasculature. *Vascular Medicine* 2010;15:461-8.

Välkommen till Svensk Vaskulär Medicin!

Så har vi då gått in i 2011. Det innebär ju att årsavgiften till Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin ska betalas. Årsavgiften för 2011 är oförändrad, 100 kronor.

Som en följd av samgåendet mellan Svenska hypertonisällskapet och Svensk förening för medicinsk angiologi 2007 hade medlemmar i Svenska hypertonisällskapet en tids avgiftsbefrielse. Detta har från och med 2010 upphört och vi välkomnar nu alla att betala in årsavgiften.

Som medlem i Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin har Du många förmåner:

- Du är med i den största svenska medicinska föreningen med särskilt intresse för kärlsjukdomar och deras prevention.
- Genom föreningens vidsträckta kontakter har Du goda möjligheter att påverka nationella och internationella organ rörande vaskulär medicin.
- Du får varje år fyra nummer av vår tidskrift *Vaskulär Medicin* till Din adress.
- Vi ger Dig information om kommande konferenser, möten, fortbildningskurser och andra viktiga aktiviteter.
- Du erbjuds delta i European Society of Hypertension Summer School, forskarutbildningskurser, utbildningar för sjuksköterskor och mycket annat.
- Föreningen är en av arrangörerna för det årliga Kardiovaskulära Vårsmötet, landets största årliga möte för hjärt-kärlsjukdomar.

Alla medlemmar måste betala sin årsavgift på 100 kr för 2011.

Betalningen sker genom följande sätt: **Bankgiro 383-0114 eller Postgiro 268531-1**

Glöm inte att ange namn, adress och e-mailadress.

De som är anslutna till Sveriges Läkarförbund kommer att per automatik betala via avin från Sveriges Läkarförbund.

De medlemmar som *inte är anslutna* till Sveriges Läkarförbund *måste själva* betala in avgiften via bankgiro eller postgiro.

Om Du ännu inte är medlem hoppas vi att Du nu bestämmer Dig för att bli det!

Anmäl Ditt nya medlemskap direkt på vår hemsida, www.hypertoni.org, samt betala in Din medlemsavgift.

Välkommen till Svensk Vaskulär Medicin!

Thomas Kahan
Ordförande

Ingar Timberg
kassör



2011

April 3-5

American College of Cardiology
New Orleans, USA
acc10.acc.org/Pages/ACC2010Home.aspx2010

April 6-9

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

April 17-19

7th International Symposium on Arterial
Stiffness. Debrecen, Ungern
<http://www.isas2011.hu/en/index.php>

April 28-30

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

Maj 2-5

6th International Symposium on Health
Informatics and Bioinformatics, (HIBIT 2011)
Izmir, Turkiet, <http://hibit11.iyte.edu.tr/>

Maj 4-6

XIII Svenska Kardiovaskulära Vårmetet
Conventum i Örebro
www.malmokongressbyra.se/skv

Maj 12-14

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

Maj 21-24

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

Maj 24-27

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

Juni 1-5

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

Juni 17-20

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

Juni 27-29

Advances in the cellular and molecular bio-
logy of angiogenesis
Birmingham, England
<http://www.biochemistry.org/Conferences/AllConferences/tabid/379/View/Conference/Filter/64%2050HD/MeetingNo/sa123/MeetingID/2326/Default.aspx>

Juli 18-21

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

23-26 juli

XXIII Congress of the International Society on
Thrombosis and Haemostasis
Kyoto, Japan, www.isth2011.com

September 10-13

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

September 20-24

High Blood Pressure Research 2011 Scientific
Sessions
The Dolphin Hotel, Orlando, Florida, USA
<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3062454>

September 28-oktober 1

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

December 1-3

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

Oktober 19-22

ISPAD 2011 – 37th Annual Meeting of
the International Society for Pediatric and
Adolescent Diabetes
Miami Beach, Florida, USA
<http://2011.ispad.org/>



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

www.malmokongressbyra.se/skv/



**Besök vår hemsida
www.hypertoni.org**



Anmäl adressändring:

Via vår hemsida www.hypertoni.org
eller posta till Charlotte Löwenhielm,
Karlsrovägen 18, 182 53 Danderyd,
eller sänd uppgifterna till
charlotte.lowenhielm@gmail.com

Författaranvisningar

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

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

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