VASKULÄR MEDICIN

Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin • 2010 • Volym 26 • Nr 3

Skyddande mat
Pulserande tryck

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. 013-22 77 49
Fredrik.Nystrom@lio.se

Redaktionsmedlemmar
Specialistläkare Isak Lindstedt
Hjortens vårdcentral, Trollhättan
isak.lindstedt@achima.se

ST-läkare Magnus Wijkman
Medicinkliniken, Vrinnevisjukhuset i Norrköping, 601 82 Norrköping
magnus.wijkman@lio.se

Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicins styrelse
Thomas Kahan (ordförande)
Lars Lind (vice ordförande)
Lisa Kurland (sekreterare)
Ingar Timberg (kassör)
Stefan Agewall
Kristina Björklund-Bodegård
Anna-Clara Collén
Fredrik Nyström
Per Svensson
Per Wester

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

Annonser
Mediahuset i Göteborg AB,
Marieholmsgatan 10,
415 02 Göteborg. Tel. 031-707 19 30

Layout: Gunnar Brink
gunnar@mediahuset.se

Tryckt hos Åkessons Tryckeriaktiebolag, Emmaboda. Tel. 0471-482 50

VASKULÄR MEDICIN trycks på miljögodkänt papper

© Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin 2010

ISSN 2000-3188

OMSLAGSBILD: Från Gröna Lund
Foto: Fredrik Nyström

Miljömärkt trycksak Lic.nr. 341 093
Åkessons Tryckeri, Emmaboda

Innehåll

Nr 3 2010 Volym 26

117 Ledare

118 Från redaktionen

121 Matvanor för att förebygga diabetes typ 2, hypertoni och fetma

127 Efterlängtad bedömning av lämplig ”Mat vid diabetes” från SBU

131 Proteinuri och andra fält på våra vanliga urinstickor

133 Kallelse till Årsmöte

134 Rapport från American Diabetes Association

138 Risk för att drabbas av stroke kan mätas med enkelt kognitivt test

141 Nordiska koagulationsmötet i Helsingfors

145 Vårdprogram för antitrombotisk behandling
Påminnelse om kommande aktiviteter i SSTH

146 Pulstryck och artärstelhet
– betydelse för kardiovaskulär risk

151 Hypertonikurs i Oslo, juni 2010

153 Rapport från Europeiska Hypertonikongressen

155 Glukossänkande läkemedel och nya riskfaktorer vid hjärtinfarkt och diabetes

160 Självuppskattad hälsa och cytokiner

162 Kongresskalender

www.hypertoni.org

ANNONS

Nästan allt är roligt!

Det har varit en fantastisk sommar och jag hoppas att Du, liksom jag, har haft möjlighet att få välbehövlig tid för rekreation och reflektion. Det brukar vara väl investerad tid nu när alla hjul snurrar på och dagarna blir kortare.

I början av sommaren hade jag förmånen att få delta aktivt i det stora europeiska hypertonimötet i Oslo med rekordstort antal deltagare. Ett mycket bra program, där kanske plenarsessionen om blodtrycksvariabilitet som risk för stroke var det som de flesta kommer att minnas som en höjdpunkt. Kongressen föregicks av vår nordiska forskarutbildningskurs, som jag uppfattar som en framgång. Du kan läsa mer om de två evenemangen längre på annan plats i denna tidskrift. Och nyligen deltog jag på den europeiska kardiologkongressen i Stockholm, också den av gigantiskt format med rekordmånga deltagare; naturligtvis mycket givande och med flera guldkorn. Ett möjligt paradigmskifte i omhändertagande av patienter med förmaksflimmer gjorde intryck på mig. Men en kongress av denna storlek är alldeles för stor för att vara optimal som utbildningsform och för ett effektivt kunskapsutbyte enligt min uppfattning.

Det är slående att kongresser i kardiologi eller hypertoni eller stroke eller hjärtsvikt i mångt och mycket har så lika innehåll. Det handlar om ateroskleros, endotelfunktion, kärlfunktion, metabola faktorer, hemostas, arytmi, riskmarkörer och prevention, bara för att nämna några stora ämnen. Detta speglar förstås det faktum att de flesta hjärt-kärlsjukdomar har gemensamma övergripande mekanismer, även om det kan presentera sig med olika manifestationer för den enskilda individen. Därför är det så viktigt att med en bred kunskapsbas och att också delta i aktiviteter som ligger litet utanför det egna specialområdet.

Centrumbildningar är ett sätt att samla kunskap för att gemensamt uppnå ännu högre kompetens. En centrumbildning är också ett effektivt sätt att tydliggöra för andra var kunskap finns att rådfråga när vi behöver hjälp med svåra medicinska frågeställningar. Ett exempel på hur detta kan se ut inom vaskulär medicin är en målsättning från *European Society of Hypertension* att skapa *Hypertension Excellence Centres*, som kan uppvisa hög kompetens i omhändertagandet av sådana patienter. Idag finns totalt 128 sådana center, varav två i Sverige (Malmö och Stockholm). Enligt mitt förmenande bör vi sträva att alla svenska universitetsorter har ett sådant center för att kunna erbjuda regionen bra stöd och kunskap! Liknande arbetssätt finns också i andra kardiovaskulära områden och jag hoppas att vi kan få läsa mera om sådana goda exempel i kommande nummer av vår tidskrift.

Det har varit en fantastisk sommar. Låt oss hoppas att det blir en lika fin höst. Och när vintern knackar på så vill tro jag att vi ses på föreningens årsmöte (se information på annan plats i detta nummer), där Du har ett givet tillfälle att påverka vår förening.

Thomas Kahan
Ordförande

Leda leder långt

Lovisa på egenhändigt byggd flotte.

Till och med under sommaren och under den sedan länge efterlängtade semestern skall saker fixas till. Och fort skall det gå också. Sommartidningarna är fyllda med idéer om hur man skall fixa till sin kropp och sin hälsa på allt från några dagar till några veckor. Visst kan det fungera att ta bort några överflödiga kilon med en kort och effektiv bantningskur på sommaren, men kilona kommer så ofta tillbaks igen, ibland med råge. Om jag bara räknar ihop resultaten från mina traditionella vårbantningar har jag sammanlagt bantat bort över 100 kg, alltså mer än vad jag väger nu. Men ändå brukar jag ha samma vikt, eller lite mer, inför varje ny vår.

Det är säkert så att vår strävan efter att förbättra oss själva eller vår hälsa har varit en mycket viktig mänsklig egenskap som tagit oss dit vi är nu vad gäller teknologi, frånvaro av infektionssjukdomar och gott ekonomiskt välstånd. En medelsvensson har ju utan vidare en högre levnadsstandard idag än vad en svensk kung för tusen år sedan hade – inte lika mycket makt då förstås, men idag har gemene man bra mycket bättre mat, och man slipper frysa inomhus på vintern. Kungar förr i tiden lär ha haft frodiga kvinnor i sängen enbart för att värma sig. Vi har idag också värktabletter till hands om man får tillfällig smärta, och antibiotika mot sårinfektioner eller pneumonier. När Gustav Vasa var i 60-årsåldern hade han såvitt man vet kronisk infektion i ett ben samt i överkäken, där han dessutom saknade de flesta tänderna. Han hade också en kronisk mellanöreinfektion. Hur kul var det även om man var kung? Inte konstigt att han ofta var på dåligt humör.

Hursomhelst, trots att vi har det bättre än kungar hade det för riktigt länge sedan, strävar vi vidare och vill bli ännu lite bättre än vad vi varit hittills, ofta genom att jämföra oss med kollegor eller grannar. Ett sätt att hantera stressen att fixa till alla de saker under semestern som man inte hann med när man jobbade, har jag kommit på, är att försöka minska kontrasterna mellan ledighet och arbete. Själv har ju lyxen att ha min forskningshobby som arbete. Forskning är ju ett mycket tillfredsställande arbete som känns meningsfullt och som ofta är kul. Under sommaren kan man ta de roliga bitarna, analyser och skrivande, och inte behöva tänka på allt som inte är så roligt, och tyvärr ofta också frustrerande, såsom ansökningar om forskningsmedel. Men att sitta med sin dator och räkna på studieresultat, eller slipa på formuleringar i en artikel, inom ett område som man själv ju

”När Gustav Vasa var i 60-årsåldern hade han såvitt man vet kronisk infektion i ett ben samt i överkäken, där han dessutom saknade de flesta tänderna. Han hade också en kronisk mellanöreinfektion. Hur kul var det även om man var kung? Inte konstigt att han ofta var på dåligt humör.”

per definition tycker är viktigt, eftersom det är ens egen forskning, är inte alls ett dumt semesterpyssel.

Nyckeln till framgång i livspusslet ligger bl.a. i att finna en vardag, såväl under vanliga arbetsveckor som under semestern, som innehåller tillräckligt många moment som man upplever som tillfredsställande på ett eller annat sätt, och där man ändå får en del av det nödvändiga arbetet utfört. Tänk vad kul det egentligen är att träffa patienter när man verkligen har tid (och resurser) att ta hand om dem och lyssna ordentligt på vad de har att säga. Det är ett fantastiskt jobb egentligen. Vad som gör det arbetet pressande och stressande är oftast när man av olika administrativa skäl inte kan utföra sitt jobb så bra att man blir nöjd och då man istället blir missnöjd med sin insats. Kan man ordna så att åtminstone en del av de patientmottagningar man har inte är hårdare pressade än att man verkligen kan göra ett bra jobb så kan man enligt min erfarenhet må verkligt bra själv efteråt (detta gäller förstås också patienten). Även om man inte hittar exakt vad som var fel med en viss patient, så är det viktigaste att man ändå kunnat utreda det hela ordentligt, tillräckligt bra för att man skall känna tillfredsställelse med sitt jobb och så att patienten också känner sig tagen på allvar.

Har man inte möjlighet till detta kan jag delge ett annat litet trick för att göra jobbet lite roligare. Välj ut något som du kan studera närmare och föra statistik över i den ibland tråkiga vardagen. Påverkas förloppet av en förkylning av om du sett prickar på tungan eller inte? Gör det skillnad för vilket blodtryck du mäter upp om du står vid patienten när du mäter eller om du sitter ned vid sidan och säger något lugnande? Hur många patienter klarar att svara på en enkel fråga samtidigt som de tar av sig skorna när de ligger på britsen och finns det tänkbara riskfaktorer för att inte klara detta – kanske det hör ihop med ålder, kön, rökning eller med hypertoni?

Som framgår i detta nummer av *Vaskulär Medicin* så är mental kapacitet något som har prognostisk betydelse.

Själv har jag upptäckt att det är betydligt mindre stressande att under en eftermiddag ha inställningen att jag får jobba tills jag är klar, även om jag kan bli sen, snarare än att redan efter lunch vara stenhårt inställd på att få allt klart till ett visst klockslag. Mest stressande är å andra sidan en absolut opåverkbar deadline – dagistider är ett typexempel. Jag har sent omsider i livet kommit fram till att jag blir mindre trött på kvällen om jag tagit det lugnt och gjort det jag skall – även om jag kommer hem 30 minuter senare – än om jag stressat hela dagen och tjänat in den tiden. Inte sällan förbrukas dessa 30 minuter hemma, i alla fall då det tar just den extra tiden att varva ned…

Nu under sommaren kom min 8-åriga dotter ut till sommarstället och var frustrerad över att inga kompisar finns på ön, helst hade hon velat ha en med sig. Inte finns det så mycket annat att göra på sommarstället i ytterskärgården heller, av det som hon ofta gör hemma efter skolan. TV:n funkar dåligt, datorn fungerar knappt alls och man är till stor del styrd av vädret dessutom, med litet hus och utsatt läge vid havet. Efter någon vecka inser man detta även som 8-åring, och det stadium som följer blir i detta fall att hitta på egna små projekt. Således har ett helt stim med sniglar fått åka på kryssning i en stor vattenpöl. Vår halvtama mus under huset, Roffe, som han döptes till, har matats med saftindränkt Start, dessutom har trutarna lockats fram och fått mat samt döpts och det har till stor del klarlagts vilka som anses vara mammor, barn och pappor. Slutligen, medan jag och storebror Max byggde brygga, så konstruerade Lovisa efter ett par försök en flotte med hjälp av ett strandfynd och en frigolitplatta som hon under flera dagar sedan mycket nöjt guppade runt på och gjorde små utflykter ifrån.

Har man bara tillräckligt gott om tid så löser sig det mesta, både stress och leda!

Fredrik Nyström

”Sniglar på utflykt och två trutar”, Lovisa Nyström 8 år.

ANNONS

Matvanor för att förebygga diabetes typ 2, hypertoni och fetma

Om maten bidrar till hjärt-kärlsjukdom så sker det sannolikt delvis via nedsatt glukostolerans, högt blodtryck och (buk) fetma. Här ges en kondenserad (dock ej strikt systematisk) översikt över kunskapsläget med tonvikt på randomiserade kontrollerade studier med kostintervention. I min bok *Food and Western Disease* (Wiley-Blackwell, 2009) finns en mer detaljerad diskussion.

Prevention av diabetes typ 2

I 2010 års SBU-rapport om mat och diabetes görs bedömningen att, hos personer med nedsatt glukostolerans, ett interventionsprogram med en kombination av ökad fysisk aktivitet och traditionella kostråd (fettsnålt, fiberrikt m.m.) skyddar mot utveckling av diabetes [1]. Det är dock inte känt vilka specifika matvanor som bidrar till utveckling av diabetes typ 2 [1-7]. En Cochrane-översikt från 2008 fann inga välgjorda randomiserade kontrollerade koststudier för prevention av typ 2-diabetes [8].

Strax därefter publicerades resultaten avseende diabetsinsjuknanden från den i sitt slag oöverträffade kostinterventionsstudien Women's Health Initiative Dietary Modification Trial på 48 835 amerikanska kvinnor i åldern 50–79 år [9]. Här uppnåddes ingen reducerad diabetesincidens av intensiv beteendemodifikation och råd om fettsnål kost rik på frukt, grönsaker och fullkorn under 8 års uppföljning (hazard ratio 0,96; 95% konfidensintervall 0,90-1,03; p=0,25) [9, 10]. Kontrollgruppen fick samma råd men endast i form av ett exemplar av nationella Dietary Guidelines for Americans. Interventionen innefattade inte energirestriktion eller mål om viktnedgång (men ¾ var överviktiga eller feta). Fysiska aktivitetsnivån ökade marginellt och lika i båda grupperna.

I två ofta citerade randomiserade kontrollerade studier med livsstilsförändring vid nedsatt glukostolerans, den finska Diabetes Prevention Study (DPS) och den amerikanska Diabetes Prevention Program (DPP), sågs en lägre risk för diabetesutveckling efter råd om ökad fysisk aktivitet i kombination med kostråd [11-13]. I DPS-studien rekommenderades "wholegrain products, vegetables, fruits, low-fat milk and meat products, soft margarines, and vegetable oils rich in monounsaturated fatty acids" [11]. I DPP-studien rekommenderades den amerikanska matpyramiden från 1996 [13], och efter ett år uppgav sig interventionsgruppen ha ökat intaget av frukt och grönt på bekostnad av spannmål, sötsaker, rött kött och mejeriprodukter samt även minskat totala energiintaget [14]. Det är svårt att veta om kosten bidrog till effekten och i så fall vilka kostkomponenter.

Energiintag

Det finns bred konsensus för att viktminskning hos överviktiga och viktstabilitet hos slanka minskar risken för diabetes [5, 6]. I de två nämnda studierna, DPS och DPP, tycks viktreduktion och minskat midjeomfång ha varit avgörande för att erhålla gynnsam effekt på glukostolerans och förhindra diabetesutveckling [11-13]. Dock förklaras det mesta av förbättringen av glukostolerans inte av viktnedgång i sådana studier, och i en meta-analys av effekten av livsstilsundervisning för diabetesprevention hos högriskindivider uppvisade fyra av åtta studier ingen effekt på 2-timmars blodsocker trots påtaglig viktminskning [15]. Variationen i glukostolerans inom en allmän befolkning förklaras likaså endast i begränsad omfattning av midjemått eller förekomst av fetma [16].

I långtidsobservationsstudier med fokus på kalorirestriktion har mycket gynnsamma nivåer av fasteblodsocker, fasteinsulin och abdominell fettmassa noterats [17-19]. Nyligen redovisades hos rhesusapor en markant minskad risk för utveckling av typ 2-diabetes genom många års kalorirestriktion [19].

Fettmängd och fettkvalitet

Det är osäkert om andelen fett, kolhydrater och protein, i procent av totala energiintaget, har betydelse för uppkomsten av diabetes typ 2. I DPS och DPP rekommenderades fettsnål kost [11, 13]. I Women's Health Initiative Dietary Modification Trial beräknades interventionsgruppen efter 6 år ha minskat totala fettintaget 8% mer än kontrollgruppen, medan intaget av mättat, enkelomättat och transfett minskade 22–23% mer än i kontrollgruppen [10].

I djurförsök är fettrik kost en etablerad metod för att orsaka nedsatt glukostolerans [20-22] men i studier på människa har inte totala fettintaget eller intaget av mättat fett visats påverka glukostoleransen [6, 23-25]. Det finns visst stöd för att mättat fett och transfett minskar insulinkänsligheten, och att enkelomättat och omega-6 (men inte omega-3) fleromättat fett ökar den [26], men det är osäkert hur detta ska översättas till glukostolerans och diabetesinsjuknande [27].

Kolhydrater

Stärkelserika livsmedel ger kraftigare blodsockerstegring efter måltid än andra matvaror men har inte visats bidra till diabetes [1], ej heller till nedsatt glukostolerans [2-4, 28, 29]. Tolkningen av studier med kolhydratrestriktion kompliceras av att energiintaget ofta minskar när stärkelserika baslivsmedel undviks. I en 12-månaders randomiserad kontrollerad studie med kalorirestriktion (n=118), där man tycks ha matchat grupperna avseende energiintag, förbättrades fasteblodsocker, fasteinsulin, abdominellt fett (mätt med DXA) och CRP lika mycket hos dem som randomiserats till extremt lågt kolhydratintag (<10 energiprocent) som hos dem som fick mer traditionell fördelning av makronutrienter [28]. I utgångsläget hade 40% förhöjt fasteblodsocker och 57% metabolt syndrom. Fruktos i hög koncentration, som tillsats i födan, orsakar nedsatt glukostolerans hos råttor [30], möjligen främst i samband med taurinbrist [31], medan studier hos möss har visat varierande resultat och i några fall även förbättrad glukostolerans [32]. Studier på människa tyder på att fruktos i de mängder som kan konsumeras genom frukt inte bidrar till nedsatt glukostolerans eller diabetes [33]. I USA, där livsmedel ofta sötas med fruktos (high ▶

fructose corn syrup) tillför läsk, saft och andra sötade livsmedel merparten av dietärt fruktos [34, 35].

Frukt och grönsaker

Det saknas randomiserade studier av ändrat intag av frukt/grönt med diabetesinsjuknanden som utfallsmått. Några prospektiva kohortstudier antyder en gynnsam effekt [36-41] men en systematisk översikt av fem sådana studier fann ingen minskad diabetesincidens vid ett intag på minst 5 portioner dagligen av frukt och grönsaker (relativ risk 0,96; 95% CI 0,79-1,17), ej heller av frukt eller grönsaker separat [42]. Frukt har i allmänhet lågt glykemiskt index [43, 44]. Genom den höga vattenhalten blir glykemiska belastningen (GI x kolhydratmängd) dessutom låg. Fruktos i frukt bedöms inte medföra risk för diabetesutveckling, som nämnts ovan.

Kostfiber

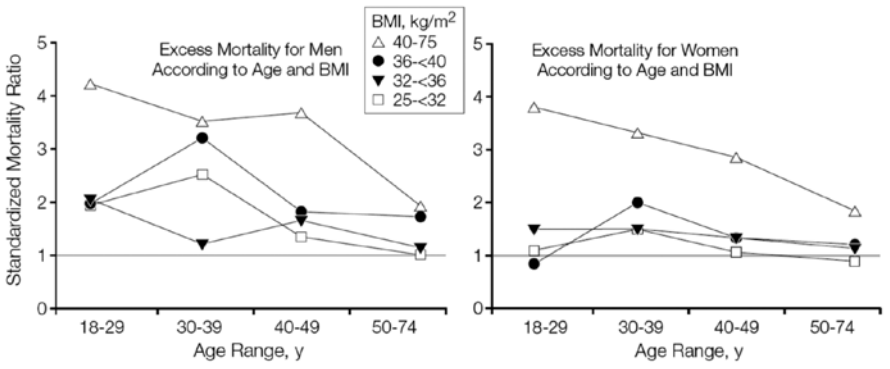
Prospektiva kohortstudier visar att människor som väljer fiberrik kost har lägre risk för diabetes typ 2 [5, 6, 45]. Kostfiber av löslig typ från frukt, rotfrukter och grönsaker har starkast stöd medan olösliga fibrer, som dominerar i spannmål, förefaller mindre effektiva avseende glukosmetabolism [6, 46, 47]. En systematisk Cochraneöversikt fann en randomiserad kontrollerad studie av låg kvalitet och bedömde att kohortstudier var otillräckliga för att dra slutsatser avseende kostfiber och diabetesprevention [45].

Kostråd vid etablerad diabetes typ 2

Enligt 2010 års SBU-rapport ”Mat vid diabetes” finns visst stöd för att grönsaker, baljväxter och fisk är gynnsamma vid etablerad diabetes typ 2, medan underlaget bedöms som svagt avseende andra kostråd, inklusive fullkorn och reducerat intag av fett eller kolhydrater [1]. Med gynnsam effekt avses i denna rapport främst en minskad risk att dö i förtid. När det gäller HbA1c så har en begränsad gynnsam effekt erhållits av att minska matens glykemiska index och/eller glykemiska belastning, vilket innebär att livsmedel som i måltidsförsök ger låg postprandiell blodsockerstegring tycks ha ett ett visst värde på sikt [1]. På lång sikt är dock sannolikt energiintaget viktigare än andelen kolhydrater, fett och protein [2-4, 28, 29]. I skuggan av debatten om fett och kolhydrater har för övrigt den gamla rädslan för proteinrik mat minskat på senare år [48-51].

Möjligen har fokus hittills legat för mycket på andelen kolhydrater och fett och för litet på livsmedelsval. Vår erfarenhet är att kostråd baserade på grönsaker, rotfrukter, frukt, bär, kött, fisk, skaldjur, ägg och nötter, med undvikande av mjölk- och spannmålsprodukter, har gynnsam effekt vid diabetes typ 2 och metabola syndromet [52, 53]. För överviktiga patienter som inte lyckas gå ner i vikt trots att de anser sig äta nyttigt ligger det nära till hands att minska på baslivsmedel såsom spannmålsprodukter eftersom dessa tillför kalorier men inga unika näringsämnen.

Figur 1. Relativ risk att dö i förtid beroende på ålder för olika kategorier av överviktiga och feta [60].



Övervikt och fetma

Prevalensen av fetma ökar i nästan hela världen (*www.who.int, www.iotf.org*). I Sverige har samma utveckling noterats [54, 55] även om trenden möjligen har avstannat hos barn [56].

Övervikt och fetma kan orsaka påtagligt sänkt livskvalitet [57]. I vissa studier av barn och ungdomar har dock känslan av att vara fet haft större negativ inverkan på välmåendet än den faktiska övervikten [58]. Andra studier antyder ett omvänt orsakssamband så att låg självkänsla är en viktig prediktor för utveckling av fetma [59].

Vid grav fetma (BMI>40) är risken för förtida död kraftigt ökad jämfört med normalviktiga, framför allt hos dem som är yngre än 50 år (Figur 1) [60, 61]. Vid mer måttlig fetma är inte riskökningen lika påtaglig [61, 62]. I en nyligen publicerad analys av data från Prospective Studies Collaboration (PSC), en sammanslagning av 57 prospektiva kohortstudier med nära 900 000 vuxna deltagare och 66 552 dödsfall, skiljer sig totala dödligheten endast marginellt mellan normalviktiga och måttligt överviktiga (Tabell 1) [61]. Den något förhöjda dödlighet som ses i de lägsta BMI-klasserna, även hos icke-rökare, försvinner när i stället midjeomfång används för indelning i olika viktklasser (Figur 2) [62-72]. Dock är riskökningen relativt beskedlig med stigande midjeomfång. Relationen mellan bukfetma och dödlighet förklaras i första hand av en ökad risk för hjärt-kärlsjukdom (Tabell 1) [61, 73]. Mycket av sambandet försvinner om man tar hänsyn till blodtryck, blodsocker och blodfetter [61, 74]. I andra hand beror den högre dödligheten vid övervikt på en ökad risk för cancer, främst i tjocktarm, bröst, livmoder och njurar [75, 76].

Förhållandet mellan kroppsvikt och dödlighet kompliceras av att viktnedgång hos överviktiga och lätt-måttligt feta varit förenad med ökad total mortalitet i prospektiva kohortstudier i Sverige, Danmark, Norge, Finland och USA [77-81]. I en av dessa studier tillfrågades nära 3 000 män och kvinnor i Finland 1975 om de hade för avsikt att går ner i vikt [80]. De som svarade ja och lyckades gå ned i vikt hade en ökad risk att dö under 25 års uppföljning jämfört med dem som svarade nej och var viktstabila (relativ risk 1,86; 95% CI 1,22-2,87). Möjligen kvarstår ”residual confounding” (icke uppmätta störfaktorer) så att den förra gruppen hade en högre initial risk som de inte lyckades eliminera trots sin viktminskning. Två amerikanska kohortstudier fann minskad dödlighet vid förlust av fettmassa (mätt med skinfold över triceps och subskapulärt) men ökad dödlighet vid förlust av kroppsvikt (som ju även speglar muskelmassa) [82]. Distinktionen kan vara viktig, framför allt hos äldre-äldre (>80 år), hos vilka begreppet sarkopen obesitas eventuellt är av värde som en markör för ökad sjuklighet och död [83-86].

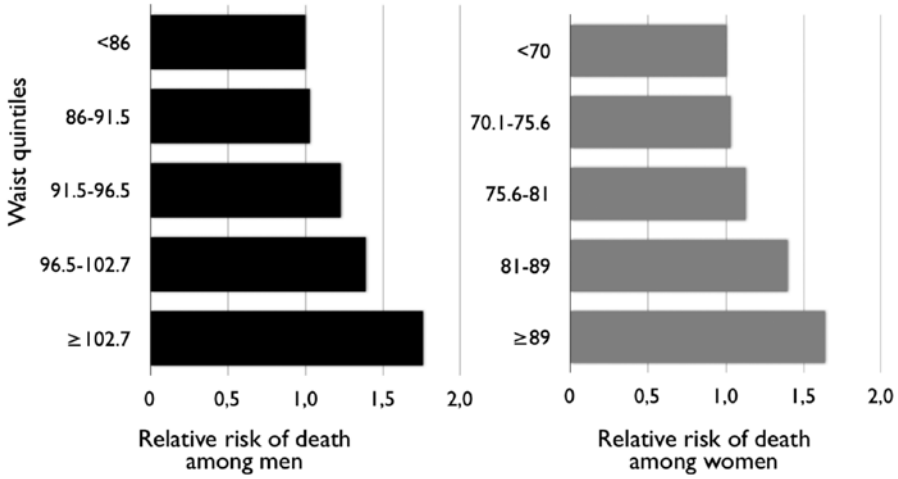
Energiintag

Övervikt och fetma anses främst bero på för högt energiintag och för låga energiutgifter (d.v.s. låg fysisk aktivitet). Därutöver kan teoretiskt även graden av energiutnyttjande i förhållande till värmeavgivning (diet-induced thermogenesis) skilja sig mellan olika livsmedel men detta är bristfälligt studerat [87, 88]. Det tycks

Tabell 1. Dödlighet (antal per 1000 personer och år) i olika BMI-klasser under 13±6 års uppföljning (första 5 åren exkluderade) hos medelålders och äldre män och kvinnor (initialt 35–89 år) i Prospective Studies Collaboration [61].

	BMI, kg/m²									
	17,5-20	20-22,5	22,5-25	25-27,5	27,5-30	30-32,5	32,5-35	35-37,5	37,5-40	40-50
Död i kranskärlssjukdom	2,6	2,7	3,0	3,5	4,1	5,1	5,8	6,6	7,8	8,3
Död i stroke	1,3	1,2	1,2	1,2	1,3	1,7	2,0	2,2	2,6	2,9
Total dödlighet										
Aldrig-rökare	8,5	7,7	7,5	7,9	9,1	— 12 —		— 17 —		
Kvinnor	11	10	9	9	10	11	13	15	17	19
Män	18	16	15	15	17	21	23	26	28	35

Figur 2. Relativ risk för förtida död beroende på midjemått hos aldrig-rökande 25–70-åriga män och kvinnor i Europa. Referensen är satt till 1 hos respektive kön för lägsta kvintilen av midjeomfång [62].



även föreligga skillnader i energiutnyttjande på cellnivå mellan olika individer, så att en kost som ger viktnedgång hos en person kan ge viktstabilitet eller viktuppgång hos en annan [89]. Vid kalorirestriktion hos primater och andra däggdjur har lägre kroppstemperatur påvisats, även vid viktstabilitet efter uppnådd viktreduktion, vilket tyder på att energiutnyttjandet kan förändras över tiden [90]. En kalori in är alltså inte lika med en kalori ut, eftersom övergången från den ena energiformen till den andra är mer eller mindre effektiv.

Frukt och grönsaker

En randomiserad kontrollerad studie av ökat intag av frukt och grönsaker hos friska personer (n=690), varav drygt hälften var överviktiga eller feta, gav ingen effekt på kroppsvikten trots en systolisk blodtrycksänkning på 4 mmHg [91]. I övrigt tycks randomiserade studier med specifik tonvikt på frukt och grönsaker saknas. Prospektiva kohortstudier talar för en mycket begränsad gynnsam effekt av dessa livsmedel. En färsk sådan studie fann en årlig viktminskning på 14 g (95% CI 9–19 g) per 100 g frukt och grönsaker [92]. I tidigare observationsstudier har högkonsumenter av frukt och grönt uppvisat en något mindre uttalad viktuppgång än lågkonsumenter [93-98] eller samma viktutveckling som dessa [99-101].

Fullkorn

Stödet för fullkorn i viktminskning är svagt. I en stor randomiserad kontrollerad brittisk studie publicerad i år, the WHOLEheart study, randomiserades 316 överviktiga personer, som åt mindre än 30 g fullkorn per dag, till en av tre grupper: 1) kontrollgrupp (ingen förändring), 2) måttligt ökat intag av fullkorn (60 g/dag under 16 veckor), eller 3) kraftigt ökat intag av fullkorn (60 g/dag i 8 veckor följt av 120 g/dag i ytterligare 8 veckor) [102]. Ingen gynnsam viktförändring erhölls, ej heller förbättring av kardiovaskulära riskfaktorer (total-, LDL- och HDL-kolesterol, triglycerider, insulin eller blodsocker).

Ett fåtal mindre interventionsstudier har inte givit övertygande resultat [103-106]. I en svensk studie med cross-over-design, gavs 30 g eller 17 g kostfiber, i huvudsak från spannmål, under vardera 6 veckor till 30 friska försökspersoner med BMI 28±2 [103]. Under högfiberperioden ökade, inte minskade, BMI från 28,5±2,4 till 28,8±2,5 (p<0,001) medan förändringen från 28,4±2,1 till 28,6±2,1 under lågfiberperioden inte var statistiskt signifikant (däremot var skillnaden mellan perioderna signifikant, p=0,046). En tidigare Cochrane-översikt av 7 kontrollerade studier med fullkorn som intervention och viktnedgång som utfallsmått ger inte heller stöd för gynnsam effekt på viktutveckling av fullkorn, oberoende av andra kostförändringar [105].

Människor som uppger hög konsumtion av fullkornsprodukter har i flera observationsstudier dock uppvisat lägre kroppsvikt. En meta-analys av 15 observationsstudier fann en genomsnittlig skillnad i BMI på 0,6 enheter jämfört med lågkonsumenter [107]. Senare studier har givit varierande resultat [108-110].

Mot bakgrund av dessa motsägelsefulla resultat genomför vi nu i primärvården en kontrollerad studie där vi randomiserar personer med ökat midjemått och minst en yttterligare kardiovaskulär riskfaktor till fullkorn eller undvikande av spannmålsprodukter (ClinicalTrial.gov; Grain Exercise Trial). Kolhydratintaget avses matchas mellan grupperna genom ett högt intag av rotfrukter, grönsaker och frukt i ”no-grain”-gruppen.

Fettmängd och fettkvalitet

Fett är energitätt och anses mindre mättande än protein och kolhydrater. I viktminskningsstudier har fettreduktion ofta ingått som en viktig beståndsdel [111]. Jämförande studier ger dock inget entydigt stöd för att fettintaget, som andel av totala energiintaget, har avgörande betydelse för uppkomsten av övervikt och fetma [28, 29, 111-123]. Kontrollerade interventionsstudier med varierande andel fett i utbyte mot kolhydrater har oftast funnit att kolhydratreducerad kost ger större viktnedgång första halvåret medan studier under längre tid talar för att energirestriktion och uthållighet (”adherence”) är viktigare än förhållandet mellan fett och kolhydrater [28, 29, 111-123].

Hypertoni

Högt blodtryck är en viktig riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom i samhället [124-126]. På grund av avgränsningssvårigheter har definitionen varierat över tiden och ▶

mellan olika länder [127-129]. Vid ”normalt”, dvs. genomsnittligt västerländskt, blodtryck är risken för framtida insjuknande i stroke och hjärtinfarkt högre än vid lågt blodtryck [130]. Det finns starkt vetenskapligt stöd för att behandla stora delar av befolkningen med blodtryckssänkande läkemedel, ett faktum som bör föranleda ökade insatser när det gäller levnadsvanor [131].

Det finns visst stöd från randomiserade kontrollerade studier att var och en av följande åtgärder kan förebygga uppkomsten av högt blodtryck: viktbalans (viktnedgång hos överviktiga, motverkan av viktuppgång hos slanka), rikligt med grönsaker och frukt, saltrestriktion, regelbunden fysisk aktivitet och försiktighet med alkohol (Tabell 2) [127, 129, 132-134]. Det är dock mycket svårt att i studier renodla och mäta varje enskild intervention och korrigera för andra åtgärder.

Tabell 2. Levnadsvanor som anses motverka utveckling av högt blodtryck (efter British Hypertension Society 2004 [128]).

	Rekommendation	Förväntad reduktion av systoliskt blodtryck*
Viktbalans	Upprätthåll BMI 20-25 (gäller vuxna)	5-10 mm Hg per 10 kg viktminskning
Frukt och grönt	Minst 5 portioner frukt och grönsaker (>70 g vardera) dagligen	8-14 mm Hg
Begränsat saltintag	<100 mmol Na per dag (<2.4 g Na eller <6 g NaCl)	2-8 mm Hg
Fysisk aktivitet	Regelbunden aerobisk fysisk aktivitet, t.ex. rask promenad ≥30 min de flesta dagar	4-9 mm Hg
Alkohol med måtta	Män ≤21 enheter per vecka Kvinnor ≤14 enheter per vecka	2-4 mm Hg

*Den förväntade blodtrycksreduktionen för en enskild intervention är inte oberoende av övriga interventioner.

Tabell 3. Natriumutsöndring i urin, som mått på saltintag, samt blodtrycksförändring efter 6–12 månader i randomiserade kontrollerade studier av personer med normalt blodtryck (kontrollgrupp: interventionsgrupp) [138].

	Natriumutsöndring i urin, mmol/24h		Blodtrycksförändring, mm Hg	
	I utgångsläget	Efter 6 månader	Systoliskt	Diastoliskt
HPT	165 : 163	150 : 127	−2,1 : −3,8	−3,0 : −3,4
TOHP I	156 : 155	159 : 99	−3,9 : −5,8	−3,4 : −4,4
TOHP II	188 : 186	160 : 108	−2,2 : −5,1	−2,8 : −4,4

Frukt och grönsaker

I en brittisk 6-månaders randomiserad kontrollerad studie avseende frukt och grönsaker på 690 friska försökspersoner, där kontrollgruppen fick samma kostråd men med 6 månaders förskjutning, noterades i interventionsgruppen 4 mmHg (95% CI 2-6, p<0.0001) lägre systoliskt blodtryck och 1,5 mmHg lägre diastoliskt blodtryck (0,2-2,7, p<0.0001) vid 6 månader [91]. I en annan månadslång studie (Dietary Approaches to Stop Hypertension, DASH) randomiserades 459 friska personer, varav 133 med högt blodtryck (systoliskt ≥140 och/eller diastoliskt ≥90 mm Hg), till en av tre kostmodeller: 1) rikligt med grönsaker och frukt i kombination med magra mejeriprodukter (DASH-kost), 2) rikligt med grönsaker och frukt, eller 3) kontrollgrupp [135]. DASH-kosten utmärkte sig genom en låg andel mättat fett (6 energiprocent, E%) och totalfett (27 E%) i utbyte mot protein och kolhydrater. Trots att blodtrycket var relativt lågt i utgångsläget (131/85±11/5) sjönk det signifikant i frukt/grönsaksgruppen och ännu mer i gruppen som åt DASH-kost. I en senare studie (PREMIER) erhölls dock ingen effekt av DASH-kost som tillägg till ett program med viktminskning, saltrestriktion, ökad fysisk aktivitet och begränsat alkoholintag [136].

Energiintag

En systematisk översikt av 25 randomiserade kontrollerade studier avseende viktminskning med totalt 4 874 försökspersoner med eller utan högt blodtryck fann att en viktreduktion på 5 kg (95% CI 4-6 kg) genom energirestriktion, ökad fysisk aktivitet eller en kombination av dessa sänkte systoliskt blodtryck med 4,4 mm Hg (95% CI 3,0-5,9 mm Hg) och diastoliskt blodtryck med 3,6 mm Hg (95% CI 2,3-4,9 mm Hg) [137]. En viktnedgång på mer än 5 kg gav större blodtryckssänkning än om viktnedgången understeg 5 kg.

Salt

En Cochrane-översikt fann tre randomiserade kontrollerade studier med saltrestriktion vid normalt blodtryck (n=2 326, blodtryck ~125/84±7/2), Hypertension Prevention Trial (HPT) och Trials Of Hypertension Prevention (TOHP) I och II (Tabell 3) [138]. Målnivån för genomsnittlig natriumutsöndring i urin efter 6–12 månader, 70–80 mmol per dygn, uppnåddes inte i någon av studierna. Efter 6–12 månader var ändå systoliskt blodtryck i genomsnitt 2,3 mm Hg (95% CI 1,6-3,1) lägre, och diastoliskt blodtryck 1,2 mm Hg (95% CI 0,6-1,8) lägre, i interventionsgruppen än i kontrollgruppen.

En annan Cochrane-översikt fann 11 randomiserade kontrollerade studier (6 cross-over och 5 parallella) med saltrestriktion vid normalt blodtryck (n=2220) [139]. Medianvärdet för nettoreduktion av natriumutsöndring i urin var 74 mmol/24h (4,4 g salt/dag). Systoliskt och diastoliskt blodtryck sjönk 2,0 mm Hg (95% CI 1,5-2,6) och 1,0 mm Hg (0,6-1,4) mer i interventions- än kontrollgrupperna. I viktad linjär regression var blodtryckssänkningen relaterad till saltreduktionen.

I en senare studie randomiserades 412 personer, varav 59% med normalt blodtryck, till en av sex ‘behandlingsarmar’: tre nivåer av saltintag, högt, genomsnittligt eller lågt saltintag (145, 105 eller 65 mmol Na/dygn som uppnådd nivå), med eller utan DASH-kost (se ovan) [140, 141]. Oberoende av DASH-kost sjönk blodtrycket gradvis ju mer saltintaget minskade. Blodtrycksskillnaden (systoliskt/diastoliskt) mellan lägsta och högsta saltintag var 6,7/3,5 mmHg utan DASH-kost och 3,0/1,6 mm Hg med DASH-kost.

Den ekologiska INTERSALT-studien från 32 länder (n=10 020) antyder en tröskel vid ca 100 mmol natrium (5 g salt) per dygn, varunder en mer påtaglig blodtryckssänkning kan förväntas vid reducerat saltintag [142]. Hos andra däggdjur har saltintaget avgörande betydelse för utveckling av högt blodtryck [143-146]. Inte ens ”spontanhypertensiva” råttor

Vilken kostmodell representerar bilden? Livsmedelsverkets, Atkins, GI, medelhavskost, DASH, viktväktarna eller paleolitisk kost? Välj själv!
(Foto: Stu Spivack. Från Wikimedia Commons.)

utvecklar högt blodtryck på en saltfri diet [147, 148].

Saltrestriktion tycks inte sänka blodtrycket lika mycket hos alla människor [149, 150]. Personer med bukfetma eller glukosintolerans kan förväntas ha mer att vinna på reducerat saltintag [151-153]. Denna variation i ”saltkänslighet” tycks dock sällan vara möjlig att identifiera på individnivå [154].

Övriga faktorer

Randomiserade kontrollerade studier talar inte för att andelen fett eller kolhydrater har avgörande betydelse för uppkomsten av högt blodtryck, förutsatt en god energibalans [28, 112, 113, 115, 121-123]. En systematisk översikt av 12 randomiserade kontrollerade studier fann att energireducerad fettsnål kost sänkte blodtrycket efter 6 månader men inte efter 12 månader [155]. Kohortstudier har givit varierande resultat [133, 156].

En systematisk översikt av randomiserade placebokontrollerade studier med kostfiber (löslig eller olöslig) fann en liten blodtryckssänkande effekt, men efter korrigering (parametrisk ”trim and fill”) för misstänkt publication bias var effekten inte längre statistiskt signifikant [157] och i den största studien sågs ingen gynnsam effekt [158]. En annan meta-analys fann att kostfiber sänkte systoliskt blodtryck med 1–2 mm Hg utan effekt på diastoliskt blodtryck [159]. Observationsstudier har påvisat något lägre blodtryck hos högfiberkonsumenter än hos andra [160].

Konklusion

Det är inte lätt att dra entydiga slutsatser från den vetenskapliga litteraturen om vilka kostråd vi bör ge våra patienter för att förebygga diabetes typ 2, hypertoni och fetma. Frukt och grönt är nog bra. För mycket kalorier och salt är nog inte bra.

Staffan Lindeberg
Distriktsläkare och AKC-koordinator vid Vårdcentralen S:t Lars, Lund
Docent i allmämedicin, Centrum för primärvårdsforskning, Lunds universitet/Region Skåne
staffan.lindeberg@med.lu.se

Referenser:

1. SBU (2010) Mat vid diabetes. En systematisk litteraturöversikt. Statens beredning för medicinsk utvärdering.
2. Reaven, GM (2005) The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. Annu Rev Nutr 25:391-406
5. (2007) Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 30 Suppl 1:S48-65
8. Nield, L, Summerbell, CD, Hooper, L, Whittaker, V, and Moore, H (2008) Dietary advice for the prevention of type 2 diabetes mellitus in adults. Cochrane Database Syst Rev:CD005102
9. Tinker, LF, Bonds, DE, Margolis, KL, et al. (2008) Low-fat dietary pattern and risk of treated diabetes mellitus in postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized controlled dietary modification trial. Arch Intern Med 168:1500-11
10. Howard, BV, Van Horn, L, Hsia, J, et al. (2006) Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. JAMA 295:655-66
11. Knowler, WC, Barrett-Connor, E, Fowler, SE, et al. (2002) Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 346:393-403.
12. Hamman, RF, Wing, RR, Edelstein, SL, et al. (2006) Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. Diabetes Care 29:2102-2107
13. Tuomilehto, J, Lindstrom, J, Eriksson, JG, et al. (2001) Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 344:1343-1350
14. Mayer-Davis, EJ, Sparks, KC, Hirst, K, et al. (2004) Dietary intake in the diabetes prevention program cohort: baseline and 1-year post randomization. Ann Epidemiol 14:763-72
15. Yamaoka, K and Tango, T (2005) Efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care 28:2780-2786
19. Colman, RJ, Anderson, RM, Johnson, SC, et al. (2009) Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. Science 325:201-4
20. Kaiyala, KJ, Prigeon, RL, Kahn, SE, Woods, SC, Porte, D, Jr., and Schwartz, MW (1999) Reduced beta-cell function contributes to impaired glucose tolerance in dogs made obese by high-fat feeding. Am J Physiol 277:E659-67
23. Bantle, JP, Wylie-Rosett, J, Albright, AL, et al. (2008) Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 31 Suppl 1:S61-78
25. Vessby, B, Unsitupa, M, Hermansen, K, et al. (2001) Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. Diabetologia 44:312-9.
26. Riserus, U, Willett, WC, and Hu, FB (2009) Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. Prog Lipid Res 48:44-51
27. Lindeberg, S (2009) Food and Western Disease - Health and Nutrition from an Evolutionary Perspective. Wiley-Blackwell. Oxford
28. Brinkworth, GD, Noakes, M, Buckley, JD, Keogh, JB, and Clifton, PM (2009) Long-term effects of a very-low-carbohydrate weight loss diet compared with an isocaloric low-fat diet after 12 mo. Am J Clin Nutr 90:23-32
33. Vasankari, TJ and Vasankari, TM (2006) Effect of dietary fructose on lipid metabolism, body weight and glucose tolerance in humans. Scand J Food Nutr 50:55-63
40. Bazzano, LA, Li, TY, Joshipura, KJ, and Hu, FB (2008) Intake of fruit, vegetables, and fruit juices and risk of diabetes in women. Diabetes Care 31:1311-7

42. Hamer, M and Chida, Y (2007) Intake of fruit, vegetables, and antioxidants and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. J Hypertens 25:2361-9

43. Atkinson, FS, Foster-Powell, K, and Brand-Miller, JC (2008) International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. Diabetes Care 31:2281-3

45. Priebe, MG, van Binsbergen, JJ, de Vos, R, and Vonk, RJ (2008) Whole grain foods for the prevention of type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev:CD006061

49. Layman, DK, Clifton, P, Gannon, MC, Krauss, RM, and Nuttall, FQ (2008) Protein in optimal health: heart disease and type 2 diabetes. Am J Clin Nutr 87:1571S-1575S

51. Johnson, DW (2006) Dietary protein restriction as a treatment for slowing chronic kidney disease progression: the case against. Nephrology (Carlton) 11:58-62

52. Jönsson, T, Granfeldt, Y, Ahrén, B, et al. (2009) Beneficial effects of a Paleolithic diet on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a randomized cross-over pilot study. Cardiovasc Diabetol 8:35

53. Lindeberg, S, Jonsson, T, Granfeldt, Y, et al. (2007) A Palaeolithic diet improves glucose tolerance more than a Mediterranean-like diet in individuals with ischaemic heart disease. Diabetologia 50:1795-807

56. Lissner, L, Sohlstrom, A, Sundblom, E, and Sjoberg, A (2010) Trends in overweight and obesity in Swedish schoolchildren 1999-2005: has the epidemic reached a plateau? Obes Rev 11:553-9

57. Sullivan, M, Karlsson, J, Sjostrom, L, et al. (1993) Swedish obese subjects (SOS)--an intervention study of obesity. Baseline evaluation of health and psychosocial functioning in the first 1743 subjects examined. Int J Obes Relat Metab Disord 17:503-12

60. Bender, R, Jockel, KH, Trautner, C, Spraul, M, and Berger, M (1999) Effect of age on excess mortality in obesity. Jama 281:1498-504

61. Whitlock, G, Lewington, S, Sherliker, P, et al. (2009) Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet 373:1083-96

62. Pischon, T, Boeing, H, Hoffmann, K, et al. (2008) General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. N Engl J Med 359:2105-20

74. Janiszewski, PM, Janssen, I, and Ross, R (2007) Does waist circumference predict diabetes and cardiovascular disease beyond commonly evaluated cardiometabolic risk factors? Diabetes Care 30:3105-9

80. Sorensen, TI, Rissanen, A, Korkeila, M, and Kaprio, J (2005) Intention to lose weight, weight changes, and 18-y mortality in overweight individuals without co-morbidities. PLoS Med 2:e171

82. Allison, DB, Zannolli, R, Faith, MS, et al. (1999) Weight loss increases and fat loss decreases all-cause mortality rate: results from two independent cohort studies. Int J Obes Relat Metab Disord 23:603-11

85. Rolland, Y, Lauwers-Cances, V, Cristini, C, et al. (2009) Difficulties with physical function associated with obesity, sarcopenia, and sarcopenic-obesity in community-dwelling elderly women: the EPIDOS (EPIDemiologie de l'OSteoporose) Study. Am J Clin Nutr 89:1895-900

88. Westerterp, KR (2004) Diet induced thermogenesis. Nutr Metab (Lond) 1:5

90. Lane, MA, Baer, DJ, Rumpler, WV, et al. (1996) Calorie restriction lowers body temperature in rhesus monkeys, consistent with a postulated anti-aging mechanism in rodents. Proc Natl Acad Sci U S A 93:4159-4164

92. Buijsse, B, Feskens, EJ, Schulze, MB, et al. (2009) Fruit and vegetable intakes and subsequent changes in body weight in European populations: results from the project on Diet, Obesity, and Genes (DiOGenes). Am J Clin Nutr 90:202-9

102. Brownlee, IA, Moore, C, Chatfield, M, et al. (2010) Markers of cardiovascular risk are not changed by increased whole-grain intake: the WHOLEheart study, a randomised, controlled dietary intervention. Br J Nutr 104:125-34

103. Andersson, A, Tengblad, S, Karlstrom, B, et al. (2007) Whole-grain foods do not affect insulin sensitivity or markers of lipid peroxidation and inflammation in healthy, moderately overweight subjects. J Nutr 137:1401-7

112. Foster, GD, Wyatt, HR, Hill, JO, et al. (2010) Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial. Ann Intern Med 153:147-57

132. Brunner, EJ, Rees, K, Ward, K, Burke, M, and Thorogood, M (2007) Dietary advice for reducing cardiovascular risk. Cochrane Database Syst Rev:CD002128

133. Appel, LJ, Brands, MW, Daniels, SR, Karanja, N, Elmer, PJ, and Sacks, FM (2006) Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension 47:296-308

137. Neter, JE, Stam, BE, Kok, FJ, Grobbee, DE, and Geleijnse, JM (2003) Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension 42:878-84

139. He, FJ and MacGregor, GA (2004) Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. Cochrane Database Syst Rev:CD004937

148. Takishita, S, Fukiyama, K, Eto, T, et al. (1996) Blood pressure and its regulation in spontaneously hypertensive rats bred on the lowest sodium diet for normal growth. Hypertension 27:90-5.

152. Melander, O, Groop, L, and Hulthen, UL (2000) Effect of salt on insulin sensitivity differs according to gender and degree of salt sensitivity. Hypertension 35:827-31.

157. Streppel, MT, Arends, LR, van 't Veer, P, Grobbee, DE, and Geleijnse, JM (2005) Dietary fiber and blood pressure: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Arch Intern Med 165:150-6158. He, J, Streiffer, RH, Muntner, P, Krousel-Wood, MA, and Whelton, PK (2004) Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Hypertens 22:73-80

159. Whelton, SP, Hyre, AD, Pedersen, B, Yi, Y, Whelton, PK, and He, J (2005) Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. J Hypertens 23:475-81

Klicka här för att se den fullständiga referenslistan.

ANNONS

Efterlängtad bedömning av lämplig ”Mat vid diabetes” från SBU

Jag har just varit doktor på heltid en vecka nu under sommaren.

När man sitter och tar hand om patienter som fått graviditetsdiabetes skall det gå undan att ändra livsstil för att inte barnet som föds om några månader skall bli för stort och välnärt av höga blodsocker som levereras från mammas blodomlopp. Vi (i detta fall landstinget) satsar förhållandevis stora resurser på dessa patienter. Det är ju en begränsad tid som insatserna skall göra nytta och dessutom så kan konsekvenserna om vi inte lyckas bli livslånga för barnet.

Hursomhelst var det fascinerande att behöva upplysa så många nygravida mammor att det är rätt självklart att sockret blir högt efter frukosten, ”trots” att patienten bara äter lättyoghurt och knäckebröd, eftersom just denna kost i stort sett bara består av socker och kolhydrater. Det var helt uppenbart att många inte kan skilja på kalorier och på det mer specifika innehåll (läs kolhydrater och socker) som kräver insulin och som därmed påverkar insulindosen, man skall ge. Det är kort sagt hög tid att dietister, som också medverkar vid behandling av t.ex. gravididetsdiabetes, får en modern genomgång om vad nya rön om kost och risk vid diabetes innefattar.

Det faktum att det tagit så lång tid att färdigställa Statens beredning för medicinsk utvärderings (SBU) efterlängtade dokument på detta tema är säkerligen en konsekvens av att ämnet är känsligt för många, och då särskilt för dem som under decennier basunerat ut att ”mättat fett är farligt”. Särskilt glädjande när nu äntligen rapporten kommit från SBU är att man också valt att behandla betydelsen av olika drycker, inklusive alkohol!

Mina kommentarer och mitt sammandrag bygger framförallt på sammanfattningen av rapporten eftersom den läses av det största flertalet av dem som kommer använda rapporten i sin verksamhet, och då det är sammanfattningen som i mångt och mycket framställer vad man kunnat komma överens om när det gäller tolkningar av de studier som legat till grund för rapporten. Huvudrapporten är enligt SBUs hemsida ännu inte klar att beställas i tryckt version när detta skrivs (www.sbu.se).

Kartläggningen av de teman som ligger till grund för rapporten beskrivs tydligt i sammanfattningen och innefattar:

- Lågfettkost (med högst 30 procent av energiintaget från fett).
- Lågkolhydratkost (med högst 40 procent av energiintaget från kolhydrat).
- Livsmedel och kostmönster.
- Dryck (alkohol, kaffe, te, mjölk, läskedrycker och juice).
- Kostbehandling kombinerat med motion. ▶

Projektgruppen har bestått av drygt 10 personer och innefattar åtminstone fyra läkare med klinisk erfarenhet, men man kan tycka att det hade varit mer kliniskt relevant om en majoritet hade varit verksamma läkare inom aktuell specialitet.

De sammanfattande punkterna är som följer:

1 Vid typ 2-diabetes har lågfettkost respektive måttlig lågkolhydratkost likartade gynnsamma effekter på HbA1c ("långtidssockret") och kroppsvikt. Det saknas studier av tillräcklig kvalitet för att kunna bedöma långtidseffekterna hos personer med diabetes av mer extrem lågkolhydratkost med högt fettintag, exempelvis så kallad LCHF-kost. Säkerhetsaspekterna blir därför särskilt viktiga vid klinisk uppföljning av de personer som själva väljer extrem lågkolhydratkost.

Ja, vad skall man säga? Man har tyvärr redan i uppdraget bestämt sig för att man enbart skall ta med randomiserade studier som innefattar minst 100 personer, dvs. 50 i varje arm (om inte power-analys utförts – men man skriver faktiskt inte vad man skulle ha för power i så fall) och som pågått minst 6 månader. På det viset kommer inte intressanta substudier eller andra små studier av mer extrem kost med vid huvudanalyserna. Som synes enligt citat ovan så yttrar man sig därmed knappast alls om LCHF och liknande dieter. Synd, det var en kommentar om sådana studier som verkligen behövs i kliniken, många patienter har ju på egen hand börjat äta sådan kost och funnit att det fungerar bättre än traditionell lågfettkost för att minska blodglukos. Visst är det helt korrekt att vara skeptisk till små studier eller substudier, men det sätt man vanligtvis brukar hantera detta på är att då göra en metaanalys av studierna. Intressant är ju ändå som synes ovan att man likställer effekterna av den klassiska lågfettkosten och den underförstått något fettrikare "lågkolhydratkosten" (man kan ju inte öka andelen energi från protein 20%) ur såväl euglykemisk synvinkel som vad gäller effekten på kroppsfett. Uppenbarligen har man kommit fram till att man inte blir fet bara för att man äter lite mer fett om man har diabetes…

2 Det finns ett visst vetenskapligt stöd för att grönsaker, baljväxter och fisk är gynnsamma för personer med diabetes. Dessa livsmedel ingår som viktiga beståndsdelar i dagens kostrekommendationer vid diabetes. Litteraturgenomgången har inte funnit underlag för slutsatser om andra centrala komponenter i kostrekommendationerna, som fullkornsprodukter och fettmängd. Inget vetenskapligt stöd har framkommit vare sig för eller emot en ändring av dagens diabeteskostrekommendationer.

Jag medger gärna, och det vet vana läsare av VM, att jag känner mig lurad på goda feta såser under de decennier som just passerat, då jag trott att man haft bevis för den gamla devisen att "mättat fett är farligt". Därför är ovanstående citat mycket intressant att skärskåda. Jag får erkänna att det är skrivet med en närmast juridisk språklig precision. Hur argumenterar man mot (eller med) slutklämmen:

"Inget vetenskapligt stöd har framkommit vare sig för eller emot en ändring av dagens diabeteskostrekommendationer." ?

Jag har i alla fall funderat mycket på det. Betyder den att dagens rekommendationer inte har vetenskapligt stöd? Ja, det kan man tycka, men borde man inte i så fall ändra dessa? Nej, det har man inget stöd för, står det också. Det är lite som det avsnitt av Startrek jag såg med sonen i går kväll, där man fastnat 80 år i en tidsslinga utan att förstå det – man kommer inte ihåg att man kastas tillbaks i tiden 10 minuter om och om igen så att man kan åka fram och tillbaka under 80 år utan att förstå det, tills Data fixar allt och man kan komma ut i vanlig "fri" tid igen.

Hursomhelst tycker jag att det är lite som ett paradigm som ändå fallit när man skriver att det "inte finns vetenskapligt stöd för dagens kostrekommendationer" om fettmängd och fiberinnehåll – vilket jag läser det som. Hårt för alla dem som tror att man lever längre för att man äter just lite fett och mycket fibrer (fullkornsprodukter). Men det är inget nytt för den som följt aktuell forskning på området, där ju t.ex. Womens Health Initiative-studien (1) visat att, för all del ickediabetiska, kvinnor inte får mindre hjärt- och kärlsjukdom av mindre fett, mer grönsaker, mer frukt och mer fullkorn under 8 år (allt på en gång – det borde ju blivit bingo).

Följande går också att läsa i sammanfattningen:

"Det saknas underlag från randomiserade studier för att avgöra om lågfettkost som enda insats kan påverka risken för död, insjuknande i hjärt-kärlsjukdom eller andra komplikationer till diabetes. I observationsstudier är effekterna av lågt intag av mättat fett eller totalt fettintag på risken att insjukna eller dö i hjärtkärlsjukdom inte samstämmiga (otillräckligt vetenskapligt underlag)."

3 Personer som har typ 2-diabetes och som regelbundet konsumerar måttlig mängd alkohol löper lägre risk att insjukna och avlida i hjärt-kärlsjukdom än de som inte konsumerar alkohol. Givetvis måste rådgivning om alkohol ta hänsyn till graviditet eller risk för missbruk. Kaffekonsumenter har lägre risk för hjärt-kärlsjukdom än de som inte dricker kaffe.

SBU skriver alltså ovanligt tydligt att alkohol verkar vara övervägande nyttigt vid ett risktillstånd som diabetes. Mycket intressant! Vid diabetes finns det ju risker med att dricka alkohol som inte gäller andra som inte har diabetes. Man har ju en klar risk för hypoglykemi om man konsumerar alkohol utan intag av kolhydrater, då levern minskar sin glukoneogenes under alkoholkonsumtion. Läser man vidare i den långa rapporten så hänvisar man faktiskt inte bara till de ofta imponerande data som finns utifrån flera observationella studier (som visar upp till 70% minskad risk för en ny hjärtinfarkt hos de som dricker alkohol måttligt jämfört med ickekonsumenter, samt också minskad total mortalitet) utan man citerar också en studie där diabetiker som haft en hjärtinfarkt lottades till att dricka ett glas vin om dagen under 6 veckor eller till att bli kontroller. Man fann i denna studie inte bara höjda HDL-nivåer utan också tecken på förbättrad kardiell funktion, såsom förbättrad ejektionfraktion hos dem som drack extra vin (2). Dessutom "bjuder" man på kaffe, trevligt. Undertecknad skrev för ca två år sedan i Blodtrycket om de rätt imponerande data

som finns om att kaffe verkar ha övervägande bra effekter på hälsan (nummer 2/2008 av Blodtrycket).

4 Så kallad livsstilsbehandling, där råd om kost med reducerat fettinnehåll och ökat fiberinnehåll kombineras med ökad fysisk aktivitet, skyddar mot utveckling av diabetes hos personer som har nedsatt förmåga att ta hand om och omsätta glukos.

Ja, detta är ju helt okontroversiellt, att man sänker sitt blodsocker om man motionerar mycket, och diagnosen diabetes ställs ju genom fasteblodsockermätningar. Visst är det säkert bra med fysisk aktivitet för dem som tål det och som utövar det med måtta. Jag skriver detta dagen efter midnattsloppet i Stockholm som denna gång medförde två dödsfall under själva löpningen. Vi behöver bra studier med lång uppföljning för att på säker grund kunna ge råd till överviktiga personer som ofta redan har ledbesvär. Hur skall de motionera säkert för att inte skada sig eller sitt hjärta? Det vet vi i princip inget om idag, mer än vad som just sammanfattas korrekt av SBU ovan, att det sänker sockret på kort sikt och därmed minskar risken att få diabetes på några års sikt. Men om knäna slits ut tre år senare så att de då går upp ännu mer i vikt, det vet vi inte.

5 Eftersom det saknas studier av tillräcklig kvalitet går det inte att bedöma betydelsen av näringsintagets fördelning under dygnet. Detsamma gäller intag av proteiner respektive fullkornsprodukter. Dessutom saknas det studier av kostens betydelse för livskvaliteten, och för förekomsten av komplikationer från ögon och njurar.

Denna paragraf är också rätt stark, egentligen. Jag har ju själv kommit att undra varför man skall rekommendera tre huvudmål och dessutom gärna mellanmål till diabetiker. Vore det inte smartare att undvika så många tillfällen att få i sig kalorier som möjligt? Om en person egentligen inte vill äta frukost – en del är faktiskt inte hungriga på morgonen – varför skall dessa individer då rekommenderas att ändå äta frukost? Hursomhelst ser du kära läsare, ovan, att SBU kan konstatera att det inte ens går att bedöma betydelsen av näringsintagets intag över dygnet. Så det är helt OK att äta som man gör runt Medelhavet, dvs. kaffe och minimalt tilltugg, ibland inget alls, direkt på morgonen och sedan äta en rejäl måltid på kvällen (då man ofta dricker vin till, se punkt 3 ovan!). Dessutom tar man

för andra gången fram att det inte finns stöd från studier av effekter av fullkornsprodukter! Hårt för livsmedelsverket kan man tänka. Men de har ju å andra sidan nu klart sagt att deras rekommendationer inte gäller för dem som har diabetes (eller ens för dem som är överviktiga), utan bara för dem som är friska.

Sista paragrafen i SBUs rapport är en liten räddningsplanka för alla traditionalister:

6 Ett stort antal studier av olika koster vid diabetes genomförs för närvarande. Allt eftersom resultaten av högkvalitativa studier blir tillgängliga, måste det finnas beredskap att ompröva slutsatserna i denna rapport.

Alltid bra att man är beredd att ompröva, men det visste väl alla att denna sortens rapport har begränsad hållbarhet. Kostforskningen visar ändå vissa tendenser att försöka arbeta på samma nivå som andra discipliner som i slutänden hanterar frågor som kan avspegla sig i ”hard endpoint”-studier.

Detta var således de välpolerade sammanfattningspunkterna. I själva texten till sammanfattningen står också följande att läsa som jag inte kan tolka på annat sätt än att de som arbetar med kost måste ha en beredskap att ge information inte bara som fettsnål och fiberrik mat utan också om en kost med en hög andel fett om patienten vill det:

”…En hög grad av autonomi och ett ökat patientinflytande på behandlingsbeslut fordrar stor lyhördhet och flexibilitet från den som står för kostrådgivningen. Samtidigt måste den person som har diabetes få korrekt information, baserad på vetenskapliga fakta, om för- och nackdelar med olika koster. För personal i diabetesvården blir det en sporrande uppgift att i grunden behärska en bredare repertoar av kostalternativ. Detta kommer att kräva insatser i grund- och fortbildning för dietister, läkare och sjuksköterskor.”

Detta går ju inte att läsa på annat sätt än att dietister också måste kunna erbjuda sig att ge råd om lågkolhydratkost, något som inte var fallet i den Webbenkät som SBU låtit göra, där man fann att inga dietister ger sådana råd idag. Enligt samma enkät ger redan 25% av läkare sådana kolhydratsnåla och fettrika råd.

Fredrik Nyström

Referenser:

1. **Howard BV, Van Horn L, Hsia J, et al.** 2006 Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. JAMA 295:655-66
2. **Marfella R, Cacciapuoti F, Siniscalchi M, et al.** 2006 Effect of moderate red wine intake on cardiac prognosis after recent acute myocardial infarction of subjects with Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med 23:974-81

ANNONS

Proteinuri och andra fält på våra vanliga urinstickor

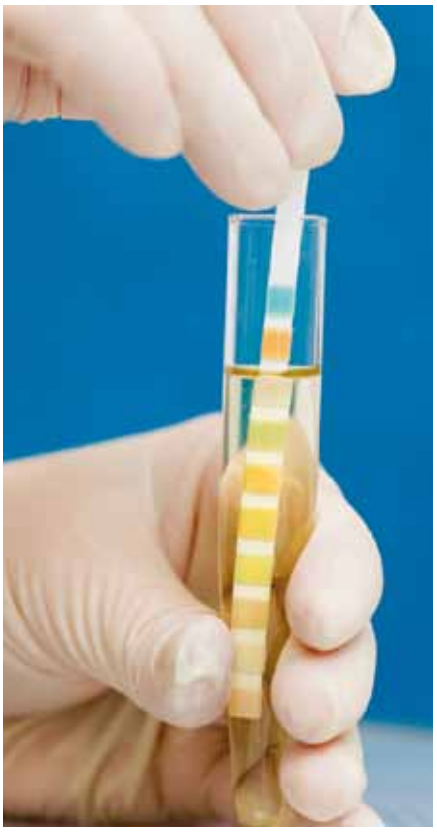
”Om du kan mäta det du talar om och uttrycka det i siffror,
då vet du någonting om det.
Om du inte kan uttrycka det i siffror,
är din kunskap torftig och otillfredsställande.”

Lord William Thompson Kelvin (1824–1907)

Ovanstående citat ser jag som ett uttryck för vår starka tilltro till siffror och att om något är uttryckt som ett värde så är det ”sant”. Urinstickor är en analys som används i mycket stor omfattning inom sjukvården. Rätt använda är de ett bra screeningverktyg, men det finns också en överanvändning av dessa stickor. Utvecklingen går mot att det blir fler och fler fält på stickorna. Det är givetvis praktiskt att kunna använda en enda sticka och inte behöva leta efter olika typer av stickor beroende på vad man vill mäta. Samtidigt finns det en risk att man får svar som man inte är intresserade av och som även kan vara missvisande. Uppfattar man då analysresultat som ”sanningen” finns det en risk att man gör felaktiga tolkningar och därigenom också fattar felaktiga beslut. Denna sammanställning syftar till att ge lite bakgrund till tolkningarna av resultat från de olika fält som kan finnas med på de urinstickor som används inom svensk sjukvård.

Allmänt om urinstickor

Det finns flera olika leverantörer av den här typen av stickor. Eftersom det inte finns någon riktig sanning ifråga om urinstickor så varierar känsligheten hos fälten mellan de olika leverantörerna. Olika stickor kan därför leda till lite olika resultat. Om patienten skickas från husläkare via akutmottagningen till en vårdavdelning är det naturligtvis önskvärt att man har samma typ av sticka och får samma resultat. En allmän rekommendation är därför att man bör enas om en leverantör inom de enheter som patienten ofta rör sig mellan, t.ex. inom ett landsting, för att undvika denna typ av skillnader.



Urinstickor anses ofta så pass enkla att använda att man inte funderar så mycket över felkällorna. Läser man av stickorna manuellt så gör man det mot typfält som finns avbildade på burken som stickorna förvaras i. Man glömmer då ofta bort att avläsningen påverkas av ljuset i rummet där man läser av stickan. Det är inte ovanligt att man läser av stickorna i sköljrummet med en ganska medioker belysning. Samtidigt har vi en relativt hög medelålder inom vården med medföljande behov av bra ljus. Ett gott råd är därför att se till att det är bra ljus där man läser av stickorna för att undvika onödiga felkällor. Man bör också ha klara riktlinjer för hur man tolkar färgintensiteter som ligger mellan de avbildade fälten. Skall man avrunda till närmaste fältstyrka eller avrunda uppåt eller nedåt. Det är bra om man har en regel för detta så avläsningen i morgon blir lika som idag. Den manuella avläsningen bör också stämma överens med eventuella apparater som man har för automatisk avläsning. Ovanstående är i sig ganska självklara påståenden, men det är lätt att glömma detta när det rör sig om så pass ”enkla” tester som urinstickor när man bara behöver öppna burken och stoppa ner stickan i urinen.

De längre urinstickorna kan innehålla fält för exempelvis bakterier (nitrit), vita blodkroppar, röda blodkroppar, protein, densitet, glukos, ketonkroppar, pH, urobilinogen och askorbinsyra.

Proteinfält

Utifrån namnet skulle man kunna tro att proteinfältet mäter alla typer av proteiner, men det är framförallt albumin som ger utslag på stickan. Utslaget bygger på att proteiner stör en pH-indikator i fältet. Principen innebär att urinens pH har en betydelse för hur känslig stickan är för proteinuri. Oftast ger dock stickorna ett utslag vid 0,1–0,3 g albumin/L. Denna nivå är helt klart för hög för att t.ex. användas för modern monitorering av diabetiker (mikroalbuminuri) då man vill hitta eventuella njurskador hos dessa patienter mycket tidigare. Fältet har en låg känslighet för andra proteiner i urinen än albumin och reagerar t.ex. mycket lite för lätta immunglobulinkedjor i urinen hos patienter med myelom (BenceJones proteinuri). Ett begrepp som ▶

är viktigt i samband med proteinuri är så kallad ortostatisk proteinuri. När man förr mönstrade pojkar för militärtjänstgöring så hade cirka en fjärdedel av dem positivt utslag på proteinfältet på eftermiddagen. När man tog om provet nästa morgon var i princip alla negativa. Det är framförallt tonåringar som har ortostatisk proteinuri och framförallt om man är lång och smal. Fenomenet försvinner i regel då man blir äldre. En slutsats av detta är att man bör vara försiktig med tolkning av proteinuri hos tonåringar och först ta om provet som morgonprov innan man agerar utifrån provsvaret.

Avläsning av proteinuri med stickor skall inte förväxlas med totalproteinbestämningar i urin. Det var en analys som vi i Sverige ersatte för många år sedan med urinalbumin då albumin i regel är bättre än totalprotein (både i plasma och urin). Totalproteinanalyserna lever dock kvar i t.ex. USA vilket medför att de oftast ingår i läkemedelsstudier. Problemet med totalproteinanalyser är att de inte mäter alla proteiner lika utan vissa proteiner som albumin ger ett starkare utslag medan andra proteiner ger lågt utslag. De olika metoderna ger också kraftigt skilda resultat vilket gör att det är svårt att jämföra resultat från olika laboratorier och det är omöjligt att på ett bra sätt standardisera metoderna mot varandra då proteinsammansättningen varierar i olika patientprover. En ökning av ett protein i kroppen medför ofta en kompensatorisk sänkning av ett annat. Ett exempel på detta är myelompatienter med stora M-komponenter som i regel också får sänkt albumin. Mäter man då totalprotein så kan resultatet bli normalt. Det gör att den kliniska nyttan av totalprotein är litet. Flera svenska laboratorier utför dock analysen för att bistå med analysen för sjukhusets kliniska prövningar.

Tabell 1. De vanligaste fälten på våra urinstickor och orsaker till falskt positiva eller negativa resultat. Urinprover tas på toaletten och där finns det ofta en hel del kemikalier som används till rengöring och som kan påverka resultaten om det kommer stänk från dessa på stickorna. (Bradley et al., 1984; Brunzel, 1994).

Analys	Falskt negativa resultat	Falskt positiva resultat
Protein	Testet är mycket okänsligt för immunglobuliner och Bence-Jones proteinuri	Basisk urin, kemikalier
Röda blodkroppar	Höga nitritnivåer	Oxiderande ämnen, saltsyra
Vita blodkroppar	C-vitamin, kraftig proteinuri (>5 g/L), kraftig glukosuri	Formaldehyd, oxiderande ämnen, färgad urin (rödbetor)
Nitrit	C-vitamin, grampositiva infektioner, kort tid i urinblåsan, diet helt fri från vegetabilier	Bakterieväxt efter provtagningen, Färgad urin
Glukos	C-vitamin, bakteriuri	Oxiderande ämnen, saltsyra
Ketonkroppar	b-hydroxybutyrat detekteras ej	Fria SH-grupper, L-dopa,
pH	Formaldehyd	
Densitet	Glukos, urea, basisk urin	Albuminuri > 1 g/L, ketoacidos
Bilirubin och urobilinogen	C-vitamin, höga nitrit nivåer, starkt ljus	Färgad urin, vissa läkemedel
Askorbinsyra		

Röda blodkroppar

Fältet för röda blodkroppar på urinstickorna reagerar på en peroxidasliknande aktivitet hos hemoglobin. Fördelen med detta jämfört med att räkna röda blodkroppar i mikroskopi är att fältet ger utslag på både intakta och lyserade (söndertrasade) blodkroppar. Urinen är inte någon särskilt vänlig miljö för röda blodkroppar och det är inte ovanligt att de hinner lysera innan man hinner undersöka provet med mikroskop. Detta gör att man i regel rekommenderar att använda urinstickor istället för mikroskopi för att bedöma förekomst av röda blodkroppar i urin. Frågan är dock vilken glädje vi har av att påvisa röda blodkroppar i urinen hos våra vanliga patientgrupper (Malmström, 2003).

Enligt litteraturen finns det två huvudorsaker till att mäta röda blodkroppar i urinen; njursten och tumörer. Enligt en studie så hade 80% av patienter med diagnosticerad njursten mikroskopisk hematuri mot ca 50% av de patienter som ej hade njursten. Det visar att mikroskopisk hematuri inte är en bra markör för njursten. Mikroskopisk hematuri är inte heller bra som markör för cancer i urinvägarna. Stickorna är så pass känsliga att 20–25% av stickorna som analyseras i primärvården visar positivt utslag för röda blodkroppar. Det är i princip omöjligt att bland dessa hitta de patienter som verkligen har en malignitet i urinvägarna bland alla stickor som visar utslag för röda blodkroppar i urinen. Finns det en klinisk misstanke om cancer i urinvägarna skall patienten utredas oberoende av hematuri eller inte. Den låga specificiteten hos hematurifältet har medfört att man inom Landstinget Uppsala Län bestämt att om beställare i primärvården ej uttryckligt begärt röda blodkroppar i ruinen så skall det **ej** besvaras så länge det rör sig om mikroskopisk hematuri. Enbart vid makroskopisk hematuri (rödfärgad urin) som bekräftas med en mycket kraftig positiv reaktion på stickan skall detta kommenteras. Syftet med att kontrollera att den röda färgen verkligen beror på hematuri är att intag av rödbetor också kan orsaka rödfärgning av urinen och det är onödigt att dra igång en stor utredning pga. att personen t.ex. ätit färska rödbetor.

Vita blodkroppar

Vita blodkroppsfältet på stickorna känner av esterasaktiviteten i granulocyter (finns ej i lymfocyter). Precis som för röda blodkroppar så reagerar därför fältet för både intakta och lyserade vita blodkroppar och i likhet med röda blodkroppar så är stickorna att föredra framför att räkna celler med hjälp av mikroskopi. Fältet används framförallt för diagnostik av urinvägsinfektioner. Vita blodkroppsfältet kan bli positivt utan klinisk infektion, men det uppfattas ändå som en bra markör för urinvägsinfektion. Testet kan också ge utslag för inflammation i urinvägarna där granulocyter är inblandade.

Nitrit

Nitritfältet ger utslag för nitrat reduktas som finns i de flesta gramnegativa bakterier, inklusive E. coli. Nitrat reduktas finns däremot ej i enterokocker eller stafylokocker, vilket innebär att testet inte kommer att ge utslag på urinvägsinfektioner som orsakats av dessa bakterier. Sensitiviteten för urinvägsinfektioner anges till mellan 20 och 80%. De lägre siffrorna gäller för sjukhus och de högre siffrorna för primärvård där man har en högre andel gramnegativa infektioner. Specificiteten för

ett positivt utslag är i regel > 90%. Ofta kombinerar man tolkningen av nitritfältet med vita blodkroppsfältet.

Glukos

För att man skall få glukosuri/utslag på glukosfältet på urinstickan så måste glukosnivån i blodet överstiga njurtröskeln för utsöndring av socker i urinen. Denna tröskel är individuell men ligger oftast kring 10 mmol/L glukos i blodet. Det finns dock enstaka individer med en mycket låg tröskel som kan ha glukosuri trots normala plasmanivåer av glukos. När stickorna ursprungligen utvecklades så hade i regel alla nyupptäckta diabetiker höga glukosnivåer i blodet och glukosuri. Idag diagnosticeras diabetiker mycket tidigare och kanske en fjärdedel av dem har inte glukosuri vid diagnosen. Med urin-glukos hittar man alltså diabetikerna lite senare, men samtidigt är det ofta enklare att ta ett urinprov än ett blodprov vilket gör att man kan undersöka fler personer. Det kan också ibland vara svårt att skilja mellan normalt och lätt förhöjt plasmaglukos t.ex. om patienten kommer efter lunch till vårdcentralen. Det gör att urin-glukos kan ha flera applikationer trots att metoden inte är fullt lika känslig som plasmaglukos för att hitta nydebuterad diabetes.

Ketonkroppar

Ketonfältet reagerar för acetoacetat och aceton men inte för β-hydroxybutyrat. Fältet används framförallt inom diabetesvården som en markör för dåligt inställd diabetes. När man börjar behandla en kraftig hyperglykemi så kan β-hydroxybutyrat omvandlas till acetoacetat vilket kan leda till att man får ett kraftigare utslag på stickorna under en period trots klinisk förbättring. Efter ett eller några dygn kan ketonkroppar bildas i sådan mängd att de ger utslag på stickorna.

pH

pH i urinen varierar framförallt beroende på vad vi äter. Den kliniska nyttan är i regel mycket låg och den enda kliniska användningen som jag känner till är då man kontrollerar pH hos patienter som får läkemedel (Metotrexat) där urinen skall vara alkalisk för att få rätt utsöndring av läkemedlet.

Densitet

Testet bygger på att salter i urinen reagerar med fältet. Problemet är att analysen påverkas av bland annat glukos, urea, pH och proteiner. Det gör att resultaten är svårtolkade och att man i svensk sjukvård i princip inte använder densitetfältet då man anser att resultaten är för osäkra.

Bilirubin och urobilinogen

Efter införandet av bilirubinanalyserna i blod så har användningen av urinanalyserna i stort sett helt försvunnit. Plasma-/serummetoderna är betydligt mer exakta och är därför att föredra.

Askorbinsyra

Askorbinsyrafältet används främst som kontroll för att se om urinen innehåller så stora mängder av askorbinsyra att det kan påverka något av fälten på stickan (vita, nitrit, glukos, bilirubin fälten kan påverkas av C-vitamin)

Referenser:

Bradley M, Schumann GB. Examination of urine. In: Henry JB, editor. Clinical diagnosis and management by laboratory methods, 17th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1984. p. 380-458.

Brunzel NA. Fundamentals of urine and body fluid analysis. Philadelphia: WB Saunders; 1994.

European Confederation of Laboratory Medicine. European Urinalysis Guidelines. Scand J Clin Lab Invest 2000; 60: 1-96.

Malmström PU. Time to stop testing adults for microhematuria. Lakartidningen. 2003 Nov 6;100(45):3598-9.

Anders Larsson
Klinisk Kemi och Farmakologi
Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Kallelse till ÅRSMÖTE
för Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin, tillika för Stiftelsen svenska hypertonisällskapet

Onsdagen den 1 december 2010 kl. 09.00–10.00 (i samband med Medicinska Riksstämman).
Lokal: R9, Svenska Mässan, Göteborg

§1 Mötets öppnande
§2 Val av ordförande och sekreterare
§3 Fastställande av dagordningen
§4 Val av två justeringsmän
§5 Styrelseberättelse för föreningen
§6 Revisionsberättelse för föreningen och fråga om ansvarsfrihet för styrelsen
§7 Information om Stiftelsen Svenska Hypertonisällskapet
§8 Val av styrelse, revisorer och valberedning
§9 Fastställande av årsavgift för 2010
§10 Fastställande av traktamenten
§11 Framtida mötesaktiviteter
§12 Information om tidskriften Vaskulär Medicin
§13 Information om föreningens hemsida
§14 Övriga frågor
§15 Mötets avslutande

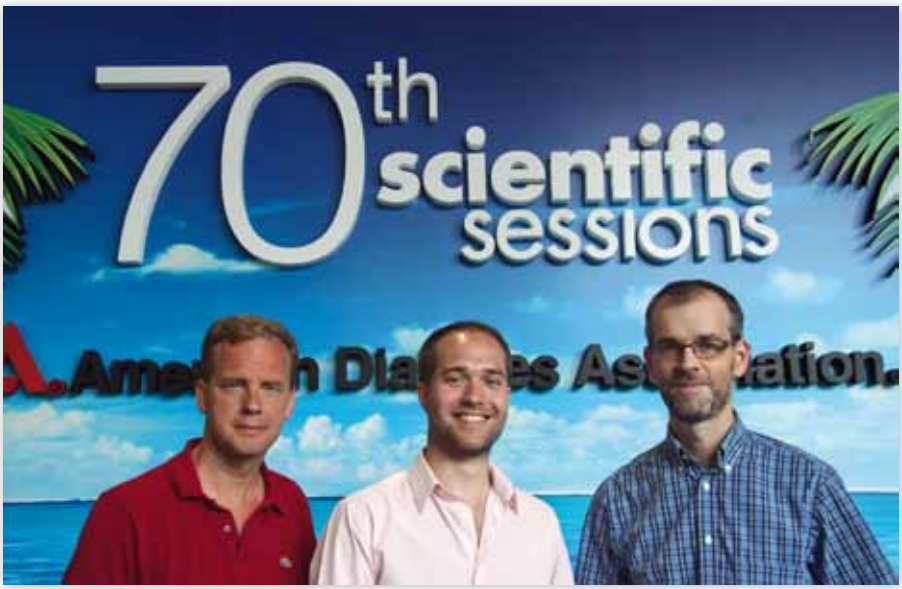
Föreningens årsberättelse för 2010 kan Du finna på föreningens hemsida minst en månad före åsmötet.

Kongressrapport från

American Diabetes Association

Orlando, Florida, 25–29 juni 2010

Florida levde sannerligen upp till sitt smeknamn ”The Sunshine State” under det 70:e ADA-mötet (American Diabetes Association), som gick av stapeln i Orlando den 25-29 juni och som lockade över 18000 deltagare. Värmen var tryckande, och vi svenskar som insisterade på att promenera mellan hotellet och kongressen var tacksamma för de svala kongresslokalerna i Orange County Convention Center. Att mötet inföll vid svensk midsommartid bidrog dock säkert till att antalet svenska besökare blev något lägre än vanligt. Från att från början mest varit inriktat mot typ 1-diabetes berör ADA-mötena numera i allt större omfattning olika aspekter av det metabola syndromet och kardiovaskulära riskfaktorer i allmänhet hos patienter med typ 2-diabetes.



De tre artikelförfattarna Carl Johan Östgren, Magnus Wijkman och Anders Tengblad utanför kongresslokalen på Orange County Convention Center.

Äntligen mikrovaskulära data från ACCORD-studien

Det efterlängtade svaret på frågan huruvida intensiv glukossänkande behandling vid typ 2-diabetes påverkade utvecklingen av mikrovaskulära diabeteskomplikationer i ACCORD-studien, presenterades på mötets sista dag. Bakgrunden är att man i den stora randomiserade ACCORD-studien funnit att de patienter som randomiserats till intensiv glukossänkande behandling (målvärde motsvarande svenskt HbA1c < 5%, alltså ett mycket ambitiöst mål) hade ökad dödlighet jämfört med de patienter som randomiserats till konventionell glukos-sänkande behandling (målvärde motsvarande svenskt HbA1c 6.0-6.9%). Effekten på de mikrovaskulära utfallsvariablerna offentliggjordes nu för första gången, och förhandspublicerades samtidigt on-line i *Lancet* (1). Det primära mikrovaskulära effektmåttet var en kombinerad utfallsvariabel som inkluderade både nyinsjuknande i njursvikt (med kraftigt förhöjt kreatininvärde eller som föranlett antingen dialys-start eller njurtransplantation), eller nytillkomna allvarliga ögonkomplikationer (som föranlett antingen laser-koagulationsbehandling eller vitrektomi). Intensiv glukossänkande behandling medförde emellertid inte någon skillnad avseende risken att drabbas av någon av dessa i den primära utfallsvariabeln ingående komplikationerna. Vid en noggrannare genomgång av de njurrelaterade effektmåtten kunde man emellertid notera en minskad risk för att utveckla antingen mikro- eller makroalbuminuri bland de patienter som randomiserats till intensiv glukossänkande behandling.

Ögonkomplikationerna redovisades dessutom mer ingående i en separat presentation, i form av en i förhand planerad subgruppsanalys av 2 857 patienter som undersökts mer noggrant med ögonbottenfoto, dels när de inkluderades i huvudstudien, dels med ny undersökning fyra år senare. Dessa data publicerades också on-line i *New England Journal of Medicine* samma dag som de presenterades på konferensen (2). I en fin presentation fick vi ta del av effekten av alla de interventioner som prövats i ACCORD: intensiv glykemisk kontroll som beskrivits ovan, samt tillägg av antingen en fibrat eller placebo till bakgrundsbehandling med en statin, och slutligen även blodtrycksbehandling titrerad utifrån två olika systoliska målblodtrycksvärden: antingen <120 mmHg eller <140 mmHg. Som primär utfallsvariabel användes i denna studie ett kombinerat effektmått bestående av antingen nytillkomna allvarliga ögonkomplikationer som föranlett antingen laser-koagulationsbehandling eller vitrektomi, eller en försämring med tre steg eller mer på den 17-gradiga skattningsskalan ETDRS (early treatment diabetic retinopathy study) där 1 poäng motsvarar bilateral avsaknad av retinopati och där 17 poäng motsvarar bilateral proliferativ retinopati av högrisk-karaktär. Intensiv glukossänkande behandling var förenad med signifikant lägre risk att drabbas av någon i den primära utfallsvariabeln ingående händelserna jämfört med standardbehandling. Även fibratbehandling medförde signifikant lägre risk för ögonkomplikationer jämfört med placebo. Intensiv blodtrycksbehandling påverkade dock inte prognosen för ögonkomplikationer signifikant jämfört med konventionell blodtrycksbehandling.

Sammanfattningsvis kan vi alltså konstatera, att intensiv glukossänkande behandling av patienter med typ 2-diabetes och

lång sjukdomsduration på kort sikt leder till minskad risk att utveckla mikro- eller makroalbuminuri, samt kan påverka progress av diabetesretinopati på ett gynnsamt sätt, men att detta sker till priset av en ökad dödlighet. I den efterföljande diskussionen poängterades att dessa resultat inte skall tas som intäkt för att slarva med blodsockerkontrollen när det gäller typ 2-diabetes. Men att ha så ambitiösa behandlingsmål som man hade i ACCORD skulle tydligen inte alls gynna våra patienter med mer avancerad diabetes- och kärlsjuklighet – i alla fall inte om man använder de läkemedel som står till buds idag.

Tre glada späckhuggare (Orcinus orca) uppträder på vattenparken Sea World, som ligger i närheten av kongress-centret. Späckhuggarna är de största och snabbaste medlemmarna av delfinfamiljen, och är kända för att jaga i flock. På bilden syns tre honor, som kännetecknas av hajlikt bakåtböjda ryggfenor.

Långverkande inkretinpreparat

Så vilka läkemedelsnyheter finns det då för patienter med typ 2-diabetes? Stora förhoppningar knyts nu till de inkretinbaserade behandlingsstrategierna. Sedan introduktionen av den första GLP-1-receptor-agonisten exenatide (Byetta®), som injiceras två gånger dagligen, har trenden gått mot utveckling av mer långverkande preparat. Efterföljaren, GLP-1-analogen liraglutide (Victoza®), injiceras en gång dagligen, och nu kommer en vidareutveckling av exenatide, där administration sker endast en gång per vecka. Professor Michaela Diamant från Amsterdam presenterade resultaten från fas 3-studien DURATION-3, vilket sammanföll med publikationen av studieresultaten i *Lancet* (3). I DURATION-3 randomiserades 456 patienter med typ 2-diabetes och otillräcklig glykemisk kontroll trots metformin och/eller sulfonylurea-behandling till behandling med antingen långverkande exenatide en gång per vecka, eller insulinbehandling som initierades med insulin glargin (Lantus®) en gång dagligen. Efter 26 veckors uppföljningstid visade det sig att de exenatide-behandlade patienterna sjunkit i HbA1c med 1.5 procentenheter, medan de insulinbehandlade patienterna sjunkit i HbA1c med 1.3 procentenheter. Den absoluta skillnaden var alltså liten, men statistiskt signifikant till exenatides fördel. De exenatide-behandlade patienterna gick ned i genomsnitt 2.6 kg, medan de insulinbehandlade patienterna som förväntat istället ökade i vikt, genomsnittligen 1.4 kg. Exenatide var bättre på att reducera glukosstegring efter måltider, men sämre på att sänka fasteglukosvärdet, jämfört med insulin. Gastrointestinala biverkningar var vanligare vid exenatide-behandling medan hypoglykemier var vanligare vid insulinbehandling. Många patienter skulle säkert uppskatta möjligheten till injektionsbehandling en gång per vecka istället för två gånger om dagen, och detta skulle kanske kunna bidra till att öka följsamheten gentemot ordinationerna?

Kommer DPP-IV-hämmarna att ersätta sulfonylurea?

En annan inkretinbaserad behandling är DPP-IV-hämmarna, där DPP-IV står för dipeptidylpeptidas-4, det kroppsegna enzym som bryter ned GLP-1. Frågan om dessa preparat kan komma att ersätta sulfonylurea-preparaten som andrahandsval efter metformin vid tablettbehandling av typ 2 diabetes belystes i en Pro/Con debatt sponsrad av Merck, USA där Michael Nauck agerade Pro och David Matthews Con. Mathews är den som 1985 lanserade HOMA-metoden för beräkning av insulinresistensen, utgående från kvoten mellan fastevärdet för insulin och fasteglukosvärdet. Att Mathews är matematiskt intresserad framgick också tydligt i en bitvis mycket humoristisk framställning. Michael Nauck som är en av förgrundsgestalterna inom den kliniska forskningen på DPP-IV-hämmare försökte omformulera debattämnet och frågan till "*När kommer DPP-IV-hämmarna att ersätta sulfonylurea?*" och lyfte fram i första hand risken för hypoglykemier vid behandling med sulfonylurea-preparat. Mathews menade tvärtom att behandling med sulfonylurea som grupp är både billigt och säkert och hänvisade bland annat till data från UKPDS-studien, samt påpekade att mycket av problemen med sulfonylurea-utlösta hypoglykemier är en ren doseringsfråga.

Är typ 2-diabetes en hjärt-kärlsjukdoms-ekvivalent?

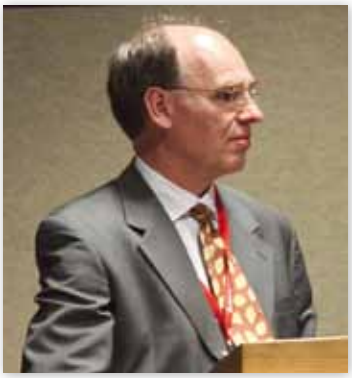
Att diabetespatienter har förhöjd risk för hjärt-kärl-sjukdom är välkänt. 1998 publicerades en studie av Haffner (4) på medelålders finländare som visade att patienter med typ 2-diabetes efter 7 års uppföljning hade 20% risk för en hjärtinfarkt. Patienter utan diabetes som hade haft en hjärtinfarkt visade sig ha 19% risk för en ny hjärtinfarkt. Haffners studie har refererats i många guidelines som ett argument för att behandla diabetespatienter med samma sekundärpreventiva läkemedel som hjärtinfarktpatienter. Studieresultaten från Haffner har dock inte kunnat verifieras när samma studieupplägg testats i andra populationer. En meta-analys av Bulugahapitiya (5) visade t.ex. att diabetespatienter har klart lägre risk för hjärt-kärlsjukdom än patienter med genomgången hjärtinfarkt. Ebehard Standl från Tyskland argumenterade för att diabetes visst är en hjärt-kärlsjukdoms-ekvivalent. Han började med att kritisera meta-analysen för att ha utelämnat flera stora långtidsstudier som visat rejält förhöjd hjärt-kärl-risk hos diabetespatienter. Bland annat nämndes en dansk populationsstudie (6), som exkluderade kostbehandlade diabetespatienter och då visade att långtidsrisken för hjärt-kärlsjukdom var likvärdig med den för hjärtinfarktpatienter. Tandl lyfte också fram en del praktiska argument. Om alla diabetespatienter behandlas enligt sekundärpreventiva riktlinjer så minskar behovet av kostsamma riskfaktorkartläggningar. Standl påpekade också att de riskscore som används idag oftast är baserade på icke-dia- ▶

ANNONS

betiska populationer och därför underskattar risken för diabetespatienter. Iskander Idris från England representerade contrauppfattningen och visade med en lågmäld brittisk framtoning att meta-analysen var gjord för att testa hypotesen från Haffners studie, därav selektionen av studier med likartat upplägg. Hjärt-kärlsjukdoms-ekvivalensen för diabetespatienter och hjärtinfarktpatienter kunde alltså inte bekräftas. Typ 2-diabetes är en heterogen sjukdom och att behandla alla lika är en grov förenkling. Idris höll med om att det finns ett behov av att ta fram bättre riskscore för diabetespatienter, vilket är en utmaning till fortsatt forskning. Om alla patienter skulle behandlas med sekundärpreventiva läkemedel så borde dagens post-hjärtinfarktbehandling med ASA, clopidogrel, ACE/ARB, betablockad och högdos statin ges till alla med diabetes. Förutom att detta skulle vara alltför kostsamt i stora delar av världen, så finns det även studier som visat att primärpreventiv behandling med t.ex. ASA till diabetespatienter inte ger en risksänkning av hjärt-kärl-sjukdom (7). Debatten följdes inte av någon omröstning, men min (Anders) känsla var att engelsmannen hade de bästa argumenten. Patienter med diabetes har tveklöst en förhöjd risk för hjärt-kärlsjukdom, men vi måste inom gruppen med diabetespatienter försöka göra en riskstratifiering.

CARDIPP på ADA

En svensk studie som försöker bidra till att öka vår kunskap om nya metoder för att identifiera typ 2-diabetespatienter med låg respektive hög risk är den svenska CARDIPP-studien. CARDIPP betyder ”Cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes – a prospective study in primary care” och syftet med studien är att i naturalförloppet, till skillnad från i kliniska prövningar, studera tidigare kända och nya riskfaktorers betydelse för kardiovaskulära komplikationer hos patienter med typ 2-diabetes i primärvården. Under åren 2005–2008 genomfördes baseline-undersökningen i CARDIPP som innefattade 761 patienter med typ 2-diabetes i åldrarna 55–65 år rekryterade från 25 vårdcentraler i Östergötland och Jönköpings län. I baslinjeundersökningen ingick en omfattande datainsamling med bland annat 24h-mätning av blodtrycket, non-invasiva kärlundersökningar med ultraljudsundersökning av arteria carotis, pulsvågsanalys med applanationstonometri, tåtryck, ekokardiografi samt analys av



Pär Jennersjö, distriktsläkare och doktorand, presenterade resultat från CARDIPP-studien rörande samband mellan kärlstelhet och fysisk aktivitet, uppmätt med pulsvågshastighetsmätning respektive pedometer, hos medelåders patienter med typ 2-diabetes.

ett stort antal laboratorieundersökningar. På ADA presenterades resultat från CARDIPP i fyra olika abstracts där Pär E:son Jennersjö, Borensberg, i en muntlig presentation berättade om hur fysisk aktivitet definierat som antalet steg per dag mätt med stegräknare samvarierade med lägre inflammatorisk aktivitet och lägre grad av kärlstelhet hos de diabetespatienter som tog fler steg per dag. Lägst inflammatorisk aktivitet och kärlstelhet sågs i den grupp som tog fler än 10 000 steg per dag. Elsa Dahlén från Linköping berättade i en poster om att bukfetma mätt med sagittal bukhöjd bättre än det traditionella midjeomfånget predikterade subklinisk organskada i form av ökad kärlstelhet och större intima-media-tjocklek i arteria carotis. Maskerad nattlig hypertoni är ett begrepp som tidigare myntats av Magnus Wijkman vid medicinkliniken i Norrköping och avser de individer som har normalt mottagningsblodtryck (<130/80 mmHg vid typ 2-diabetes) men förhöjt nattligt medelblodtryck (≥120/70 mmHg). Maskerad nattlig hypertoni är en ny och kanske viktig riskmarkör för tidig subklinisk organskada hos patienter med typ 2-diabetes. I Orlando berättade Magnus i en utvald posterpresentation om att individer med maskerad nattlig hypertoni hade sämre njurfunktion, mätt med cystatin C-estimerat GFR, än de individer som hade både normalt mottagningsblodtryck och ett nattligt medelblodtryck < 120/70 mmHg. Hur vanligt subklinisk organskada faktiskt är hos medelålders individer med typ 2-diabetes visade slutligen Anders Tengblad från Huskvarna, där hela 87% av CARDIPP-populationen hade ett eller flera objektiva tecken till makro- eller mikrovaskulära komplikationer.

Mycket nya spännande diabetesnyheter alltså, och i höst kommer diabetesforskningen till Stockholm, när Sverige står som värdland för årets upplaga av den europeiska motsvarigheten till ADA – EASD (European Association for the Study of Diabetes). Om du inte själv har möjlighet att närvara, så håll utkik i *Vaskulär Medicin* efter en kongressrapport!

Carl Johan Östgren,
Magnus Wijkman
och Anders Tengblad

Referenser:

1. Ismail-Beigi F, Craven T, Banjeri MA et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomized trial. *Lancet* 2010; 376: 419-30.
2. The ACCORD Study Group and the ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 233-44.
3. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010; 375: 2234–43.
4. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
5. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009; 26: 142-48.
6. Schramm TK, Gislason GH, Køber L et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation* 2008; 117: 1945-54.
7. Belch J, MacCuish A, Campbell I et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial:factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337: a1840.

Risk för att drabbas av stroke kan mätas med enkelt kognitivt test

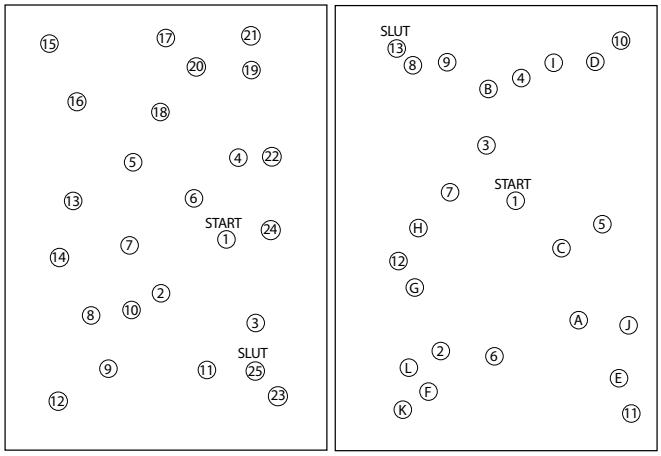
När fasorna från andra världskriget började skingras kunde världen vända sig mot andra problem. Eftersom hjärtkärlsjukdom var orsaken till hälften av dödsfallen i den industrialiserade världen i mitten av förra seklet, var det naturligt att man alltmer började fokusera på orsaker och möjligheter att förhindra uppkomsten av atherosklerotiska förändringar i artärväggen, den helt dominerande orsaken till hjärtkärlsjukdom. Detta särskilt som många män mitt i livet, i den yngre medelåldern, familjeförsörjare och i den mest verksamma fasen av sitt yrkesliv var drabbade. Inte sällan plötsligt och ofta utan förvarning.

Med växande betydelse sedan 1949 har den populationsbaserade Framingham Heart Study (*www.framinghamheartstudy.org*) spelat en avgörande roll för att identifiera och kartlägga de riskfaktorer som samverkar vid hjärtkärlsjukdom. Till och med begreppet riskfaktorer, använt sedan början av 60-talet, kan härledas till denna studie som fortfarande är högst pågående, nu sysselsatt med att undersöka den tredje generationen deltagare bosatta i Framingham, en förstad till Boston. Det var utifrån resultat från denna studie som Berkson and Stamler år 1965 för första gången slog fast ett samband mellan hypertoni och stroke i en epidemiologisk undersökning (1).

Inspirerade av Framinghamstudien initierade professor Bertil Hood och dr Hans Hedstrand i Uppsala en liknande populationsbaserad studie 1970. Den fick senare namnet ULSAM (Uppsala Longitudinal Study of Adult Men, *www.pubcare.uu.se/ULSAM*). Man började med att inbjuda alla män födda i Uppsala 1920–24 som då var i 50-årsåldern att delta i en hälsoundersökning. Målsättning var att upptäcka riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom och att identifiera högriskindivider för intervention. Uppslutningen var god. Av de 2 841 som inbjöds att delta kom 2 322 (82 %). Därefter har deltagarna inbjudits att delta i fyra ytterligare undersökningar vid ungefärlig ålder 60, 70, 77 och 84 år, och en ytterligare undersökning vid 88 års ålder har nyligen avslutats. Det unika med ULSAM-kohorten är dels den långa uppföljningstiden (mer än 30 år) dels den noggranna karaktäriseringen av särskilt glukos- och lipidmetabolismen som gjordes vid undersökningarna vid 50 och 70 års ålder.

I samband med undersökningen vid 70 års ålder gjordes tre enklare kognitiva tester med penna och papper; Mini Mental State Exam (2), ett screeningtest för demens och Trail Making Test (TMT) A och B (3), en typ av siffer- och bokstavstest, (fig. 1). Uppgiften är att på tid dra ett streck mellan ett antal siffror 1–25 i rätt ordningsföljd (TMT A) och för siffror och bokstäver 1-A-2-B till och med K-12-L-13 (TMT B). Den maximala tiden för TMT B var satt till 240 sekunder. Resultatet på testet blir den tid i sekunder som testet tar. Dessa test anses undersöka färdigheter som främst är relaterade till vitsubstanen i frontalloberna. TMT har använts sedan 1940-talet och är mycket använda i olika neuropsykologiska testbatterier. De anses testa allmän kognitiv förmåga och de är ett test av snabbhet, visuell överblick, visuospatial och motorisk koordination och vad gäller TMT B-förmågan att växla mellan två begrepp, siffror och bokstäver.

Figur 1. Trail Making Tets A och B.



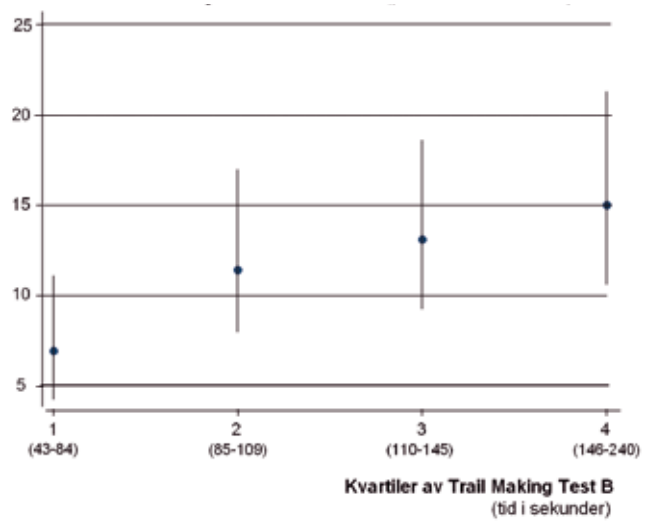
Figur 2. **Utfall hjärninfarkt,**
hazard ratio [95% cl]
kontinuerliga variabler: en standarddeviationsökning
dikotoma variabler: från en nivå till en annan

	Ojusterade	Justerade för utb. och soc. grupp	Justerade för multivariabler
TMT-A	1.14 (0.95–1.39)	1.29 (1.02–1.61)	1.26 (0.99–1.60)
TMT-B	1.27 (1.05–1.54)	1.51 (1.17–1.95	1.48 (1.11–1.97)

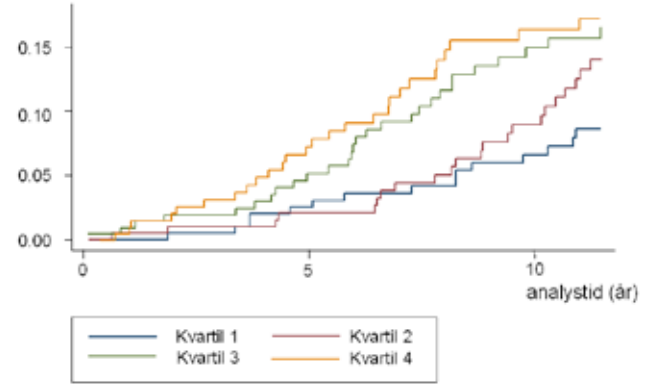
I vår studie (4) ville vi undersöka om även mindre uttalade nedsättningar av den mentala prestationsförmågan som ännu inte är av graden demens, har betydelse för risken att insjukna i stroke. Under uppföljningstiden på i genomsnitt elva år drabbades 166 män av stroke eller TIA, varav 105 drabbades av hjärninfarkt enligt registerdata från svenska slutenvårdsregistret (SHDR) och dödsorsaksregistret (CDR). Av de tre tester som gjordes visar TMT B ett mycket intressant resultat som prediktor för hjärninfarkt. Man ser där en 48 % ökad risk per standardavvikelse utifrån resultatet från TMT B, (fig. 2). Den fjärdedelen av deltagarna som hade de sämsta resultaten hade en mer än tre gånger ökad risk att drabbas av hjärninfarkt, jämfört med dem som hörde till fjärdedelen med bäst resultat, (fig. 2). Detta samband kvarstod vid justering för utbildningsnivå, socialgrupp och traditionella hjärtkärlriskfaktorer. De andra båda testen kunde däremot inte predicera stroke eller hjärninfarkt. Kumulativ incidens för hjärninfarkt för TMT A i kvartiler presenteras i (fig. 4).

Vi har också undersökt om resultat från kognitiva tester vid 70 års ålder gjorda före det första strokeinsjuknandet har något att

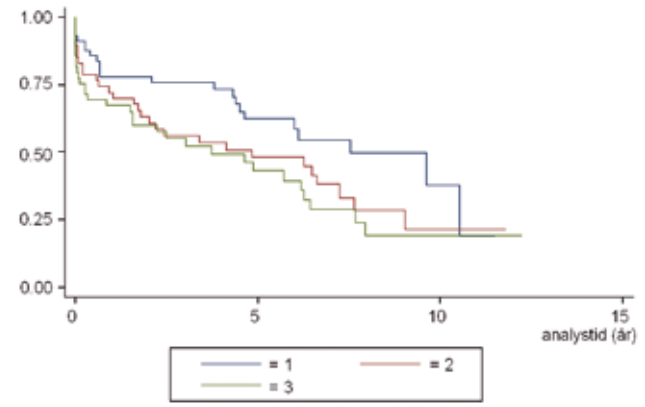
Figur 3. Incidens av hjärtinfarkt, rate (per 1000 Persons-years at Risk)



Figur 4. Kumulativ incidens för stroke/TIA för Trail Making Test B i kvartiler.



Figur 5. Kaplan-Meier överlevnadskurvor för Trail Making Test A i tertiler.



berätta om risken att dö om man drabbas av stroke/TIA. Svaret blev att det finns en klart statistiskt signifikant relation vad gäller resultatet på både Trail Making Test A och B, där ett svagt resultat innebär ökad dödlighet efter insjuknande i stroke/TIA under en uppföljningstid av i genomsnitt 2,5 år. Var god se överlevnadskurvor för TMT A i tertiler, (fig. 5). Däremot fann vi ingen signifikant relation vad gäller resultat av Mini Mental State Exam och överlevnad.

Vi tror en förklaring till våra fynd är att svaga testresultat avseende TMT A och B återspeglar små skador i de små blodkärlen i hjärnans subkortikala delar. Däremot anses MMSE framför allt testa temporala och parietala kortikala färdigheter, och en påverkan på resultatet ses först efter relativt långt gången kognitiv försämring och våra deltagare hade en genomsnittlig hög kognitiv nivå där ingen hade ett resultat på MMSE under 21 (av maximalt 30) och genomsnittet var 29.

Våra resultat visar att ett billigt test kan förutsäga risk för stroke. Om fler studier kan stödja dessa resultat kan det tänkas att det kan användas som ett enkelt hjälpmedel vid sidan av redan etablerade screeningverktyg för att identifiera personer som behöver förebyggande insatser. Kan en mer intensifierad behandling av personer med låga testresultat påverkas av intervention, d.v.s. bättre blodtrycks-, diabetes och blodfettskontroll, blodförtunning och rökstopp? Den frågan återstår att besvara.

Bernice Wiberg
Med dr, tf öl
VO akutsjukvård, strokeenheten
Akademiska, Uppsala

Referenser:

1. Berkson DM, Stamler J. Epidemiological findings on cerebrovascular diseases and their implications. *J Atheroscler Res*. 1965;5:189-202
2. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-198
3. Lezak M. *Neuropsychological assessement*. New York: Oxford University Press; 1995
4. Wiberg B, Lind L, Kilander L, Zethelius B, Sundelof JE, Sundstrom J. Cognitive function and risk of stroke in elderly men. *Neurology*.74:379-385

Bild från Upplands Länsmuseum som visar några av de nyfödda pojkar som sedan blev män och inbjöds till studien.

ANNONS

Nordiska Koagulationsmötet i Helsingfors

Rapport från 43:e Nordiska Koagulationsmötet i Helsingfors 26–28 augusti 2010

På 1960-talet hölls tre s.k. Öresundsmöten inom området koagulation. Dessa möten samlade entusiaster från de nordiska länderna och var av snarast informell karaktär och för en begränsad grupp. Senare växte dessa möten och har sedan 1970 hållits årligen i någon stad i något av de nordiska länderna. Mötena är unika eftersom det inte finns någon formell nordisk organisation som ligger bakom utan allt bygger på att entusiaster i varje land organiserar och planerar mötena.

I år arrangerades Nordiska Koagulationsmötet i Helsingfors med Riitta Lassila i spetsen för organisationskommittén. Mötet hölls på Kalastajatorppa (Fiskartorpet), en hotell- och konferensanläggning som byggdes för att stå klar till den planerade vinterolympiaden i Helsingfors 1940 – av väl kända historiska skäl gick denna olympiad aldrig av stapeln, utan delar av anläggningen fick istället tjäna som krigssjukhus under Finska Vinterkriget. Årets nordiska koagulationsmöte samlade ca 230

Riitta Lassila

deltagare som representerade både kliniskt verksamma och klinisk kemi; både läkare, sjuksköterskor och biomedicinska analytiker samt utställare från industrin är viktiga för att mötena ska kunna genomföras.

Mötet inleddes på torsdagseftermiddagen med två symposier. Det första med rubriken ”Hemophilia and allied disorders”. Symposiet inleddes med att professor Claude Negrier från Lyon presenterade alla de nya hemofililäkemedel som nu befinner sig i olika fas av klinisk prövning, t.ex. långverkande FVII-, FVIII- och FIX-koncentrat. Eftersom nuvarande hemofililäkemedel (FVIII och FIX) måste injiceras intravenöst 2–4 ggr per vecka, så kan nya läkemedel innebära att man kan glesa ut behandlingen med de intravenösa injektionerna och därmed förenkla hemofilibehandlingen. Om dessa modifieringar kan innebära några risker eller medföra negativa konsekvenser är i nuläget svårt att uttala sig om.

I nästa föredrag presenterade Dr Makris, från University of Sheffield, EUHASS (The European Haemophilia safety surveillance system), det enkla, webbaserade övervakningssystem som han med andra varit med om att utveckla med hjälp av EU-stöd. 56 hemofilicentra från 27 europeiska länder deltar, däribland Stockholm och Malmö i Sverige och syftar till att registrera komplikationer till behandling med faktorkoncentrat hos patienter med hemofili och andra blödningsrubbningar. EUHASS täcker för närvarande 18 616 patienter. Förekomsten av inhibitoriska antikroppar mot FVIII hos ej tidigare behandlade patienter med svår hemofili A är i EUHASS 27,7%.

Efter första dagens första paus följde ett symposium om de nya trombin- och FXa-hämmarläkemedlen – ett högaktuellt ämne! Från Finland rapporterades som en ▶

$CHADS_2$-score

	Riskfaktor	Poäng
C	Hjärtsvikt	1
H	Hypertension (inkl behandlad)	1
A	Ålder ≥75	1
D	Diabetes	1
S_2	Tidigare ischemisk Stroke eller TIA	2

Risk för ischemisk stroke i förhållande till $CHADS_2$-score

$CHADS_2$-score	Årlig strokerisk % (CI)
0	1.9 (1.2-3.0)
1	2.8 (2.0-3.8)
2	4.0 (3.1-5.1)
3	5.9 (4.6-7.3)
4	8.5 (6.3-11.1)
5	12.5 (8.2-17.5)
6	18.2 (10.5-27.4)

inledning till efterföljande föreläsning att förekomsten av förmaksflimmer är 1%, och hos personer äldre än 80 år 10%. En miljon individer drabbas årligen av stroke relaterat till förmaksflimmer. 2/3 av alla stroke kan förebyggas med antikoagulantia. Högre s.k. $CHADS_2$-score (klinisk skattningsskala för risk för ischemisk stroke vid förmaksflimmer) ökar risken för både blödning och trombos/emboli.

Professor JeffreyWeitz, från McMaster University i Hamilton, Canada, presenterade, på ett som vanligt mycket pedagogiskt sätt, för- och nackdelar jämfört med warfarin (Waran®) för de nya medlen; i första hand dabigatran-etexilate (Pradaxa®) och rivaroxaban (Xarelto®).

Warfarinets begränsningar är:

- att det ej verkar med en gång,
- att det finns en genetisk variation mellan individer avseende metabolism,
- att det terapeutiska fönstret är smalt och
- att det finns interaktioner mellan warfarin och många läkemedel och födoämnen.

Vidare diskuterade han också resultaten från den välkända Re-Ly-studien och ställde frågan varför det var fler hjärtinfarkter i dabigatrangrupperna, och förde fram teorin att warfarin kanske har en bättre effekt att förbygga trombos vid plaqueruptur. Dabigatran medför också fler GI-biverkningar med dyspepsi och högre förekomst av GI-blödning i Re-Lystudien, vilket skulle kunna beror på nödvändig tillsats av surgörande medel i läkemedelskapseln. I Re-LY-studien var den högre dabigatrandosen, dvs. 150 mg x 2 effektivare än den lägre dosen 110 mg x 2 vid alla $CHADS_2$-score. Patienter med högre $CHADS_2$-score hade fler blödningar. Att observera är att i Re-LY-studien var dabigatran ej effektivare bland de patienter där waranbehandlingen nådde en hög ”time in range”, vilket var fallet i Västeuropa och alltså kan appliceras på svenska förhållanden. Professor Weitz bedömning var att den högre doseringen kommer att bli den rekommenderade för nästan alla patienter med förmaksflimmer, men att patienter som har stabila PK-värden under sin Waranbehandling, har njursvikt, allvarlig leversjukdom eller dålig compliance, sannolikt kommer att fortsätta med Waran. Frågetecken finns fortfarande för dabigatran kring behov av monitorering, behov av antidot och hur vi ska handskas med patienter med hjärtsjukdom eller tidigare GI-blödning.

Dr Ahonen, anestesiolog från Helsingfors, föreläste om massiv blödning. Inom området massiv blödning finns få randomiserade studier, men en sådan har nyligen publicerats där tranexamsyra visade signifikant effekt på överlevnad jämfört med placebo. Studien, kallad CRASH-2, omfattade 20211 vuxna traumapatienter. Han poängterade att det vid massiv blödning är mycket viktigt att upprätthålla en normal fibrinogennivå.

Andra dagen började med flera presentationer om samarbete med klinik och laboratorium och hur viktigt diskussionen mellan kliniker och klinisk kemist är för optimalt patientomhändertagande. Dr Rista Kaaka från Åbo universitet redogjorde för graviditet och dess fysiologi. Han berörde också de ofta extensiva koagulationsutredningar som görs på kvinnor med spontanaborter och där två studier publicerats under 2010 och har visat motstridiga resultat vad gäller FII-mutationens betydelse.

I en stor epidemiologisk fallkontrollstudie från Finland presenterade dr Hiltunen från finska Röda Korset data rörande graviditetskomplikationer och FV Leiden. I hennes material (100 000 konsekutiva förlossningar) ökade FV Leiden risken för venös trombos 11-faldigt under graviditet, 2,5 gångers riskökning för prematurfödsel och 4-faldigt ökad risk för intrauterin fosterdöd.

Det för en kliniker svåra området antifosfolipidsyndrom (APS) föredrogs av dr Puurunen från finska Röda korset. Inom APS finns många frågetecken: Vad göra med asymtomatiska bärare av dessa antikroppar – ska trombosprofylax rekommenderas? Hos barn är frekvensen antifosfolipidantikroppar hög, upp till 27%. Senare forskning har visat att patienter med APS inte bara har risk för arteriell och venös trombos, njursjukdom, neurologiska manifestationer m.m, utan att APS också kan ge hjärtpåverkan med klaffengagemang. Att regelbundet följa dessa patienter med ekokardiografi diskuteras.

Prof Deckmyn från Leuwen, höll kanske det allra bästa föredraget om trombocyter och trombocytfunktion och Dr Favoloro från Italien, höll två fina state-of-the-art-föreläsningar om olika aspekter på laboratoriediagnostik. Han betonade vikten av att vid misstanke om von Willebrands sjukdom utföra en bred och upprepad laboratoriediagnostik, särskilt vid tveksamma fall. I diagnostiken ingår bestämning av FVIII, vWF:RiCo (aktivitetsnivå), vWF:imm (antigennivå), vWF:CB (kollagenbindningsförmåga), multimeranalys och s.k. RIPA-test. För vWF:RiCo föreligger en stor variation både inom individen men också mellan olika laboratorier.

Till sist, för att citera dr Favoloro:

”Haemostasis =Love
Everybody talks about it,
nobody understands it”

Margareta Holmström
Överläkare
Koagulationsmottagningen
Hematologiskt Centrum
Karolinska Universitetssjukhuset

Referenser:

$CHADS_2$-score:
Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. (2001). Validation of clinical clas- sification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA **285**:2864 –2870.

CRASH-2:
Shakur, H., I. Roberts, et al. (2010). Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet **376**(9734): 23-32.

ANNONS

ANNONS

Nationellt vårdprogram för antitrombotisk behandling

Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas (SSTH) har startat en arbetsgrupp tillsammans med specialistföreningarna för att ta fram ett Nationellt Vårdprogram för Antitrombotisk Behandling (NVAB). Vårdprogrammet kommer att innehålla råd om antikoagulantia, allt från hepariner och warfarin till nya perorala antikoagulantia, och även råd om aspirin, klopidogrel och nyare trombocythämmare. Det första mötet hölls maj 2010 och arbetsgruppen kommer att ta fram ett vårdprogram som berör ett 30-tal kliniska situationer, t.ex. hur hantera antikoagulantia vid tandläkarbesök eller coloskopi med provexision, vilka laboratoriemetoder kan användas, hur gör man med en patient med akuta livshotande blödningssymtom osv.

Arbetsgruppen består av:
Peter Svensson, sammankallande, SSTH
Tomas Lindahl, Svensk förening för klinisk kemi
Hans Johnsson, SSTH
Birgitta Söderström, Nationella Nätverket för Antikoagulation
Camilla Nilsson, Nationella Nätverket för Antikoagulation
Leif Lapidus, Svensk internmedicinsk förening
Jan Astermark, Svensk förening för hemotologi
Christina Sjöstrand, Svenska neurologföreningen
David Erlinge, Svenska cardiologföreningen
Tord Juhlin, Svenska cardiologföreningen
Vladimir Radulovic, SSTH

Det Nationella Vårdprogrammet för Antitrombotisk Behandling kommer successivt, när de olika råden rörande de olika kliniska situationerna blir klara, att presentera dessa på respektive specialistförenings hemsida, samt på SSTH:s hemsida *www.ssth.se*. En ambition är att under början av 2011 komma med råd rörande nya perorala antikoagulantia. Vårdprogrammet kommer inte att beröra indikationer utan endast situationer som man av erfarenhet vet att det finns lite vetenskaplig dokumentation runtomkring. Vår förhoppning är att kunna skapa ett dokument som är kliniskt anpassat till olika vardagssituationer där vi vet att det finns olika tolkningar av hur man kan förfara med antikoagulantia.

Peter J Svensson, *docent, överläkare*
Koagulationscentrum
Skånes Universitetssjukhus, Malmö

Påminnelse om kommande aktiviteter i SSTH

Den 30 augusti så hade styrelsen höstterminens första telefonmöte och gick igenom nuvarande och kommande aktiviteter. Planeringen av fortbildningsaktiviteter för kommande år pågår för fullt och vi vill gärna påminna er alla om det som kommer. Mer information får ni fortlöpande via vår hemsida *www.ssth.se*.

I januari 2011 så inleder vi med att anordna **en heldag om aktuell forskning kring fibrinogen**. Mötesansvarig är vårt fortbildningsutskott och sammankallande är professor Tomas Lindahl i Linköping.

7–8 april 2011 så hålls vårt **årliga fortbildningsmöte**, denna gång i Stockholm och närmare bestämt som internat på Djurönäsets konferensanläggning. I samband med dessa dagar kommer vi sannolikt, om intresse finns, att upprepa vår **ST-kurs i Akut koagulation**. Arrangörer för dessa möten är fortbildningsutskottet med Margareta Holmström som sammankallande.

Redan nu pågår ett arbete tillsammans med flera specialistföreningar kring **Nationellt vårdprogram om antitrombotisk behandling**. Det arbetet påbörjades i maj 2010 och arbetsgruppen har redan hunnit ha ytterligare ett möte. Ett viktigt och aktuellt arbete och det är väldigt roligt med en sådan stor uppslutning från alla specialistföreningar.

Till slut så har vi i styrelsen tagit upp en gammal men väldigt viktig fråga kring **ST-utbildning inom området koagulation**. Vi ser att det finns ett behov av en koagulationskompetens inom många specialiteter och en viktig fråga är hur detta ska integreras inom olika ST-utbildningar. Även inom denna fråga så ser vi att behov av specialitetsöverskridande samarbete.

Hälsningar
Gerd Lärfars
Ordförande SSTH

Pulstryck och artärstelhet – betydelse för kardiovaskulär risk

Tilltagande artärstelhet kan manifestera sig som ett ökat pulstryck. Flera populationsstudier har visat att ett ökat pulstryck är en prediktor för kardiovaskulär sjukdom.

Patienter med isolerad systolisk hypertoni har ofta ett stegrat pulstryck. Randomiserade, placebokontrollerade interventionsstudier har visat på nyttan av antihypertensiv behandling hos dessa patienter. En förbättrad diagnostik och därmed en mera riktad kausal behandling skulle kunna bli resultatet av en ökad förståelse för pulstryckets uppkomst och hemodynamik. Thomas Sydenham, engelsk läkare på 1600-talet som ansetts som den hippokratiska medicinens mest betydande förnyare, sade en gång att *"A man is as old as his arteries"*. Denna utsaga leder direkt tanken till följande fråga: Om det är så att vi är lika gamla som våra artärer, kan vi då finna metoder att värdera hur gamla våra artärer är för att kunna uttala oss om hur gamla vi kan bli? Denna översiktsartikel, som är en vidareutveckling på en artikel om pulstryck nyligen publicerad i Läkartidningen [1], tar bl.a. fasta på hur mått på kärlstelhet, såsom pulstryck, pulstrycksamplifikation, pulsvågshastighet och pulsvågsanalys kan vara medhjälpande till att bestämma vaskulär ålder och därmed risk i modern tid.

Introduktion

Definitionen av hypertoni, som en kardiovaskulär riskfaktor, baseras på mätning av det systoliska och diastoliska blodtrycket. Dessa representerar dock bara de två ytterligheterna av den framfarande arteriella pulsvågen. Förhållandet mellan blodtrycket och risken att drabbas av kardiovaskulär sjukdom är komplext och åsikterna om dessas betydelse har förändrats genom åren. På 1900-talet ansågs exempelvis det diastoliska blodtrycket som bästa måttet på kardiovaskulär risk eftersom det jämställdes med det motstånd som hjärtat skulle övervinna och då man ansåg att hypertoni främst var en riskfaktor bland yngre individer. Emellertid, efterhand som populationen åldrats och det bevisats att det även lönar sig att behandla hypertoni hos äldre, så har det systoliska blodtrycket blivit en viktig kardiovaskulär riskfaktor [2].

Pulstryck och hemodynamik

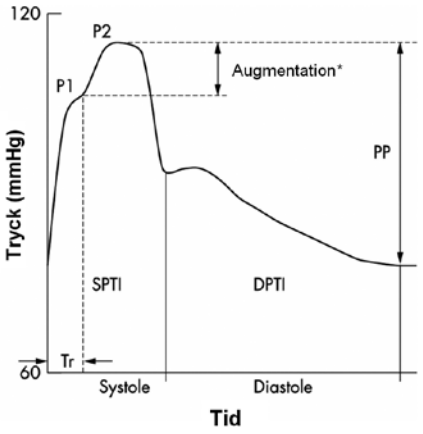
Det är väsentligt att uppmärksamma förändringar i blodtryck med stigande ålder för att bättre kunna begripa vad pulstryck är. Pulstrycket kan lätt definieras som skillnaden mellan det systoliska och det diastoliska blodtrycket. Det systoliska blodtrycket stiger kontinuerligt från tonårstiden. Det diastoliska trycket däremot stiger till att börja med, men sedan avstannar tryckförhöjningen i 50–60 års ålder för att sedan så smått börja sjunka igen. Således ökar pulstrycket successivt då det diastoliska trycket ger sig in i den stagnerande fasen och fortsätter att öka än mer när det diastoliska trycket börjar sjunka. Tilltagande perifer vaskulär resistens förklarar ökningen av både det systoliska och diastoliska blodtrycket upp till hög medelålder. Efter ungefär 60 års ålder kompletteras den perifera vaskulära resistensen successivt av central artärstelhet. Denna artärstelhet blir så småningom den dominerande hemodynamiska faktorn [3].

Sänkningen av det diastoliska blodtrycket kan förklaras rent patofysiologiskt av att en större andel av hjärtats slagvolym förskjuts perifert i kroppen i takt med ökad central artärstelhet. Då bidrar sämre elastisk tillbakagång av pulsvågen och mindre blod i aorta i diastole till lägre diastoliskt blodtryck [4]. Efterhand som kärlen blir allt mer stela med tilltagande ålder kommer en större reflekterad pulsvåg tillbaka tidigare till den ascenderande aorta i sen-systolisk fas som förstärker det centrala systoliska blodtrycket [5].

Pulstrycksamplifikation och hemodynamik

Nyligen har man även börjat intressera sig för andra mått som en vidareutveckling på pulstryckstemat. Pulstrycksamplifikation definieras som pulstrycket i *art. carotis* delat med pulstrycket i *art. brachialis*, C/B (men även andra uträkningar finns på förslag såsom B/C, B-C, eller B-C/C) [6]. Perifert pulstryck (B) blir högre än centralt pulstryck (C) allt eftersom pulsvågen passerar artärer som successivt karakteriseras av mindre diameter trots att medelblodtrycket och det diastoliska blodtrycket är nästan detsamma. Detta fenomen kallas pulstrycksamplifikation och är främst ett attribut på ett gradvis ökande systoliskt blodtryck. Pulsvågsreflexioner från periferin utför huvudinflytandet på pulstrycksamplifikationen genom att förstärka det perifera systoliska blodtrycket mera än det centrala systoliska blodtrycket. Under fysiologiska förhållanden är pulsvågsbördan därför lägre i centrala artärer som medför ett skydd så att hjärtat inte överbelastas. Med stigande ålder tenderar bördan på hjärtat att öka pga. oproportionerlig förstärkning av det centrala snarare än den perifera kärlstelheten som ökar centralt pulstryck och därmed reducerar perifer pulstrycksförstärkning [7]. För att mäta pulstrycksamplifikation krävs det, utöver vanlig blodtrycksmätning med sfygmomanometri brakialt, även en pulsvågsanalys (se nedan) eller en stegvis multipel regressionsanalys.

Ytterligare mått som kommit på förslag är pulstrycksindex, definierat som



En pulsvåg: Pulsvågskonturen är en summation av den framåtskridande kardiella tryckvågen och den återkommande reflekterade vågen från den perifera kärlbädden. **PP**= Pulstrycket, dvs. skillnaden mellan det systoliska och diastoliska trycket; **P2–P1** = Förstärkningstrycket* (Augmentationen), dvs. det extra tryck som adderats i systole från den reflekterade pulsvågen. Uttrycks ofta som Augmentationsindex (Aix) = pulsvågsförstärkningen i procent av pulstrycket.

pulstrycket delat med det systoliska blodtrycket [8] och central pulsatilitet (*eng.* central pulsatility) som är pulstrycket delat med medelblodtrycket [9].

Pulstryck – en markör för kärlskada

Pulstrycket är en riskmarkör för central kärlstelhet i aorta. Kärlstelheten är den underliggande kardiovaskulära riskfaktorn. Kärlstelhet är nära sammankopplat med ett förhöjt blodtryck, men på inget sätt synonymt med hypertoni. Den underliggande patofysiologin är fortfarande ofullständigt belyst. Nedbrytning av elastinfibrer och inlagring av kollagen har ansetts som en avgörande orsak i den åldersrelaterade process som leder till artärstelhet [10]. Organiseringen av elastinet i kärlväggen kan också vara av betydelse. Nedsatt ”cross-linking” mellan elastinfibrerna kan leda till morfologiska ändringar med ökad vaskulär skörhet och artärstelhet [11]. Metalloproteinaser, som styr extracellulära matrixproteiner, har kopplats till artärremodellering [12]. Inlagring av kalcium i aorta har positivt associerats med stelhet i aorta och med isolerad systolisk hypertoni [13]. Inte bara strukturella determinanter kan ha inflytande på stelheten, utan även sådana av mera funktionell art. Här har fokus främst legat på endotelet och i synnerhet på NO. T.ex. har man funnit att pulsvågshastighet (se nedan) var associerat med endoteldysfunktion hos patienter med isolerad systolisk hypertoni [14]. Även geometrin kan ha betydelse då strukturella förändringar i kärlväggen kan leda till ändringar i kärldiameter. Det har framkommit ökade belägg för att en liten aortadiameter är relaterad till ökat pulstryck [15]. En mindre diameter i aorta kanske delvis kan förklara den mera markerade åldersrelaterade ökningen i pulstryck hos kvinnor [16]. Vid ett första ögonkast verkar dessa resultat gå tvärtemot den allmänna hypotesen att cyklisk stress medför dilatation av aorta; mekanisk trötthet leder till passiv dilatation. En möjlig förklaring kan vara att en mindre aortadiameter leder till större motstånd för det pulsberoende blodflödet för en given väggstelhet och därför ökat pulstryck. Ett uppbromsande av den annars åldersrelaterade dilatationen, kanske beroende på strukturella faktorer som beskrivet ovan, kan då förklara ökningen i systoliskt blodtryck [10]. Sambandet mellan inflammation och artärstelhet har också studerats. På detta område har resultaten inte varit så entydiga. T.ex. verkar CRP vara mera av en markör för kärlskada än en bidragande faktor för själva artärstelheten [17]. Hormoner har också studerats. T.ex. har man funnit ett samband hos postmenopausala kvinnor mellan prolaktinnivåer och centralt systoliskt tryck, artärstelhet och kardiovaskulär risk [18].

Sammantaget, på organnivå, kan man konkludera att en ökad tryckvågsbelastning, som vid ökat pulstryck, förr eller senare främjar progressionen av vänsterkammarhypertrofi, leder till försämrad relaxation, nedsatt kranskärlsflödesreserv, diastolisk dysfunktion, endoteldysfunktion, ateroskleros, plackrupturer, samt artärremodellering extra- och intrakraniellt för att motverka ändringar i väggstress [19].

Pulstryck och kardiovaskulär risk

Populationsundersökningar har visat att pulstrycket är av värde för att förutse risk för kardiovaskulära händelser. T.ex. så verkar pulstrycket ingå som en viktig komponent av risken för att insjukna i kranskärlssjukdom. I en studie från en avgränsad population fann man nämligen att risken för kranskärlssjukdom var inverst förknippad med diastoliskt blodtryck vid alla nivåer av systoliskt blodtryck över 120 mmHg [20]. Även när det systoliska blodtrycket är normalt eller lågt, som vid exempelvis hjärtsvikt, har pulstrycket visats kunna prediktera kardiovaskulär risk, då det diastoliska blodtrycket sjunker mer än det systoliska [21]. Man har även undersökt förhållandet mellan blodtryck och risken att insjukna i koronar hjärtsjukdom som en funktion av åldern. Det visades, med ökande ålder, vara ett kontinuerligt skifte från diastoliskt till systoliskt blodtryck, och slutligen till pulstryck som den avgörande prediktorn [22]. Pulstrycket ökar med c:a 10 mm Hg per årtionde utifrån en nivå på runt 50 mm Hg vid 50 års ålder. Med detta följer att det genomsnittliga pulstrycket i västvärlden grovt kan uppskattas till åldern i mm Hg hos medelålders och äldre. Detta pulstryck kan dock inte likställas med det ”normala”, då varje ökning av pulstrycket med 10 mm Hg är kopplat till mellan 10–40 % ökad risk för diverse händelser trots justering för ålder och konfounders [23]. Hos patienter med hypertoni har pulstrycket visats vara en prediktor för dödlig stroke [24] och ett högt pulstryck under den akuta fasen av ett insjuknande i ischemisk stroke är en oberoende prediktor för sämre utfall [25]. Dessutom har pulstryckets nytta för att prediktera risk också visats via ambulatorisk (24-timmars) blodtrycksmätning [26]. Den kliniska nyttan av kombinerade blodtryckskomponenter har också undersökts jämfört med enskilda mått. Det har konstaterats att pulstryck tillsammans med medelartärblodtryck och systoliskt tillsammans med diastoliskt blodtryck var överlägsna de enskilda komponenterna [27]. När det gäller speciella riskgrupper, har det publicerats data som tyder på att ökat pulstryck är en oberoende riskprediktor för kardiovaskulär sjukdom hos patienter med typ-2 diabetes [28], men pulstryck kan även prediktera risken för att först insjukna i diabetes hos patienter med hypertoni och hög risk [29]. Pulstrycket kan dessutom prediktera nyttan av insatt trycksänkande behandling. Detta har visats dels i en metaanalys baserad på interventionstudier hos äldre patienter med isolerad systolisk hypertoni [30] och dels i samband med LIFE-studien när man jämförde utfallet mellan patienter med isolerad systolisk hypertoni och kombinerad hypertoni [31].

Pulsvågshastighet och risk

Pulstryck är allmänt utbrett som mått på artärstelhet, men kan påverkas av kardiella faktorer såsom bl.a. hjärtrytm och slagvolym. Det är också allmänt accepterat att aortastelhet, mätt som central pulsvågshastighet (*eng.* ”pulse wave velocity” – PWV), är ett oberoende, intermediärt effektmått att skatta risken för kardiovaskulära händelser [32]. Golden standard är just den centrala pulsvågshastigheten, dvs. den som föreligger just i aorta och närliggande artärer, men pulsvågshastigheten kan i stort sett mätas var som helst i kärlträdet. Genom att fånga upp en pulsvåg från ett och samma hjärtslag på minst två olika ställen i kärlträdet kan sedan tiden mätas emellan dem. Avståndet mellan mätpunkterna fås från surrogatmått på kroppen [33]. Den underliggande metoden man använder för att hämta in data om pulsvågen kallas applanations-tonometri. En handburen tonometer placeras över artären i fråga. Med en lätt nedtryckning plattar man till artären vars artärtryck transmitteras vidare till en sensor och upptas digitalt [34]. Oftast görs mätningen över *art. radialis* istället för *art. carotis* då detta är mera bekvämt för patienten och lättare att utföra i kliniken. Via en matematisk formel kan sedan det perifera trycket omvandlas till ett centralt. Exempel på metoder som mäter pulsvågshastighet är Complior, SphygmoCor och Arteriograph. Stelare kärl leder till en snabbare pulsvågshastighet. Normala värden hos en medelålders vuxen är 5 m/s i karotiderna och 7 m/s i brakialartärerna [35].

Aortastelhet uppvisar ett oberoende prediktivt värde för mortalitet (alla orsaker samt kardiovaskulära), fatala och ▶

icke-fatala koronara händelser samt fatala slaganfall hos patienter med okomplicerad primär hypertoni [36,37], typ 2-diabetes [38], njursjukdom [39], gamla [40] såväl som i den allmänna befolkningen [41]. Det har i dessa sammanhang även visats att aortastelhet har ett bättre prediktivt värde än övriga jämförbara riskfaktorer [42].

Pulsvågsanalys

När man mäter pulsvågshastigheten gör man ofta samtidigt en pulsvågsanalys. Utifrån den centrala pulsvågsformen kan man lätt bestämma centralt systoliskt blodtryck, diastoliskt blodtryck och pulstryck. Pulsvågskonturen i en artär är ett resultat av summationen av den framåtskridande kardiella tryckinpulsen och en tillbaka reflexion som genereras av det perifera vaskulära systemet i övergången mellan större artärer och resistanskärl. En tryckvåg som återkommer under systole pga. en ökad pulsvågshastighet, en mera proximal reflexionspunkt, eller utdragen ventrikulär ejektionstid kommer troligen att förstärka systolen. Systolisk förstärkning leder till en ökad kardiell börda som på sikt utmynnar i vänsterkammarhypertrofi, hjärtsvikt, förmaksflimmer samt förmaksflimmerassocierade tromboemboliska komplikationer [34]. Vid en pulsvågsanalys kan förstärkningstrycket (*eng*. Augmentation pressure) mätas. Mätningen sker enkelt utifrån pulsvågsformen som det extra tryck som adderats från den reflekterade pulsvågen. Man uttrycker gärna resultatet i form av ett Augmentationsindex (AIx), pulsvågsförstärkningen i procent av det centrala pulstrycket. Ett argument för att mäta både PWV och AIx är att PWV inte anses öka så mycket med åldern förrän efter 50-årsåldern medan AIx förändras mer före denna ålder [43].

AIx är en oberoende prediktor för mortalitet hos njurpatienter [44]. Detsamma gäller för kardiovaskulära händelser hos patienter som genomgår PCI [45] och hos de hypertensiva patienterna i CAFE-studien [46], en substudie av ASCOT-studien [47].

Pulstrycksamplifikation och risk

Observationsstudier har visat att både modifierbara och icke-modifierbara riskfaktorer eller etablerad kardiovaskulär sjukdom är associerade med reducerad pulstrycksamplifikation [6, 48]. Vidare har det även visats i ett par studier att pulstrycksamplifikation kan vara bättre som riskfaktor än pulstryck mätt brakialt eller centralt var för sig. T.ex. en av dessa studier visade att hos patienter med kronisk njursjukdom var reducerad pulstrycksamplifikation, men inte brakialt pulstryck, en oberoende prediktor för mortalitet, t.o.m. bättre än karotispulstrycket [44]. Nyligen har det även framkommit, från en stor epidemiologisk studie, att pulstrycksamplifikation var en prediktor för mortalitet (alla orsaker såväl som kardiovaskulära) oberoende av klassiska kardiovaskulära riskfaktorer [49]. Pulstrycksamplifikation skulle därför kunna ses som en ”mekanisk biomarkör” på kardiovaskulär sjukdom och risk, som både integrerar riskfaktorer och artäregenskaper. Nackdelarna är dock att det finns viktiga intra-/interindividuella variationer i pulstrycksamplifikation och generaliserad användning av regressionsmodeller medger begränsningar i förhållande till den studiepopulation som studerats [50].

Artärstelhet och behandling

Givet förhållandet mellan artärstelhet och kardiovaskulära händelser, blir möjligheten att använda stelheten som mål för behandling självklar. Artärstelhet kan reduceras icke-farmakologiskt med hjälp av ökad fysisk aktivitet, viktnedgång och kostomläggning (saltfattig diet, ett moderat alkoholintag, mörk choklad, vitlök, fiskolja) [51]. Artärstelhet kan också reduceras av hypertoniläkemedel. Detta kan ske direkt genom en relaxering av glatta muskelceller eller förbättrad endoteldysfunktion; medelblodtrycket sänks vilket i sin tur reducerar belastningen på den arteriella kärlväggen. Det kan också ske mera indirekt genom att vasodilatationen leder till nedsatta pulsvågsreflexioner och genom en ökning av elasticiteten i de små kärlen som respons till en dilatation av arterioler; det centrala pulstrycket och förstärkningstrycket reduceras [52]. Dessa effekter har visats i skiftande grad för ACE-hämmare [53], angiotensin-2-receptor-blockerare (ARB) [54], kalciumflödeshämmare (CCB) [55], diuretika [56], beta-blockerare (BB), centralt-verkande substanser, perifera vasodilatatorer och alfa-blockerare [34, 51]. Nyligen publicerades en observationsstudie som visade att artärstelhet kunde reduceras efter flera års hypertonibehandling, och att denna reduktion var blodtrycksoberoende; sänkningen av centralt pulstryck kunde förklaras av en sänkning i PWV, men sänkningen av medelartärblodtrycket kunde bara lite förklaras av sänkningen i PWV [57].

Hypertoniläkemedel kan ha olika effekter på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet trots likvärdig blodtryckssänkning. Två tydliga exempel på detta är ASCOT- och LIFE-studierna. Detta leder till frågan om denna skillnad i händelser mellan läkemedel kan förklaras av variationer i deras effekt på artärstelhet. I en studie jämfördes fyra olika hypertoniläkemedel på patienter med isolerad systolisk hypertoni. Trots likvärdig perifer blodtryckssänkning, reducerade ACEi, CCB och diuretika det centrala trycket, men inte BB. CCB reducerade Aix,

Kliniska mått på kärlstelhet

Pulstryck = Skillnaden mellan det systoliska och det diastoliska blodtrycket. Det perifera pulstrycket kan man enkelt räkna ut efter en vanlig blodtrycksmätning brakialt (t.ex. en blodtrycksmanschett på överarmen och auskultation över *art. brachialis*). För uträkning av centralt pulstryck krävs en pulsvågsanalys.

Pulstrycksförstärkning (amplifikation) = Pulstrycket i *art. carotis* delat med pulstrycket i *art. brachialis*. Detta avser med andra ord, förhållandet mellan det centrala och perifera pulstrycket. Perifert pulstryck blir högre än centralt pulstryck allt eftersom pulsvågen hos den friska, unga individen passerar artärer som successivt minskar i diameter från centrala till perifera kärl. Med stigande ålder och kardiovaskulär sjukdom reduceras den perifera pulstrycksförstärkning pga. en oproportionerlig ökning av det centrala snarare än det perifera pulstrycket.

Pulsvågsanalys = En analys av en pulsvåg. Via applanations tonometri över *art. radialis* eller *art. carotis* kan en pulsvåg fångas upp digitalt. Pulsvågskonturen i en artär utgör ett resultat av summationen av den framåtskridande kardiella pulsvågen och en tillbaka-reflexion som genereras av det perifera vaskulära systemet i övergången mellan större artärer och resistanskärl. I en pulsvågsanalys kan man bl.a. mäta det centrala pulstrycket (PP) och förstärkningstrycket (AIx).

Pulsvågshastighet (PWV) = Genom att fånga upp en pulsvåg från ett och samma hjärtslag på minst två olika ställen i kärlträdet kan pulsvågens hastighet uträknas, vanligtvis mellan art. carotis och art. femoralis. Stelare kärl leder till en snabbare pulsvågshastighet, och utgör en markör för tilltagande kärlåldrande.

medan BB hade motsatt effekt. Ingen av dessa läkemedel reducerade central PWV, som troligen förklarades av att behandlingstiden var för kort för att förvänta sig effekt på framgången artärstelhet [58]. I en annan studie på patienter med typ 2 diabetes och hypertoni gav behandling med en kombination av ARB och diuretika en större reduktion av artärstelhet än en CCB trots likvärdig blodtryckssänkning. Där sågs ingen skillnad i AIx [59]. Utifrån dessa studier framgår klart att läkemedelseffekter på artärstelhet och pulsvågsförstärkning, och förhållandet dem emellan, har mycket skiftande karaktär och har inte ännu förklarats på ett tillfredställande sätt. Utöver ytterligare forskning på väletablerade hypertoniläkemedel kan det även vara av värde att titta på alternativa möjligheter som endotelinblockad [60], eller utveckling av läkemedel som riktar in sig på strukturer i kärlväggen (t.ex. AGE-breakers) [61].

Nyttan av pulstrycksdiagnostik i kliniken

En viktig fördel med mätning av pulstryck är att man får ett indirekt indicium på om målorganskada föreligger i form av ökad artärstelhet. Detta har stor betydelse kliniskt för att förbättra skattningen av total kardiovaskulär risk hos enskilda patienter med förhöjt blodtryck, t.ex. vid ökad familjär sjukdomsrisk. Eftersom central artärstelhet etableras tidigt, kan icke-invasiv bedömning t.o.m. ge en värdefull bild av kardiovaskulär risk innan förhöjt blodtryck hunnit utvecklas och långt innan uppkomsten av kardiovaskulära komplikationer. Mätningen kan utgöra skillnaden mellan om patienten hänförs till en moderat riskgrupp eller en hög riskgrupp. Det bästa man kan göra i nuläget, om man värderar en patient som är medelålders eller äldre och inte har tillgång till icke-invasiv mätutrustning som medger pulsvågshastighet/pulsvågsanalys, är att fastställa det systoliska blodtrycket och sedan justera risken uppåt om man samtidigt finner påtagligt lågt diastoliskt blodtryck och därigenom ett ökat pulstryck.

Det finns fortfarande flera oklarheter runt pulstryckets betydelse. En fundering är att avgöra om en reduktion av artärstelhet är önskvärt som ett terapeutiskt mål i termer av prevention av hårda effektmått som morbiditet och mortalitet, speciellt vad angår lågriskgrupper efter traditionell riskskattning. En annan fundering är om en strategi som motverkar artärstelhet skulle vara lika effektiv som den behandling vi har idag [42]. Det saknas interventionsstudier som bygger på ett urval av personer med förhöjt pulstryck, men studier som t.ex. Syst-Eur och SHEP har undersökt personer med isolerad systolisk hypertoni (ISH). Syst-Eur påbörjades för att undersöka effekten av blodtryckssänkning hos äldre individer (> 60 år) med ISH. Studien visade att aktiv behandling av ISH jämfört med placebo gav en reduktion av insjuknandet i stroke och risken för att få hjärtinfarkt [62]. I SHEP (Systolic Hypertension in Elderly Program) fann man vid aktiv terapi en reduktion av sjuklighet i stroke och kranskärlssjukdom jämfört med placebo [63].

Många patienter uppvisar tecken till ett tidigt vaskulärt åldrande [64-67]. Dessa löper en ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och skulle kunna identifieras med hjälp av ett ökat pulstryck, framförallt i primärvården. Att det är viktigt med tidig upptäckt av sjukdom och behandling kan också uppskattas då det kan få ekonomiska konsekvenser. I en populationsbaserad kohortstudie från Sverige visades att unga vuxna som har moderat till svår hypertoni har ökad risk att få förtidspension senare i livet pga. kardiovaskulär sjukdom [68].

Sammanfattning

Sammanfattningsvis finns det nu belägg för att ett ökat pulstryck är en viktig markör dels för ökad artärstelhet och dels för en ökad kardiovaskulär risk, framförallt användbar hos individer där mer traditionella riskskattningar inte är tillräckligt detaljerade. Det finns nu flera olika sätt på vilka man kan värdera om en patient har artärstelhet och därmed ökad risk. Lättast är fortfarande att mäta blodtrycket brakialt och sedan räkna ut det perifera pulstrycket, men har man extra tid och tillgång till utrustning kan man med fördel även göra en pulsvågsanalys, mäta pulsvågshastighet eller t.o.m. mäta och/eller räkna ut pulstrycksamplifikationen. Ännu saknas interventionsstudier som bygger på selektion av individer med förhöjt pulstryck, men flera studier har rekryterat patienter med isolerad systolisk hypertoni, som är en variation på samma tema. Dessa studier har visat god nytta av reduktion av isolerad systolisk hypertoni. Ökad forskning kring determinanter för stegring av pulstryck över tid, bl.a. glukos och lipider [69], kan belysa mekanismer som är aktiva i processen som leder fram till det vaskulära åldrandet. Blodtryck, lipider och socker kan normaliseras på få veckor med en kalkylerad reduktion av kardiovaskulär riskscore på sikt, men för att få effekt på ateroskleros och artärstelhet krävs långvarig korrektion av dessa biokemiska riskfaktorer. En uppbromsning av artärstelhet kanske representerar den äkta reduktionen av arteriell väggskada, och kan man finna mera specifik behandling som förminskar den ”temporala dissociationen” mellan riskfaktorintervention och organskada kan vi vara på rätt väg.

Isak H Lindstedt
Hjortens vårdcentral, Trollhättan

Peter M Nilsson
Avd för Medicin/Universitetssjukhuset MAS

Referenser:

1. Lindstedt I, Nilsson PM. Pulstryck som markör för kardiovaskulär risk. Läkartidningen 2010; 107: 1474-1476.
2. Franklin SS. New interpretations of blood pressure: the importance of pulse pressure. *In* Oparil S, Weber MA (Ed). Hypertension. Philadelphia, US, Elsevier Saunders 2005.
3. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. Circulation 1997; 96: 308-315.
4. O'Rourke MF, Kelly RP. Wave reflection in the systemic circulation and its implications in ventricular function. J Hypertens 1993; 11: 327-337.
5. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's Blood Flow in Arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 4th edition. London: Edward Arnold, 1998.
6. Avolio A, Van Bortel L, Boutouyrie P, et al. The role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. Hypertension 2009; 54: 375-83.
7. Murgo JP, Westerhof N, Giolma JP, et al. Aortic input impedance in normal man: Relationship to pressure waveforms. Circulation 1980; 62: 105-116.
8. Peng-Lin Y, Yue-Chun L. Pulse pressure index (pulse pressure/systolic pressure) may be better than pulse pressure for assessment of cardiovascular outcomes. Medical Hypotheses 2009; 72: 729–731.
9. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, et al. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. Hypertension 2008; 51: 848-855.
10. Payne RA, Wilkinson IB, Webb DJ. Arterial stiffness and hypertension: emerging concepts. Hypertension 2010; 55: 9-14.
11. Mercier N, El Hadri K, Osborne-Pellegrin M, et al. Modifications of arterial phenotype in response to amine oxidase inhibition by semicarbazide. Hypertension 2007; 50: 234-241.
12. Flamant M, Placier S, Dubroca C, et al. Role of matrix metalloproteinases in early hypertensive vascular remodeling. Hypertension 2007; 50: 212-218.
13. McEniery CM, McDonnell BJ, So A, et al. Aortic calcification is associated with aortic stiffness and isolated systolic hypertension in healthy individuals. Hypertension 2009; 53: 524-531.
14. Wallace SM, Yasmin, McEniery CM, et al. Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction. Hypertension 2007; 50: 228-233.
15. Mitchell GF, Conlin PR, Dunlap ME, et al. Aortic diameter, wall stiffness, and wave reflection in systolic hypertension. Hypertension 2008; 51: 105-111.

16. Dart AM, Kingwell BA, Gatzka CD, et al. Smaller aortic dimensions do not fully account for the greater pulse pressure in elderly female hypertensives. Hypertension 2008; 51: 1129-1134.
17. Schumacher W, Cockcroft J, Timpson NJ, et al. Association between C-reactive protein genotype, circulating levels, and aortic pulse wave velocity. Hypertension 2009; 53: 150-157.
18. Georgiopoulos GA, Stamatelopoulos KS, Lambrinoudaki I, et al. Prolactin and preclinical atherosclerosis in menopausal women with cardiovascular risk factors. Hypertension 2009; 54: 98-105.
19. Franklin SS, Izzo JL. Aging, hypertension, and arterial stiffness. *In* Izzo JL, Black HR (Ed). Hypertension Primer. Philadelphia, US, Lippincott, Williams and Wilkins 2003.
20. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. Circulation 1999; 100: 354-360.
21. Mitchell GF, Moye LA, Braunwald E, et al. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. Circulation 1997; 96: 4254-4260.
22. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. Circulation 2001; 103: 1245-1249.
23. Mitchell GF. Arterial stiffness and wave reflecion: biomarkers of cardiovascular risk. Artery Res 2009; 3: 56-64.
24. Paultre F, Mosca L. Association of blood pressure indices and stroke mortality in isolated systolic hypertension. Stroke 2005; 36: 1288-1290.
25. Grabska K, Niewada M, Sarzynska-Dlugosz et al. Pulse pressure – independent predictor of poor early outcome and mortality following ischemic stroke. Cerebrovasc Dis 2009; 27: 187-192.
26. Verdecchia P, Schilliaci G, Borgione C, et al. Ambulatory pulse pressure: A potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. Hypertension 1998; 32: 983-988.
27. Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease. Circulation 2009; 119: 243-250.
28. Nilsson PM, Cederholm J, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjörnsdottir S. Pulse pressure strongly predicts cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes from the Swedish National Diabetes Register (NDR). Diabetes Metab 2009;35: 439-46.
29. Yasuno S, Ueshima K, Oba K, et al. Is puls pressure a predictor of new-onset diabetes in high-risk hypertensive patients? Diabetes Care 2010; 33: 1122-1127.
30. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risk of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Meta-analysis of outcome trials. Lancet 2000; 104: 865-872.
31. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy. JAMA 2002; 288: 1491-1498.
32. Wang KL, Cheng HM, Sung SH, et al. Wave reflection and arterial stiffness in the prediction of 15-year all-cause and cardiovascular mortalities. Hypertension 2010; 55: 799-805.
33. Nyberg G. Pulsvågshastighet – när skall det användas och vad är rätt? Medicinsk Access 2009; nr 1: 27-30.
34. Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, et al. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? Mayo Clin Proc 2010; 85: 460-472.
35. Zambanini A, Cunningham SL, Parker KH, et al. Wave-energy patterns in carotid, brachial, and radial arteries: a noninvasive approach using wave-intensity analysis. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 289: 270-276.
36. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension 2001; 37: 1236-1241.
37. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. Stroke 2003; 34: 1203-1206.
38. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? Circulation 2002; 106: 2085-2090.
39. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. Circulation 1999; 99: 2434-2439.
40. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, et al. Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. Circulation 2005; 111: 3384-3390.
41. Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. Circulation. 2006; 113: 664-670.
42. Laurent S. ESH Scientific newsletter: Hypertension and macrovascular disease 2007; 8: No 31.
43. Nyberg G. Förbättrad och individualiserad kardiovaskulär prevention. Medicinsk Access 2009; nr 3: 14-18.
44. Safar ME, Blacher J, Pannier B, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. Hypertension 2002; 39: 735-738.
45. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. Eur Heart J 2005; 26: 2657-2663.
46. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. 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.
47. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. 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.
48. McEniery CM, Yasmin, McDonnell B, et al. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff collaborative trial II. Hypertension 2008; 51: 1476-82.
49. Benetos A, Thomas F, Joly L, et al. Pulse pressure amplification: a mechanical biomarker of cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 1032-7.
50. Papaioannou TG, Protogerou AD, Stefanadis C. What to anticipate from pulse pressure amplification. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 1038-40.
51. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. Eur Heart J 2006; 27: 2588-2605.
52. Duprez DA. Is vascular stiffness a target for therapy? Cardiovasc Drugs Ther 2010; Jul 14 [Epub ahead of print]
53. Mallareddy M, Parikh CR, Peixoto AJ. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on arterial stiffness in hypertension: systematic review and meta-analysis. J Clin Hypertens 2006; 8: 398-403.
54. Duprez DA, Florea ND, Jones K, et al. Beneficial effects of valsartan in asymtomatic individuals with vascular or cardiac abnormalities: the DETECTIV pilot study. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 835-9.
55. Cohn JN, Wilson DJ, Neutel J, et al. Coadministered amlodipine and atorvastatin produces early improvements in arterial wall compliance in hypertensive patients with dyslipidemia. Am J Hypertens 2009; 22: 137-44.
56. White WB, Duprez D, St Hillaire R, et al. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. Hypertension 2003; 41: 1021-6.
57. Ait-Oufella H, Collin C, Bozec E, et al. Long-term reduction in aortic stiffness: a 5.3-year follow-up in routine clinical practice. J Hypertens 2010; Jul 30 [Epub ahead of print].
58. Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. Hypertension 2009; 54: 409-413.
59. Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L, et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. Hypertension 2008; 51: 1617-1623.
60. Dhaun N, Macintyre IM, Melville V, et al. Blood pressure-independent reduction in proteinuria and arterial stiffness after acute endothelin-a receptor antagonism in chronic kidney disease. Hypertension 2009; 54: 113-119.
61. Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M, et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. Circulation 2001; 104: 1464-1470.
62. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Lancet 1997;350:757-64.
63. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. JAMA 1991;265:3255-64.
64. Nilsson PM, Fyhrqvist F. Tidigt vaskulärt åldrande i relation till kort telomerlängd och ökad kardiovaskulär risk – kommande möjligheter för behandling? Läkartidningen 2007; 104: 2801-5.
65. Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome. (Review). J Hypertens 2008; 26:1049-1057.
66. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. Hypertension 2009;54:3-10.
67. Redheuil A, Yu WC, Wu CO, et al. Reduced ascending aortic strain and distensibility: earliest manifestations of vascular aging in humans. Hypertension 2010; 55: 319-326.
68. Kark M, Rasmussen F. High systolic blood pressure increases the risk of obtaining a disability pension because of cardiovascular disease: a cohort study of 903 174 Swedish men. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009; 16: 597-602.
69. Mokhtari A, Bellinetto-Ford L, Melander O, Nilsson PM. Determinants of increasing pulse pressure during 23 years' follow-up as a marker of arterial stiffness and vascular ageing. Blood Press 2008; 17: 291-7.

Hypertonikurs i Oslo, juni 2010

Vi fick i år möjligheten att delta i "The Second Nordic University Research Course in Hypertension and Cardiovascular Research" som gick av stapeln i Oslo i juni i anslutning till ESH 2010.

Den första kursen hölls förra året i Danmark. Kursen anordnas gemensamt av hypertonisällskapen i Danmark, Finland, Norge och Sverige. Både föreläsarna och deltagare kommer från de nordiska länderna, deltagarna är doktorander och kursen ger också forskarpoäng vid Oslo universitet. Målsättningen med kursen är att i form av seminarier skapa nätverk mellan yngre och äldre forskare i Norden. Seminarierna avhandlade olika aspekter av hypertoni, bland annat epidemiologi, patogenes, riskstratifiering, metabola rubbningar och målorganskador. Inom varje del hade föreläsarna 15–20 minuter till sitt förfogande, men tyngdpunkten för kursen var att initiera diskussion och frågestund.

Innan kursen fick vi skicka in ett abstrakt över vår forskning och varje deltagare skulle också förbereda en presentation på tio minuter i mindre grupper. Med ett sådant ambitiöst upplägg var våra förväntningar naturligtvis höga och de blev inte mindre när vi fick se det mycket digra program som skulle avhandlas under två intensiva dagar på Ullevål universitetssjukhus.

Föreläsningarna hölls på engelska av seniora kollegor från de nordiska länderna. Först ut var professorerna Sverre Kjeldsen och Peter Nilsson som tog oss igenom epidemiologin inom hypertoni och sedan fortsatte resan med patogenes. Här avhandlades och diskuterades samband mellan hypertoni och sympatikoadrenerga systemet, njurens roll, övervikt och diabetes, resistenskärl och salt. Angående salt hörde vi om "The Finnish paradox" från Antti Jula som redovisade att trots en ökad förekomst av övervikt och fetma i befolkningen, så har blodtrycket under samma tidsperiod blivit lägre. Detta kan kanske delvis förklaras av minskad konsumtion av salt och bättre kvalitet på den mat vi äter. Olle Melander talade om genetik och nämnde bland annat den monogenetiska formen av hypertoni – Liddle's syndrom – som orsakas av hög resorption av natrium i njurarna hos dessa individer som har ökat antal natriumkanaler i njuren.

Avsnittet med 24h blodtrycksmätning och mätning av blodtrycket i hemmet med hjälp av egen blodtrycksmätare blev intressant med en livlig diskussion, mycket tack vare Teemu Niiranen från Finland som i sin presentation "When to use ambulatory or self-measured home blood pressure" var positiv till att patienterna mäter blodtrycket själv hemma under ordnade former. För oss alla som många gånger träffat patienter som själva mäter blodtrycket i hemmet, under mer eller mindre olyckliga omständigheter, var detta något av en tankeställare. Kanske är det inte så dumt om patienterna får noggranna instruktioner hur och när de ska mäta? Dock kvarstår problematiken med hur välkalibrerade mätarna är och kvalitén på registreringen. Men detta är onekligen något som kommer att användas mer i framtiden, tror vi.

Dag ett avslutades med presentation av våra respektive forskningsprojekt i små grupper under ledning av erfarna kollegor. Detta var kursens höjdpunkt! Var och en av oss hade innan kursen fått förbereda frågor till två av de andra kursdeltagarnas presentationer och det gjorde att vi fick igång en bra diskussion. Varje diskussion avslutades med synpunkter och feedback från handledarna och det är slående att en presentation alltid kan bli bättre med konstruktiv feedback. Dagen var dock mycket lång och inte förrän efter 20.00 vandrade en trött skara iväg till en grekisk restaurant för sen middag. Väl där bjöds det på god mat och dryck och en uppsluppen stämning, men vi var i ärlighetens namn helt slut efter denna intensiva dag och kunde inte riktigt hålla jämna steg med framför allt våra danska kollegor utan fick göra en tidig sorti till hotellet.

Föreläsningarna började redan klockan 08.00 dagen efter med "Subclinical vascular damage". Här fick vi en nyttig genomgång om faran med albuminuri och att en skada på kärlbädden på ett enkelt sätt kan påvisas med UACR – urinary albumin excretion rate. Även pulsvågsanalys och undersökning för förekomst av vänsterkammarhypertrofi kan påvisa subkliniska skador i kärlen som i sin tur bidrar till senare organskada, sjuklighet och i värsta fall för tidig död.

Lars Lind från Uppsala höll en väl strukturerad och uppskattad genomgång av olika mätmetoder och mått på endotelfunktion och kärlstelhet. Sedan följde en uppfriskande session om behandlingsresistent hypertoni och forskningsvärlden i allmän- ▶

ANNONS

het av karismatiske Lars Hjalmar Lindholm. Ett par timmar ägnades åt hypertoni och hjärtfunktion där bland andra Eva Gerdts och Thomas Kahan från organisationskommittén hade intressanta föredrag.

Vi hörde också föreläsningar om och diskuterade risk stratifiering, värdet av ”nya” och ”gamla” biomarkörer och tillfällen när riskdiagram och riktlinjer inte alltid ger tydliga anvisningar. Här påpekade Karin Manhem att ålder starkt påverkar den individuella risken att drabbas av kardiovaskulär sjukdom och att riskdiagram inte tar med alla faktorer för sjukdom, t.ex. saknas utsatthet för stress, avsaknad av fysisk aktivitet eller hur länge man som individ exponerats för olika riskfaktorer.

Sammanfattningsvis var kursen intensiv och innehållsrik med ett ambitiöst mål och upplägg. Som grädde på moset hade många av deltagarna också möjlighet att aktivt delta i ESH 2010 med poster eller muntliga framträdanden.

Vi hoppas att kursen kommer att ges igen så flera yngre forskningskollegor har möjlighet att ta del av den stora mängd kunskap och erfarenhet som finns i Norden!

Charlotta Ljungman
Anna-Clara Collén
Medicinkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra, Göteborg

Rapport från den 20:e

Europeiska Hypertonikongressen

Oslo 2010

Jag, Elisabeth Rooth, som är arbetande specialist inom stroke, och Johan Löfsjögård, som är blivande hjärtspecialist på Danderyds sjukhus i Stockholm, fick tillsammans möjlighet att åka på den 20:e Europeiska hypertonikongressen i Oslo i juni 2010. Kongressen var i anslutning till den nordiska forskarutbildningskurs som vi nyss hade deltagit i. Vad hade vi att lära av denna väl organiserade kongress utifrån våra olika intresseområden?

Vi som annars mest åker på konferenser med fokus på stroke och hjärtsjukdomar fann att det absolut gav en extra ”kick” att få djupare kunskap inom hypertonifältet. Finns det några gemensamma nämnare mellan vaskulär hjärtsjukdom och vaskulär hjärnsjukdom? Ja, det framgick med tydlighet av bland annat en session kring ”Microcirculation and small vessels”. Liksom det vid ”vit substanssjukdom” i hjärnan finns mikrovaskulär dysfunktion så finner man motsvarande störningar i hjärtat. I de intramurala koronarartärerna kan man med PET se småkärlssjukdom även där. Koronarangiografi på dessa patienter visar förstås helt normala kranskärl.

Vänsterkammarhypertrofi är en stark oberoende riskfaktor för hjärt-kärlhändelser och för död oavsett orsak. Cariotrophin-1 (CT-1) är en cytokin som inducerar hypertrofi i kardiomyocyter med hypertensiv fenotyp. CT-1 frisätts i samband med töjning av vänsterkammarens vägg som svar på ökat fyllnadstryck, och kan mätas i plasma. Man har visat att CT-1 relaterar till vänsterkammarhypertrofi. En möjlig tillämpning är förbättrad riskbedömning av patienter med hypertoni. De skulle kunna undersökas avseende nivåer CT-1 och om det är förhöjt går man vidare med ekokardiografi.

Adekvat blodtrycksmätning var ett hett diskussionsämne, både under den forskarutbildningskurs vi deltog i, och under kongressen. Vi lärde oss bland annat att det är mycket viktigt med god nattlig blodtryckskontroll hos äldre patienter med nedsatt kognitiv förmåga och bristande fysisk aktivitet. Då hade Elisabeth precis veckan innan haft en liknande patient på mottagningen som hon lät bli att öka den antihypertensiva behandlingen på, då blodtrycket i övrigt låg bra under dygnet ...

Behandling av blodtryck hos äldre patienter med hjärt-kärlsjukdom i bagaget är inte alltid så lätt. Där fick vi en hel del handledning av de mest erfarna inom hypertoniområdet på en givande session. Förekomsten av J-kurvan diskuterades, och sammanfattningsvis torde ett blodtryck i intervallet 119-138/83-84 mmHg vara det där risken är lägst för hjärtinfarkt, medan ett något lägre blodtryck innebär färre strokefall. Med andra ord uppträder J-kurvan vid ett något lägre blodtryck för att förebygga stroke jämfört med hjärthändelser. Budskapet var således att inte sänka blodtrycket för lågt hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom på grund av risken att sänka koronara blodflödet under diastole. Detta fenomen lärde man sig ju redan som kandidat på fysiologikursen, men att tänka aktivt på det i kliniken där ”the lower the better” genomsyrar vår behandlingsstrategi, är inte lika lätt. Istället vill man från experthåll förmedla ”the earlier the better” och detta har vi redan börjat applicera i vår vardag. Att vid en förstagångsstroke konsekvent sätta in aggressiv blodtrycksbehandling, vilket ju stöds av PROGRESS-studien där man även vid normalt blodtryck ser en minskad strokerisk med antihypertensiv terapi, är mycket enklare än att försöka få ner blodtrycket till målvärdet hos den person som vid 80-årsåldern drabbats av sin tredje stroke med allt vad detta innebär!

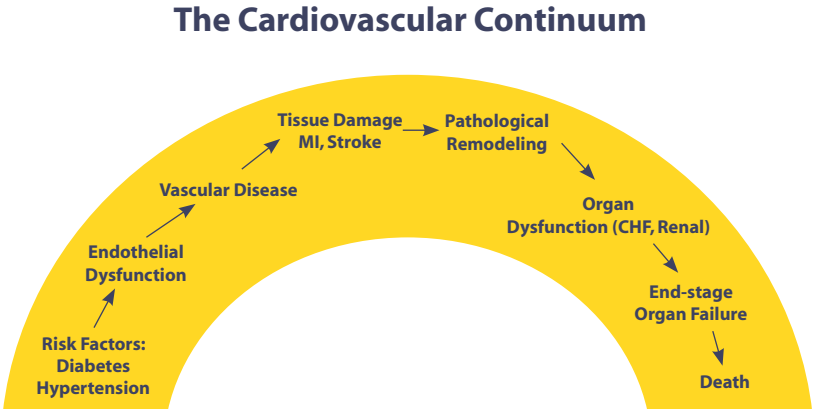
I de tidigare öststatsländerna ökar dödligheten i stroke, medan Sverige klassas som ett land med låg dödlighet i stroke. Man konstaterade att ett lands mortalitet i stroke utgör en markör för högt blodtryck. Att sänka det systoliska och diastoliska blodtrycket med 10–12 mmHg respektive 5–6 mmHg innebär en minskning av död i stroke med ungefär 40 procent.

Hypertoni och äldre diskuterades vid en annan session. Man visade att för samma systoliska blodtryck ökar risken för död i stroke med stigande ålder. ”Systolic pressure is all that matters”, var kommentaren. Val av antihypertensiv behandling är inte avgörande utan man får utgå från varje patients individuella tillstånd.

Hypertoni är ju den vanligaste etiologiska orsaken till hjärtsvikt och antihypertensiv behandling minskar tydligt risken för att utveckla kronisk hjärtsvikt. Behandling med ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare utgör förstahandsval för att minska risken för utveckling av hjärt- ▶

svikt. Patienter med hjärtsvikt och bevarad vänsterkammarfunktion, (heart failure with preserved ejection fraction, HF-PEF), bör få mer aggressiv blodtrycksbehandling, var beskedet. För vissa har man sett att patienter med manifest hjärtsvikt har en sämre prognos ju lägre blodtrycket är. Detta ska dock sannolikt tolkas som att en oförmåga att upprätthålla ett adekvat blodtryck vid mer avancerad hjärtsvikt och sviktande hjärtminutvolym.

En annan intressant session anordnat av fyra olika hypertoniorganisationer, däribland European Society of Hypertension, handlade om kronisk njursjukdom och kardiovaskulär sjukdom. Det var en njutning att se dr C Zoccalis föreläsningsbilder, som på ett fantastiskt bra sätt beskrev ”The cardiovascular – renal continuum” (figur). Att i princip alla patienter i dialys har vänsterkammarhypertrofi var nytt för oss, liksom att det är en 16-faldigt ökad risk för kardiovaskulära händelser hos patienter med GFR <15. Att kontrollera albumin på urinstickan är av värde och borde tas rutinmässigt på patienter vid misstanke på hjärtkärlsjukdom, eftersom mikroallbuminuri är en så pass stark markör för mortalitet!



Sammantaget var det alltså innehållsrikt, både på forskarutbildningskursen och på kongressen. Efteråt kan man bara konstatera att hypertoni är roten till allt ont, vilket bör uppmärksammas mer i den kliniska vardagen. Till sist vill vi tacka European Society of Hypertension och Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin för möjligheten att delta genom bidrag till kongressavgift och logi under vår trevliga vistelse i Oslo.

Johan Löfsjögård
Hjärtkliniken, Danderyds sjukhus, Stockholm

Elisabeth Änggård Rooth
Medicinklinken Danderyds sjukhus, Stockholm

Välkommen till Svensk Vaskulär Medicin!

Så har vi då gått in i 2010. Det innebär ju att årsavgiften till Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin ska betalas. Årsavgiften för 2010 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 Vårmötet, landets största årliga möte för hjärt-kärlsjukdomar.

Alla medlemmar måste betala sin årsavgift på 100 kr för 2010.
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 själv*a 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

Glukossänkande läkemedel och nya riskfaktorer vid hjärtinfarkt och diabetes

Aktuell avhandling: Myocardial infarction and diabetes mellitus Studies on glucose lowering therapies and novel risk markers based on observations from the DIGAMI 2 trial

Bakgrund

Patienter med typ 2-diabetes är särskilt benägna att utveckla ateroskleros och olika manifestationer av kardiovaskulär sjukdom t.ex. hjärtinfarkt och stroke. Hyperglykemi är en oberoende riskprediktor för makrovaskulära komplikationer och när de inträffar påverkar graden av hyperglykemi den fortsatta prognosen. Hur optimal glukoskontroll ska uppnås är dock omtvistat.

Hos patienter med akuta koronara syndrom dvs. hjärtinfarkt eller instabil kärlkramp, rekommenderar nyligen publicerade svenska och internationella riktlinjer att glukossänkande behandling bör påbörjas om blodsockret överstiger 10–11 mmol/l.[1, 2] I det akuta skedet uppnås detta enklast med insulin. Risken för hypoglykemi framhålls inte sällan som ett hinder för att uppnå önskvärd glukossänkning. Kroppen motreglerar sjunkande blodsockernivåer genom utsöndring av glukagon och adrenalin något som förknippats med för hjärtat ogynnsamma effekter t.ex. förhöjd hjärtfrekvens, ökat blodtryck samt risk för hjärtrytmrubbningar. Registerstudier har påvisat att lågt blodsocker i samband med en hjärtinfarkt leder till försämrad prognos men i flertalet av dessa studier har man inte kunnat säkerställa orsaken till hypoglykemin, dvs. om det låga blodsockret är orsakat av insulinbehandling (”iatrogen hypoglykemi”) eller är relaterad till annan, samtidig sjuklighet t.ex. njur- eller leversvikt (”spontan hypoglykemi”).

För att uppnå god glukoskontroll på lång sikt finns det flera tillgängliga läkemedelsalternativ. Hur dessa påverkar den kardiovaskulära sjuk- och dödligheten är otillfredsställande utrett. Metformin har visat sig vara gynnsamt och minska risken för hjärtinfarkt och död hos överviktiga personer med nyupptäckt diabetes[3], men om detta även gäller patienter med etablerade diabeteskomplikationer vet man inte säkert. Andra läkemedelsgrupper, t.ex. glitazoner, har förknippats med hjärtsviktsutveckling hos en del individer och dessutom misstänkts öka risken för hjärtinfarkt. Den senare misstanken måste klarläggas innan dessa glukossänkare kan anses säkra ur ett kardiovaskulärt perspektiv.

Patienter med kranskärlssjukdom och diabetes har sämre prognos än individer med normal glukosomsättning. Detta låter sig endast delvis förklaras av skillnader i traditionella riskfaktorer som hypertoni och hyperlipidemi. Identifiering av nya riskmarkörer skulle kunna leda till en bättre förståelse av prognosförsämrande orsaker hos dessa patienter och i förlängningen öppna för nya behandlingsstrategier.

Avhandlingens syfte

Att hos patienter med akut hjärtinfarkt och diabetes

1. Utforska den prognostiska betydelsen av hypoglykemi under sjukhusvistelsen (**Studie I**).[4]
2. Studera den prognostiska betydelsen av glukossänkande läkemedel hos patienter som överlevde sjukhusvistelsen (**Studie II** och **III**).[5, 6]
3. Undersöka den prognostiska betydelsen och relationen mellan riskmarkörerna Copeptin och IGFBP-1 (**Studie IV**).[7]
4. Karaktärisera geno- och fenotyper relaterade till inflammationsmarkören MBL samt studera dess prognostiska betydelse (**Studie V**).[8]

Studiepopulation

Avhandlingen grundar sig på epidemiologiska analyser av den i DIGAMI 2 (Diabetes and Insulin–Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) ingående patientpopulationen.[9] Denna studie var en randomiserad jämförelse av tre glukossänkande strategier syftande till att klarlägga hypotesen att insulin-baserad glukoskontroll minskar dödligheten hos patienter med diabetes och akut hjärtinfarkt. Grupp 1 randomiserades till insulin-glukos infusion (målglukosnivå 7–10 mmol/l) under minst 24-timmar följt av en insulinbaserad glukoskontroll med målet att hålla fasteblodsockret mellan 5–7 mmol/l och det postprandiella < 10 mmol/l; n=474). Grupp 2 randomiserades till en initial infusion av insulin-glukos enligt samma principer som i grupp 1 följd av konventionell glukoskontroll (n=473) medan Grupp 3, en kontrollgrupp, erhöll konventionell behandling utan förutbestämda glukosmål (n=306). Studien genomfördes 1998–2003 på 44 sjukhus i sex europeiska länder. I en förlängd uppföljning tillfrågades alla studiecentra om patienternas vitalstatus, inklusive eventuell dödorsak och tid för dödsfallet samt förekomst av hjärtinfarkt eller stroke t.o.m. december 2005.

De 1253 patienter som deltog i studien var i genomsnitt 68 år och hade haft diabetes under åtta år. Sextiosju procent var män. Under den ursprungliga uppföljningen, som varierade mellan 6 månader och 3 år (median 2,1 år) dog 277 patienter (22%). Det förelåg ingen skillnad i dödlighet eller kardiovaskulär sjuklighet mellan de tre behandlingsgrupperna och den primära hypotesen i DIGAMI 2 kunde således inte bekräftas.[9] En möjlig förklaring till det neutrala resultatet var att glukoskontrollen inte, som avsetts, skilde sig åt mellan de tre grupperna. Dessa avsaknader av skillnader mellan grupperna gjorde det möjligt att sammanföra patienterna i DIGAMI 2 till en gemensam kohort i avseende att genomföra epidemiologiska analyser. De delarbeten som ingår i avhandlingen är baserade på hela (**Studie I**) eller delar (**Studie II-V**) av den totala DIGAMI 2-populationen.

Hypoglykemi under sjukhusvistelse för akut hjärtinfarkt

I **Studie I** studerades den prognostiska betydelsen av prospektivt insamlad information om hypoglykemi, definierad som glukos <3 mmol/l med eller utan symptom, i samband med hjärtinfarkten.

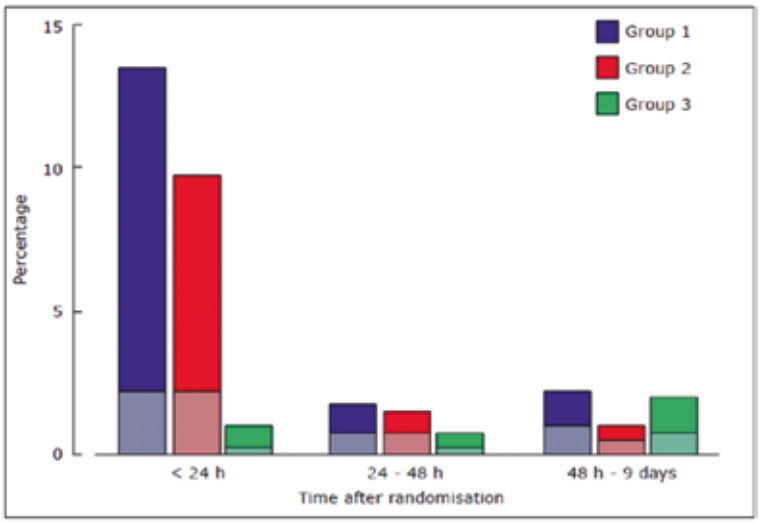
Hypoglykemi episoder noterades hos 153 (12%) patienter och 45 av dem ledde till symtom. Majoriteten inträffade inom det första dygnet och var vanligast hos patienter som fick insulin-glukos infusion ▶

(Grupp 1 och 2; Figur 1). Patienter med hypoglykemi var äldre, hade längre diabetes duration, lägre vikt och oftare hjärtsvikt än de som inte utvecklade lågt blodsocker. Under den i genomsnitt drygt två år långa uppföljningstiden skilde sig inte dödlighet eller kardiovaskulär sjuklighet mellan patienter med eller utan hypoglykemi med undantag för patienter med symtomatiska episoder, vilka löpte högre risk att avlida. Denna ökade risk försvann dock efter justering för andra faktorer av tänkbar betydelse (Figur 2). Kroppsvikt (+1 kg; Odds Ratio (OR) 0.97; 95% Konfidensintervall (KI) 0.95–0.98; p< 0.0001) och diabetes duration (+1 år OR 1.03; 95 % KI 1.01–1.05; p=0.0085) var oberoende prediktorer för hypoglykemi.

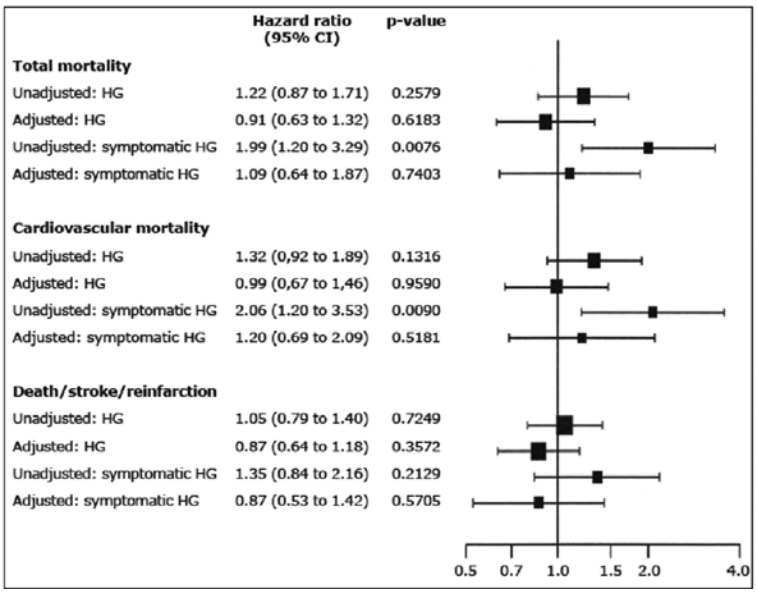
Fyndet att hypoglykemi i samband med hjärtinfarkt inte är farligt i sig men att det kan vara en markör för hög risk av andra orsaker har stöd i litteraturen. Exempelvis visade data från det amerikanska Health Facts registret en J-formad relation mellan blodglukos och dödlighet i samband med hjärtinfarkt [10], men när man i en efterföljande analys specifikt studerade de patienter som, enligt dåvarande riktlinjer, var lämpade för glukossänkning (glukos ≥ 7.8 mmol/l) hade endast de med spontan hypoglykemi en ökad dödlighet. Hos patienter med hypoglykemi relaterad till insulinbehandling var dödligheten däremot inte ökad. [11]

Man har spekulerat i att de patofysiologiska mekanismerna skiljer sig mellan spontana och iatrogena hypoglykemi episoder varvid spontana episoder markerar annan allvarlig underliggande sjukdom, t.ex. chock, sepsis, malnutrition, lever- eller njursvikt. En annan förklaring till att resultaten i **Studie I** skiljer sig från tidigare registerstudier, som har visat att låga blodglukosnivåer vid hjärtinfarkt är farligt, är att patienterna i DIGAMI 2 följdes noggrant med avseende på blodglukos. Detta tryggade snabb identifiering och behandling av det sjunkande blodsockret, t.ex. genom att tillfälligt avbryta insulintillförseln eller att med andra åtgärder höja blodsockret. Det är viktigt att framhålla att förhållandena kan skilja sig mellan hypoglykemi-episoder i samband med intensivvård och utanför sjukhus. De senare kan vara svårare att detektera och häva.

Sammanfattningsvis visar **Studie I** att hypoglykemi under sjukhusvistelsen inte är en oberoende faktor bakom dödlighet och kardiovaskulär sjuklighet hos patienter med hjärtinfarkt och diabetes. Dessa episoder förekom oftare hos patienter med hög risk relaterad till andra faktorer, dvs. viss försiktighet och noggrann observation är viktig om man behöver sänka blodsockret hos sådana patienter.



Figur 1.
Hypoglykemi (blodglukos <3 mmol/l) i relation till behandlingsgrupp under den initiala sjukhusvistelsen. Den skuggade ytorna respresenterar andelen med symtom.

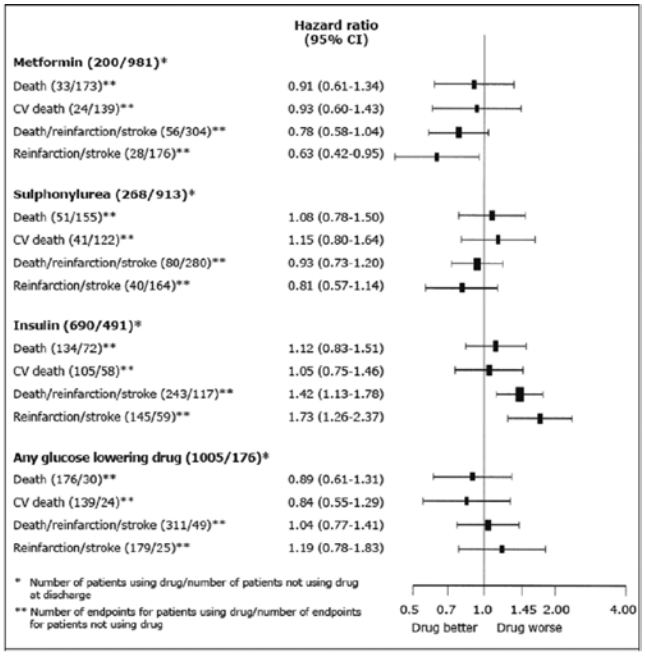


Figur 2.
Effekten av hypoglykemi (HG), med eller utan symtom, under sjukhusvistelsen för hjärtinfarkt på långtidsprognosen.

Glukossänkande behandling och prognos

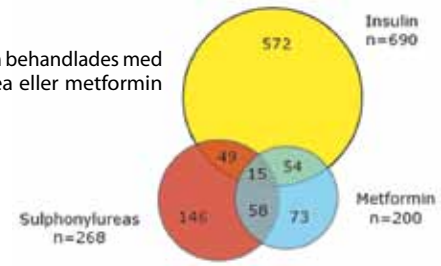
I **Studie II** studerades den prognostiska effekten av olika glukossänkande läkemedel, fördelade enligt Figur 3, hos de 1181 patienter som skrevs ut levande efter hjärtinfarkten. Av patienterna erhöll 176 inte någon farmakologisk glukossänkande behandling. De statistiska modellerna justerades för ålder, rökning, tidigare hjärtinfarkt och hjärtsvikt, njurfunktion, diabetes duration, revaskularisering (CABG eller PCI) och glukoskontroll. Därutöver togs förändringar i förskrivningen av glukossänkande läkemedel i beaktande.

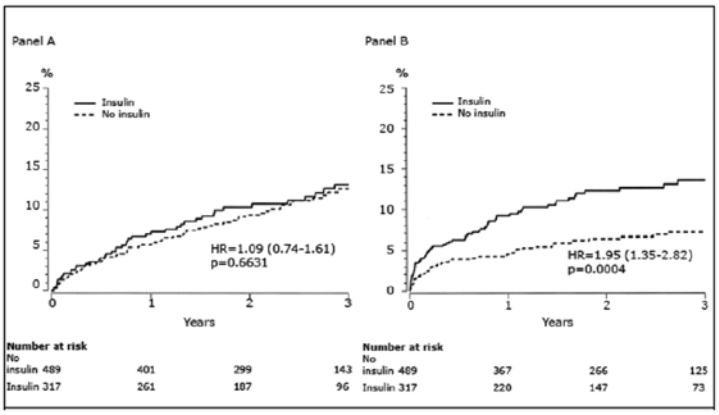
Inget av de studerade glukossänkande läkemedlen påverkade dödligheten under den ursprungliga uppföljningstiden (median =2,3 år; Figur 4). Risken för icke-dödlig hjärtinfarkt och stroke var dock signifikant högre för de insulinbehandlade patienterna jämfört med de som inte behandlades med detta läkemedel (HR 1.73 (95% KI 1.26–2.37; p=0.0007). Sulfonylurea var neutralt i detta avseende HR 0.81 (95% KI 0.57–1.14; p = 0.23), medan behandling med metformin var associerat med färre återinsjuknanden i hjärtinfarkt eller stroke. För att undvika



Figur 4.
Effekten av olika glukossänkande läkemedel på dödlighet och sjuklighet. (CV=kardiovaskulär)

Figur 3.
Antal patienter som behandlades med insulin, sulfonylurea eller metformin vid utskrivningen.





Figur 5.
Kaplan-Meier-kurvor för total mortalitet (A) och icke-fatal hjärtinfarkt eller stroke (B) för patienter med eller utan nyinsatt insulin vid utskrivningen.

risken att resultaten endast återspeglade att pågående insulinbehandling markerade allvarlig eller sedan länge pågående diabetes utfördes separata analyser av patienter med nyinsatt insulin (n=317; figur 5) och av de patienter som tidigare inte haft men i samband med DIGAMI 2 randomiserats till insulin (grupp 1; n=245; HR 2.22; 95% CI 1.46–3.35; p=0.0002). Dessa analyser bekräftade relationen mellan insulin och icke-dödliga kardiovaskulära händelser.

I **Studie III** studerades hjärtkärlsjuklighet (hjärtinfarkt och stroke) samt dödlighet i förhållande till glukossänkande läkemedel under hela studieperioden inklusive den förlängda uppföljningen (median 4,1 år; IQR 2.6–5.4, maximalt 8,3 år). Fullständig information var tillgänglig hos 1145 patienter (91% av ursprungliga DIGAMI 2-kohorten) varav 1073 skrevs ut levande från sjukhuset. Den totala dödligheten uppgick till 34% varav 72% var kardiovaskulär.

Det förelåg ingen skillnad i total eller kardiovaskulär död mellan de ursprungliga randomiserade grupperna men risken att dö av malign sjukdom (n= 37) var högst bland patienter randomiserade till insulin; Grupp 1 jämfört med Grupp 2 HR 1.83 (95% KI 0.90–3.71; p=0.096) och Grupp 1 jämfört med Grupp 3 HR 3.57 (95% KI 1.22–10.39; p=0.02). Hos de patienter som skrevs ut levande var insulin fortsatt associerat med en ökad risk för icke-fatala kardiovaskulära händelser (OR 1.90; 95% KI 1.38–2.63; p=<0.0001) men inte dödlighet (OR 1.30, 95% KI 0.94–1.8; p=0.11). Metformin relaterade däremot såväl till en lägre total dödlighet (HR 0.65 95% KI 0.47–0.90; p=0.0094) som en minskad risk att dö av maligna sjukdomar (HR 0.25 95% KI 0.08–0.83; p=0.0235).

Post-hoc-analyser av det slag som beskrivits har generellt sett vissa begränsningar. Dessa måste tas i beaktande när resultaten tolkas. Inte minst viktigt är att patienterna inte randomiserats till de studerade behandlingsalternativen något som gäller både **Studie II** och **III.** Det finns dock ett flertal styrkor med det aktuella patientmaterialet, framförallt att patienterna är mycket väl karaktäriserade, att alla kardiovaskulära händelser är utvärderade och att patienterna följts med avseende på glukossänkande läkemedel och glukoskontroll. Därutöver var resultaten för insulins relation till icke-dödliga händelser entydiga i **Studie II** (trestegsanalysen som studerade 1) alla insulinbehandlade 2) patienter med nyinsatt insulin och 3) nyinsatt insulin hos patienter i Grupp 1, dvs. de som var randomiserade till detta) och i den förlängda uppföljningen (**Studie III**). Även om resultaten i **Studie II** och **III** bör tolkas med försiktighet bidrar de därför med viktig och tänkvärd information.

Att insulin skulle kunna ha negativa effekter bekräftar resultaten i ”Euro Heart Survey and the Heart” som inkluderade 4 676 patienter med kranskärlssjukdom varav 1 425 hade känd diabetes. Insulinbehandlade patienter hade en ökad risk för kardiovaskulär dödlighet under den ett år långa uppföljningen (HR 2.23 (95% KI 1.24–4.03; p=0.006) jämfört med patienter behandlade med orala glukossänkare.[12] Insulin har dessutom relaterats till ökad risk för hjärtsvikt och ökad dödlighet hos patienter med hjärtsvikt.

Det finns flera möjliga mekanismer bakom insulinets potentiellt skadliga effekter.

Hypoglykemi är ett exempel. Insulin har även direkta effekter på blodkärlens väggar och påverkar hemodynamiska faktorer. Vid typ 2-diabetes har patienterna ofta, förutom en nedsatt insulinproduktion en nedsatt perifer insulinkänslighet. I ett friskt kärl kan insulin ha såväl kärldilaterande och anti-aterosklerotiska som vasokonstriktiva och pro-aterosklerotiska effekter. I samband med insulinresistens rubbas balansen mellan dessa effekter och insulinet agerar framförallt via signalvägar relaterade till vasokonstriktion och tillväxtfaktorstimulering, effekter som på sikt kan leda till pro-aterosklerotiska effekter. Exogent insulin har även kopplats till endotel dysfunktion, inflammationsaktivering och trombocyt dysfunktion. Eftersom insulin har associerats med negativa kärleffekter har det även funnits en oro för att läkemedel som ▶

ökar kroppens endogena insulinproduktion, t.ex. sulfonylurea, skulle kunna vara skadliga. Man har dessutom spekulerat i att sulfonylurea, inte minst i samband med ischemi, skulle kunna ha en direkt negativ effekt på hjärtat genom att hämma öppnandet av ATP-beroende kaliumkanaler, inte bara i bukspottskörteln där det leder till insulinfrisättning, men även i hjärtmuskelcellerna vilket bl.a. skulle kunna öka känsligheten för ischemisk myokardskada och minska kontraktiliteten.

Genomgång av befintliga forskningsresultat har inte kunna bekräfta dessa farhågor, framförallt vad gäller nya generationer av sulfonylurea. Dock har informationen om patienter med hjärtinfarkt varit ofullständig. **Studie II** och **III** stödjer uppfattningen att sulfonylurea inte påverkar prognosen hos dessa patienter.

Av de läkemedel som studerades i **Studie II** och **III** relaterade metformin till det mest gynnsamma utfallet. Det bör understrykas att patienterna inte randomiserats till metformin. En styrka är emellertid att fynden är kongruenta med de gynnsamma effekter som noterats när metformin givits till överviktiga patienter med nyupptäckt diabetes.[3] Läkemedlet har visat sig ha gynnsamma effekter på kärlsystemet vid sidan av läkemedlets glukossänkande egenskap. Metformin verkar genom att stimulera AMP-aktiverat kinas (AMPK), vilken är en viktig regulator av cellernas energibalans med positiva effekter på t.ex. insulinkänsligheten i fettvävnad och muskler. Utöver den minskade risken för hjärtinfarkt och stroke (**Studie II**) var metformin associerat med en minskad risk för död av malignitet (**Studie III**) vilket är av intresse inte minst då diabetes är förenat med en ökad risk för cancer. Även detta har beskrivits i andra studier, framförallt av registerkaraktär, och tros vara medierat via AMPK, möjligen genom tillväxthämning av maligna celler.

Resultaten i **Studie II** och **III** stöder, åtminstone delvis, den behandlingsalgoritm som Läkemedelsverket nyligen publicerat.[2] Där rekommenderas att första behandlingssteget vid behandling av patienter med diabetes bör vara livsstilsåtgärder följt av metformin och därefter tillägg av sulfonylurea eller insulin. De nyare läkemedlen som inte är lika väl studerade (akarbos, analogt basinsulin, DPP-4 hämmare, GLP-1 analoger, glitazoner eller meglitinider) är rekommenderade, utan någon inbördes rangordning, som alternativa möjligheter när glukoskontrollen förblir otillfredsställande.

Dödlighet efter hjärtinfarkt

Den höga dödligheten i DIGAMI 2 illustrerar tydligt behovet av nya behandlingsstrategier för att förbättra prognosen hos patienter med hjärtinfarkt och diabetes. Redan under den ursprungliga uppföljningen på 2,1 år var dödligheten 22% med en ökning till 34% efter fyra år. Den främsta dödsorsaken var kardiovaskulär (72%) men även andra faktorer så som malignitet var av betydelse.

Resultaten i **Studie II** och **III** belyser dessutom hur svårt det är att förbättra prognosen hos den aktuella patientkategorin. Patienterna i DIGAMI 2 var extensivt behandlade med för post-infarktpatienter evidensbaserade läkemedel (betablockerare >80%, acetylsalicylsyra 80%, ACE-hämmare/angiotensin receptorblockerare 65%, and lipidsänkande läkemedel 75%). Dessutom erhöll nästan alla patienter med indikation för akut revaskularisering sådan behandling. Det är dock viktigt att inte tolka den höga dödligheten som ett resultat av att dessa behandlingar skulle vara ineffektiva. Tvärtom är dessa läkemedel/åtgärder välbeprövade och har visats ha lika god effekt hos patienter med som utan diabetes. I BARI 2D-studien hade patienter med diabetes och stabil angina, möjlig att åtgärda med revaskularisering, likartad prognos om de behandlades med optimal medicinsk terapi (inklusive lipid-, blodsocker- och blodtryckssänkande läkemedel kombinerade med livsstilsintervention samt regelbundna återbesök var sjätte månad) jämfört med direkt revaskularisering.[13]

Mycket talar för att multifaktoriell intervention är förenat med prognostiskt gynnsamma resultat. Detta visade inte minst den danska STENO-2-studien där patienter med typ 2-diabetes och mikroalbuminuri randomiserades till konventionell eller intensiv multifaktoriell behandling.[14] Den intensiva behandlingen resulterade i minskad förekomst av mikro- och makrovaskulära komplikationer samt färre dödsfall under en 13 år lång uppföljning. Intressant är att dessa gynnsamma effekter utvecklas först långsamt och att långa uppföljningstider är viktiga när de aktuella förhållandena studeras.

Nya riskmarkörer och prognos

C-terminal-provasopressin (Copeptin) och Insulin like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1)

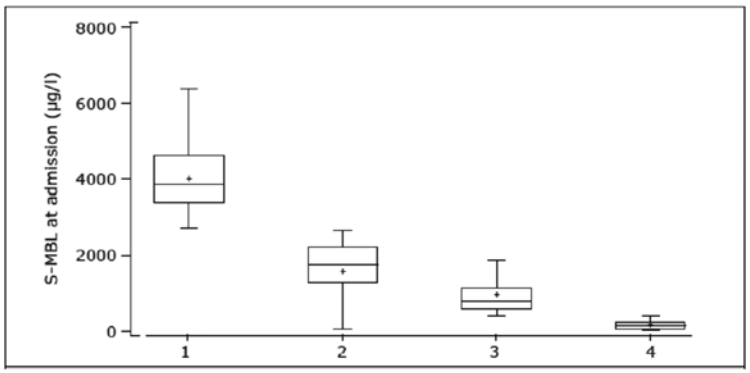
Arginine vasopressin (Antidiuretiskt hormon; ADH) är ett hormon med en betydelsefull roll i kontrollen av vätskebalans och kärltonus. Aktivering av ADH-systemet anses ha prognostisk betydelse för patienter med hjärtinfarkt, men den korta halveringstiden gör det svårt att mäta ADH i blodet och därmed att studera detta samband. Copeptin, en surrogatmarkör för ADH, är stabilare och lättare att mäta. Höga nivåer av copeptin har kopplats till försämrad prognos hos patienter med hjärtinfarkt. Om detta även gäller för patienter med diabetes är inte tillfredställande utrett. Ett annat hormonsystem som har associerats med kardiovaskulär prognos är Insulin-Like-Growth Factor-1 (IGF-1) och dess sex bindarproteiner (IGFBP 1-6). Nyligen observerades att infusion av desmopressin, en vasopressinagonist, ökade nivåerna av IGFBP-1 hos patienter med diabetes insipidus (dvs. patienter som delvis eller helt saknar vasopressin).[15] Detta talar för att det finns en koppling mellan de två hormonsystemen vilket ökar betydelsen av studier om denna samverkan.

I **Studie IV** ingick 393 patienter som deltog i en biokemisk delstudie i DIGAMI 2. Copeptin-nivåerna varierade mellan 0.97–1936 (median 21,8; medel 62,4) pmol/l och IGFBP-1 mellan 3.0–677.0 (median 23.0, medel 42.0) µg/l. Copeptin var associerad med IGFBP-1 ($r = 0.53$; $p < 0.001$). Båda biomarkörerna predikterade kardiovaskulära händelser (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke) var för sig i univariata analyser men i en multipel modell med Copeptin och IGFBP-1 kvarstod endast Copeptin som en oberoende prediktor. Detta fynd kvarstod i den slutgiltiga statistiska modellen, då Copeptin justerades för ålder och njurfunktion (HR 1.35; 95% KI: 1.16–1.57; $p<0.001$).

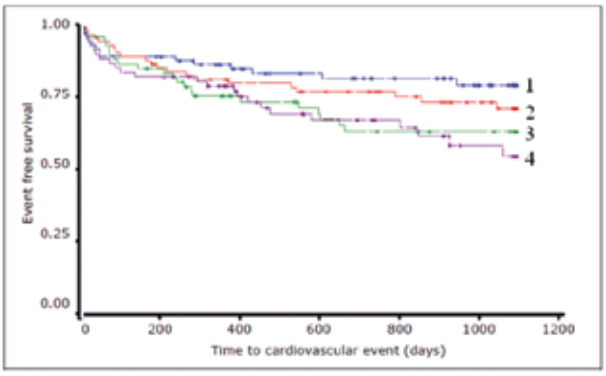
Resultaten av **Studie IV** talar därför för att Copeptin är en prognostisk markör hos patienter med diabetes och hjärtinfarkt. Studien visar att det finns en koppling mellan de två studerade hormonsystemen och att Copeptin har den starkaste prognostiska betydelsen. Copeptin skulle därmed, åtminstone delvis, kunna förklara IGFBP-1's prognostiska betydelse och antyda att IGFBP-1 är en effektor av vasopressinmedierad stress i samband med hjärtinfarkt. Dessa observationer öppnar för nya tänkbara behandlingsalternativ.

Mannose-Binding Lectin (MBL)

Inflammation och aktivering av immunsystemet spelar en nyckelroll i den aterosklerotiska process som ligger till grund för kranskärlssjukdom. MBL är en mönsterigenkänningsmolekyl som har en central roll i aktiveringen av komplementsystemet



Figur 6.
S-MBL koncentrationer för patienter grupperade enligt genotyp (hög eller låg) samt S-MBL nivå (över eller under median S-MBL för respektive genotyp). 1=hög/över (n=78), 2 hög/under (n=78), 3=låg/över (n=65), 4=låg/under (n=66).



Figur 7.
Kaplan-Meier kurvor för kardiovaskulära händelser hos patienter grupperade enligt genotyp (hög/låg) samt S-MBL nivå (över eller under S-MBL för respektive genotyp) (Log rank test för trend p=0.01). 1=hög/över (n=78), 2 hög/under (n=78), 3=låg/över (n=65), 4=låg/under (n=66).

vilket är en del av det ospecifika, nativa, immunförsvaret.

Låga MBL-nivåer är ett av de vanligaste kända immunbristtillstånden och det förekommer hos ca 10–20% av befolkningen. MBL-brist är kopplat till en ökad infektionsrisk samt en ökad risk för autoimmuna och inflammatoriska sjukdomar. MBLs roll vid hjärtkärlssjukdom är omtvistad. Å ena sidan tros aktivering av komplementkaskaden leda till en ökad hjärtmuskelskada i samband med syrebrist (s.k. ischemi-reperfusionsskada), å andra sidan har MBL-brist relaterats till en ökad risk för hjärtkärlsjukdom. MBL nivåerna, som är starkt genetiskt reglerade, är i stort sätt stabila under hela livet. Till en mindre del agerar dock MBL som en akutfas reaktant och nivåerna kan stiga 2–3 gånger vid stress. Mutationer i MBL2-genen är associerade till låga S-MBL nivåer. MBL-genotyperna brukar indelas på följande sätt: AA= ingen mutation, AO= en muterad allel och OO= två muterade alleler. Vidare kan de delas in i höga (alla AA-genotyper förutom de med homozygot förändring i X-promotorn) respektive låga genotyper. Av okänd anledning skiljer sig MBL-genotypdistributionen mellan olika populationer. I en europeisk befolkning har en majoritet (60%) ingen mutation (AA) medan ca 36% har en muterad allel (AO) och 4% har två allel-mutationer (OO). Andra populationer har ett motsatt mönster, t.ex. Quechua Amerindianer i Peru med 7% AA, 28% AO och 65% OO.

I **Studie V** analyserades Serum (S)-MBL i prover från 387 patienter och MBL-genotyper från 287 patienter. Median S-MBL var 1212 µg/l (IQR 346–2681 µg/l) vilket är något högre nivå jämfört med tidigare studier av patienter med diabetes men utan hjärtinfarkt. En möjlig förklaring till detta är att MBL kan tänkas stiga i samband med den stressreaktion, som utlöses av en hjärtinfarkt.

S-MBL-nivåerna visade sig inte prediktera framtida kardiovaskulära händelser.

Genotyperna var distribuerade som förväntat hos en europeisk population, 173 (60,3%) av patienterna hade genotyp AA, 104 (36,2%) AO och 10 (3,5%) OO, med de högst observerade MBL-nivåerna hos patienter med genotyp AA. Femtiofyra procent hade högt (median S-MBL=2658 µg/l; IQR 1715–3829) och 46% lågt kodande MBL-genotyp (median S-MBL=373 µg/l; IQR 100–765).

För att studera om kombinationen av genotyp och fenotyp skulle kunna bidra med ytterligare information om inflammationssvaret och eventuell påverkan på prognosen, delades patienterna in i fyra grupper beroende på om de hade hög respektive låg genotyp och samt ett S-MBL över eller under medianen för respektive genotyp (Figur 6).

Risken för kardiovaskulära händelser var lägre för patienter med hög genotyp och S-MBL över medianen för dess genotyp (HR 0.49; 95% KI 0.26–0.92; p= 0.03) jämfört med patienter med låg genotyp och S-MBL lägre än medianen för dess genotyp (Figur 8). Denna relation var dock endast av marginell betydelse i justerade analyser (p=0.07).

Även om det endast gränssignifikanta slutresultatet skulle kunna vara ett resultat utav för låg power (för litet patient material) så talar fynden för att MBL som riskprediktor har mindre betydelse än traditionella riskfaktorer för hjärtkärlssjukdom, t.ex. ålder och njurfunktion.

Sammanfattning och framtida implikationer

Prognosen för patienter med diabetes och hjärtinfarkt är dyster och det behövs nya, multifaktoriella, behandlingsstrategier. Även om hypoglykemi under sjukhusvistelsen inte visade sig vara en oberoende faktor bakom dödlighet och kardiovaskulär sjuklighet utan snarare en markör för hög risk relaterad till andra faktorer vore det att föredra om dessa episoder skulle kunna undvikas. Inte minst skulle det minska sjukvårdspersonalens rädsla för att använda tillräckliga doser av glukossänkande läkemedel, i en akut situation främst insulin, för att nå målnivåerna vid akuta hjärtinfarkter. Förbättrade övervakningssystem, så som kontinuerlig glukoskontroll via mikrodialys, är en lovande teknik.

Glukossänkande läkemedel tycks påverka kardiovaskulär sjuklighet, dödlighet och död pga. maligna sjukdomar, ett fynd som tveklöst fordrar ytterligare uppmärksamhet och studier. Detta understryker vikten av att nya läkemedelsalternativ utvärderas inte bara med avseende på glukossänkning utan även hur hjärtkärlsystemet påverkas innan de kommer ut på marknaden. Insulin har potentiellt ogynnsamma effekter. I avvaktan på ytterligare studier av detta är det viktigt att, när insulin används, vara noga med att nå glukosmålen för att inte hamna i en situation där de potentiellt negativa effekterna av insulin adderar till de välkända negativa effekterna av hyperglykemi. Metformin verkar ha goda effekter såväl på hjärtkärlsys- ▶

temet som tumörceller och det är av intresse att studera dessa samband ytterligare och eventuellt också att utnyttja liknande verkningsmekanismer i nya preparat.

Copeptin verkar, åtminstone delvis, förklara IGFBP-1s prognostiska betydelse, en observation som kanske kan leda till nya behandlingsalternativ. Den tredje studerade riskmarkören, MBL påverkar inte prognosen på ett betydelsefullt sätt vilket dock inte utesluter att andra steg i komplementkaskaden har betydelse och därmed förtjänar ytterligare kartläggning.

Linda G Mellbin
Enheten för kardiologi,
Institutionen för Medicin,
Karolinska Institutet
Huvudhandledare: Lars Rydén
Bihandledare: Klas Malmberg

Referenser:

1. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, Raskin P. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation 2008;**117**:1610-1619.
2. Läkemedelsverket. Läkemedelsbehandling vid typ 2 diabetes - ny rekommendation. 2010.
3. UKPDS34. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;**352**:854-865.
4. Mellbin LG, Malmberg K, Waldenstrom A, Wedel H, Ryden L. Prognostic implications of hypoglycaemic episodes during hospitalisation for myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial. Heart 2009;**95**:721-727.
5. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. Eur Heart J 2008;**29**:166-176.
6. Mellbin L G, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, L R. Insulin in patients with acute myocardial infarction and diabetes – friend or foe

A report from the DIGAMI 2 study. In manuscript.
7. Mellbin LG, Ryden L, Brismar K, Morgenthaler NG, Ohrvik J, Catrina SB. Copeptin, IGFBP-1, and cardiovascular prognosis in patients with type 2 diabetes and acute myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. Diabetes Care 2010;**33**:1604-1606.
8. Mellbin LG, Hamsten A, Malmberg K, Steffensen R, Ryden L, Ohrvik J, Hansen TK. Mannose-binding lectin geno- and phenotype in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction -a report from the DIGAMI 2 trial. Diabetes Care 2010 E-pub ahead of print.
9. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenstrom A. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. Eur Heart J 2005;**26**:650-661.
10. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, Masoudi FA, Marso SP, Spertus JA. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. Circulation 2008;**117**:1018-1027.
11. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, Krumholz HM, Masoudi FA, Xiao L, Spertus JA. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. Jama 2009;**301**:1556-1564.
12. Anselmino M, Ohrvik J, Malmberg K, Standl E, Ryden L. Glucose lowering treatment in patients with coronary artery disease is prognostically important not only in established but also in newly detected diabetes mellitus: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. Eur Heart J 2008;**29**:177-184.
13. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med 2009;**360**:2503-2515.
14. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;**358**:580-591.
15. Catrina SB, Rotarus R, Botusan IR, Coculescu M, Brismar K. Desmopressin increases IGF-binding protein-1 in humans. Eur J Endocrinol 2008;**158**:479-482.

Självuppskattad hälsa och cytokiner

Aktuell avhandling: Self-rated health:
Biobehavioral determinants with focus on inflammatory factors

Introduktion

Självskattad hälsa är en individs egen skattning av sitt eget hälsotillstånd. Dålig självskattad hälsa kan förutsäga framtida sjuklighet och död, oberoende av objektiv ohälsa [1], men mekanismerna bakom sambandet är mer eller mindre okända [2]. Aktivering av inflammatoriska cytokiner har visats ge symtom av en sjukdomsrespons med energilöshet, smärta, trötthet och nedstämdhet [3]. Alla dessa symtom är i sin tur kopplade till dålig självskattad hälsa [4-6]. Därför är det möjligt att cytokiner som orsakar en sjukdomsrespons är viktiga signaler för hur man upplever sin hälsa. En tidigare studie har bekräftat ett samband mellan höga nivåer av cytokiner och dålig självskattad hälsa hos kvinnor, men inte hos män, som kvarstod efter justering för ålder, utbildning, fysisk hälsa och diagnos [7]. Trots betydelsen av självskattad hälsa finns det i övrigt få studier om biologiska mekanismer bakom dålig hälsoupplevelse. Målsättning med avhandlingen var att undersöka sambandet mellan självskattad hälsa och möjliga förklaringsfaktorer, med fokus på inflammatoriska cytokiner.

Frågeställningar

Finns det ett samband mellan höga nivåer av cytokiner och dålig självskattad hälsa hos primärvårdspatienter och i normalbefolkningen (Studie I och II)?

Påverkar ålder sambandet mellan cytokiner och självskattad hälsa (Studie I)?

Hur ser sambandet ut mellan cytokiner och positiv och negativ affekt i normalbefolkningen (Studie II)?

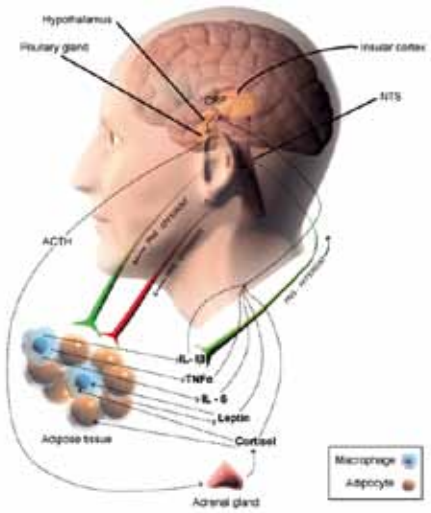
Hur ser sambandet ut mellan självskattad hälsa och positiv och negativ affekt (Studie II)?

Har den cytokinlika peptiden leptin något samband med självskattad hälsa (Studie III)?

Har leptin och självskattad hälsa något samband med sjukskrivning (Studie III)?

Påverkas självskattad hälsa av en vecka med otillräcklig sömn och efterföljande återhämtning (Studie IV)?

I så fall, kan man relatera sådana förändringar till en ökning i cirkulerande cytokiner (Studie IV)?



Metod

Fyra studier på fyra olika material är inkluderade i avhandlingen.

I studie I rekryterade patienterna, 174 kvinnor 18–75 år, vid en vårdcentral i Stockholmsområdet. Deltagarna fyllde i frågeformulär och lämnade blodprov för cytokinanalys.

Studie II är baserad på tvärsnittsdata från 347 slumpmässigt utvalda kvinnor 45 till 90 år från en befolkningsbaserad longitudinell studie om hälsa, åldrande och minne (Betulastudien).

Studie III genomfördes i en prospektiv kohort där deltagarna undersöktes vid två tillfällen med 3 års mellanrum och en uppföljning med frågeformulär 2 år senare. 287 slumpmässigt utvalda individer (51% kvinnor) mellan 23 och 76 år deltog i andra undersökningen och inkluderades i studien.

I studie IV deltog 9 friska män som följde ett sömnprotokoll i 6 veckor, då deltagarna sov i ett sömnlaboratorium i 12 dygn: ett tillvänjningsdygn (sömn 23—07 h), två baslinjedygn (sömn 23–07 h), 5 dygn med otillräcklig sömn (03–07 h) och 4 återhämtningsdygn (23–07 h). 9 av dessa dygn tog prover varje timme 23–08 h och var 3:e timme 08–23 h.

Resultat

Högre nivåer av inflammatoriska cytokiner var associerat till sämre självskattad hälsa, även om delvis olika cytokiner var involverade i de olika studierna (IL-1β i Studie I och II, IL-1ra i Studie I, IL-6 i studie II och IV, TNF-α i Studie I). Sambandet mellan högre nivåer av vissa cytokiner och sämre självskattad hälsa var starkare vid högre ålder [Studie I, 8]. Självskattad hälsa och affekt uppvisade ett delvis överlappande sambandsmönster med cytokiner. Självskattad hälsa var starkare associerat med positiv än med negativ affekt [Studie II, 9]. I studie III undersöktes sambandet mellan leptin, ett cytokinliknande ämne som fettväven producerar för att signalera hur mycket lagrad energi som finns i kroppen, och självskattad hälsa. Högre nivåer av leptin var associerat till sämre självskattad hälsa hos män, medan höga nivåer av leptin hängde samman med bättre framtida självskattad hälsa hos kvinnor [Studie III, 10]. Sämre självskattad hälsa var kopplat till ökad framtida sjukskrivning hos både män och kvinnor. Hälsa skattad för att gälla den aktuella dagen sjönk successivt vid sömnbrist, en sänkning som kunde kopplas till en ökning av cirkulerande nivåer av IL-6 [Studie IV, 11].

Slutsats

Högre nivåer av cirkulerande cytokiner är associerade med sämre självskattad hälsa, och ger ett ökat stöd för att inflammationsrelaterade signaler bidrar till hur den egna hälsan upplevs. Att sambandet mellan högre nivåer av cytokiner och dålig självskattad hälsa blev starkare med ökad ålder kan tyda på en ökad cytokinkänslighet hos äldre. Positiv affekt tycks ha större tyngd än negativ affekt för hur individer skattar sin hälsa och tyder på att faktorer som positivt påverkar självskattad hälsa borde undersökas vidare. Avhandlingen visar också att subjektiva hälsobedömningar kan variera på mycket kort sikt och att de påverkas av mängden sömn en individ får. Det behövs longitudinella och experimentella studier för att bättre förstå de orsaksfaktorer som är viktigast för den självskattade hälsan och som kan förklara sambandet mellan dålig självskattad hälsa och framtida sjuklighet och tidig död.

Författare och respondent
Anna Nixon Andreasson
Karolinska institutet Stockholm
Huvudhandledare:
Docent Mats Lekander
Bihandledare:
Docent Anna-Lena Undén

Referenser:

1. DeSalvo, K.B., et al., *Mortality prediction with a single general self-rated health question. A meta-analysis.* J Gen Intern Med, 2006. **21**(3): p. 267-75.
2. Jylha, M., *What is self-rated health and why does it predict mortality? Towards a unified conceptual model.* Soc Sci Med, 2009. **69**(3): p. 307-16.
3. Dantzer, R. and K.W. Kelley, *Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior.* Brain Behav Immun, 2007. **21**(2): p. 153-60.
4. *Self-rated health in a european perspective*. 2000, Swedish Counsil for Planning and Coordination of Research.
5. Undén, A.-L. and S. Elofson, *Självupplevd hälsa. Faktorer som påverkar människors egen bedömning*. 1998, Forskningsrådsnämnden.
6. Undén, A.-L., et al., *Hur mår patienten? En psykosocial betraktelse av primärvårdspatienten*. 2004, Stockholm: Karolinska University Press.
7. Lekander, M., et al., *Self-rated health is related to levels of circulating cytokines.* Psychosom Med, 2004. **66**(4): p. 559-63.
8. Unden, A.L., et al., *Inflammatory cytokines, behaviour and age as determinants of self-rated health in women.* Clin Sci (Lond), 2007. **112**(6): p. 363-73.
9. Andreasson, A.N., et al., *Associations between Subjective health, Affect and Cytokines in Women.* Submitted manuscript.
10. Nixon Andreasson, A., et al., *Associations between leptin and self-rated health in men and women.* Gend Med. **7**(3): p. 261-9.
11. Lekander, M., et al., *Subjective health is affected by experimentally restricted sleep and subsequent recovery sleep.* Submitted manuscript.

2010

November 18–20
The 3rd International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus
Brisbane, Australien
http://www.fixedcombination.com/

December 4–7
52nd American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition
Orlando, USA
http://www.hematology.org/Meetings/Annual-Meeting/

December 9–11
Heart, Vessels & Diabetes European Conference
Lissabon, Portugal
http://www.hvd-euroconference.com/

2011

Februari 9–11
International stroke conference
Los Angeles, USA
http://strokeconference.americanheart.org/portal/strokeconference/sc/

Februari 16–19
The 4th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes
London, England
http://www2.kenes.com/attd/Pages/home.aspx

Februari 24–26
Abdominal obesity
Buenos Aires, Argentina
www2.kenes.com/icao/Pages/home.aspx

Februari 24–27
International Conference on Pre-Hypertension and Cardio Metabolic Syndrome
Wien, Österrike
http://www.prehypertension.org/

Mars 22–25
Nutrition, Physical Activity and Metabolism
Atlanta Marriott Marquis, Atlanta, USA
http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3074015

April 3–5
American College of Cardiology
New Orleans, USA
acc10.acc.org/Pages/ACC2010Home.aspx2010

April 6–9
4th International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome
Madrid, Spanien
http://www2.kenes.com/Prediabetes2011/pages/home.aspx

Maj 4–6
XIII Svenska Kardiovaskulära Vårmötet
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 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

Juli 18–21
Basic Cardiovascular Sciences
New Orleans, USA
http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3060317

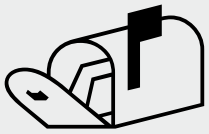
September 10–13
15th Congress of the European Federation of Neurological Societies
Budapest, Ungern
http://www.efns.org/15th-EFNS-Congress-Budapest-2011.286.0.html

September 28–oktober 1
16th Nordic Congress on Cerebrovascular Diseases
Tallinn, Estland
http://www.nordicstroke2011.org/

December 1–3
The 4th International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus
Paris, Frankrike
http://www.fixedcombination.com/2011/

Kardiovaskulärt Vårmöte 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