

# Finska Läkaresällskapet

## Handlingar

Årgång 167 Nr 1, 2007

Tema: Kardiovaskulär riskbedömning

Specialredaktör: MD Johan Fagerudd



<b>Johan Lundin:</b> Det allmänna bästa eller individens bästa? .....	3
<b>Johan Fagerudd:</b> Ett slag för den akademiska medicinen! .....	5
<b>Bo Isomaa:</b> Metabola syndromet – finns det? .....	7
<b>Jukka Lehtonen:</b> Kliniskt bruk av natriuretiska peptider .....	14
<b>Johan Fagerudd:</b> Albuminuri – ett nytt behandlingsmål? .....	19
<b>Timo Strandberg:</b> Lönar det sig att bestämma högsensitivt CRP? ..	25
<b>Marit Granér:</b> Homocystein – riskfaktor eller riskmarkör? .....	29
<b>Kaj Metsärinne:</b> Njursvikt som kardiovaskulär riskfaktor .....	35
<b>Ville Mäkinen, Per-Henrik Groop och Mika Ala-Korpela:</b> Metabonomik – på väg mot individuell riskbedömning .....	40
<b>Markus Perola:</b> Genombaserad kardiovaskulär prevention .....	47
<b>Markku Hyypä:</b> Sambandet mellan socialt kapital och kardiovaskulära sjukdomar .....	52
<b>Robert Tigerstedt:</b> Om blodets strömning i artererna Kommentar av Johan Fagerudd .....	57
<b>Tom Ahlfors:</b> Intervju med Magnus Lindroos .....	59
Presentation av professor <b>Johan Eriksson</b> .....	61
In memoriam: <b>Jarl-Erik Michelsson</b> .....	62
Finska Läkaresällskapet årsberättelse för år 2006 .....	63
Skattmästarens berättelse för verksamhetsperioden 1.1. – 31.12. 2006 .....	64
Bibliotekskommitténs berättelse för år 2006 .....	65
FLS:s forskningsunderstöd 2007 .....	66

### Redaktion

#### Huvudredaktör

Johan Lundin  
Folkhälsans forskningscentrum samt  
Avdelningen för cancersjukdomar  
Postadress: HUCS institut  
PB 105, 00290 Helsingfors  
E-post: johan.lundin@helsinki.fi

#### Redaktörer

Tom Scheinin, Patrik Schroeder och  
Kristian Wahlbeck

#### Språkgranskare

Marianne Saanila  
Tel. 09-1351 928

### Finska Läkaresällskapet

#### Kanslist

Gerd Haglund  
PB 82, 00251 Helsingfors  
Tel. 09-4776 8090, fax 09-4362 055  
E-post: kansliet@fls.pp.fi  
Hemsida: www.kulturfonden.fi/fls

#### Besöksadress

Johannesbergsvägen 8  
00250 Helsingfors

### Finska Läkaresällskapet Handlingar

ISSN 0015-2501  
Utges av Finska Läkaresällskapet  
Oy Nord Print Ab, Helsingfors 2007

## Det allmänna bästa eller individens bästa?

I sin introduktion till detta nummer av Handlingarna kommer specialredaktör Johan Fagerudd in på en intressant frågeställning. Hur är det möjligt att epidemiologer kan förespråka ett s.k. Polypill, ett kombinationspreparat, till hela befolkningen samtidigt som molekylärgenetiker säger att vi står inför den skraddarsydda, individualiserade medicinens århundrade?

En förklaring kan ligga i det traditionella, empiristiska sättet att utveckla nya läkemedel. Man fokuserar på ett symptom eller en enskild sjukdomsalstrande faktor, identifierar en potentiellt verksamt substans och testar denna under kontrollerade förhållanden. Frekvensen av det på förhand specificerade utfallet, t.ex. hjärtinfarkt, observeras hos ett antal individer under en lämplig tidsperiod, och en genomsnittlig effekt av det nya läkemedlet uppskattas. Men den uppskattade effekten gäller alltså en grupp och inte en enskild individ.

För att komma närmare individnivå kan man inom en läkemedelsstudie studera undergrupper, med avseende på en eller flera faktorer som är förknippade med utfallet. Men detta leder till ökande osäkerhet när det gäller bedömningar av läkemedlets effekt, eftersom den uppskattade effekten då kommer att baseras på allt färre observerade fall. Ju flera faktorer man kontrollerar för och ju mindre undergrupper man studerar, desto vidare blir konfidensintervallerna för uppskattad effekt. Mycket få läkemedel har effekt på alla i behandlingsgruppen, och omvänt ses ofta effekter även i kontrollgruppen.

Man kan alltså inte garantera att en viss patient med säkerhet kommer att dra nytta av en viss behandling. Många läkemedel – speciellt de som ges i förebyggande syfte – har ett högt NNT-tal (number needed to treat), d.v.s. flera tiotals eller t.o.m.

hundratals individer måste behandlas för att en individ skall dra nytta av behandlingen. Ett högt NNT medför att en person med prickfri följsamhet, d.v.s. en som till punkt och pricka följer sin ordination sannolikt inte personligen kommer att bli belönad för sin möda, medan däremot patienter som inte alls följer ordinationer sannolikt inte heller kommer att bli bestraffade för sin försumelse. Det enda man kan säga för att trösta den skötsamma patienten är att för just honom har allt gjorts för att förhindra ett ogynnsamt utfall, enligt bästa tillgängliga evidens (1, 2).

Om det ur den enskilda individens synvinkel kan kännas förvirrande att hantera osäkerheter och sannolik nytta, kan ju trots allt en genomsnittlig nytta gagna populationen som helhet, d.v.s. det allmänna. En påvisad effekt i stora populationer har även passat läkemedelsindustrin, vars strategi i hög grad har varit att producera ”blockbuster drugs”, läkemedel med vida indikationer, som kan säljas till så många personer som möjligt. Nackdelen med en sådan strategi – medaljens frånsida – är att på samma sätt som man inte kan identifiera de individer som kommer att dra nytta av behandlingen, kan man inte heller identifiera de som kommer att få allvarliga biverkningar. Detta medför även stora risker för företagen, som satsat miljarder på att utveckla nya succépreparat som plötsligt kan dras in p.g.a. oförutsedda biverkningar.

Visst skulle det därför vara speciellt fint, som bl.a. Ville-Petteri Mäkinen skriver i en artikel i detta nummer av Handlingarna, om man kunde skraddarsy en individuell behandling och helst en sjukdomsförebyggande sådan (3). Metabonomik – samtidig analys av ett stort urval ämnesomsättningsprodukter – föreslås som en potentiell vägledning för individuellt anpassad medicin (perso-

---

nalized medicine). Tidigare har ett flertal andra "omiker", som genomik och proteomik, framkastats som möjliga "skräddarsaxar" för att åstadkomma en måttsydd vård, d.v.s. rätt behandling för rätt individ vid rätt tidpunkt. Då man läser detta nummer av Handlingarna blir man övertygad om att en bedömning av kardiovaskulär risk inte kan ske enbart utgående från blodtryck och kolesterol. Men samtidigt är det osannolikt att någon av "-omikerna" ensam skulle erbjuda heltäckande individuell riskbedömning. En kombination av tidigare kända kliniska riskfaktorer och nya analysmetoder kan troligen komma att vara det effektivaste (4). För att citera Bo Isomaa, som skriver om det metabola syndromet, måste en riskbedömningsmodell identifiera individer med större risk än summan av dess komponenter för att vara till verklig nytta (5). Om detta inte är fallet, kan det vara lika motiverat att fortsätta på den gamla linjen, att identifiera och åtgärda de enskilda riskfaktorerna.

Kanske kan då ett Polypill vara en klok strategi trots allt i och med kombinationen av många preparat i ett, eftersom flera risker tenderar att hopa sig hos en och samma individ, som vid metabolt syndrom. Riskerna är dessutom dynamiska, d.v.s. risknivåer förändras utgående från yttre faktorer, förändringar i livsstil och insjuknande i andra "konkurrerande" sjukdomar samt övergripande förändringar på populationsnivå. Som exempel kan nämnas att den generella sänkningen av risken för hjärt-kärlsjukdomar har fortgått i flera årtionden i Finland. Man kan alltså inte se risker som fastslagna och deterministiska, som

en "skraplott" där utfallet är förutbestämt, utan snarare som en tärning i rullning, vars utfall inte är avgjort förrän tärningen stannar.

Det ligger också något vackert i tanken på att man tar sitt dagliga kombinationspreparat och deltar i en insats för det allmänna bästa, utan att vara säker på att man är just den individ som kommer att dra nytta av behandlingen. Som Markku T. Hyyppä skriver, kan man på samma sätt än så länge bara se det sociala kapitalets skyddande verkan på populationsnivå (6). Nyttan av en pålitlig vänkrets, allmän ömsesidighet och inbördes tillit är fortfarande oklar på individnivå. Men vem skulle motsätta sig dagliga doser av en sådan kombination?

**Johan Lundin**

## Referenser

1. Steiner JF. Talking about treatment: the language of populations and the language of individuals. *Ann Intern Med* 1999;130:618–622.
2. Mustajoki P, Kaila M. Miten kerron sairauksien riskeistä potilaalle? *Duodecim* 2004;120:2465–67.
3. Mäkinen VP, Groop PH, Ala-Korpela M. Metabonomik – på väg mot individuell riskbedömning. *Finska Läkaresällskapets Handlingar* 2007;167:40–46.
4. Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005;365:434–441.
5. Isomaa B. Metabola syndromet – finns det? *Finska Läkaresällskapets Handlingar* 2007; 167:7–14.
6. Hyyppä MT. Sambandet mellan socialt kapital och kardiovaskulära sjukdomar. *Finska Läkaresällskapets Handlingar* 2007;167: 52–62.

# Ett slag för den akademiska medicinen!

Kardiovaskulära sjukdomar är i dag den ledande dödsorsaken i den industrialiserade världen. I takt med ett ökande antal äldre människor, blir de kliniska manifestationerna av hjärt-kärlsjukdomar allt vanligare.

Under de gångna decennierna har den kliniska forskningen inom området präglats av ett allt annat överskuggande tema: placebokontrollerade, randomiserade läkemedelsstudier. Mammutstudier har framför allt fokuserat på behandling av förhöjt blodtryck, diabetes och kolesterol. Många observationer av fundamental natur har gjorts, men villkoren har uppenbart dikterats av läkemedelsindustrin. För att en frågeställning ska kvalificera sig för att testas i en omfattande läkemedelsstudie är den ekonomiska potentialen av fyndet av avgörande natur.

Kolesteroldebatten har gått het under det gångna året. Statinernas väldokumenterade förmåga att sänka framför allt LDL-kolesterols nivå och därmed minska risken för hjärt-kärlsjukdomar har lett till en omfattande användning av denna typ av läkemedel. En metaanalys av studier där statiner prövats kliniskt, har gett vid handen att en minskning av LDL-kolesterols nivå med 1 mmol/l minskar risken för hjärt-kärlsjukdom med en fjärdedel – oavsett om försökspersonerna i utgångsläget har kliniskt manifesterad hjärt-kärlsjukdom eller inte (1). En patient med typ 2-diabetes men utan kliniskt manifesterad hjärt-kärlsjukdom har befunnits löpa lika stor risk för en förtida hjärtdöd som en person utan diabetes men med en genomgången hjärtinfarkt (2). Sålunda förespråkar ledande auktoriteter på området att alla typ 2-diabetiker – oberoende av kolesterolnivå eller eventuella kliniska belägg för hjärt-kärlsjukdom – behandlas med en statin.

Det finns de som vill gå ännu längre. Brittiska epidemiologer har på fullt allvar föreslagit det s.k. Polypill-konceptet (3). Genom att systematiskt behandla hela befolkningen över 55 år med ett kombinationspreparat bestående av en statin, ett

diuretikum, en beta-blockerare, en ACE-hämmare samt folsyra och aspirin, har de kunnat uppskatta att man kunde få hjärt-kärlsjukdomarna att minska med upp till 80 procent!

Det finns något främmande och osunt över dessa radikala synpunkter. Vart tog den individuella riskbedömningen vägen? Behövs läkarens kliniska evaluering längre, eller ska vi sätta ut Polypill-automater bredvid godis- och läskedrycksautomaterna? Ska vi överhuvudtaget försöka förändra grundorsaken – levnadsvanorna?

Detta nummer av Handlingarna, vars stomme för övrigt utgörs av programmet på Finska Läkaresällskapets session på Läkardagarna 2007, slår ett slag för den akademiska kardiovaskulära medicinen. De traditionella modifierbara kardiovaskulära riskfaktorerna diabetes, blodtryck och kolesterol har utelämnats med avsikt. Det är en glädje att kunna presentera en kunnig fakultet, som ger Handlingarnas läsare en möjlighet att bekanta sig med mer eller mindre nya kardiovaskulära riskfaktorer och deras roll i den individuella riskbedömningen. Vi har valt ett holistiskt grepp med bl a en inblick i betydelsen av fungerande sociala nätverk och försöker oss också på att måla upp framtidens scenario. Vårt mål är att erbjuda läsaren en uppdatering av den kardiovaskulära riskbedömningen, ett ämne som numera utgör en allt större del av vår kliniska vardag.

Johan Fagerudd

## Referenser

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366:1267–78, 2005.
2. 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* 339:229–34, 1998.
3. Wald NJ, Law MR: A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80 %. *BMJ* 326:1419, 2003.

---

# Metabola syndromet – finns det?

BO ISOMAA

---

Redan för mer än 80 år sedan gjordes de första beskrivningarna av det syndrom som vi i dag kallar metabola syndromet. Med detta syndrom avser man en samtidig förekomst av metabola och kardiovaskulära riskfaktorer där kärnan utgörs av fetma, störningar i sockeromsättningen och blodfetter samt förhöjt blodtryck. Den ursprungliga kärnan av komponenter har senare associerats med ett tillstånd av kronisk inflammation, endoteldysfunktion och prokoagulation, och metabola syndromet anses av många vara en viktig riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom och typ 2-diabetes. Ett flertal definitioner av syndromet har presenterats de senaste åren. En livlig diskussion pågår kring definitionen och betydelsen av metabola syndromet.

## Inledning

Metabola syndromet har beskrivits som en anhopning av ogynnsamma metabola och kardiovaskulära riskfaktorer hos en och samma individ. Kärnan av riskfaktorer består av fetma, speciellt bukfetma, störningar i blodfetterna och sockeromsättningen samt förhöjt blodtryck. Denna ansamling av kardiovaskulära riskfaktorer har varit föremål för stort intresse sedan Reaven 1988 introducerade begreppet ”Syndrome X” (1). Reaven ansåg att insulinresistens var orsaken till en ansamlig av metabola riskfaktorer (höga triglycerider, lågt HDL-kolesterol, nedsatt glukostolerans och högt blodtryck) och att ”Syndrome X” var en viktig riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom. Till kärnan i metabola syndromet har sedermera kopplats ett flertal andra kardiovaskulära riskfaktorer som nära ansluter till konsekvenserna av metabola syndromet. Bland dessa ser vi ett tillstånd av låggradig kronisk inflammation, prokoagulation och endoteldysfunktion (2). Både ur forskningsperspektiv och ur klinisk synvinkel finns ett behov att närmare definiera vad man avser med metabola syndromet. Ett flertal definitioner har presenterats de senaste åren, och konsekvenserna av metabola syndromet har prövats i olika studier (3, 4). På senare tid har det pågått en tidvis livlig diskussion där man har ifrågasatt nyare definitioner av syndromet och syndromets betydelse (5). I den föreliggande artikeln belyses metabola syndromet ur ett historiskt perspektiv, och syndromets patofysiologi diskuteras. Några av syndromets

viktiga definitioner presenteras och tillämpas på en österbottnisk population (PPP-Botniastudien); den aktuella diskussionen kring syndromets existens kommenteras (6).

## Metabola syndromet – ett historiskt perspektiv

Metabola syndromets moderna historia startade med Reavens introduktion av ”Syndrome X”. De drag som vi förknippar med metabola syndromet har emellertid diskuterats långt tidigare i den medicinska litteraturen utgående från iakttagelser gjorda av skickliga kliniker och forskare. Vid tiden för första världskriget gjorde två österrikiska läkare, Karl Hinzenberger och Martin Richter-Quittner, kliniska observationer kring samtidig förekomst av hypertoni och diabetes (7). År 1923 publicerade svensken Eskil Kylin sina observationer om ett syndrom där man hos samma person såg förekomst av hypertoni, hyperglykemi och

### FÖRFATTAREN

**Bo Isomaa, MD**, är forskare vid Folkhälsans forskningscentrum och biträdande överläkare vid inremedicinska kliniken vid Malmiska hälso- och sjukvårdsområdet, Jakobstad. Han är verksam inom Botnia-projektet som regional koordinator för studien i Österbotten.

**Tabell I.**  
**Metabola syndromets kärna och associerade drag.**

---

**Metabola syndromets kärna**

Fetma, speciellt bukfetma

Dyslipidemi

- hypertriglyceridemi
- lågt HDL-kolesterol
- små, täta LDL-partiklar
- postprandiell lipemi

Glukosintolerans

- förhöjt fasteglukos (IFG)
- nedsatt glukostolerans (IGT)
- typ 2-diabetes

Insulinresistens

Hypertoni

**Vanliga associerade kliniska fynd**

Mikroalbuminuri

Hyperurikemi och gikt

Nedsatt fibrinolys och ökad koagulabilitet

- förhöjt PAI-1
- förhöjt fibrinogen
- ökade halter av von Willebrands faktor

Tecken på kronisk inflammation

- förhöjt känsligt CRP

Endoteldysfunktion

Dålig kondition

Icke-alkoholorsakad fettlever

Polycystiskt ovariesyndrom (PCO)

Ökad sympatisk aktivitet

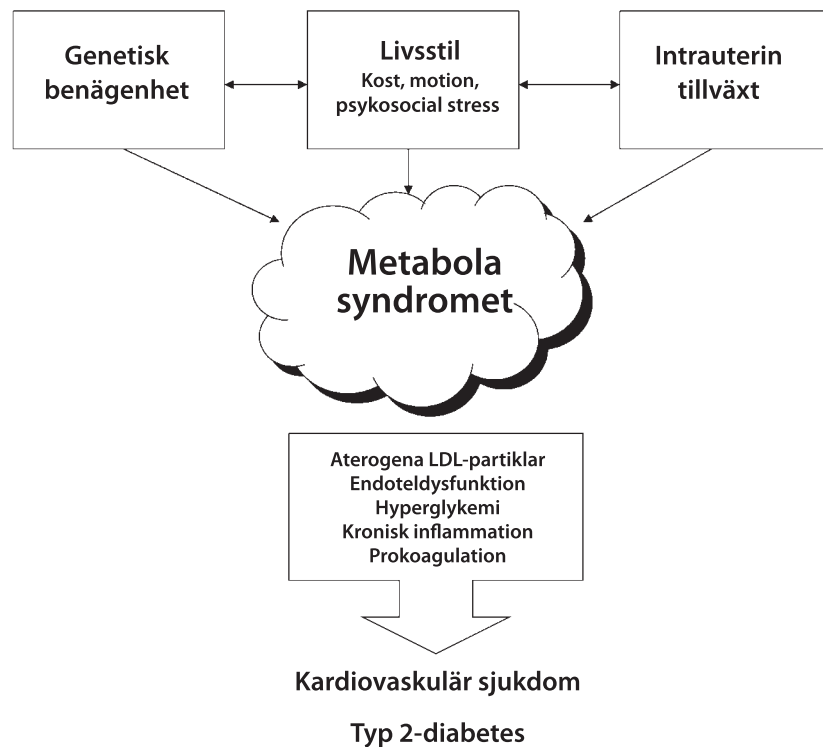
---

hyperurikemi (8). Redan i slutet av 1940-talet gjordes omfattande epidemiologiska studier i Frankrike av de medicinska konsekvenserna av olika typer av fördelning av kroppens fettvävnad. I en publikation från 1956 framförde Jean Vague att man i samband med s.k. android fetma (bukfetma) ofta såg förekomst av diabetes, gikt, lipidstörningar och artärskleros (9). Under 1960- och 1970-talet började själva begreppet metabolt syndrom dyka upp i den medicinska litteraturen i olika varianter. Camus i Frankrike rapporterade om ett metabolt trisyndrom som omfattade gikt, diabetes och hyperlipidemi. Avagaro och Crepaldi från Italien beskrev att många patienter uppvisade ett plurimetabolt syndrom som inkluderade hyperlipidemi, fetma, diabetes och ofta även hypertoni och koronarsjukdom (7). Även Hanefeldt och Leonhardt från

Tyskland rapporterade ett liknande syndrom och framhöll att man i bakgrunden hade en genetisk predisposition förutom inflytandet från en livsstil som leder till övervikt och brist på fysisk aktivitet (10). Metabola syndromet hade således en lång historia redan innan Reaven i sitt Banting-föredrag introducerade begreppet "syndrome x" år 1988 (1). Reaven framförde hypotesen att insulinresistens är av central betydelse för uppkomsten av den ansamling av metabola och kardiovaskulära riskfaktorer, som han kallade "Syndrome X", och att detta syndrom är en ny riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom. Under de följande åren vann begreppet insulinresistenssyndrom stort understöd (11). Men även andra namn på det metabola klustret vann understöd; bland dessa "den dödliga kvartetten" (bukfetma, glukosintolerans, hypertriglyceridemi och hypertoni) (12) och det dysmetabola syndromet (13). När WHO 1998 presenterade sitt nya förslag till klassificering och definition av diabetes förde man även fram begreppet metabolt syndrom, som därefter så småningom har blivit allmänt accepterat (14).

**Finns det en gemensam patofysiologi?**

Kärnan i metabola syndromet består av fetma, speciellt bukfetma, störningar i blodfetterna omfattande höga triglycerider och lågt HDL-kolesterol, förekomst av små täta LDL-partiklar, nedsatt glukostolerans eller diabetes samt förhöjt blodtryck (3). Till denna kärna har sedermera fogats ett flertal andra avvikelser som mikroalbuminuri (15), störningar i fibrinolys och koagulation (16), stegrade markörer för kronisk inflammation (17) och ökad förekomst av icke-alkoholorsakad fettlever (NASH) (18) (Tabell I). De flesta av dessa nyare metabola avvikelser som kopplats ihop med metabola syndromet har i studier varit associerade med insulinresistens, som av många anses vara den viktigaste patofysiologiska mekanismen bakom metabola syndromet. En statistisk samförekomst bevisar förstås inte ett kausalt förhållande. För att belysa den komplicerade anhopningen av metabola avvikelser vid metabola syndromet har man även tillämpat s.k. faktoranalys och försökt reducera det stora antalet variabler. Om man kan reducera antalet underliggande faktorer till endast en, kan detta tas som stöd för en gemensam bakomliggande patofysiologi (19, 20). Ett flertal faktoranalyser har publicerats. Man har ofta kunnat se en s.k. insulinvariabel, som omfattar bl.a. bukfetma och ofta



**Figur 1.**  
En modell av metabola syndromet och dess konsekvenser.

även dyslipidemi, men alla variabler har inte kunnat sammanföras till en faktor. Även om insulinresistensen kanske inte kan förklara alla fynd vid metabola syndromet är det hur som helst nära associerat med många drag av syndromet.

Vid sidan av insulinresistens förefaller bukfetma (visceral fetma) att ha ett samband med många olika kardiovaskulära riskfaktorer och fynd vid metabola syndromet. Det viscerala fettet är en metabolt aktiv vävnad som producerar bl.a. fria fettsyror, cytokiner och adipokiner med ett möjligt samband med flera av de fenomen som ses vid metabola syndromet: kronisk inflammation, insulinresistens och prokoagulativt tillstånd (21, 22). Trots att vi känner till allt fler "medspelare" i metabola syndromet, har man inte hittills kunnat presentera en patofysiologisk modell som förklarar hela den komplexa bilden vid metabola syndromet.

Även om patofysiologin inte är känd, kan man på ett allmännare plan se metabola

syndromet som ett resultat av en interaktion mellan s.k. sparsamhetsgener (thrifty genes) och miljön, vilket leder till obalans mellan intag och förbrukning av energi. Detta kan i populationen även iaktas som en ökad förekomst av fetma och mindre fysisk aktivitet samt försämrad kondition hos många människor (6). En modell av metabola syndromet och dess konsekvenser ses i Figur 1.

### Hur definieras metabola syndromet?

Det behövs en allmänt accepterad definition av metabola syndromet för att man ska kunna fastställa förekomsten i olika populationer och för att kunna studera konsekvenserna av syndromet. Dessutom behövs givetvis en definition i klinisk praxis. En definition bör fånga upp väsentliga drag hos syndromet men samtidigt även vara enkelt att tillämpa i praktiken. Det finns flera allmänna problem för tillkomsten av en definition av metabola

**Tabell II.**  
Jämförelse mellan centrala definitioner av metabola syndromet.

	WHO 1999	NCEP 2001	IDF 2005
Obligatorisk komponent	Diabetes/IGT/IFG eller insulinresistens	ingen	Bukfetma (midja > 94 cm hos män, > 80 cm hos kvinnor)
	+ 2 av följande	3 av följande	+ 2 av följande
Andra komponenter	Fetma; BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> och/eller WHR > 0,90 (M), > 0,85 (K)	Fasteglukos ≥ 6,1 mmol/l	Fasteglukos ≥ 5,6 mmol/l
	Dyslipidemi; triglycerider ≥ 1,7 mmol/l och/eller HDL kolesterol < 0,9 (M), < 1,0 (K)	Triglycerider ≥ 1,7 mmol/l	Triglycerider ≥ 1,7 mmol/l
	Blodtryck ≥ 140/90 och/eller medicinering	HDL kolesterol < 1,0 mmol/l (M), < 1,3 mmol/l (K)	HDL kolesterol < 1,0 mmol/l (M), < 1,3 mmol/l (K)
	Mikroalbuminuri; alb. utsöndring > 20 µg/min	Blodtryck ≥ 130/85 och/eller medicinering	Blodtryck ≥ 130/85 och/eller medicinering
Kardiovaskulär risk	Ökad i prospektiva studier	Midjemått > 102 cm (M), > 88 cm (K)	Öklar
Användning i klinisk praxis	Svår	Ökad i prospektiva studier	Lätt
		Lätt	

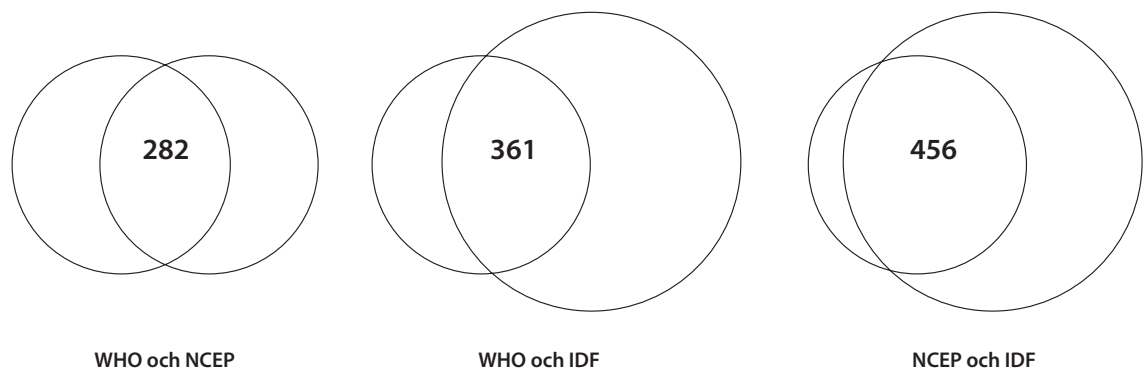
M = män, K = kvinnor.

syndromet. Man utgår från variabler som är kontinuerliga (t.ex. BMI, midjemått, blodtryck, triglycerider) och måste följaktligen bestämma ett tröskelvärde för att få fram en kategorisk variabel. Fördelningen av många av de variabler som vi mäter, varierar i olika etniska grupper. Avsaknaden av en allmän patofysiologisk modell gör även valet av variabler svårt.

Det första förslaget till en allmän definition av metabola syndromet presenterades av en arbetsgrupp inom WHO 1998 och godkändes följande år (14). Förslaget innehöll en obligatorisk komponent i form av en störning i glukostoleransen eller insulinresistens hos

personer med normal glukostolerans. WHO:s förslag presenteras i Tabell II. WHO-definitionen kräver således glukosbelastning, dessutom behövs ett mått på insulinresistens och ytterligare en mätning av albumin i natturn. Detta har gjort förslaget svårt att använda i klinisk praxis. Förslaget utarbetat av det amerikanska kolesterolprogrammet (NCEP/ATP III) år 2001 var avsett att bli en definition som skulle göra det enkelt att konstatera metabola syndromet (24). För att fastställa eventuellt metabolt syndrom behövs endast fastblodprov för lipider och glukos, ett måttband för mätandet av midjemåttet och en blodtrycksmätare. Den här definitionen har fått stor





**Figur 2.** Antal personer med metabola syndromet enligt WHO (n = 454), NCEP (n = 483), IDF (n = 742) och samstämmighet mellan definitionerna hos 2 378 deltagare i PPP-Botniastudien.

användning men kritiserats för avsaknad av fokusering; alla möjliga kombinationer av komponenter (3 av 5) är möjliga. Midjemåttet är dessutom avsett för en amerikansk population och svårt att tillämpa i vissa etniska grupper. Det senaste förslaget, utarbetat av IDF (International Diabetes Federation) år 2005, utgår från bukfetma som ett obligatoriskt krav och framför specifika gränsvärden för bukfetma i olika populationer (25).

En fungerande definition bör kunna påvisa att diagnosen metabolt syndrom har konsekvenser. Metabola syndromet har ju lyfts fram som en ny riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom och även typ 2-diabetes. WHO:s definition har testats i Botniastudien där man kunde visa att metabola syndromet var associerat med en trefaldig förekomst av koronarsjukdom och slaganfall (stroke) hos dem som hade metabolt syndrom. I en 7 års prospektiv uppföljning var den kardiovaskulära mortaliteten klart högre hos dem som hade metabola syndromet i jämförelse med dem som inte fyllde kriterierna (12,2 mot 2,2 %) (26). I en prospektiv studie från Kuopio uppföljdes medelålders män i 11 års tid med avseende på kardiovaskulär sjuklighet och dödlighet. Metabola syndromet, definierat enligt både WHO och NCEP, var klart förenat med en flerfaldig ökning av dödlighet i koronarsjukdom (27). Ett flertal studier har påvisat en ökad kardiovaskulär sjuklighet och dödlighet i studier där man tillämpat WHO- och NCEP-definitionerna (4). Den nya IDF-definitionens konsekvenser är än så länge oklara.

### Definitionen påverkar förekomsten på ett avgörande sätt

Vi har tillämpat de olika definitionerna på en österbottnisk population inom den s.k. PPP-Botnia-studien, som är en populationsbaserad studie. Man kommer att undersöka ca 5 000 personer i åldern 18–75 år, som slumpmässigt väljs ut bland befolkningen i vissa österbottniska kommuner. I undersökningen ingår bl.a. sockerbelastning, kartläggning av kardiovaskulära riskfaktorer och mätning av konditionen med hjälp av ett gångtest. Uppgifterna i Tabell III baseras på uppgifter om de första 2 500 deltagarna i studien (6). Vi kan se att den nya IDF-definitionen hittar nästan dubbelt så många personer med metabola syndromet som de två övriga definitionerna. Även WHO-definitionen identifierar en hög förekomst av metabola syndromet hos äldre män, vilket vid närmare analys sammanhänger med kriteriet för bukfetma (midja-höft-kvot) hos män. Förekomsten av metabola syndromet ökar enligt alla definitioner med stigande ålder. WHO- och NCEP-definitionerna hittar grovt sett ungefär lika stor förekomst av metabola syndromet i befolkningen, men i bara ungefär hälften av fallen hittar definitionerna samma individer. IDF-definitionen identifierar i hög utsträckning samma individer som NCEP definitionen men hittar därutöver flera individer, eftersom gränsvärdena för midjemått och blodsocker är lägre (Figur 2).

**Tabell III.**

Förekomst (%) av metabola syndromet hos 1 094 män och 1 284 kvinnor i PPP-Botnia-studien enligt olika definitioner.

	WHO	NCEP	IDF
<b>Män</b>			
18–29 år	7	9	10
30–59 år	21	20	33
60–75 år	37	27	41
Alla män	23	20	31
<b>Kvinnor</b>			
18–29 år	4	4	6
30–59 år	13	19	30
60–75 år	27	32	49
Alla kvinnor	16	20	31

### Kritiska kommentarer om definitionen och konsekvenserna av metabola syndromet

Efter presentationen av den nya IDF-definitionen har en tidvis mycket livlig diskussion pågått kring metabola syndromet. Diskussionen har gällt metabola syndromet som fenomen, definitionen samt konsekvenserna av diagnosen metabolt syndrom. Kritikerna har bland annat ansett att kriterierna för de olika komponenterna är godtyckliga (5). En tillämpning av IDF-kriterierna skulle leda till att nästan varannan äldre person skulle svara mot kriterierna för metabola syndromet (Tabell III). Om riskindividerna utgör en stor del av befolkningen, är det kanske inte rätt strategi att söka riskindivider. Likaså frågar man sig om metabola syndromet i sig innebär någon större risk än summan av dess komponenter. Om så inte är fallet, är det kanske inte motiverat att söka metabolt syndrom utan i stället rikta in sig på att identifiera och åtgärda de enskilda riskfaktorerna.

Försvarena av metabola syndromet betonar vikten av att vi nu har en definition (IDF) som går att tillämpa på många olika populationer och etniska grupper. Man betonar att det är viktigt att använda metabola syndromet som en sällningsundersökning i befolkningen, och då är den första och enkla undersökningen att identifiera personer med bukfetma. Man framhåller att metabola syndromet är något mer än de enskilda komponenterna och att personer som fyller kriterierna för metabola

syndromet bör genomgå en mera noggrann individuell riskbedömning. Ur ett befolkningsperspektiv är livsstilsändringar av största betydelse, de innebär i första hand ändrade kost- och motionsvanor (28, 29).

Själva existensen av metabola syndromet, som ett kluster av metabola och kardiovaskulära riskfaktorer, har egentligen inte ifrågasatts. Epidemiologiska undersökningar, mera sofistikerade metabola studier och syndromets långa historia utifrån kliniska iakttagelser stödjer syndromets existens. En närmare kunskap om patofysiologin skulle givetvis utgöra en stabilare grund för eventuella kommande definitioner av syndromet och även skapa en grund för nya vårdmetoder, som inte enbart riktar in sig på de olika komponenterna utan även på själva kärnan i metabola syndromet.

**MD Bo Isomaa**  
Folkhälsan Östanlid  
Östanpavägen 32  
68660 Jakobstad  
bo.isomaa@folkhal-san.fi

### Referenser

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595–1607.
2. Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, Lewis MR, Tracy RP. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *American Journal of Epidemiology* 2000;152:897–907.
3. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415–28.
4. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005;28:1769–78.
5. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289–2304.
6. Isomaa B, Tuomi T, Eriksson J, Lahti K, Forsén B, Holmström N et al., for the Botnia Study Group: Low physical fitness is associated with the metabolic syndrome- results from the PPP-Botnia Study (Prevalence, Prediction and Prevention of Diabetes in the Botnia Study). EASD abstract 2005.
7. Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hyperten* 2006;24:621–626.
8. Kylin E: Studien ueber das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin* 1923;44:105–127.
9. Vague J: The degree of masculine differentiation of obesities. A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4:20–34.
10. Hanefeld M, Leonhardt W. Das metabolische syndrom. *Dt Gesundh.-Wesen* 1981;36:545–551.
11. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173–194.
12. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Archives of Internal Medicine* 1989;149:1514–20.
13. Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *Journal of Internal Medicine* 2001; 250:105–120.

- 
14. World Health Organisation. Report of a WHO consultation: definition of metabolic syndrome in definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications. I. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Alwan A, King H, Eds. Geneva, World Health Organisation, Department of Noncommunicable Disease Surveillance 1999, p.1-59.
  15. Mykkänen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, Robbins DJ, Gabriel M, Haffner SM. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects (The Insulin Resistance Atherosclerosis Study). *Diabetes* 1998;47:793-800.
  16. Juhan-Vague I, Thompson SG, Jespersen J, on behalf of the ECAT Angina Pectoris Study Group. Involvement of the hemostatic system in the Insulin Resistance Syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1993;13:1865-73.
  17. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 200;102:42-47.
  18. Knobler H, Schattner A, Zhornicki T, Malnick SD, Keter D, Sokolovskaya N et al. Fatty liver - an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM* 1999;92:73-79.
  19. Meigs JB. Invited commentary: Insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. *American Journal of Epidemiology* 200;152:908-911.
  20. Lawlor DA, Ebrahimi S, May M, and Smith GD: (Mis)use of factor analysis in the study of Insulin Resistance Syndrome. *Am J Epidemiol* 2004;159:1013-18.
  21. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue. *Arteriosclerosis Thrombosis & Vascular Biology* 1999;19:972-978.
  22. Després J-P: Health consequences of visceral obesity. *Ann Med* 2001;33:534-541.
  23. Isomaa B. A major health hazard: The metabolic syndrome (minireview). *Life Sciences* 2003;73:2395-2411.
  24. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
  25. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. Metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
  26. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-689.
  27. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
  28. Zimmet PZ, Alberti G: The metabolic syndrome: Perhaps an etiologic mystery but far from a myth- Where does the IDF stand? *Medscape Diabetes&Endocrinology* 2005 ([www.medscape.com](http://www.medscape.com))
  29. Grundy SM. Does the metabolic syndrome exist? *Diabetes Care* 2006;29:1689-92.

---

# Kliniskt bruk av natriuretiska peptider

JUKKA LEHTONEN

---

Brain natriuretic peptide (BNP) är ett vätskebalansreglerande hormon som utsöndras av hjärtat. Halten av BNP stiger vid många hjärtsjukdomar, och den är typiskt hög vid hjärtsvikt. Vid differentialdiagnos av andnöd vid ansträngning hjälper anamnesen, halsventrycket, EKG och BNP att känna igen ett tillstånd som orsakas av hjärtat. Eftersom BNP inte är specifikt för hjärtsvikt utan stiger vid många hjärttillstånd måste det användas med eftertanke. BNP är hjärtats sänka, som säger att någonting är fel trots att det inte är möjligt att göra en specifik diagnos på basis av bestämningen.

## Inledning

Trots sin missvisande benämning utsöndras brain natriuretic peptide (BNP) i huvudsak från hjärtats vänstra kammare till följd av uttänjning av hjärtmuskeln. Andra faktorer som inverkar på BNP-utsöndringen är bland annat syrebrist i hjärtmuskeln samt hormoner som inverkar på kardiovaskulära systemet, som angiotensin II, endotelin och katekolaminerna (1). BNP inverkar på hjärt-kärlsystemets fysiologi på många sätt: det utvidgar blodkärlen, dämpar renin-angiotensinsystemet och effektiviserar diuresen (2). Experimentella undersökningar gav den teoretiska bakgrunden för användningen av BNP vid diagnostik av hjärtsvikt, och i kunniga händer har bestämningen också visat sig vara ett nyttigt diagnostiskt verktyg. Eftersom hjärtsvikt är en besvärlig klinisk diagnos, är nya verktyg som kan förbättra differentialdiagnostiken välkomna. Därför har en extatisk anda brett ut sig bland klinikerna, vilket har gett bruket

av BNP snabb spridning. Aktiv forskning fördjupar mycket snabbt vår kunskap om hur användbart BNP är vid olika hjärtsjukdomar. I denna artikel behandlar jag BNP närmast som ett verktyg för allmänläkaren.

## BNP vid hjärtsvikt

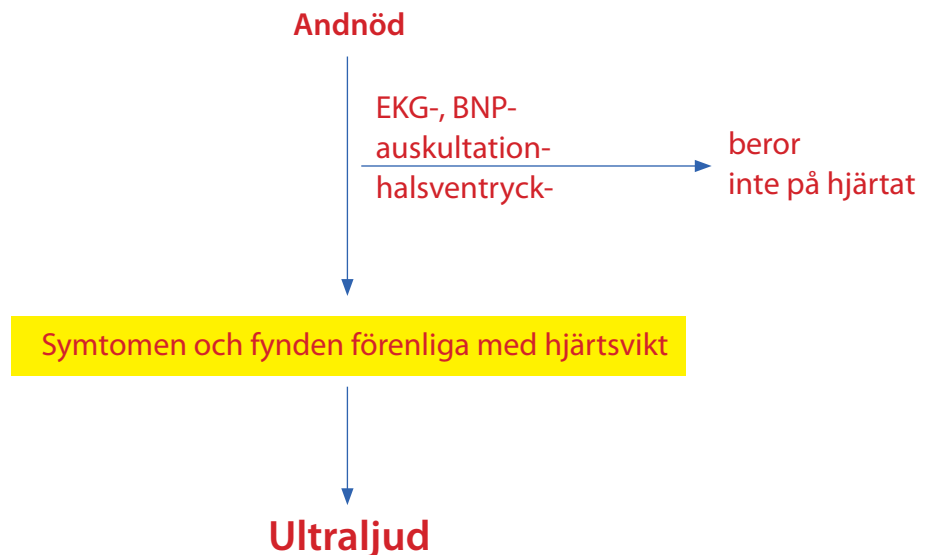
### *BNP som läkemedel vid hjärtsvikt*

Vid hjärtsvikt stiger trycken inne i hjärtat och hjärtmuskeln tänjs ut. Vid kongestiv hjärtsvikt orsakar det förhöjda trycket i vänster kammare tryckstegring i lungans blodkärl, vilket leder till vätskeansamling i lungorna. Det förhöjda trycket tänjer också ut hjärtmuskeln och leder på så sätt till att utsöndringen av BNP ökar (1). BNP:s biologiska verkan är hemodynamiskt ändamålsenlig: då utsöndringen tilltar, ökar diuresen, och på så sätt sjunker fyllnadstrycket i vänster kammare. I praktiken förekommer dock vid kronisk hjärtsvikt en kraftig BNP-resistens, och effekten minskar. Den logiska tanken var länge att stora mängder natriuretiska peptider skulle vara ett förträffligt läkemedel vid hjärtsvikt. Detta har visat sig vara önsketänkande, och den syntetiska BNP-analogen nesiritid verkar enligt nuvarande europeisk tolkning bara få en obetydlig biroll vid behandlingen av hjärtsvikt. Däremot har det konstaterats att BNP med avseende på sina egenskaper lämpar sig ypperligt för differentialdiagnos av andnöd till följd av hjärtsvikt eller andra orsaker.

## FÖRFATTAREN

**Jukka Lehtonen** är en internist som för närvarande verkar som sjukhusläkare i kardiologi vid Mejlans sjukhus. Hans forskningsintressen är angiotensin II-receptorns verkan, förträngning av ventransplantat samt tidig koronarsjukdom hos kvinnor.

## Andnöd vid ansträngning



Figur 1.

Handläggning av en patient med nydebuterad andnöd. Om patienten har ortopné tyder det starkt på hjärtsvikt. I fråga om status är speciellt halsventrycket viktigt. Om EKG är helt normalt utesluter det med stor sannolikhet hjärtsvikt. Å andra sidan ser man ofta ospecifika fynd på EKG, vilket gör att man på basis av det inte kan utesluta insufficiens. Hos en symtomatisk patient utan tidigare hjärtsviktsdiagnos är BNP en ändamålsenlig kompletterande undersökning. Om värdet är klart förhöjt samt symtomen och fynden passar in på hjärtsvikt, är ultraljudsundersökning av hjärtat indicerad. Hjärtsvikt är ju ett syndrom som kan orsakas av många sjukdomar, och man måste således söka efter en specifik orsak.

### *BNP för differentialdiagnos av andnöd?*

Det är allmänt känt att det är väldigt svårt att diagnostisera hjärtsvikt speciellt hos överviktiga och hos patienter med lungsjukdom. Bensvullnad och lunggrassel förekommer inte hos tillnärmelsevis alla. Thoraxröntgenbilden är ofta normal vid kronisk hjärtsvikt trots att fyllnadstrycken är förhöjda. Förhöjt tryck i halsvenerna är ett utmärkt kliniskt tecken, men det är sällan lätt att bedöma trycket, och många kan inte göra bedömningen korrekt. Ett tredje hjärtljud (S3) är till sin träffsäkerhet ett utmärkt kliniskt fynd, men allt färre kan söka och känna igen det. De kliniska fynden kan vara vilseledande obetydliga hos patienten trots ett även svårt hjärtsviktstillstånd (Figur 1). Ett EKG kan man få oberoende av kroppsformen och det kan vara till stor nytta. Ett helt normalt EKG utesluter med stor sannolikhet hjärtsvikt. På basis av flera högklassiga och omfattande undersökningar

har det blivit klarlagt, att BNP nästan aldrig är normalt vid andnöd som beror på hjärtsvikt. Normalt BNP utesluter hjärtfel med 95–99 procents sannolikhet, beroende på hur referensvärdena väljs (3–9). Det har också föreslagits att man hos patienter med andnöd skulle bedöma EKG och BNP samt göra en klinisk undersökning; utifrån resultaten kunde man sedan välja ut patienter för ultraljudsundersökning av hjärtat. BNP bedömer inte klaffel så tillförlitligt att det skulle räcka med en BNP-mätning, utan det är nog fortfarande väsentligt att hjärtpatienten tar av sig på överkroppen för en utvärdering av hjärtfunktionen. BNP är en kvantitativ mätare, det vill säga ju högre BNP, desto större är sannolikheten att patienten har hjärtsvikt. BNP-värdena är likadana vid systolisk och diastolisk hjärtsvikt (10).

Enligt undersökningar korrelerar BNP-halten bättre med prognosen för hjärtsvikten

---

än en bedömning som gjorts på akutmottagningen utgående från andra faktorer. Ju högre värdet är, desto fler ytterligare undersökningar av patienten krävs det alltså. Den viktigaste tekniska undersökningen vid hjärtsvikt är ultraljud, som i kunniga händer bedömer hjärtats fyllnadstryck och mekanismen bakom insufficiensen mycket pålitligt (11). I praktiken görs ultraljudsundersökning bara i mycket utvalda fall eftersom undersökningen är begränsat tillgänglig. Det har publicerats resultat enligt vilka mätning av BNP-värdet på akutmottagning förkortar behandlingen på sjukhus, eftersom man snabbare kommer till diagnos. Man har därför tänkt sig att bestämningen också gör skattebetalarna nöjda när behandlingen påskyndas.

*Den centrala frågan vid kronisk hjärtsvikt: torr eller fuktig?*

Det finns hopp om att upprepade BNP-mätningar skulle bidra till en avvägning av läkemedelsdoseringen. Också vid svår insufficiens strävar man efter att se till att patienterna förblir lämpligt torra för att optimera hemodynamiken. BNP-värdena har rätt stor spridning, och därför kan man inte på basis av BNP bedöma hjärtats fyllnadstryck. Å andra sidan återspeglar en enskild patients relativa förändringar i BNP-nivå hjärtats tryckförhållanden, bara man känner till grundnivån. BNP-bestämningar varierar av individuella och mättekniska orsaker, och därför är en mer än 100-procentig förändring (fördubbling av värdet) i regel signifikant. I allmänhet kan det finnas rätt stora individuella skillnader i BNP:s grundnivå, men förändringar av halten under uppföljningen korrelerar oftast rätt väl med den kliniska situationen (12).

Flera undersökningar tyder på att behandlingsresistent BNP hos insufficienspatienter är förknippat med större mortalitet, och därför verkar det följdriktigt att man kunde använda BNP vid uppföljningen. Evidensen för nyttan av BNP vid uppföljning av hjärtsvikt är dock ännu knapp (13), och BNP-styrd behandling rekommenderas inte tills vidare. Angiotensinblockerarna minskar BNP-värdena hos hjärtsviktspatienter (14). Inverkan av karvedilol på prognosen är större hos patienter som har högre BNP än medeltalet (15). Det är oftast bra att använda trycket i den inre halsvenen, emedan lungbilden är okänslig vid kronisk hjärtsvikt.

Det finns inte heller omfattande prospektiva material om ultraljudsundersökning av hjärtat, men den undersökningen torde vid sidan

av den kliniska bedömningen vara det bästa sättet att bedöma patienternas hemodynamiska situation. Bilden av BNP:s användbarhet vid kronisk hjärtsvikt kan helt förändras när resultaten av långvariga uppföljande undersökningar står klara. Det BNP som mäts när patienten skrivs ut från sjukhuset förutsäger tämligen bra kommande händelser (16), men problemet är att det inte är säkert om man kan förbättra prognosen genom att sänka BNP. Summa summarum kan man utifrån vad man nu vet säga att BNP snarare är en markör för hög mortalitet än ett egentligt föremål för behandlingen; man försöker alltså inte i första hand sänka BNP med läkemedelsbehandling (17). Det lönar sig i alla fall att följa utvecklingen, eftersom BNP-forskningen framskrider snabbt och uppfattningarna kan förändras.

## **BNP inte specifikt för hjärtsvikt**

Fast uttänjning av hjärtmuskeln är den viktigaste faktorn som reglerar utsöndringen av BNP, inverkar också andra faktorer. Syrebrist ökar expressionen av BNP-genen och kan på så sätt direkt öka BNP-halterna utan att orsaka insufficiens (2). Således är inte förhöjda tryck i hjärtat ens teoretiskt den enda faktorn som förhöjer BNP-värdena. Det är tämligen förvånande att fetma sänker BNP-halterna oberoende av hemodynamiken (18). Orsaken till detta fenomen är för närvarande inte helt klar. Det minskar dock inte värdet av BNP i diagnostiken av hjärtsvikt hos överviktiga patienter. Ålder och kvinnökön höjer BNP märkbart, och normalvärdena är rätt olika beroende på ålder och kön (19). En viktig konfunderande faktor hos många patienter är flimmer, som i och för sig höjer BNP-halterna. Därför är BNP inte speciellt lämpligt vid insufficiensdiagnostiken när det gäller flimmerpatienter. Det är dock möjligt och sannolikt att det bara behövs särskilda referensvärden vid flimmer. Eftersom dessa ännu inte är tillgängliga, borde BNP utnyttjas efter noggrant övervägande i dessa fall. Felaktigt negativa värden har konstaterats vid konstriktiv insufficiens (20). Denna form av hjärtsvikt är mycket sällsynt och svår att diagnostisera också för en skicklig kliniker. Hos patienterna är det inre halsventrycket förhöjt, och på så sätt kan perikardiekonstriktion misstänkas på basis av den kliniska undersökningen. Läkemedel kan inverka på BNP-halten utan att påverka insufficiensen.

---

Betablockerare höjer BNP-halterna genom att hämma dess nedbrytning utan nämnvärd inverkan på utsöndringen (21). Vid njursvikt stiger BNP-värdena på grund av långsammare eliminering; känsligheten för njursvikt beror på bestämningsmetoden (22).

### BNP vid koronarsjukdom

För akut koronarsyndrom och kronisk koronarsjukdom har forskarnas ambition varit att identifiera patienter med hög dödsrisk för att kunna sätta in risksänkande behandlingar och åtgärder. Man har sökt efter andra faktorer utöver de redan välkända kliniska markörerna. Sensitivt CRP söker sin plats som inflammationsmarkör, och det finns mycket litteratur om det. Dess betydelse i behandlingspraxis torde ännu vara öppen, och bestämningen är ännu inte helt färdig för rutinbruk som komplement till kolesterolmätningarna. Mätning av BNP har visat sig vara en nyttig markör vid både akut koronarsyndrom och kronisk koronarsjukdom (23). Antalet genomförda studier är i alla fall än så länge rätt litet, och mätningen är ännu inte rutin. Vid kronisk koronarsjukdom förutsäger förhöjt BNP dödligheten oberoende av koronarkärlstatus, pumpförmåga och andra kända kliniska faktorer. Det innebär således en ny infallsvinkel, men det är inte säkert hur denna konstaterade höga risk går att reducera. BNP är inte för närvarande i kliniskt bruk för detta ändamål, men framtiden verkar intressant.

Vid akut hjärtinfarkt korrelerar BNP med en kliniskt svårare infarkt, oavsett om infarkten ger ST-förhöjning eller inte. Man har vid undersökningar konstaterat att blodmarkörer som troponin, CRP och BNP var för sig lämnar oberoende prognosinformation om sjukdomssituationen, liksom vid kronisk koronarsjukdom (24). Vid undersökningen GUSTO IV var dödligheten i gruppen med de högsta BNP-värdena 27 procent, medan den låg på 0,5 procent i gruppen med lågt BNP (25). Hittills har dessa fynd haft mer teoretisk betydelse än praktisk tillämpning för styrningen av den praktiska behandlingen av hjärtinfarkt. BNP uppmätt efter hjärtinfarkt förutsäger kommande infarkter och insufficiens. Därigenom kan alltså myokardskadan, som slutligen leder till hjärtsvikt, förutsägas i ett tidigt skede. BNP stiger alltså då hjärtmuskeln utsätts för uttänjning, oberoende av mekanismen bakom problemet.

### Tabell I.

**BNP är inte specifikt för hjärtsvikt, utan BNP-värdet stiger i många situationer**

---

Systolisk och diastolisk hjärtsvikt
Aortastenosis
Mitralisinsufficiens
Svår trikuspidalinsufficiens
Förmaksflimmer
Njurinsufficiens
Koronarsjukdom
Hjärtinfarkt
Lungemboli
Pulmonell hypertension
Hjärtamyloidosis
Hjärthypertrofi

---

### BNP och andra hjärtsjukdomar

BNP är inte en specifik markör utan stiger vid många olika sjukdomar som inverkar på hjärtat. Vid defekter i lungans blodkärl utsätts hjärtats högra sida för påfrestning, och också då stiger BNP, fast mindre än vid skador på vänstra hjärthalvan (26). Vid pulmonell hypertension korrelerar mängden BNP med sjukdomens svårighetsgrad och med patientens prestationsförmåga. Vid akut lungemboli korrelerar BNP med en svårare sjukdomstyp och sämre prognos. BNP-värdena stiger cirka tiofalt då lungembolin är förknippad med högerkammerinsufficiens. Vid mitralisinsufficiens och aortastenosis är BNP ofta förhöjt, men det är inte klart om BNP-halten har ett självständigt prognosvärde för att styra behandlingen av klaffel. De kliniska kriterierna för behandling av aortastenosis är starkt etablerade, så det är svårt att tänka sig att BNP skulle ha någon större inverkan på dem.

### Slutord

BNP är nyttigt vid differentialdiagnostiken av andnöd, och ett normalt BNP-värde utesluter med mycket stor sannolikhet hjärtsvikt. I samband med anamnes, klinisk undersökning och andra undersökningsfynd ger BNP ett uppenbart mervärde. Ju högre BNP-värdet är, desto mera sannolikt är det att patienten

---

har hjärtsvikt och desto sämre är prognosen. Vid svår hjärtsvikt är BNP-värdena i allmänhet fem- till tiofald förhöjda i förhållande till normalvärdena. BNP är dock inte specifikt för hjärtsvikt, utan man ser förhöjda värden vid många olika hjärtbesvär, och det behövs ytterligare undersökningar för att klargöra orsaken till det förhöjda värdet hos en symptomatisk patient.

**Docent Jukka Lehtonen**  
**HUCS, Kardiologiska kliniken**  
**PB 340**  
**00029 HNS**  
**jukka.lehtonen@hus.fi**

## Referenser

1. Kinnunen, P, Vuolteenaho, O, Ruskoaho, H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: Effect of stretching. *Endocrinology* 1993; 132:1961–70.
2. Hall, C. NT-ProBNP: The Mechanism Behind the Marker. *Journal of Cardiac Failure*. 2005; 11:81.
3. Maisel, AS, Krishnaswamy, P, Nowak, RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:161.
4. McCullough, PA, Nowak, RM, McCord, J, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Circulation* 2002; 106:416.
5. McDonagh, TA, Robb, SD, Murdoch, DR, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351:9.
6. Maisel, AS, Koon, J, Krishnaswamy, P, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001; 141:367.
7. Cowie, MR, Struthers, AD, Wood, DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350:1549.
8. Knudsen, CW, Omland, T, Clopton, P, et al. Diagnostic value of B-Type natriuretic peptide and chest radiographic findings in patients with acute dyspnea. *Am J Med* 2004; 116:363.
9. Rodeheffer, RJ. Measuring plasma B-type natriuretic peptide in heart failure: good to go in 2004?. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:740.
10. Iwanaga, Y, Nishi, I, Furuichi, S, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:742.
11. Nohria, A, Mielniczuk, LM, Stevenson, LW. Evaluation and monitoring of patients with acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96:32G.
12. Tang, WH, Girod, JP, Lee, MJ, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic symptomatic systolic heart failure. *Circulation* 2003; 108:2964.
13. Troughton, RW, Frampton, CM, Yandle, TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355:1126.
14. Latini, R, Masson, S, Anand, I, et al. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2002; 106:2454.
15. Richards, AM, Doughty, R, Nicholls, MG, et al, for the Australian-New Zealand Heart Failure Group. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 99:786.
16. Berger, R, Huelsman, M, Strecker, K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105:2392.
17. Bettencourt, P, Azevedo, A, Pimenta, J, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004; 110:2168.
18. Wang, TJ, Larson, MG, Levy, D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; 109:594.
19. Das, SR, Drazner, MH, Dries, DL, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 2005; 112:2163.
20. Leya, FS, Arab, D, Joyal, D, et al. The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1900.
21. Mark E. Davis, MBChB; A. Mark Richards, MD; M. Gary Nicholls, MD; Introduction of Metoprolol Increases Plasma B-Type Cardiac Natriuretic Peptides in Mild, Stable Heart Failure. *Circulation*. 2006;113:977–985.
22. Anwaruddin, S, Lloyd-Jones, DM, Baggish, A, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:91.
23. Kragelund, C, Gronning, B, Kober, L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005; 352:666.
24. James, SK, Lindahl, B, Siegbahn, A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2005; 108:275.
25. de Lemos, JA, Morrow, DA, Bentley, JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345:1014.
26. Söhne M, Wolde M and Büller HR. Biomarkers in pulmonary embolism. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:558.



---

# Albuminuri – ett nytt behandlingsmål?

JOHAN FAGERUDD

---

Albuminuri är en robust markör för såväl progressiv njurskada som hjärt-kärlsjukdom. Den kardiovaskulära risken stiger parallellt med albuminurinivån, och riskökningen kan påvisas redan långt under den vedertagna gränsen för mikroalbuminuri. Hos patienter med diabetisk njursjukdom kan albuminuri klassas som fienden nummer ett: ju högre nivå, desto större risk för terminal njursvikt och förtida död. Patienter med lägre grad av albuminuri, exempelvis en typ 2-diabetiker eller en hypertensionspatient med mikroalbuminuri, är högriskpatienter framför allt för kardiovaskulära sjukdomar. Graden av albuminuri kan påverkas med behandling och responsen på intensifierad behandling har en prognostisk betydelse: ju mer albuminurin sjunker, desto bättre prognos för patienten. En patient med diabetes vars albuminuri inte minskar signifikant efter att behandlingen intensifierats (t.ex. i form av blockad av renin-angiotensinsystemet) är fortfarande en högriskpatient för vilken ytterligare interventioner är indicerade. Forskningen kring albuminurin som ett behandlingsmål likställt med blodtryck, kolesterol och glukos är intensiv. Stora pågående läkemedelsprövningar med albuminurisänkande preparat kommer ytterligare att definiera albuminurins roll i den framtida kliniska vardagen.

## Albuminuri som diagnostiskt instrument

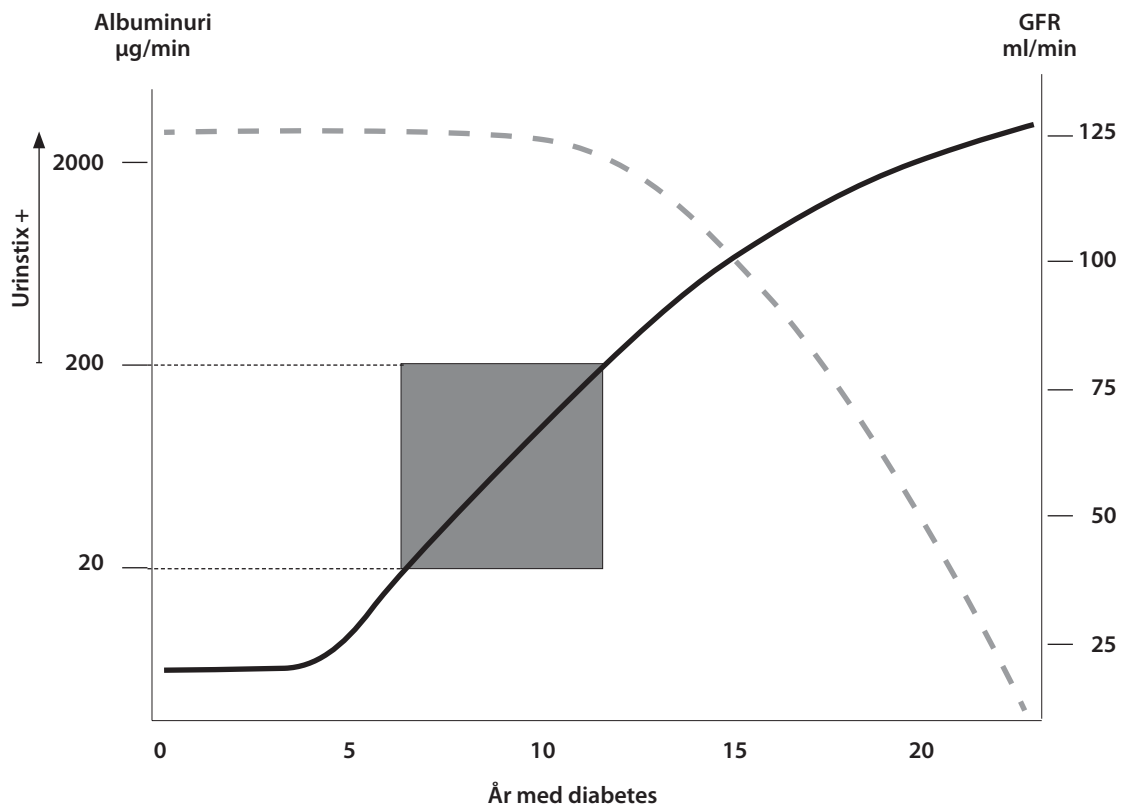
En ökad utsöndring av protein i urinen är ett klassiskt diagnostiskt tecken på njurskada. Proteinuri består till största delen av ett ökat läckage av albumin i urinen, vilket även reflekteras av den hypoalbuminemi som så ofta är närvarande vid ett fullt utvecklade nefrotiskt syndrom. Albuminurin har en väl etablerad ställning vid diagnostiken av den vanligaste orsaken till dialys i den industrialiserade delen av världen: diabetisk njursjukdom. Till skillnad från de flesta andra proteinuriska sjukdomar kräver diagnosen av diabetisk njursjukdom vanligen ingen diagnostisk prov-

bit från njurarna. Om sjukdomsförloppet är det typiska med långvarig diabetes, samtida belägg för diabetiska ögon- eller nervskador samt ett urinsediment fritt från hematuri eller pyuri är diagnosen klar.

En diabetiker med fortgående proteinuri har alltså diabetisk njursjukdom tills annat bevisas. I tidiga skeden av sjukdomsförloppet utgörs proteinurin företrädesvis av albuminuri, men ju mer skadan på det glomerulära membranet (njurarnas "filter") framskrider, desto mer utsöndras även andra proteiner i urinen. I takt med att bestämningsmetoderna för albumin i urinen förbättrades på 1970- och 1980-talen började man allt mer betrakta albuminuri som en kvantitativ snarare än en kvalitativ variabel. Diabetiker med lindrigt förhöjd albuminutsöndring men med ett fortsatt negativt urinstixtest, löpte en kraftigt förhöjd risk för att senare utveckla diabetisk njursjukdom (1–4). Så här i efterskott var detta måhända föga överraskande: med förbättrade detektionsmöjligheter kom man helt enkelt närmare den patogenetiska processens början (Figur 1). För patienterna skulle det enkla fyndet dock komma att ha en stor betydelse.

### FÖRFATTAREN

MD **Johan Fagerudd** är läkare under specialisering i invärtesmedicin. För närvarande arbetar han som forskare vid Folkhälsans forskningscentrum samt som överläkare för Doctagon Ab. Författarens forskning har gällt genetiska och kliniska aspekter av diabetisk njursjukdom.



**Figur 1.** Det naturliga förloppet vid utvecklingen av diabetisk njursjukdom vid typ 1-diabetes. Albuminurin (i heldragen linje) är vanligen normal minst 5–10 år efter att patienten insjuknat i diabetes. I mikroalbuminuriskedet (markerat med mörk ruta) är den glomerulära filtrationshastigheten (GFR, i streckad linje) fortfarande normal. Njurfunktionen försämras vanligen först när albuminurin ytterligare ökar.

Denna lindrigt förhöjda men fortfarande stixtestnegativa albuminuri kom att benämnas mikroalbuminuri (Tabell I). Den övre gränsen för mikroalbuminuri sattes till 300 mg per dygn, vilket ungefär motsvarar detektionsgränsen vid test med urinstix. Den nedre gränsen sattes arbiträrt till 30 mg per dygn, eftersom patienter med albuminuri under denna gräns hade en mycket liten risk för diabetisk njursjukdom. Mikroalbuminuribegreppet kom att revolutionera handläggningen av diabetespatienter, då det blev möjligt att identifiera patienter med hög risk att senare utveckla progressiv njurskada. Vid sidan av andra viktiga milstolpar i vården av diabetiker, som effektiviserad blodtrycks- och blodsockerbehandling samt aktiv vård av terminal njursvikt, har nog införandet av mikroalbuminuribegreppet varit en starkt bidragande orsak till den förbättrade prognosen för patienter med diabetes (5, 6).

### Albuminuri som riskmarkör

Albuminuri visade sig dock inom kort vara förmer än enbart ett tecken på njurskada. Det blev snart uppenbart att den ökade kärlpermeabiliteten för albumin inte är isolerad till njurarnas glomerulära kärlnystan, utan att hela blodkärlsträdet läcker albumin som ett tecken på en universell endotelcellsdisfunktion (7). En stark koppling mellan proteinuri och hjärt-kärlsjukdomar hade kunnat påvisas (8). Kanske albuminuri kunde tjäna också som en kardiovaskulär riskmarkör?

Hos patienter med diabetes har albuminuri visat sig vara en robust och självständig riskmarkör för kardiovaskulär sjukdom (8–10). Hos patienter med typ 2-diabetes är sambandet mellan förhöjd albuminuri och kardiovaskulär sjukdom så starkt, att man tillspetsat kan påstå att typ 2-diabetiker med

**Tabell I.**  
**Olika grader av albuminuri.**

	Dygnsurin (mg/24h)	Natturin (µg/min)	Albumin/kreatinin <sup>1</sup> (mg/mmol)	Stix-testets resultat <sup>2</sup>
Normoalbuminuri	<30	<20	<2,5(M)/<3,5(K)	-
Mikroalbuminuri	30-300	20-200	2,5-25(M)/3,5-35(K)	-
Diabetisk njursjukdom	>300	>200	>25(M)/>35(K)	+

<sup>1</sup>Kvoten av albumin och kreatinin mätt ur ett vanligt morgonurinprov. Skilda gränser för män (M) och kvinnor (K).

<sup>2</sup>Riktgivande.

mikroalbuminuri kan skatta sig lyckliga om de hinner utveckla terminal uremi – så stor är risken för en förtida död främst i kardiovaskulära komplikationer (10, 11). Trots detta har vi under de senaste åren på våra dialysavdelningar runt om i landet kunnat se en kraftig ökning av patienter med långtgången njursvikt orsakad av typ 2-diabetes, en direkt följd av att den globala diabetespandemin drabbat även oss.

Kopplingen mellan albuminuri och kardiovaskulär sjukdom existerar dock även hos individer utan diabetes. LIFE-studien inkluderade över 8 000 patienter med hypertension med samtidig vänsterkammahypertrofi, en högriskgrupp när det gäller kardiovaskulär sjukdom. En delanalys undersökte sambandet mellan graden av albuminuri i utgångsläget och förekomsten av kardiovaskulära händelser under studiens gång (12). Förhållandet mellan albuminuri och kardiovaskulär sjukdom visade sig vara i det närmaste lineärt – ju mer uttalad albuminuri, desto större kardiovaskulär risk (Figur 2). Uppenbart var likväl att den kardiovaskulära risken ökar redan långt under den vedertagna gränsen för mikroalbuminuri. Man har gjort liknande fynd även i populationer med låg kardiovaskulär risk. En uppföljning av 1 500 individer utan vare sig diabetes, hypertension eller kardiovaskulär sjukdom bosatta i Framingham, den kardiovaskulära epidemiologins stöttepelare, gav vid handen att den kardiovaskulära risken stiger redan vid albuminurivärden mindre än en tredjedel av den undre gränsen för mikroalbuminuri (13).

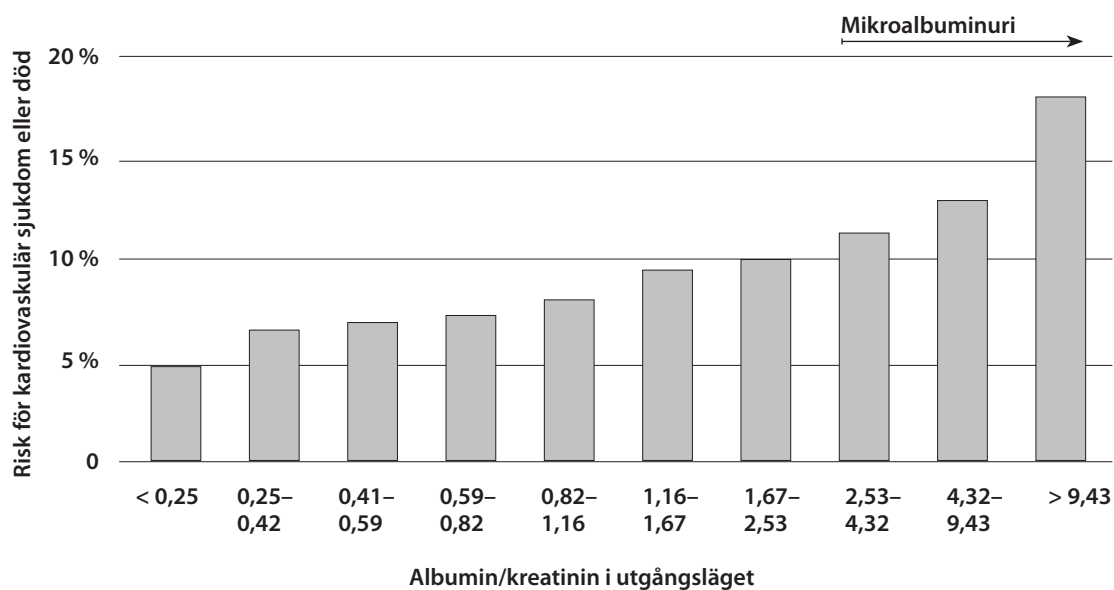
Risken för kardiovaskulär sjukdom stiger alltså vid betydligt lägre albuminurivärden än gängse definition för mikroalbuminuri. Sålunda har ett nytt begrepp införts för att

definiera denna lindriga albuminuri som dock inte uppfyller kriterierna för mikroalbuminuri – låggradig albuminuri (från engelskans low-grade albuminuria). Albuminurins prognostiska betydelse är betydligt mer än ett kvalitativt testresultat “mikroalbuminuri + eller -” och bör hellre ses som en kvantitativ variabel där den kardiovaskulära risken ökar med stigande värden. Förhållandet verkar vara oberoende av andra välkända kardiovaskulära riskfaktorer, som förhöjt blodtryck, dyslipidemi, diabetes, övervikt, rökning och njursvikt. Det bör även påpekas, att låggradig albuminuri i bakgrundspopulationen inte enbart ökar risken för kardiovaskulär sjukdom *per se*, utan även förutsår utvecklingen av andra kardiovaskulära riskfaktorer, som hypertension, njursvikt och diabetes (14–16).

### Albuminuri som behandlingsmål

För att albuminuri ska kvalificera sig som ett nytt mål för intervention räcker det dock inte att risken ökar med ökande albuminvärden. Man bör ha tillgång till intervention som påverkar riskfaktorn i gynnsam riktning och detta bör i sin tur resultera i förbättrad prognos. Dessutom bör den skyddande effekten vara oberoende av förändringar i andra, sedan tidigare kända riskfaktorer.

Det är möjligt att påverka graden av albuminuri med olika interventioner. När det gäller icke-farmakologiska medel bör nämnas att ett minskat kostintag av protein och natrium samt även regelbunden motion har visat sig ha en albuminurisänkande effekt. Den viktigaste farmakologiska interventionen i dagens läge utgörs dock av läkemedel som blockerar renin-angiotensinsystemet. Jämfört med andra



**Figur 2.**

**LIFE-studien. Risken för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller hjärnslag (stroke) enligt graden av albuminuri i utgångsläget. Analysen är baserad på resultaten från 7 143 patienter med hypertension men inte diabetes. Gränsen för mikroalbuminuri markerad. Anpassad efter Wachtell *et al* (12).**

blodtryckssänkande mediciner sänker angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare), angiotensinreceptorblockerare (ARB) och aldosteronantagonister (spironolakton) albuminurin med i medeltal 30–40 procent, en effekt som är oberoende av den blodtryckssänkande effekten (17).

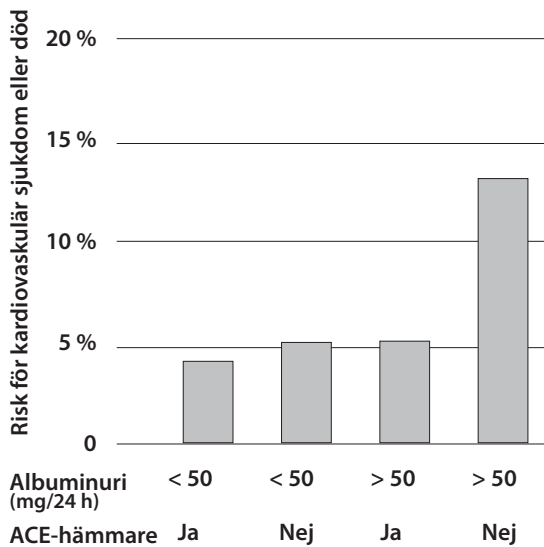
Behandling med denna grupp av läkemedel har i ett flertal studier visat sig ha en speciellt gynnsam prognos, såväl ur kardiovaskulär synvinkel (18–20) som med tanke på njurprognosen (21, 22). I vilken utsträckning kan detta förklaras med effekten på albuminurin?

I den tidigare nämnda LIFE-studien, med antingen losartan- (ARB) eller atenololbaserad behandling av hypertensiva patienter, kunde man visa att den albuminuriska responsen på behandling i hög grad påverkade prognosen (23). Patienter vars albuminurivärden var förhöjda i utgångsläget men som sedermera sjönk under studiens gång hade märkbart mindre risk för kardiovaskulära händelser än patienter vars albuminurivärden förblev förhöjda interventionen till trots.

Liknande fynd har gjorts hos patienter med diabetes. *Post hoc*-analyser av RENAAL-studien på typ 2-diabetiker med diabetisk njursjukdom har klart kunnat påvisa att

patienter vars albuminuri minskar som ett resultat av intervention, har en bättre såväl kardiovaskulär som nefrologisk prognos (24, 25). Typ 1-diabetiker med inledningsvis kraftigt nefros (albuminurivärde över 2,5 g/d) vars albuminuri man lyckas få i remission (under 0,6 g/d) med behandling, har en klart mindre risk för dialys eller död i förtid än patienter med fortgående kraftigt albuminuri (26).

Den holländska PREVENT IT-studien är den enda där albuminuri har behandlats i ett populationsbaserat urval (20). Befolkningen i staden Groningen, som är ungefär av Vasas storlek, kartlades för förekomsten av förhöjda albuminurivärden (över 15 mg/d). Efter analys av mer än 40 000 urinprov randomiserades 900 individer med förhöjd albuminuri att få antingen fosinopril, en ACE-hämmare, eller placebo under fyra års tid. Studiepopulationen var rätt frisk, med en prevalens av individer med kardiovaskulär sjukdom eller diabetes på mindre än 5 procent i utgångsläget. De kardiovaskulära händelserna minskade med 40 procent i interventionsgruppen, ett resultat som dock inte var statistiskt signifikant. Om man däremot särskiljde individer med en klart förhöjd albuminuri i utgångsläget (över 50 mg/d), var interventionen förknippad med förbättrad prognos (Figur 3).



**Figur 3.** PREVEND IT-studien. Risken för kardiovaskulär sjukdom och död enligt graden av albuminuri i utgångsläget (över eller under 50 mg/24h) samt enligt behandling med ACE-hämmaren fosinopril eller placebo i ett populationsbaserat urval. Behandling av individer med albuminuri > 50 mg/24h med en ACE-hämmare resulterade i förbättrad prognos jämfört med placebo. Anpassad efter Asselbergs *et al* (20).

## Konklusioner

Är albuminuri då ett nytt mål för behandling? Även om mycket tyder på det, bör det poängteras att de bevis som talar för albuminuri som ett mål för behandling enbart härrör från observationsstudier: man har studerat en behandlingsform och kunnat konstatera att den skyddande effekten av behandlingen är speciellt uttalad hos patienter med samtidig minskning av albuminuri. Det slutliga beviset, en interventionsstudie där behandlingen titreras på basis av albuminurinivån, saknas fortfarande. I dagens läge kan man inte utsluta att en gynnsam albuminurirespons på behandling trots allt bara är en ytterligare markör, eventuellt beroende av graden av histologiska förändringar i njurarna eller en mer långtgående kärlsjukdom.

Det som står utom allt tvivel är dock att albuminuri är något att följa med. Kliniker med ett kardiovaskulärt särintresse kan dra

nytta av den prognostiska information som albuminuri erbjuder, men detta kräver förstås att man monitorerar variabeln i fråga! Om man hos en patient med diabetes konstaterar mikroalbuminuri och inleder behandling med en ACE-hämmare, kan man med fördel kontrollera albuminuri på nytt 2–3 månader senare. En signifikant minskning (> 30–40 %) är förknippad med en gynnsam prognos, vilket borde tillfredsställa såväl läkare som patient. Om den återstående albuminuri fortfarande är förhöjd, är patienten en högriskpatient, vilket bör föranleda ytterligare intensifiering av de preventiva åtgärderna (27).

En annan sak för den kardiovaskulärt orienterade läkaren att följa, är den aktuella forskningen i albuminuri. Under 2007 väntas resultat från ONTARGET-studien, där effekten av samtidig ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockad testas (28). Nya medel för intensifierad blockad av renin-angiotensinsystemet är snart tillgängliga, t ex i form av reninhämmaren aliskiren (29). Det slutliga svaret på huruvida albuminuri kvalificerar sig som ett nytt behandlingsmål kommer dock troligen att fås från helt nya preparat som minskar albuminuri utan vare sig hemodynamiska eller metaboliska sidoeffekter. Hit hör den orala glukosaminoglykanen sulodexid (30), ett slags miniheparin i tablettform, som för närvarande prövas kliniskt i en stor multicenterstudie.

MD Johan Fagerudd  
Biomedicum, Helsingfors C314a  
HUUS, Nefrologiska kliniken  
PB 63  
00014 Helsingfors universitet  
johan.fagerudd@helsinki.fi

## Referenser

- Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H: Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982;1:1430–32.
- Parving HH, Oxenbøll B, Svendsen PA, Christiansen JS, Andersen AR: Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982;100:550–555.
- Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:356–360.
- Mogensen CE, Christensen CK: Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984; 311:89–93.
- Finne P, Reunanen A, Stenman S, Groop PH, Gronhagen-Riska C: Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. *Jama* 2005;294:1782–87.

6. Hovind P, Tarnow L, Rossing K, Rossing P, Eising S, Larsen N, Binder C, Parving HH: Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1258–64.
7. Jensen JS, Borch-Johnsen K, Jensen G, Feldt-Rasmussen B: Microalbuminuria reflects a generalized transvascular albumin leakiness in clinically healthy subjects. *Clin Sci (Lond)* 1995;88:629–633.
8. Borch-Johnsen K, Kreiner S: Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *BMJ* 1987;294:1651–54.
9. Deckert T, Yokoyama H, Mathiesen E, Rønn B, Jensen T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen JS: Cohort study of predictive value of urinary albumin excretion for atherosclerotic vascular disease in patients with insulin dependent diabetes. *BMJ* 1996;312:871–874.
10. Schmitz A, Vaeth M: Microalbuminuria: a major risk factor in non-insulin-dependent diabetes. A 10-year follow-up study of 503 patients. *Diabet Med* 1988;5:126–134.
11. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR: Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;65:225–232.
12. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Okin PM, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Snapinn SM, Aurup P: Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003;139:901–906.
13. Ärnlöv J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS: Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;112:969–975.
14. Brantsma AH, Bakker SJ, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT: Urinary albumin excretion as a predictor of the development of hypertension in the general population. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:331–335.
15. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT: Urinary albumin excretion and its relation with C-reactive protein and the metabolic syndrome in the prediction of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2525–30.
16. Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL, Bakker SJ, De Zeeuw D, de Jong PE: An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int Suppl*:S 2004;18–21.
17. Viberti G, Wheeldon NM: Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672–678.
18. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253–259.
19. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
20. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WM, Voors AA, de Zeeuw D, de Jong PE, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH: Effects of fasinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004;110:2809–16.
21. Brenner BM, Cooper MA, de Zeeuw D, Keane W, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, for the RENAAL Study Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
22. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dosedini AR, Remuzzi G; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941–51.
23. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wan Y: Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients. Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:198–202.
24. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM: Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65:2309–20.
25. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM: Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110:921–927.
26. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Carstensen B, Parving HH: Improved survival in patients obtaining remission of nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2004;66:1180–86.
27. Fagerudd J, Groop PH: Diabeettisen munuaistaudin hoito. *Diabetes ja lääkäri* 2005;34:6–10.
28. Sleight P: The ONTARGET/TRANSCEND Trial Programme: baseline data. *Acta Diabetol* 2005;42:S50–S56.
29. Azizi M, Webb R, Nussberger J, Hollenberg NK: Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going? *J Hypertens* 2006;24:243–56.
30. Gambaro G, Kinalska I, Okša A, Pontuch P, Hertlova M, Olšovský J, Manitiš J, Fedele D, Czekalski S, Perusicova J, Skhra J, Taton J, Grzeszczak W, Crepaldi G: Oral sulodexide reduces albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients: The Di.N.A.S. randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1615–25.

---

# Lönar det sig att bestämma högsensitivt CRP?

TIMO STRANDBERG

---

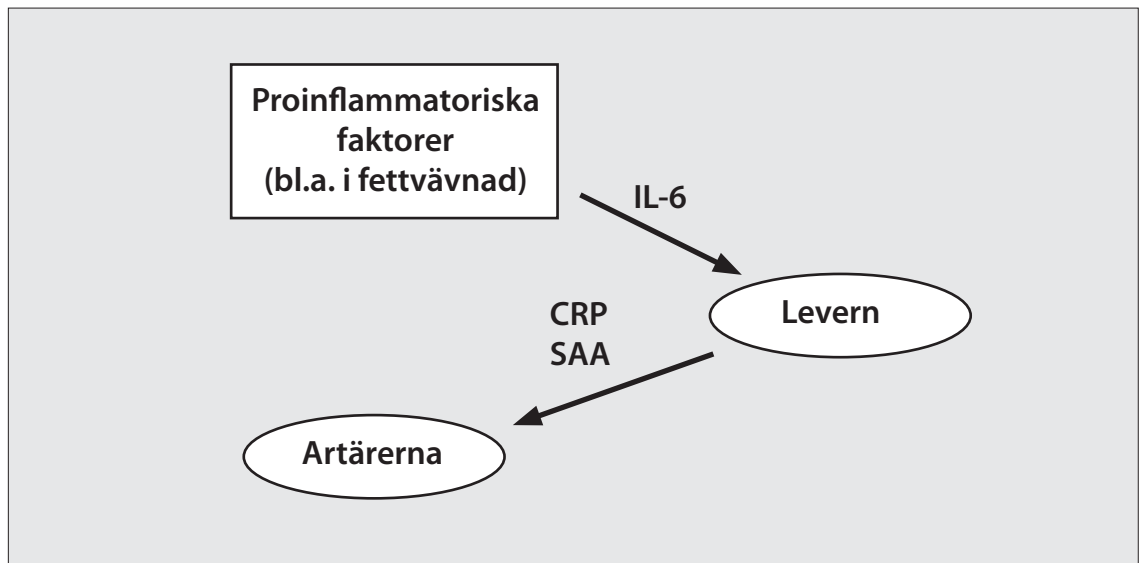
Små halter av flera så kallade inflammationsmarkörer har påvisats förutsäga risken för artärsjukdom. Det finns flest undersökningar om betydelsen av CRP (C-reaktivt protein) mätt med känslig teknik (högsensitivt CRP). Halten har samband med ökad risk för artärsjukdom enligt följande: < 1 mg/l liten risk, 1–3 mg/l medelstor risk, > 3 mg/l stor risk. Trots att CRP är en riskfaktor, visar det epidemiologiska sambandet ännu inte att CRP också skulle ha ett kausalsammanhang med artärsjukdom. Det finns dock sådant som tyder på att CRP kanske har patogenetisk betydelse, till exempel i samband med en akut kardiovaskulär händelse. Detta kan antagligen bekräftas först då man får tillgång till specifika "CRP-blockerare". Till exempel statinerna har en CRP-sänkande effekt, och undersökningar pågår där man försöker klargöra om denna effekt hos statinerna har klinisk betydelse, dels i syfte att förebygga artärsjukdomar, dels vid administrering i samband med en kardiovaskulär händelse. Fast det fortfarande finns flera öppna frågor kring användningen av högsensitivt CRP, står testet redan nu till klinikernas förfogande, och det behövs riktlinjer. Den största nyttan får man antagligen av att använda det högsensitiva CRP-värdet för att komplettera riskbedömningen för speciellt koronarsjukdom hos friska personer i en situation där riskbedömningen med traditionella mätare ger osäkert resultat. Eftersom CRP-halten kan stiga till exempel i samband med vanliga virusinfektioner, kan det behövas flera mätningar att bestämma individens grundnivå (två mätningar med två veckors intervall; den andra mätningen behövs inte om redan det första resultatet är lågt). Hos personer med stor risk (sådana som har ateroskleros eller diabetes eller friska med många riskfaktorer) måste riskfaktorerna i vilket fall som helst behandlas, och mätningen av högsensitivt CRP är inte till någon nytta.

CRP upptäcktes redan på 1930-talet. Benämningen kommer sig av att proteinet i akutskedet av en pneumokockpneumoni reagerar med pneumokockbakteriens C-polysackarid. CRP är en del av den så kallade akutfasreaktionen, som fungerar som en ospecifik försvarsmekanism bland annat mot bakterier. Speciellt de cytokiner som utsöndras av makrofagerna

(bl.a. interleukin-6) stimulerar syntesen av CRP i levern (Figur 1). Cytokinerna fungerar som ett komplicerat nätverk; en del av dem är proinflammatoriska och en del antiinflammatoriska. Cytokinerna är nyttiga i akutfasen, men i det kroniska skedet kan deras verkningar bli skadliga, och detsamma gäller troligen också för CRP. CRP har befast sin ställning vid bedömningen av akuta infektioner och inflammationer. Vid bakteriella infektioner överstiger CRP-nivån vanligen 100 mg/l, men också andra händelser som sätter igång akutfasreaktionen – som till exempel en hjärtinfarkt – kan märkbart höja CRP-värdet. Vid hjärtinfarkt stiger CRP i förhållande till muskelskadans storlek, och återspeglar på så sätt prognosen efter infarkten (1). En förhöjd CRP-nivå har också visats förutsäga bl.a. dödsrisken hos äldre personer (2).

## FÖRFATTAREN

Professor **Timo Strandberg** är specialläkare i invärtes medicin och geriatrik och innehar professuren i geriatrik vid Uleåborgs universitet sedan 2005. Skribentens forskning har huvudsakligen fokuserat på kardiovaskulära sjukdomar och deras prevention samt på faktorer som påverkar den åldrande människans livskvalitet.



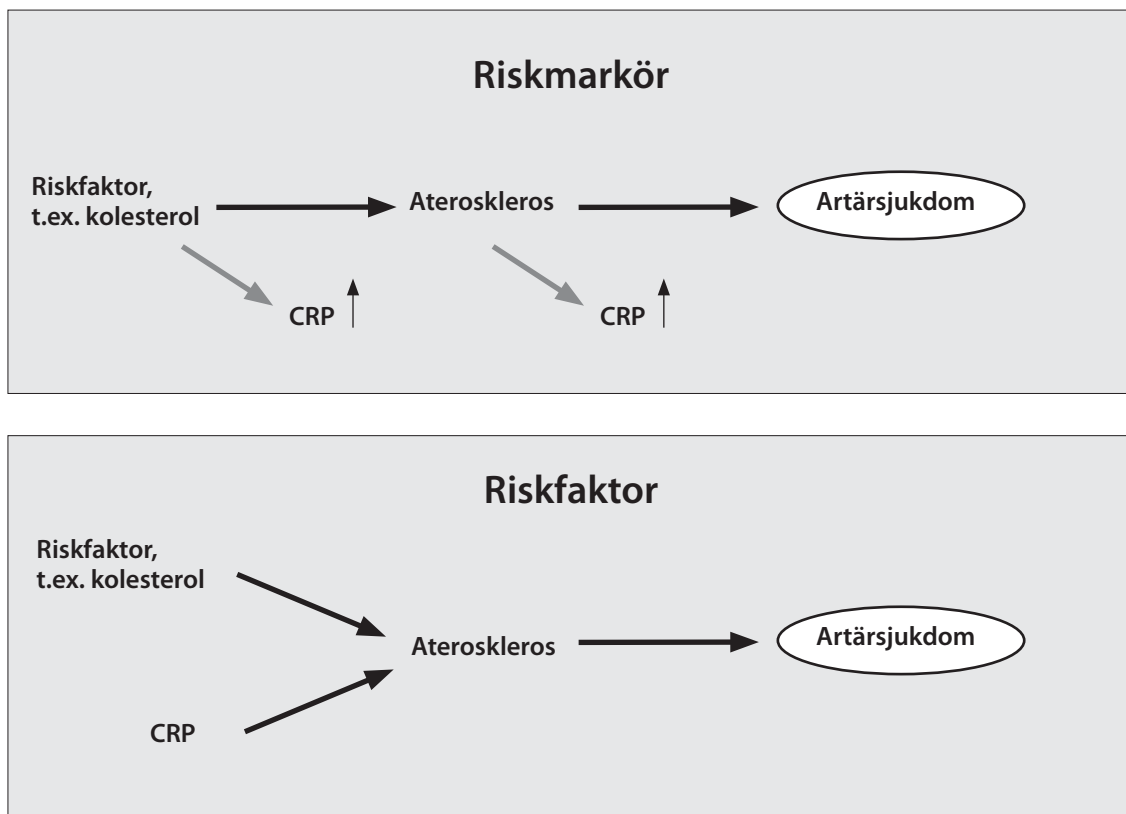
**Figur 1.**  
Förenklat schema över stimuleringen av akutfasfaktorerna (bl.a. CRP och serumamyloid A (SAA)).  
IL-6 = interleukin-6.

Traditionella bestämningsmetoder för CRP har i praktiken mätt halter överstigande 10 mg/l, och således ansågs "normalvärdet" för CRP tidigare vara < 10 mg/l. Synen på CRP:s betydelse har dock utvidgats av de högsensitiva bestämningsmetoder för CRP som togs i bruk för mer än tio år sedan, med vilka man kan mäta halter som klart understiger 1 mg/l. Det verkar också i dessa små koncentrationer vara en känslig indikator på sjukdom i kroppen, trots att det är mycket ospecifikt (3). Vid uppföljande studier som gjordes under 1990-talet kunde man flera gånger konstatera att en lindrig kronisk förhöjning (> 2–3 mg/l) av CRP förutsade kardiovaskulära händelser, speciellt koronarsjukdom. Detta är i samklang med det allt mer utbredda synsättet de senaste åren att artärsjukdomarna också är inflammatoriska sjukdomar (4). Speciellt de tidiga undersökningarna verkade tyda på att den förhöjda risken i samband med CRP-stegring var mycket stor. Senare metaanalyser har bedömt risken vid CRP-stegring som klart mindre, av storleksordningen 1,5 (5, 6). Fortfarande är man också osäker på om CRP bara är en riskmarkör, eller om det också kan ha patogenetisk betydelse som riskfaktor (Figur 2). Den möjligheten stöds av att CRP aktiverar komplement, verkar som opsonin, underlättar LDL-kolesterolets upptagning i makrofagerna, attraherar monocyter till

intiman och stimulerar vävnadsfaktorer; alla omständigheter som främjar uppkomsten av artärsjukdom. Det finns dessutom sådant som tyder på att CRP bildas också i artärväggen. Att bevisa ett kausalsamband försvåras dock av att halten högsensitivt CRP i serum höjs förutom av infektioner av också flera kända riskfaktorer för artärsjukdom, som rökning, övervikt, dyslipidemi och diabetes. Bukfetma höjer halten högsensitivt CRP, eftersom fettvävnaden utsöndrar cytokiner som stimulerar CRP-syntesen. Å andra sidan sänks CRP-halten av bl.a. viktminskning och behandling av dyslipidemi med statiner. CRP:s självständiga betydelse har också nyligen bedömts mycket kritiskt (7).

Man har dock nyligen fått indikationer på att blockering med specifika inhibitorer av CRP:s verkan begränsar storleken av en hjärtinfarkt på försöksdjur (8). I så fall kunde en CRP-stegring i samband med hjärtinfarkt ge ytterligare skada och man borde åtgärda stegringen aktivt. Kan det alltså vara så att nyttan av atorvastatin i stor dos i samband med en kardiovaskulär händelse beror på en sänkt CRP-halt? (9). Det slutliga beviset för nyttan av CRP-manipulering får man då CRP-blockerare tas i bruk. För närvarande pågår också långvariga undersökningar (bl.a. med rosuvastatin), där man speciellt försöker klarlägga vilken betydelse statinets CRP-sänkande





Figur 2. Skillnaden mellan riskfaktor och riskmarkör.

verkan har för att förebygga artärsjukdom.

Iakttagelserna om sambandet mellan CRP och artärsjukdom har lett till att man speciellt i USA mycket har övervägt att använda högsensitivt CRP (och också andra inflammationsmarkörer) för att bedöma individens risk för artärsjukdom och för att utvärdera resultatet av behandling av andra riskfaktorer. Även om det ännu finns många öppna frågor om den kliniska användningen av inflammationsmarkörer, erbjuder flera laboratorier också i Finland klinikerna högsensitiva CRP-test. År 2003 publicerade American Heart Association (AHA) och Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en översikt om och ett ställningstagande till inflammationsmarkörer vid hjärt-kärlsjukdomar (10). I översikten diskuterades vilken av de mätare som återspeglar inflammationsfaktorerna som är bäst och mest användbar, och man kom fram till att rekommendera högsensitivt CRP eftersom bestämningen är pålitlig och

reproducerbar. På basis av detta fortfarande aktuella ställningstagande och nyare tillgänglig information kan man ge följande riktlinjer för den kliniska användningen av högsensitivt CRP.

### 1. På vem borde högsensitivt CRP mätas?

Det finns inga randomiserade prövningar om nyttan av bestämningen. Den största nyttan får man antagligen då man använder det högsensitiva CRP-värdet för att komplettera riskbedömningen för speciellt koronarsjukdom hos friska personer. Högsensitivt CRP ersätter dock inte den traditionella riskbedömningen, och det finns inte anledning att använda bestämningen i fall där indikationerna för effektiv behandling av riskfaktorerna även annars är klara. Detta gäller personer som redan har artärsjukdom, diabetiker och friska personer

---

som har stor risk för artärsjukdom (risken att dö i aterosklerotiska sjukdomar under de följande tio åren 5 procent eller mera).

## 2. I vilka situationer borde högsensitivt CRP mätas?

Man kan tänka sig att mäta högsensitivt CRP i en situation då riskbedömningen för en frisk person blir osäker med de traditionella mätmetoderna och man vill utreda situationen ytterligare. Om det högsensitiva CRP-värdet är förhöjt (mer än 2–3 mg/l), tyder det på ökad risk för artärsjukdom och talar för effektiva åtgärder mot riskfaktorerna. Trots att exempelvis statinbehandling minskar halten av högsensitivt CRP, är nyttan av bestämningen för att följa upp svaret på läkemedelsbehandling osäker i ljuset av tillgänglig information. Som bäst pågår en stor prövning där man jämför statinbehandling med placebo hos personer med normal LDL-kolesterolnivå men förhöjt CRP (11). Resultatet kommer troligen att belysa betydelsen av CRP som självständig riskfaktor, och före det är det osäkert om man kan förklara statinernas kliniska effekt med deras – i och för sig obestridliga – inverkan på CRP.

## 3. Hur borde högsensitivt CRP mätas?

Det är nödvändigt att förhålla sig kritisk till ett enstaka CRP-mätresultat, eftersom det lätt kan påverkas av till exempel virusinfektioner. Det amerikanska ställningstagandet rekommenderar medeltalet av två mätningar med två veckors intervall. Om resultatet är högre än 10 mg/l rekommenderas en ny mätning. Denna andra mätning är dock onödig om redan det första resultatet är mycket lågt, till exempel mindre än 1 mg/l. Den uppmätta CRP-halten indelas i riskklasser för artärsjukdom enligt följande:

- <1,0 mg/l: liten risk
- 1,0–3,0 mg/l: medelstor risk
- > 3,0 mg/l: stor risk

**Professor Timo Strandberg**  
Institutionen för folkhälsovetenskap  
och allmän medicin  
PB 5000  
90014 Uleåborgs universitet  
timo.strandberg@oulu.fi

## Referenser

1. Pietilä KO, Harmoinen AP, Jokiniitty J, Parternack AI. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J* 1996;17:1345–9.
2. Strandberg TE, Tilvis RS. C-reactive protein, cardiovascular risk factors, and mortality in a prospective study in the elderly. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2000;20:1057–60.
3. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *NEJM* 1999;340:115–126.
4. Damas JK, Aukrust P. Systemic markers of inflammation – are they useful predictive tools in coronary artery disease? *Scand Cardiovasc J* 2006;40:262–266.
5. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *NEJM* 2004;350:1387–97.
6. Tall AR. C-reactive protein reassessed. *NEJM* 2004;350:1450–2.
7. Lowe GD, Pepys MB. C-reactive protein and cardiovascular disease: weighing the evidence. *Curr Atheroscler Rep* 2006;8:421–428.
8. Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, Gallimore JR, Kahan MC, Bellotti V et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature* 2006;440:1217–21.
9. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *JACC* 2006;48:438–445.
10. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. AHA/CDC Scientific Statement. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice. *Circulation* 2003;107:499–511.
11. Ridker P; JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003;108:2292–7.

---

# Homocystein – riskfaktor eller riskmarkör?

MARIT GRANÉR

---

Homocystein är en svavelhaltig aminosyra som bildas vid omsättningen av den essentiella aminosyran metionin. För återmetylering av homocystein till metionin krävs folsyra och vitamin B<sub>12</sub>, och för nedbrytning av homocystein till bl.a. cystein krävs vitamin B<sub>6</sub>. Förhöjda plasmanivåer av homocystein (hyperhomocysteinemi) är i mildare form relativt vanliga hos normalbefolkningen. Genom åren har många epidemiologiska undersökningar visat på ett oberoende samband mellan hyperhomocysteinemi och ökad risk för kardiovaskulär sjukdom. Vitamintillskott har visat sig kunna sänka nivån av homocystein med i genomsnitt 25 procent, och i epidemiologiska studier har man uppskattat att denna sänkning borde kunna minska risken för kardiovaskulär sjukdom med 10–25 procent. I kliniska interventionsförsök med homocysteinsänkande vitamintillskott till personer med dokumenterad kardiovaskulär sjukdom har man emellertid inte lyckats påvisa minskad morbiditet eller mortalitet.

## Inledning

Ämnet homocystein upptäcktes redan 1932, men fyndet väckte inte något större intresse på den tiden. Trettio år senare fann man emellertid höga halter av homocystein i urin och blodplasma hos en grupp barn med mental utvecklingsstörning. Sjukdomen kallades för homocystinuri. Överraskande visade sig samma barn ha en kraftigt ökad risk för hjärt-kärlsjukdom. Med denna upptäckt som bakgrund framförde McCully (1) 1969 sin teori om ökat homocystein som orsak till ateroskleros. År 1976 fann Wilcken och medarbetare (2) från Australien att en hel del patienter med hjärt-kärlsjukdom hade förhöjda halter av homocystein i blodet. Senare har ett stort antal epidemiologiska studier visat att homocystein är en stark och oberoende riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom (3–8).

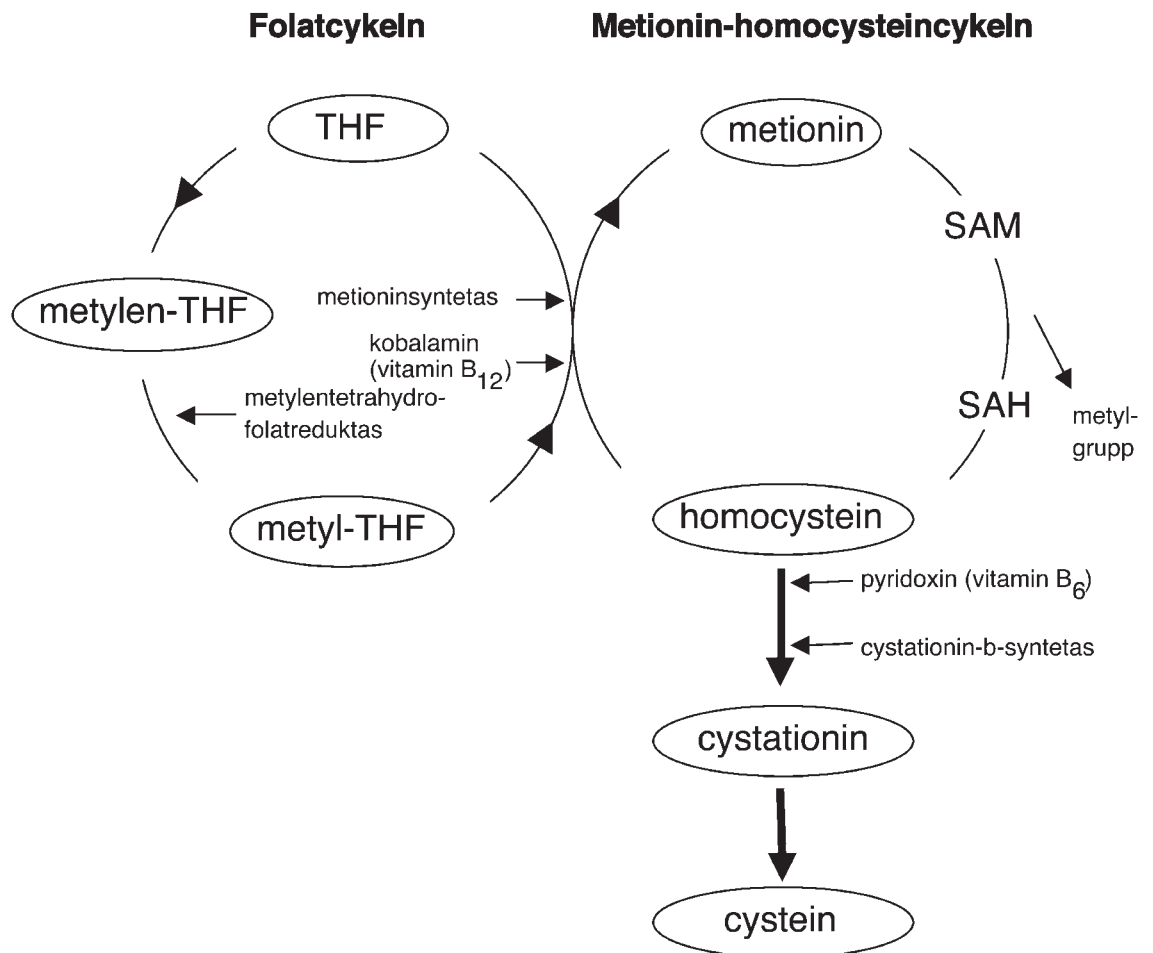
## FÖRFATTAREN

MD **Marit Granér** är specialist i invärtesmedicin och kardiologi. Hon arbetar som klinisk lärare vid Helsingfors universitet och som specialistläkare samt forskare vid HUCS, Invärtes medicin, kardiologiska kliniken.

Efter upptäckten av homocystein som möjlig riskfaktor för hjärt- och kärlsjukdom har frågan ägnats stor uppmärksamhet inom medicinsk forskning. Är homocystein verkligen en riskfaktor, dvs. sannolikt kausalt kopplad till en ökad sjukdomsrisk, varvid intervention modifierar sjukdomsförloppet, eller är homocystein endast en riskmarkör, dvs. associerat med sjukdom utan att egentligt kausalsamband föreligger?

## Metabolism

Homocystein är en svavelhaltig aminosyra som bildas vid den enzymatiska nedbrytningen av den essentiella aminosyran metionin som tillförs kroppen via födan. Metaboliten homocystein kan återbildas till metionin med hjälp av enzymet metylentetrahydrofolat reduktas (MTHFR) med B<sub>12</sub>-vitamin samt folsyra som kofaktorer. En stor del av homocystein metaboliseras vidare till aminosyran cystein och ytterligare till glutation och taurin. För bildningen av cystein krävs enzymet cystationin-b-syntetas (CBS) och vitamin B<sub>6</sub>. Glutationet är en "renhållningsarbetare" (eng. scavenger) som tar hand om fria radikaler (Figur 1) (9).



**Figur 1.** Metabolism av metionin och homocystein. THF = tetrahydrofolat; SAM = S-adenosylmetionin; SAH = S-adenosylhomocystein.

Homocystein förekommer i mycket liten utsträckning som fri aminosyra i blodet. Den största delen av ämnet är bundet till cystein. Njurarna är ansvariga för cirka 70 procent av elimineringen av homocystein.

### Hyperhomocysteinemi

I regel mäts totalmängden homocystein efter en kortare fasteperiod. Referensvärdet för homocystein i blodplasma är 5–15  $\mu\text{mol/l}$ . Hyperhomocysteinemi (förhöjda plasmavärden av aminosyran) förekommer på olika nivåer. Mild hyperhomocysteinemi definieras som 15–30  $\mu\text{mol/l}$ , måttlig som 30–100  $\mu\text{mol/l}$  och svår som > 100  $\mu\text{mol/l}$  (9). Mild till måttlig hyperhomocysteinemi är vanlig, och

förekommer hos 5–10 procent av normalbefolkningen (9).

Inte sällan är orsaken till förhöjt homocysteinuri genetisk (10). Homocystinuri uppstår till följd av medfödda defekter i enzymer (CBS, MTHFR, metioninsyntetas) som är inblandade i metabolismen av homocystein. Sjukdomen ger extrem hyperhomocysteinemi (100–300  $\mu\text{mol/l}$ ) och kraftigt ökad utsöndring av homocystein i urinen. En lindrigare och vanligare mutation i MTHFR-genen ger upphov till mild eller måttlig hyperhomocysteinemi. Ett basutbyte (cytidin ersatt av tymin i position 677) i genen reducerar enzyms aktivitet, vanligen med cirka 50 procent hos homozygoter (10), vilket resulterar i en höjning av homocystein i plasma med cirka 20

---

procent (7). Uppskattningsvis ca 10 procent av européerna är homozygoter och 43 procent heterozygoter, medan 47 procent helt saknar mutationen (7). Vilka homocysteinhöjande uttryck genen tar sig är emellertid beroende av populationens folatintag (7).

Med stigande ålder ökar mängden homocystein i plasma, och män har i allmänhet högre nivåer än kvinnor (9). Könsskillnaden utjämnas dock efter menopausen, vilket tyder på att östrogen har en betydelse för reglering av nivån homocystein hos kvinnor (9). Högt homocystein har sammankopplats med rökning, kaffe, malabsorption, alkoholism, diabetes, hypothyreos och njursvikt. Hyperhomocysteinemi kan även utlösas av läkemedel såsom nikotinsyra, lustgas, metformin, epilepsimediciner, metotrexat, L-dopa, theofyllamin, trimethoprim, cholestyramin, androgener, cyklosporin A, diuretika och fibrater (9). Lågt intag av folsyra, vitamin B<sub>6</sub> och vitamin B<sub>12</sub> samt njursvikt anses dock vara de främsta icke genetiska orsakerna till uppkomst av mild till måttlig hyperhomocysteinemi (9, 11).

Vitamin B-tillskott har visat sig kunna sänka plasmakoncentrationer av homocystein med i genomsnitt 25 procent (12–14). Effekten förmedlas i huvudsak av folsyra (maximal effekt fås av ca 0,8 mg/d (7)), medan verkningarna av vitamin B<sub>12</sub> och vitamin B<sub>6</sub> är mer blygsamma (13–14). En kombination av folsyra och B<sub>12</sub> kan ge sänkningar av homocystein i plasma upp till 30 procent (12). Sänkningar av homocystein i plasma med 25–30 procent gäller för populationer utan folsyraberikning av spannmålsprodukter, vilket motsvaras av 10–15 procent i populationer där folsyraberikning är obligatoriskt (12).

## Patofysiologi

Många mekanismer skulle kunna förklara homocysteinets skadliga inverkan på kärlsystemet. Experimentella studier har visat att homocystein utövar skador på endotel och kärlväggar genom oxidativ stress (15–16). Homocystein ökar mängden fria syreradikaler i endotelet (17), motverkar syntesen av kärlvidgande kväveoxid (16), ökar adhesion av monocyter (4) och stimulerar proliferation av kärlväggens glattmuskelceller (4) samt oxidering av det skadliga LDL-kolesterolet (16). Vidare leder hyperhomocysteinemi till ökad frisättning av proinflammatoriska substanser (t.ex. interleukin-1, interleukin-6 och tumörnekrosfaktor- $\alpha$ ) (4). Hyperkoagulabilitet i form av ökad trombocytadhesion och

-aggregation har framställts som ytterligare en möjlighet (18), men också en ökad aktivitet av det humoral koagulationssystemet (19). Homocystein är således intimt kopplat till mekanismer nära sammanhängande med uppkomsten av ateroskleros.

## Homocystein och kardiovaskulär sjukdom

Den hittills kanske starkaste kopplingen mellan homocystein och kardiovaskulär sjukdom har observerats hos personer som har svår hyperhomocysteinemi med homocystinuri. Om sjukdomen inte behandlas, drabbas t.o.m. 50 procent av homozygota individer av någon vaskulär händelse före 30 års ålder (7, 13).

## Epidemiologiska studier

I en metaanalys från 2002 undersöktes sambandet mellan homocystein och ischemisk hjärtsjukdom och slaganfall (stroke) och hur stora riskreduktioner som vore tänkbara genom sänkta koncentrationer av homocystein. I denna analys jämfördes och kombinerades 72 genetiska retrospektiva studier (fall-kontrollundersökningar) (n = 16 849) med 20 prospektiva kohortstudier (n = 3 820) (7). I de genetiska studierna undersöktes förekomsten av den homocysteinhöjande mutationen i genen för MTHFR i korrelation med ischemisk hjärtsjukdom och slaganfall. De prospektiva studierna utredde korrelationen mellan homocystein i serum och utvecklande av samma kardiovaskulära sjukdomar. Statistiskt signifikanta bevis framkom för att en höjning av homocystein i serum med 5  $\mu\text{mol/l}$  innebär ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom och slaganfall. På basis av denna metaanalys uppskattades att en minskning av nivån av homocystein med 25 procent (motsvarande ca 3  $\mu\text{mol/l}$ ) skulle reducera risken att insjukna i ischemisk hjärtsjukdom med 16 procent; motsvarande siffra för slaganfall var 24 procent.

I en annan metaanalys, också från 2002, av 40 genetiska studier (n = 11 162 fall; n = 12 758 kontrollpersoner) inkluderande dock endast 5 prospektiva studier fann man att en höjning av koncentrationer av homocystein med 2,5  $\mu\text{mol/l}$  hos homozygoter för mutation i MTHFR-genen var förknippad med en 16 procent högre risk för kranskärlssjukdom än för personer utan mutationen (8).

I en tredje metaanalys omfattande 18 retrospektiva (n = 7 761) och 12 prospektiva

(n = 9 025) studier fann man att en sänkning av nivån av homocystein med 3  $\mu\text{mol/l}$  motsvarade en riskreduktion för kranskärslsjukdom på 11 procent, och för slaganfall på 19 procent (6).

I en stor prospektiv studie undersökte man sambandet mellan diet och risken för slaganfall bland 43 732 friska amerikanska män. Under en uppföljningsperiod på 14 år drabbades sammanlagt 725 personer av slaganfall. I denna studie observerades att ett lågt intag av folsyra var associerat med en ökad risk för ischemiskt slaganfall (20). Införsel av folsyraberikade spannmålsprodukter i USA och Kanada i slutet av 1990-talet sammanföll med en minskning av mortaliteten i slaganfall (21).

Resultat från en finländsk prospektiv kohortstudie som inkluderade 1 027 män utan diagnostiserad koronarsjukdom påvisade att personer med lågt intag av folsyra löpte en större risk för insjuknande i akut koronarsjukdom, oavsett koncentrationen av homocystein (22). Intressant nog har det sistnämnda medfört att en del forskare anser att hyperhomocysteinemi snarare är en konsekvens av och inte en orsak till kardiovaskulär sjukdom, eftersom man lyckats påvisa att nivån av homocystein stiger och kvarstår i månader efter en akut kardiovaskulär incident (23–24).

### Interventionsstudier

Den första randomiserade interventionsstudien var VISP (Vitamin Intervention for Stroke Prevention) (25). Denna studie utfördes i en population med folsyraberikning och omfattade 3 680 deltagare som tidigare haft slaganfall. Deltagarna fick antingen högdosering med 2,5 mg folat, 0,4 mg B<sub>12</sub> och 25 mg B<sub>6</sub> eller lågdos med 20  $\mu\text{g}$  folat, 6  $\mu\text{g}$  B<sub>12</sub> och 20  $\mu\text{g}$  B<sub>6</sub>; något som resulterade i en minskning av homocystein i plasma med cirka 15 procent i högdosgruppen. Efter två års behandling kunde inte någon skillnad i mortalitet för slaganfall, hjärtinfarkt eller övriga vaskulära händelser noteras. En subgruppsanalys av de patienter där man exkluderat dem med mycket låga (250  $\mu\text{mol/l}$ ), mycket höga (> 637  $\mu\text{mol/l}$ ) B<sub>12</sub>-värden samt dem med signifikant nedsatt njurfunktion uppvisade emellertid en gynnsam effekt på kardiovaskulära händelser. Studien har dock fått kritik för kontroversiell design och begränsad statistisk styrka (12).

NORVIT (Norwegian Vitamin Trial) var en randomiserad, kontrollerad, dubbelblind,

multicenter studie omfattande 3 749 norska patienter som nyligen haft en hjärtinfarkt (26). Patienterna fick antingen 0,8 mg folsyra och 0,4 mg av vitamin B<sub>12</sub> samt 40 mg av vitamin B<sub>6</sub>; 0,8 mg folsyra och 0,4 mg vitamin B<sub>12</sub>; 40 mg vitamin B<sub>6</sub>; eller placebo. Studien pågick i 3,5 år och man tittade på hur många som drabbades av ny hjärtinfarkt, nytt slaganfall eller plötslig hjärtdöd. Trots en sänkning av homocystein i plasma med 27 procent i grupperna som fick folsyra jämfört med grupperna som endast fick B<sub>6</sub>-vitamin eller placebo observerades ingen sänkt risk för kardiovaskulär sjukdom. Tvärtom såg man en ökad risk att insjukna eller avlida i slaganfall eller hjärtinfarkt i gruppen som fick folsyra, vitamin B<sub>12</sub> och vitamin B<sub>6</sub>.

Studien HOPE-2 (Heart Outcomes Prevention Evaluation-2) randomiserade 5 522 patienter, 55 år eller äldre, med kärlsjukdom eller diabetes till att få antingen 2,5 mg folsyra, 50 mg av vitamin B<sub>6</sub> och 1 mg av vitamin B<sub>12</sub> eller placebo i fem år (14). Cirka 70 procent av patienterna härstammade från USA och Kanada där folsyraberikning av kosten är obligatorisk. Man tittade på dödlighet p.g.a. kardiovaskulära händelser, hjärtinfarkt eller slaganfall. Vid försökets början var den genomsnittliga plasmakoncentrationen av homocystein 12,2  $\mu\text{mol/l}$ . Medelvärdet för homocystein sjönk med 2,4  $\mu\text{mol/l}$  i aktiva behandlingsgruppen och ökade med 0,8  $\mu\text{mol/l}$  i placebogruppen. Trots detta kunde ingen minskad risk för död i kardiovaskulära händelser eller hjärtinfarkt observeras i den aktiva behandlingsgruppen. Man noterade ett färre antal av slaganfall men å andra sidan en något ökad risk för instabil angina i den aktiva behandlingsgruppen jämfört med placebogruppen. Resultatet var detsamma mellan behandlingsgrupperna i subanalyserna både för dem med höga eller låga nivåer av homocystein likaså för patienter som kom från länder med obligatorisk eller icke-obligatorisk folsyraberikning av föda.

Ytterligare två interventionsstudier har gett motstridiga resultat. I en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad studie gavs en kombination av 1 mg folsyra, 0,4 mg vitamin B<sub>12</sub> och 10 mg vitamin B<sub>6</sub> eller placebo till 553 patienter som genomgått koronarangioplastik med eller utan inlägg av stent. Vitaminbehandlingen avslutades efter 6 månader och man följde grupperna i ytterligare 6 månader. Man fann en minskad risk för behov av ett nytt kranskärsls ingrepp i den aktiva gruppen jämfört med placebogruppen,

men ingen säker effekt på hjärtinfarkt eller död (27). I en annan placebokontrollerad studie gavs 1,2 mg folsyra, 60 µg vitamin B<sub>12</sub> och 48 mg vitamin B<sub>6</sub> eller placebo i 6 månader till 636 patienter som genomgått koronarangioplastik med inlägg av metallstent. Trots att homocystein i serum sjönk, ökade risken paradoxalt nog för behovet av ett nytt kranskärlsingrepp i den aktiva gruppen jämfört med placebogruppen (28).

## Homocystein – vad vet man egentligen?

Resultaten från epidemiologiska studier har påvisat att homocystein korrelerar med risken att insjukna i kardiovaskulär sjukdom. En avgörande svaghet med 1990-talets epidemiologiska studier är emellertid att korrigeringen för traditionella riskfaktorer oftast har varit ofullständig. Därtill saknas vanligen korrigeringsfaktor för två väsentliga faktorer som är relaterade till både kärlsjukdom och högt homocystein, nämligen kreatinin (29) och albumin (30). I retrospektiva studier blir det således svårt att skilja mellan orsak och verkan. Författarna har dessutom i sin statistiska analys slagit samman studier på personer med känd kärlsjukdom och befolkningsbaserade studier med en övervägande andel personer utan känd kärlsjukdom.

Samstämmigheten mellan interventionsstudierna visar att det än så länge inte finns några kliniska fördelar av tillskott av folsyra, vitamin B<sub>12</sub> eller B<sub>6</sub> i behandlingen av patienter med kardiovaskulär sjukdom. Det har dock framförts att uppläggningsstudier av många interventionsstudier hade svagheter i rekryteringen av patienter och i uppföljningens längd. Dessvärre var kombinationen och doseringen av B-vitaminerna inte enhetlig. Det oväntade resultatet i bl.a. NORVIT studien har väckt misstankar om B-vitaminernas möjliga biverkningar vid kardiovaskulär sjukdom. Höga doser av B-vitaminer, många gånger högre än det rekommenderade dagliga intaget, kan vara proinflammatoriska (31).

Ett lågt HDL-kolesterol är en känd riskfaktor för ateroskleros (32–33). Nya forskningsrön talar för att hyperhomocysteinemi hos både djur och människor leder till minskad syntes av apolipoprotein A-I i lever och därmed sänkt halt av HDL-kolesterol (34–35). Detta fynd kanske också kan ge en förklaring till den uteblivna positiva effekten av B-vitaminer vid sekundär prevention av hjärtinfarkt

och slaganfall, som ju alltid numera inkluderar behandling med statiner eller andra HDL-höjande mediciner.

Av en riskfaktor kräver man framför allt att modifikation av riskfaktorn modifierar sjukdomsförloppet. I dagsläget platsar homocystein inte som riskfaktor men möjligen som riskmarkör. Bilden kan mycket väl ändras, när resultaten från stora metaanalyser föreligger om 3–4 år (17). De resultaten är väl värda att vänta på för både ”troende” och tvivlare.

ML Marit Granér  
HUCS Invärtesmedicin  
Kardiologiska kliniken  
PB 340  
00029 HNS  
marit.graner@hus.fi

## Referenser

1. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111–28.
2. Wilcken DE, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* 1976;57:1079–82.
3. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999;354:407–415.
4. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042–50.
5. Faraci FM. Hyperhomocysteinemia a million ways to lose control. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:371–373.
6. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015–22.
7. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202–6.
8. Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG and MTHFR Studies Collaboration Group, MTHFR 677C>T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2023–31.
9. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin, Johnston C, Engbaek F, Schneede J, McPartlin C, Scott JM. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004;50:3–32.
10. Stipanuk MH. Homocysteine, cysteine, and taurine. I: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, editors. *Modern nutrition in health and disease*. Baltimore/Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. s. 545–62.
11. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693–8.
12. B-vitamin Treatment Trialists' Collaboration. Homocysteine-lowering trials for prevention of cardiovascular events: a review of the design and power of the large randomized trials. *Am Heart J* 2006;151:282–287.
13. Moat SJ, Lang D, McDowell IFW, Clarke ZL, Madhavan AK, Lewis MJ, Goodfellow J. Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular disease. *J Nutr Biochem* 2004;15:64–79.
14. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, McQueen MJ, Probstfield J, Fodor G, Held C, Genest J Jr. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1567–77.

- 
15. Woo KS, Chook P, Lolin YI, Cheung AS, Chan LT, Sun YY, Sanderson JE, Metreweli C, Celermajer DS. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 1997;96:2542-44.
  16. Kalra DK. Homocysteine and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6:101-106.
  17. Kaul S, Zadeh AA, Shah PK. Homocysteine hypothesis for atherothrombotic cardiovascular disease. Not validated. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:914-923.
  18. Ungvari Z, Sarkadi-Nagy E, Bagi Z, Szollar L, Koller A. Simultaneously increased TxA(2) activity in isolated arterioles and platelets of rats with hyperhomocysteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1203-208.
  19. Lentz SR. Homocysteine and cardiovascular physiology. In: R Carmel and DW Jacobsen, Editors. *Homocysteine in Health and Disease*, Cambridge University Press, Cambridge, UK 2001:441-450.
  20. He K, Merchant A, Rimm EB, Rosner BA, Stampfer J, Willett WC, Ascherio A. Folate, vitamin B6, and B12 intakes in relation to risk of stroke among men. *Stroke* 2004;35:169-174.
  21. Yang Q, Botto LD, Erickson JD, Berry RJ, Sambell C, Johansen H, Friedman JM. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation* 2006;113:1335-43.
  22. Voutilainen S, Virtanen JK, Rissanen TH, Alfthan B, Laukkanen J, Nyyssonen K, Mursu J, Valkonen VP, Tuomainen TP, Kaplan GA, Salonen JT. Serum folate and homocysteine and the incidence of acute coronary events the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr* 2004;80:317-23.
  23. Al-Obaidi MK, Stubbs PJ, Collinson P, Conroy R, Graham I, Noble MI. Elevated homocysteine levels are associated with increased ischemic myocardial injury in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1217-22.
  24. Dudman NP. An alternative view of homocysteine. *Lancet* 1999;354:2072-4.
  25. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death. The Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-575.
  26. Bonna KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K; NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-88.
  27. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess OM. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:973-979.
  28. Lange H, Suryapranata H, De Luca G, Borner C, Dille J, Kallmayer K, Pasalary MN, Scherer E, Dambrink JH. Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 2004;350:2673-81.
  29. Townsend RR. Cardiac mortality in chronic kidney disease: a clearer perspective. *Ann Intern Med* 2002;137:615-616.
  30. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1477-82.
  31. Loscalzo J. Homocysteine trials-clear outcomes for complex reasons. *N Engl J Med* 2006;354:1629-32.
  32. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. *Am J Med* 1977;62:707-714.
  33. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham study. *JAMA* 1986;256:2835-38.
  34. Liao D, Tan H, Hui R, Li Z, Jiang X, Gaubatz J, Yang F, Durante W, Chan L, Schafer AI, Pownall HJ, Yang X, Wang H. Hyperhomocysteinemia decreases circulating HDL by inhibiting apoA-I protein synthesis and enhancing HDL-C clearance. *Circ Res* 2006;99:598-606.
  35. Mikael LG, Genest J Jr, Rozen R. Elevated homocysteine reduces apolipoprotein A-I expression in hyperhomocysteinemic mice and in males with coronary artery disease. *Circ Res* 2006;98:564-71.



---

# Njursvikt som kardiovaskulär riskfaktor

KAJ METSÄRINNE

---

Hjärt-kärlsjukdomar är vanliga hos patienter med njursvikt. Risken att insjukna ökar redan vid lindrig njursvikt. Förutom de klassiska kardiovaskulära riskfaktorerna, såsom diabetes, hyperkolesterolemi, hypertension och rökning, bidrar faktorer som hänför sig till njursvikten till den ökade risken att insjukna. Betydelsen av anemi, inflammation och sekundär hyperparatyreos som orsak till vaskulär kalcifikation har betonats först de senaste åren. Riskfaktorerna går att behandla, men interventionerna borde göras i ett tidigt skede då njursvikten är lindrig eller obefintlig. Njurpatienternas kardiovaskulära sjukdomar behandlas enligt samma riktlinjer som de njurfriska patienternas trots avsaknad av studier där njursviktpatienter skulle ha deltagit. Trots detta har man i preventionen av hjärt-kärlsjukdomar hos njursviktpatienter samma mål som för andra patienter, men i samband med läkemedelsbehandlingen måste interaktionerna och doserna beaktas noggrant.

## Inledning

I början av år 2006 fanns det i Finland 1 539 dialyspatienter (1). Deras årliga mortalitet är cirka 175/1 000 patientår, vilket motsvarar situationen på andra håll i Europa. Mortaliteten är densamma för patienter i peritonealdialys och hemodialys, men patienter med typ 2-diabetes eller amyloidos har sämre prognos. Över hälften av dödligheten beror på hjärt-kärlsjukdomar.

Sambandet mellan njursvikt och ökad mortalitet i kardiovaskulära sjukdomar demonstrerades först hos patienter med terminal njursvikt (end stage renal disease, ESRD), hos vilka den glomerulära filtrationen (GFR) understiger 15 ml/min. Deras risk att dö är 20–40 gånger så stor som kontrollpopulationens (2). Hjärt-sjukdomen hos ESRD-patienter betingas inte så mycket av ateroskleros som vänsterkammarhypertrofi, vilket leder

till hjärtdilatation, oelasticitet i de stora artärerna samt förkalkning av kransartärerna. Dödsorsaken är oftast s.k. plötslig död utan samtidig hjärtinfarkt.

Var tredje dialyspatient har hjärtsvikt, ungefär 25 procent har angina pectoris och var tionde patient har genomlidit en hjärtinfarkt när dialysvården inleds (3). Njursvikten som sådan utgör en riskfaktor för hjärt-kärlsjukdomar (4), men de traditionella riskfaktorerna hypertension, diabetes, dyslipidemi och hög ålder är också vanliga hos njurpatienter. De traditionella riskfaktorerna i sin tur påskyndar njursviktens progression. Det är sannolikt att utvecklingen av hjärt-kärlsjukdom accelererar redan i samband med lindrig njursvikt (5). Mortaliteten är dock större än väntat, vilket torde bero på den ökade förekomsten av icke-traditionella riskfaktorer hos njursviktpatienter (6).

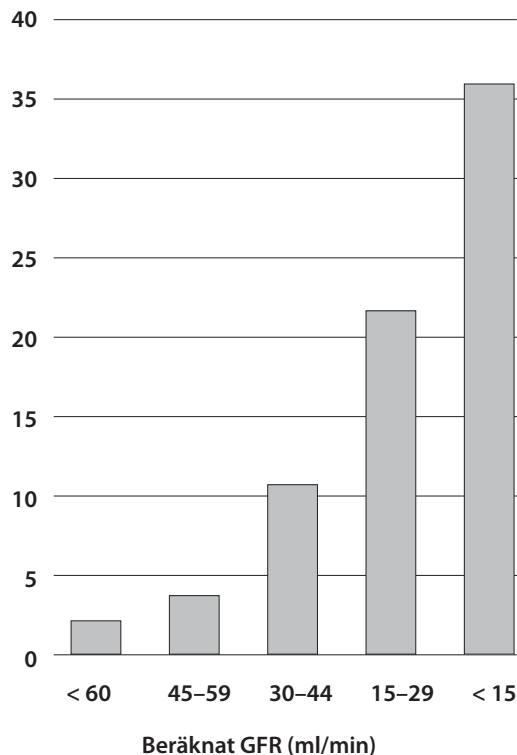
## FÖRFATTAREN

**Kaj Metsärinne** är docent i invärtesmedicin samt avdelningsöverläkare i nefrologi vid Åbo universitets centralsjukhus. Skribentens forskning har fokuserat på hypertension, kardiovaskulär grundforskning samt klinisk nefrologi.

## Njursvikt som kardiovaskulär riskfaktor

Njursvikt indelas nuförtiden i 5 grader enligt beräknat GFR (7) (Tabell I). Beräkningen kan göras t.ex. med ekvationen Cockcroft-Gault ([www.kidney.net.nz/GFRcalculator.htm](http://www.kidney.net.nz/GFRcalculator.htm)), som förutom serumkreatinin beaktar patientens ålder, kön och vikt vid beräkandet av GFR (8).

Kardiovaskulära sjukdomar/100 patientår



Figur 1. Kardiovaskulära sjukdomar ökar i takt med minskat GFR. Enligt Go (9).

I studien National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II) följde man i 15 års tid upp mer än 6 000 personer vars GFR var > 90 ml/min (normalt) eller < 70 ml/min (nedsatt). I gruppen med nedsatt GFR noterades 51 procent ökad risk för död i kardiovaskulära sjukdomar (6). I en annan stor uppföljningsstudie i Kalifornien konstaterades en lineär association mellan förekomsten av kardiovaskulära sjukdomar och GFR (Figur 1). Sannolikheten för förekomsten av ischemisk hjärtsjukdom eller perifer kärlsjukdom, slaganfall (stroke), diabetes, hypertension samt dyslipidemi ökade i takt med försämrad njurfunktion (9).

Den ödesdigra komplikationen vänsterkammarmhypertrofi, som orsakas av anemi och hypertension, förekommer hos 75 procent av ESRD-patienterna (10, 11). Vänsterkammarmhypertrofin är en möjlig bidragande orsak till den lineära associationen av GFR och

kardiovaskulär mortalitet hos hypertensionspatienter (12, 13). Förutom vänsterkammarmhypertrofi tycks förekomsten av proteinuri eller mikroalbuminuri ha prognostisk betydelse. Detta demonstrerades först i den stora studien The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) (14) och senare i andra studier.

### Icke-traditionella riskfaktorer

Förekomsten av **anemi** är vanligt hos njursviktpatienter. Anemin träder in då GFR understiger 30-40 ml/min, och graden av anemi anses återspegla njursviktens svårighetsgrad. Anemin leder till vänsterkammarmhypertrofi, vilket kan vara orsaken till att anemin är en fristående riskfaktor för ökad dödlighet för njursviktpatienter.

Epidemiologiska studier har antytt att ökad **homocysteinemi** kan utgöra en kardiovaskulär riskfaktor (15). Njursviktpatienternas homocysteinhalter i blodet kan vara fyrfaldigt förhöjda, vilket inte enbart beror på minskat GFR. Associationen mellan hyperhomocysteinemi och kardiovaskulära sjukdomar hos njursviktpatienter är oklar, eftersom framför allt lägre halter homocystein var förknippat med ökad dödlighet i denna patientgrupp (16).

ESRD-patienter lider av kontinuerlig **inflammation**, vilket beror på underliggande sjukdom eller dialysbetingade faktorer, som dialysatormembranens bioinkompatibilitet eller dialysvätskans sammansättning. CRP- och interleukin-6-koncentrationen i blodet ökar då GFR understiger 60 ml/min, vilket kan vara en viktig riskfaktor för uppkomsten av kardiovaskulära sjukdomar (17). Plasmaalbumin är ett negativt akutfasprotein, vars syntes i levern minskar i samband med inflammation. Hypoalbuminemi är vanligt hos dialyspatienter och associerat med malnutrition, som ökar risken av kardiovaskulär och annan död oberoende av en underliggande sjukdom. Malnutritionen är en del av MIA-syndromet (malnutrition, inflammation och ateroskleros), som lanserats som riskfaktor rätt så nyligen (10).

**Vaskulär kalcifikation** i kransartärer har demonstrerats hos upp till 88 procent av 20-30-åriga dialyspatienter (18). Det förekommer också i samband med lindrigare njursvikt. Denna typ av förkalkning innefattar kalklagring i kärlens media, alltså inte i intiman som vid vanlig ateroskleros. Förkalkning av medialagret orsakar oelasticitet av stora artärer som aortan, vilket ökar det systoliska och minskar det diastoliska blodtrycket samt ses kliniskt

**Tabell I.**  
Graderingen av njursvikt enligt beräknat GFR (7).

Grad	Beskrivning	GFR ml/min
1.	normal	> 90
2.	lindrig	60–89
3.	medelsvår	30–59
4.	svår	15–29
5.	terminal	< 15 eller dialys

som ökat pulstryck. Detta leder till vänsterkammerhypertrofi samt minskat kransartärflöde. Orsaken till den ökade kalcifikationen hos njursviktpatienter anses vara hyperfosfatemi, som utvecklas redan vid lindrig njursvikt. Hos dialyspatienter ökar förekomsten av hyperfosfatemi (> 1,8 mmol/l) risken för kardiovaskulär och annan mortalitet (19). Förkalkningen av kärl och mjukdelar ökar i takt med ökade fosfor- och kalciumhalter. Normal förkalkning sker endast i skelett och tänder, och utan förkalkningsinhibitorer sker förkalkningen omedelbart. Hos däggdjur känner man till ett antal förkalkningsinhibitorer, t.ex. fetuin-A, som dialyspatienter har i mindre utsträckning (20). Hos hemodialyspatienter finns en omvänd korrelation mellan fetuin- och CRP-koncentrationerna i plasma.

### Betydelsen av riskfaktorerna

I Tabell II visas de viktiga riskfaktorerna för uppkomsten av kardiovaskulära sjukdomar, men vilka av dessa riskfaktorer är då betydelsefulla hos njursviktpatienterna? Studien Cardiovascular Health Study (CHS) (21) involverade över 1 200 njursviktpatienter (GFR < 60 ml/min) i 8,6 års tid och klargjorde deras mortalitet samt riskfaktorerna för död. De traditionella riskfaktorerna förutspådde bättre än andra riskfaktorer död i kardiovaskulära sjukdomar. Den årliga risken för kardiovaskulär död var 32/1 000 patientår, vilket är precis densamma som för njurtransplanterade i Finland (1), och de starkaste korrelationerna till död gällde vid diabetes, systolisk hypertension, rökning, minskad fysisk ansträngning samt vänsterkammerhypertrofi. Dyslipidemi, som lågt HDL, ökat LDL eller höga triglycerider, visade ingen association

**Tabell II.**  
MIA = malnutrition, inflammation och ateroskleros.

**Betydelsefulla riskfaktorer för uppkomsten av kardiovaskulära sjukdomar hos patienter med njursvikt**

#### Traditionella riskfaktorer

- dyslipidemi
- hypertension
- rökning
- diabetes
- obesitet
- hyperinsulinemi
- hyperkoagulabilitet
- vänsterkammerhypertrofi

#### Andra riskfaktorer

- hyperfosfatemi
- hyperparatyreos
- anemi
- MIA-syndrom
- albuminuri
- oxidativ stress
- hyperhomocysteinemi (?)

till dödsrisken. Det har i andra sammanhang kommit fram att lågt serumkolesterol associerar till ökad mortalitet särskilt i samband med inflammation och malnutrition (22). Hos patienter utan tecken på inflammation och/eller malnutrition fungerar högt kolesterol som riskfaktor som vanligt. Orsaken till kolesterolparadoxen i detta fall torde vara den höga förekomsten av inflammation och malnutrition hos dialyspatienter.

### Behandlingen

**Dyslipidemi.** Vid behandlingen av njursviktpatienternas hyperlipidemi används framför allt statiner. Detta är fallet trots att njurpatienterna vanligtvis exkluderats ur studierna i vilka den signifikanta betydelsen av behandlingen av högt kolesterolvärde hos olika patientgrupper kommit fram. Studier av detta slag är dock på gång också för njursviktpatienter. Särskilt hos njurtransplanterade personer måste läkemedelsinteraktioner beaktas. Fibrater skall användas mycket försiktigt, då flera av dem är njurtoxiska och har skadliga interaktioner med andra läkemedel. Nefrotiskt syndrom

---

innefattar oftast svår hyperkolesterolemi, som behandlas med diet samt statiner. Det är oklart om behandlingen av dyslipidemi kan fördröja njursviktens progression.

**Hypertension.** Utöver den icke-farmakologiska behandlingen behövs i allmänhet en kombination av två eller flera läkemedel. Målet är att sänka trycket under 125–130/75–80 mmHg. Inhibitorer av enzymet angiotensin-konvertas (ACE) eller angiotensinreceptorantagonister kan och bör användas vid behandlingen av njurpatienternas hypertension i alla stadier, även under dialysstadiet. ACE-inhibitorer och angiotensinreceptorantagonister minskar effektivt vänsterkammahypertrofi (23). Samtidigt har de visat sin användbarhet som bromsare av progressionen av njursvikten hos diabetiker (24) och utgör därför förstahandspreparat. Natrium- och vattenretentionens roll som upprätthållare av hypertension är synnerligen viktig hos njurpatienter, för att inte tala om dialyspatienter. Därför lönar det sig att redan i samband med lindrig njursvikt kombinera diuretikum med behandlingen. Hos dialyspatienter är vätskeutdrivningen med dialys den viktigaste antihypertensiva behandlingen.

**Kalcium- och fosformetabolismen.** För att minska den vaskulära kalcifikationen bör man eftersträva normala kalcium- och fosforhalter i blodet. Särskilt hyperfosfatemi bör behandlas, och målet är < 1,6 mmol/l. I praktiken åstadkommer man detta genom fosforbegränsning i födan, användning av peroral fosforbindare, som kalciumkarbonat, kalciumacetat, samt sådana som inte innehåller kalcium, såsom sevelamer och lantankarbonat. Det verkar vara fördelaktigt att utnyttja icke-kalcium innehållande fosfatbindare. Kalciumhalten kan annars bli alltför stor om kalciumsalter används i stora mängder, vilket tidigare var fallet (25). De nya fosfatbindarna är dock avsevärt dyrare än kalciumsalterna. D-vitaminets roll i detta sammanhang är inte så klart det heller, eftersom det i teorin kan förvärra hyperkalcemi och hyperfosfatemi med ökad tarmabsorption. En epidemiologisk studie har i andra sidan visat att behandling med D-vitamin var förknippat med förbättrad prognos för hemodialyspatienter (26).

**Anemi.** Oftast initieras behandlingen av anemi med erytropoietin redan i predialysstadiet, och vänsterkammahypertrofi minskar (27). Erytropoietinbehandlingen förbättrar livskvaliteten men inte prognosen. Hemoglobinvärden skall inte korrigeras helt till det normala, dvs. över 130–140 g/l, då

detta är associerat med ökad dödlighet samt fisteltrombos (28). Erytropoietinbehandlingen verkar vara nyttig även för patienter med hjärtsvikt (29).

**Behandlingen av koronarsjukdom.** Aspirin och klopidigrel kan användas i normala doser hos njursviktpatienter trots nedsatt trombocytfunktion. Miniheparindoserna bör minskas hos njursviktpatienter, och i fråga om glykoprotein IIb/IIIa-receptorantagonister, kan absciximab användas i normal dos, tirofibandosen skall reduceras, och eptifibatid är kontraindicerat. Revaskulariseringen av njurpatienters kransartärer utförs med samma indikationer som för andra patienter.

**Andra riskfaktorer.** Proteinuri bör behandlas främst med ACE-inhibitorer och/eller angiotensinreceptorantagonister. Rökning är speciellt skadlig för njursviktpatienter. En god sockerbalans hos diabetiker är ett viktigt behandlingsmål även hos njursviktpatienter. Behandlingen av hyperhomocysteinemi hos njursviktpatienter är inte indicerad.

## Slutord

Resultat av prospektiva, kontrollerade studier behövs vid behandlingen av hjärt-kärlsjukdomar hos patienter med kronisk njursvikt. Hittills har man extrapolerat behandlingen av hjärt-kärlsjukdomar från studier utförda på andra patientgrupper. Njursvikten som sådan tycks dock påverka den kardiovaskulära prognosen och kan även påverka behandlingsresultaten. I detta nu verkar det som att hjärt-kärlsjukdomar hos njursviktpatienter går att minska med ACE-inhibitorer, angiotensinreceptorantagonister, erytropoietin och statiner. Fosfatbindare såsom sevelamer kan minska hjärt-kärlsjukdom hos dialyspatienter.

Docent Kaj Metsärinne  
ÅUCS  
Kinakvarnsgatan 4-8  
20520 Åbo  
kajmet@utu.fi

---

## Referenser

1. Finlands njursjukdomsregister. Rapport 2005. <http://www.musili.fi/smtr/SMTR2005.pdf>.
2. Port FK. Morbidity and mortality in dialysis patients. *Kidney Int* 1994;46:1728–37.
3. United States Renal data System 1999. [http://www.usrds.org/adr\\_1999.htm](http://www.usrds.org/adr_1999.htm).
4. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137–147.
5. Joki N, Hase H, Nakamura R, Yamaguchi T. Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:718–723.
6. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton P K. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 745–753.
7. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. *Ann Intern Med*. 2003 Jul 15;139(2):137–47.
8. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31–41.
9. Go A S, Chertow G M, Fan D, McCulloch C E, Hsu C. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296–1305.
10. Foley RN, Parfrey PS, Hamett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:728–736.
11. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL ym. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42:1050–65.
12. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, Schneider KA. Prognostic value of serum creatinine and effect of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 1989;13(suppl.):180–193.
13. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:218–225.
14. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: The HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629–636.
15. Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M ym. Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994;106:9–19.
16. Suliman ME, Qureshi RA, Bárány P ym. Hyperhomocysteinemia, nutritional status and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;57:1727–35.
17. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685–95.
18. Goodman WG, Goldin J, Kulzon B ym. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Eng J Med* 2000;342:1478–83.
19. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607–617.
20. Ketteler M, Gross ML, Ritz E. Calcification and cardiovascular problems in renal failure. *Kidney Int* 2005; suppl 94: s120–127.
21. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M ym. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease. Comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005;293:1737–45.
22. Liu Y, Coresh J, Eustace JA ym. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients. *JAMA* 2004;291:451–459.
23. Abbot KC, Glanton CW, Trespalacios FC ym. Body mass index, dialysis modality and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1061–66.
24. Metsärinne K. Diabeettinen nefropatia. *Duodecim* 2003;119:2445–2550.
25. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245–252.
26. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernán MA, Camargo CA, Thadhani R: Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115–25.
27. Hampl H, Sternberg C, Berweck S ym. Regression of left ventricular hypertrophy in dialysis patients following correction of anemia with recombinant human erythropoietin. *Clin Nephrol* 2002; 58(suppl 1): s73–96.
28. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339:584–590.
29. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D ym. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1775–80.

---

# Metabonomik – på väg mot individuell riskbedömning

VILLE-PETTERI MÄKINEN, PER-HENRIK GROOP OCH MIKA ALA-KORPELA

---

Redan i tusentals år har man undrat över varför en del människor blir sjuka och andra förblir friska. Ofta trodde man att orsaken hade någon anknytning till individens liv eller person, som dålig tur, vredgade andeväsen eller rent av en häxas besvärjelser. Men senast på 1800-talet började situationen snabbt förändras, när den moderna medicinen kunde påvisa klara kausalsamband till exempel mellan mikrober och smittsamma sjukdomar. I stället för att vara tvungen att tolka varje sjukdomsfall utgående från patientens person, kunde man visa att det fanns ett visst läkemedel mot en viss sjukdom som var lika effektivt för alla drabbade. Mot slutet av århundradet blev det så småningom i alla fall klart att alla sjukdomar inte är lika rätlinjiga. Koronarsjukdom är ett exempel på en invecklad och långvarig process som utvecklas i det fördolda men som kan leda till plötslig död. Även om de exakta orsakerna fortfarande diskuteras, känner man till flera riskfaktorer som främjar utvecklingen av sjukdomen, men deras tillförlitlighet med avseende på förebyggande behandling på individnivå är dålig. Därför håller det vetenskapliga samfundet på att på nytt föra fram det individuella som medicinens viktigaste mål, speciellt som tekniken på tröskeln till detta årtusende har öppnat helt nya möjligheter att mäta människokroppens funktioner och egenskaper. Metabonomiken är ett uttryck för denna tendens; dess mål är en helhetsinriktad beskrivning av individens ämnesomsättning som skulle göra det möjligt att mycket noggrannare bedöma riskerna och att välja rätt behandling för koronarsjukdom samt andra komplicerade sjukdomstillstånd.

## Inledning

Hur skulle världen se ut om man kunde bestämma människans livscykel vid födseln? Bland annat denna fråga begrundas i Hollywoodfilmen *Gattaca*, där huvudpersonens framtid illustreras via DNA, med hjärtbesvär och noggrann förväntad livslängd. Etiskt sett är en fullständig prognos givetvis problematisk, men från akademisk synpunkt skulle en sådan utopi vara en medicinsk triumf. Efter den första iveren har enbart genetiken tyvärr visat sig vara otillräcklig, eftersom vägen från arvsanlag till organismens fenotyp kräver många mellanstadier som alla påverkas av miljön på olika sätt. Därför har blicken vänts mot de av generna kodade proteinerna och deras roll i människokroppens funktioner. Arvsanlagen bestämmer bara vilka byggklossar som är tillgängliga, inte deras slutgiltiga sammansättning. Medan det finns tiotusentals gener kan det finnas miljoner proteiner, alla varianter inkluderade. Det är därför rent statistiskt utmanande att hitta nya biomarkörer

bland dem, speciellt som flera olika proteiner kan svara för samma biologiska funktion för den eventualiteten att någon av klossarna är felaktig.

Det finns dock inte miljoner kliniska symptom. Varje människa har bara ett hjärta vars blodkärl kan täppas till. Man vet å andra sidan att kanske bara några tusen substanser deltar i vävnadernas ämnesomsättning, och bara en begränsad undergrupp av dem kan ha huvudansvaret för den process som leder till plackbildning. Proteinerna har givetvis sin viktiga katalyserande och kontrollerade roll, men funktionsstörningar av betydelse yttrar sig i allmänhet som variationer i ämnesomsättningens produkter. Därför är det från hälso- och sjukvårdens synpunkt rimligt att undersöka speciellt metaboliter, eftersom det är det lättaste sättet att definiera individens ämnesomsättningsläge och på så sätt risken att insjukna. Det gäller också att beakta att man kan påverka ämnesomsättningsprodukterna med sina egna val, till exempel genom

### **Metabonomik**

Studium av alla metaboliter i kroppen som en helhet; koncentrerar sig särskilt på multivariat respons av biologiska system på patofysiologiska eller genetiska stimuli.

### **Metabolomik**

Studium av alla metaboliska produkter från celler; använder samma metoder som metabonomik, men betonar molekylstrukturer mer.

### **Genomik**

Studium av alla gener och deras påverkan som en helhet i biologiska system.

### **Proteomik**

Studium av alla proteiner och deras interaktion i biologiska system.

### **Masspektroskopi**

En analytisk teknik som separerar rörliga joner av olika vikt i ett elektromagnetiskt fält. Används ofta i kombination med kromatografiska metoder.

### **MRS och NMR (nuclear magnetic resonance spectroscopy)**

En populär metod för att studera kemiska föreningar av biologiska material; använder kärnmagnetiska resonanser (synliga som radiovågor) av atomer i ett extremt starkt magnetfält.

### **MRI (magnetic resonance imaging)**

Baserat på samma atomfysiska fenomen som MRS, men används för anatomiska undersökningar inom sjukvården. Visar små tredimensionella detaljer av kroppen utan invasiva procedurer.

kosten, medan proteinerna är mera intimt förknippade med arvsanlagen.

Det är naturligtvis ingen ny idé att använda metaboliter och partiklar som deltar i ämnes-

omsättningen som biomarkörer, tvärtom. Till exempel anser man att en av de viktigaste riskfaktorerna för hjärt-kärlsjukdomar är ett ofördelaktigt antal och en ofördelaktig sammansättning av lipoproteinpartiklar, vilket mäts med hjälp av de kolesterol- och triglyceridmolekyler som de innehåller. På populationsnivå är resultaten statistiskt signifikanta (1, 2). I hälsofrämjande syfte är de visserligen till nytta, men för profylax på individnivå är noggrannheten ännu dålig. Hjärtinfarkten är fortfarande en överraskande snyltgäst, vilket vittnar om bristen på medicinsk kunskap och bristen på kostnadseffektiva sällningsverktyg. Problemets kärna är koronarsjukdomens mångfasetterade natur; man skulle till och med kunna påstå att några biomarkörer i och för sig aldrig kan ge tillräcklig information, eftersom samma kliniska symtom kan uppkomma via flera olika metaboliska vägar, och till varje väg hör antagligen olika metaboliter.

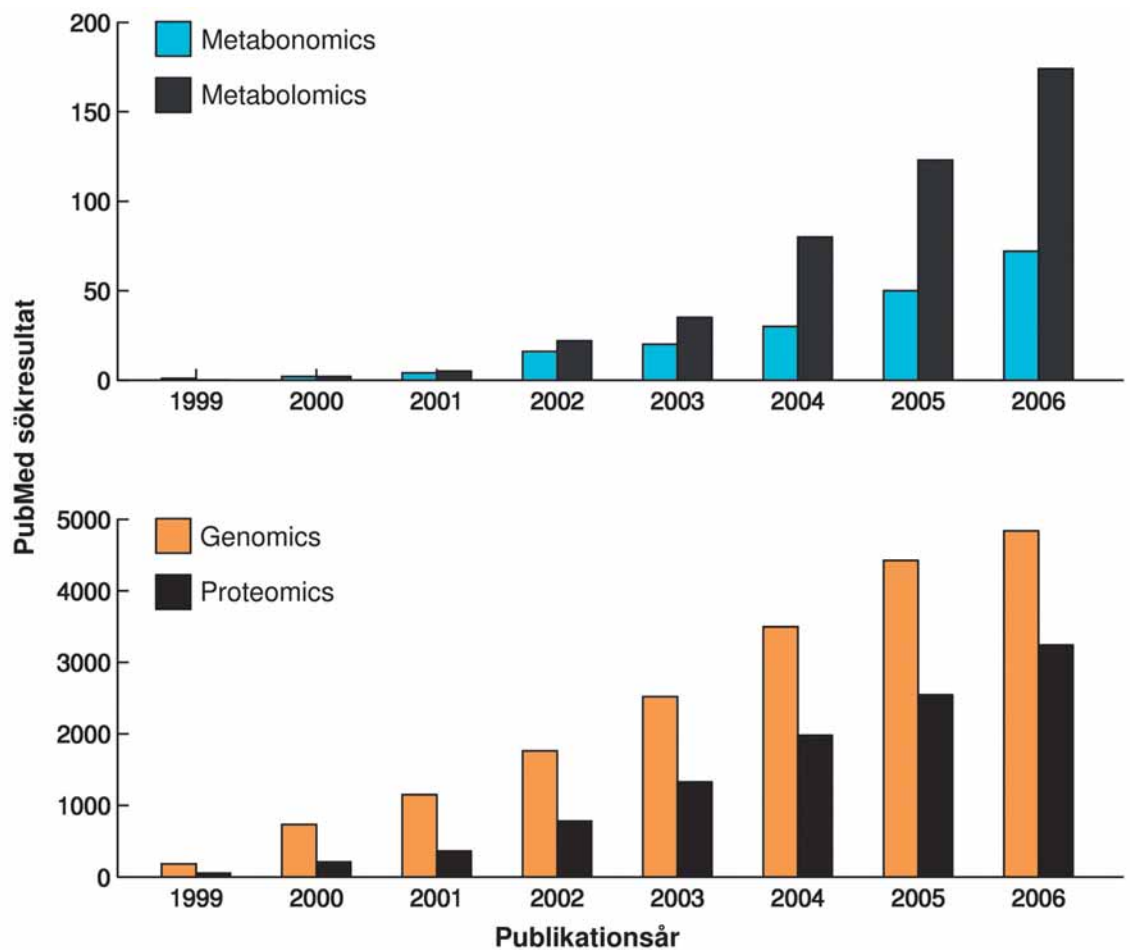
Om en allt förklarande biomarkör alltså inte är lösningen, är då den biokemiska hjärt-kärlforskningen i en återvändsgränd? Till all lycka inte: djur- och cellmodeller är fortfarande en fungerande metod att begränsa det undersökta objektet noggrannare och på så sätt få information om sjukdomsprocessernas detaljer. Ett annat alternativ att närma sig problemet är att så heltäckande som möjligt mäta de faktorer som deltar i ämnesomsättningen, och bedöma risken att insjukna utgående från helhetsinformationen så att samverkan mellan delfaktorerna speciellt betonas. Dess-

## **FÖRFATTARNA**

DI **Ville-Petteri Mäkinen** är doktorand i ett samarbetsprojekt mellan enheten för systembiologi och bioinformationsteknologi vid Tekniska Högskolan och Folkhälsans forskningscentrum. Hans forskning har kretsat kring statistisk behandling av komplicerade kliniska databaser med följsjukdomar orsakade av diabetes som modellområde, där man bl a strävat till att utveckla ny metodologi kopplad till NMR-metabonomik.

MKD **Per-Henrik Groop** är docent i invärtes medicin och fungerar som biträdande överläkare vid HUCS och som forskare vid Folkhälsans forskningscentrum, där han är chef för avdelningen för diabetesgenetik. Han är ansvarig ledare för den landsomfattande FinnDiane-studien, som strävar till att identifiera orsakerna till diabetisk njursjukdom.

FD **Mika Ala-Korpela** är docent i NMR-metabonomik och leder en forskargrupp vid laboratoriet för datorbaserad teknik vid Tekniska högskolan. Forskningen har kretsat kring klinisk diagnostik och riskanalys med hjälp av bioinformationsteknologi och metabonomik.



Figur 1. Antalet publikationer i PubMed-databasen ([www.pubmed.org](http://www.pubmed.org)) som hänför sig till forskningsområden med medicinsk och biologisk helhetsinriktning. Resultatet för år 2006 är en prognos utifrån situationen i september.

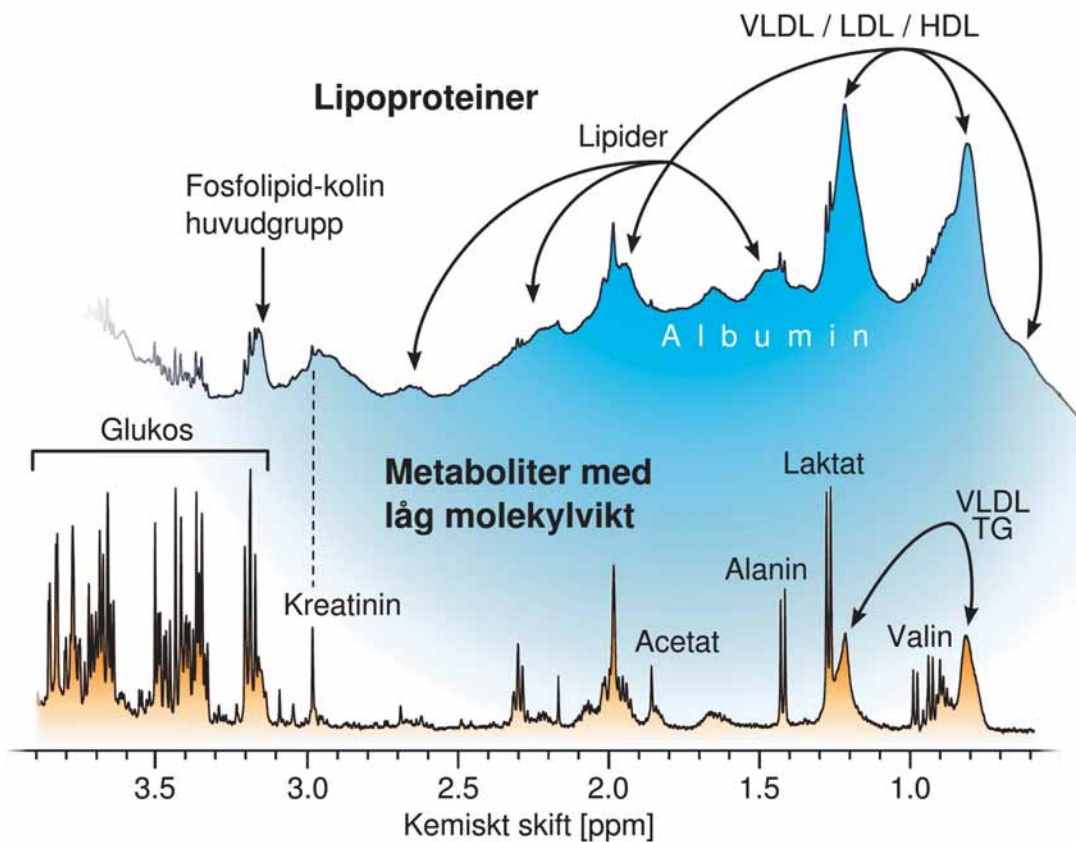
utom är det viktigt att ta med tidsmässiga förändringar, eftersom varje individ har ett eget "normalt" eller snarare optimalt tillstånd; avvikelser från detta kan man lättast upptäcka genom seriemätningar. *Metabonomik* och *metabolomik* är två begrepp som används i samband med detta helhetsinriktade sätt att närma sig problemet - här koncentrerar vi oss speciellt på metabonomik. En ofta nämnd exakt definition på begreppet lyder översatt "tidsberoende och mångdimensionella responser på patofysiologiska och genetiska stimuli i biologiska system" (3). I praktiken innebär detta till exempel en stor prospektiv undersökning, där man mäter ett stort urval ämnesomsättningsprodukter i blodserum och urin samt analyserar det insamlade materialet med mångdimensionella beräkningsmetoder.

Målet är att på så sätt skapa metaboliska riskprofiler, med vilka man kan hitta sjukdomsdisponerade individer innan det uppkommer egentliga symtom. Sådan forskning har varit möjlig endast en kort tid, men intresset växer hela tiden på samma gång som nya analysmetoder blir allmännare (Figur 1).

### Ny teknik

I biovetenskapernas eldorado skulle läkarna, förutom ett ofelbart DNA-test, ha till sitt förfogande en apparat som på en gång skulle mäta kroppens alla molekyler, deras uppbyggnad och mängd i olika vävnader. Tyvärr är det torftigt att återvända till verkligheten från Hollywood, eftersom de organiska förening-

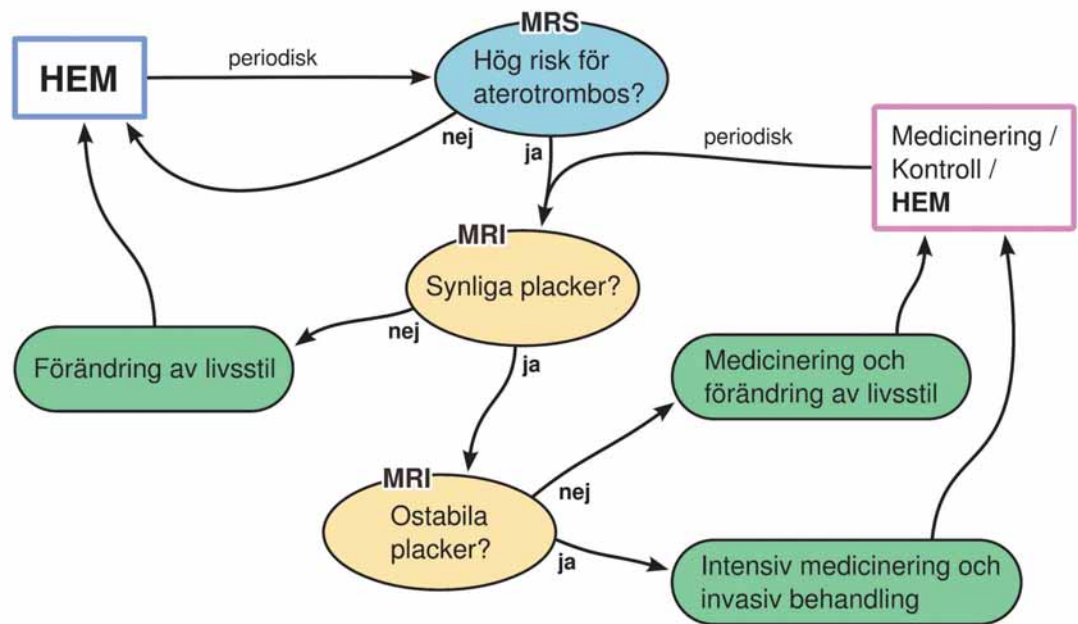




**Figur 2.** Ett typiskt <sup>1</sup>H-MRS-mätresultat i blodserum. Båda spektrumerna beskriver samma metaboliter, men med mycket olika betoningar. Den övre kurvan innehåller ett antal breda och komplicerade lipidsignaler samt en vidsträckt grundsignal som albuminet ger upphov till. Den nedre kurvan har uppkommit genom att spektrometers inställningar har ändrats så, att de nämnda kraftiga resonanserna dämpas märkbart. Detta gör att de skymda smala signalerna producerade av mindre molekyler har framträtt bättre.

arna i människokroppen och de strukturer de bildar är så olika till sina egenskaper, att det är omöjligt att skapa en analysmetod som på samma gång skulle kunna bestämma alla metaboliter. Man skall ändå inte låta hoppet fara, eftersom det går att observera en stor del av molekylerna med två spektroskopiska metoder som är i allmänt bruk (4). Den som har den noggrannare resolutionen, masspektrometern, kan i bästa fall upptäcka också små koncentrationer, men å andra sidan måste de biologiska proverna förbehandlas om man skall tillämpa metoden effektivt. Det gör i värsta fall att resultaten är dåligt reproducerbara och att de känsligaste partiklarna faller sönder. Den andra metoden, som man i allmänhet förknippar just med metabonomik, grundar sig på atomkärnornas elektromagnetiska

resonans i ett kraftigt yttre magnetfält och förkortas med bokstäverna MRS (magnetic resonance spectroscopy). I praktiska tillämpningar undersöker man oftast resonanserna i vätekärnor (<sup>1</sup>H), eftersom kolvätekedjor är en oskiljbar del av organiska föreningar och således vanliga också till exempel i blodserum. Mätningar kan göras på vilken del av kroppen som helst, till och med *in vivo*, men för metabonomiken används i allmänhet urin eller serum. Samma känslighet som vid masspektrometri uppnås inte vid <sup>1</sup>H-MRS, men å andra sidan behöver man inte förbehandla proverna, och till exempel lipoproteiner kan undersökas i deras naturliga miljö. Inte heller reproducerbarheten är något problem, så <sup>1</sup>H-MRS lämpar sig bra för stora epidemiologiska undersökningar och således också för kliniskt



Figur 3.

Långtidsuppföljning och riskbedömning av koronarsjukdom med hjälp av MR-teknik. Risken för symptomfria personer bedöms med regelbundna rutinmätningar *in vitro* (till exempel  $^1\text{H}$ -MRS-spektra i serum) och resultaten tolkas med hjälp av multidimensionella statistiska metoder. Om den metabola profilen tyder på plackbildning, avbildar man blodkärlsväggarna *in vivo* för att klarlägga plackmängden. Om plack konstateras, bestämmer man dess konsistens och på det sättet den omedelbara risken för plackruptur med noggrannare bilddiagnostik. Också de fortsatta åtgärderna efter insjuknande och akut behandling kan bedömas på samma sätt. Genom att förena metabonomik (MRS) och *in vivo* bilddiagnostik (MRI) kan man att följa patienternas hälsotillstånd mycket noggrant utan invasiva åtgärder och på så sätt spara mänskliga och samhällliga resurser (13).

bruk (5, 6). Vid sidan av MR- och masspektrometri är också andra metoder, liksom Raman- och infrarödspektroskopi samt olika kromatografiska tekniker, populära för att mäta metaboliska profiler. Från forsknings-synpunkt är det mest framgångsrika sättet troligen att kombinera dessa metoder, men kombinationstillämpningar kan bli för dyra för utbredd tillämpning.

Figur 2 visar ett typiskt resultat av  $^1\text{H}$ -MRS-mätning i serum. Nuvarande spektrometrar gör det möjligt att få fram parallella spektra som accentuerar olika molekyler från samma prov, och kombinerat förbättrar dessa så kallade molekyllära fönster metodens känslighet avsevärt. Till exempel albumin samt lipoproteinpartiklar som är viktiga för hjärt-kärlsjukdomarna ger invecklade och breda resonanser i spektret, vilket skymmer små molekyler. Så går det bland annat för kreatininresonansen (2,98ppm), som i lipoprotein-fönstret täcks nästan helt men som syns tydligt

som en topp i det andra fönstret inriktat på små molekyler. Lipidsignalernas breda och överlappande resonanser gör det naturligtvis svårare att särskilja de olika partiklarna (HDL, LDL, VLDL). Informationen finns i alla fall där även om den är uppblandad; det är alltså möjligt att bestämma lipidfraktionerna till och med mycket noggrant med hjälp av statistiska modeller. Om målet bara är att bestämma sjukdomsriskerna på basis av spektrets form, är det inte nödvändigt att veta exakt var resonanserna egentligen kommer ifrån, fast man naturligtvis försöker klargöra ursprunget för så många som möjligt. Med andra ord kräver metabonomiken inte att man särskiljer resonanserna från olika molekyler i ett komplicerat spektrum, utan man är närmast intresserad av helhetsinformationen i mätdata. Idén kan jämföras till exempel med musik; man kan njuta av en vacker sång fast orden är på ett främmande språk.

Hittills har metabonomiken tillämpats rätt

litet inom forskningen i hjärt-kärlsjukdomar. Den kanske mest kända av publikationerna hittills är en artikel som skrevs för några år sedan, där  $^1\text{H}$ -MRS-profilen i serum verkade förutsäga förträngningsgraden i kransartärerna förbluffande noggrant (7). Resultaten är överraskande redan för att de registrerade spektren innehöll information närmast om lipidfraktionerna, som enligt nuvarande uppfattning säger rätt litet om mängden plack eller dess sammansättning. När resultaten testades i en oberoende undersökning, konstaterades att man inte på basis av serum kan bestämma förträngningarnas utbredning (8). Från förebyggande synpunkt är diabetes och det metabola syndromet nära förknippade med blodkärlsförträngningar, och förändringar i serum orsakade av sockerämnesomsättningen har redan börjat undersökas ur metabonomikens synvinkel. Till exempel typ 2-diabetiker och friska kontrollpersoner kunde särskiljas utifrån både fettsyornas (9) och fosfolipidernas (10) kromatografiska profil. Och hos typ 1-diabetiker konstaterades klara förändringar i  $^1\text{H}$ -MRS-spektrat, vilket gjorde att diabetisk njursjukdom kunde konstateras med god exakthet enbart utifrån ett serumprov (11).

För alla dessa arbeten är det typiskt att man använde synnerligen mångdimensionella mätdata (många datapunkter från ett prov) samt multivariabelanalys. En förutsättning för metabonomik är framför allt tvärvetenskapligt samarbete: klinikern har en viktig uppgift i att samla proverna, att bestämma patienternas fenotyp och att finna frågeställningar som är centrala för hälso- och sjukvården. Spektroskopister och andra experter som är specialiserade på att bestämma metaboliter producerar den egentliga biokemiska informationen, och deras uppgift är att garantera att mätningarna är reproducerbara och noggranna. Till sist genomgår data en numerisk analys, där experter på statistiskt modellbyggande tillsammans med klinikerna och spektroskopisterna strävar efter att omvandla det komplicerade materialet till ny medicinsk kunskap.

Trots att ingen av de nämnda undersökningarna gav prospektiva eller annars kliniskt omvälvande resultat, är deras allmänna budskap uppmuntrande, eftersom man i de flesta fallen kunde visa att metabonomiken ger den kliniska forskningen ett mervärde och att de nya analysteknikerna verkligen fungerar. En antydning om vad som komma skall, kan man kanske se i en nyligen publicerad undersökning av råttor, där man kunde utnyttja

$^1\text{H}$ -MRS-spektra för urinprov för att kunna förutsäga svaret på läkemedelsbehandling innan läkemedlet gavs (12).

## Framtiden

I filmen *Gattaca* har samhället tudelats i genetiskt modifierade modellindivider och en lägre kast som till sina arvsanlag är ofullständiga (det vill säga naturliga). Huvudpersonen lyckas dock lura den genetiska eliten genom strikt livskontroll och genom att använda en i sitt eget liv misslyckad modell individs identitet och arvsanlag för att få en bättre ställning. Sensmoralen i berättelsen är naturligtvis att arvsanlagen inte är vare sig en garanti eller ett hinder för en lysande framtid – precis som genomiken inte ensam kan förutsäga hjärt-kärlsjukdomar. Hur kunde då en individuell och förebyggande medicin som grundar sig på den nya tekniken se ut?

Figur 3 visar en vision av ett system som grundar sig på MR-teknik (13), där man med användande av de verktyg som metabonomiken erbjuder i det första skedet ur den friska befolkningen sällar fram de personer som hör till riskgrupperna. Exempelvis genom  $^1\text{H}$ -MRS-mätningar i ett blodprov får man en uppskattning av hur riskfylld artärväggarnas miljö är. Gallring med metabonomins metoder är ännu inte vanligt, eftersom den kliniska forskningen än så länge är i sin linda, men å andra sidan finns den behövliga teknologin redan tillgänglig kommersiellt. På lång sikt finns det alltså inga hinder för vidsträckt användning av metabonomik.

En ofördelaktig metabolisk miljö leder inte nödvändigtvis till placker i artärväggarna, så i följande skede måste man klarlägga om det går att upptäcka förändringar i väggar.  $^1\text{H}$ -MRS är inte MR-teknologins mest spektakulära tillämpning, utan det faktum att man kan avbilda själva blodkärnen utan invasiva åtgärder genom att använda samma fysikaliska lagar, men tillämpade på annat sätt. En modern MRI-apparat (magnetic resonance imaging) kan urskilja förändringar i artärväggarna, och om plack konstateras, kan avbildningen göras noggrannare så att det går att klarlägga inlagringens art och risken för att den skall rupturera. Forskningen har än en gång kommit långt tekniskt sett, men mer praktisk erfarenhet behövs. Avancerad teknik av detta slag i hälsovårdsprocessens alla stadier ger alltså möjlighet till en enkel men samtidigt individuell behandlingspraxis. MR är naturligtvis inte den enda möjliga metoden,

men just mångsidigheten och det att den nu-förtiden är mycket populär speciellt vid bildiagnostik talar för utbredd användning. Om man dessutom tar i betraktande hur teknisk medicinen i likhet med det övriga samhället redan har blivit, verkar schemat i Figur 3 inte alla ligga långt i framtiden.

Bästa sättet att förebygga koronarsjukdom är ju en bestående livsstilsförändring från stillasittande och energirik bänkidrott mot riktig motion och diet av hög kvalitet. Med andra ord verkar en komplicerad sjukdom kräva holistisk behandling, vilket man inte effektivt kan åtgärda med ett enstaka läkemedel. Från denna synpunkt är metabonomiken lockande, eftersom den bättre kan bidra till att visa i vilken riktning individens hälsa är på väg än uppföljningen av enstaka metaboliter. Speciellt fint skulle det vara om man kunde skraddarsy en individuell läkemedelskombination och behandling innan kliniska symtom uppträder, innan det ens finns någon egentlig sjukdom. Kanske hälsan snart är individualiserad på samma sätt som för länge sedan – men den här gången grundat på stabil vetenskaplig evidens.

**DI Ville-Petteri Mäkinen**  
**Systembiologi och bioinformationsteknologi**  
**Laboratoriet för datorbaserad teknik**  
**Tekniska högskolan**  
**PB 9203, Teknikvägen 14**  
**02015 TKK**

**Folkhälsans forskningscentrum**  
**Biomedicum Helsingfors (C318b)**  
**PB 63**  
**00014 Helsingfors universitet**

**HUCS Invärtesmedicin**  
**Nefrologiska kliniken**  
**Biomedicum Helsingfors (C430b)**  
**PB 700**  
**00029 HNS**  
**vmäkine2@ice.hut.fi**

**Docent Per-Henrik Groop**  
**Folkhälsans forskningscentrum**  
**Biomedicum Helsingfors (C318b)**  
**PB 63**  
**00014 Helsingfors universitet**

**HUCS Invärtesmedicin**  
**Nefrologiska kliniken**  
**Biomedicum Helsingfors (C430b)**  
**PB 700**  
**00029 HNS**

**Docent Mika Ala-Korpela**  
**Systembiologi och bioinformationsteknologi**  
**Laboratoriet för datorbaserad teknik**  
**Tekniska Högskolan**  
**PB 9203, Teknikvägen 14**  
**02015 TKK**

## Referenser

1. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB: Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* 1998;97:1837–47.
2. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P, for the CHD Risk Prediction Group: Validation of the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Scores, Results of a Multiple Ethnic Groups Investigation. *JAMA* 2001;286:180–187.
3. Nicholson JK, Connelly J, Lindon JC, Holmes E: Metabonomics: a platform for studying drug toxicity and gene function. *Nicholson et al., Nat Rev Drug Discovery* 2002;1:153–162.
4. Dunn WB, Bailey NJC, Johnson HE: Measuring the metabolome: current analytical technologies. *Analyst* 2005;130:606–625.
5. Ala-Korpela M: <sup>1</sup>H NMR spectroscopy of human blood plasma. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 1995;27:475–554.
6. Dumas ME, Maibaum EC, Teague C, Ueshima H, Zhou B, Lindon JC, Nicholson JK, Stamler J, Elliott P, Chan Q, Holmes E: Assessment of Analytical Reproducibility of <sup>1</sup>H NMR Spectroscopy Based Metabonomics for Large-Scale Epidemiological Research: the INTERMAP Study. *Anal Chem* 2006;78:2199–2208.
7. Brindle JT, Antti H, Holmes E, Tranter G, Nicholson JK, Bethell HWL, Clarke S, Schofield PM, McKilligin E, Mosedale DE, Grainger DJ: Rapid and non-invasive diagnosis of the presence and severity of coronary heart disease using <sup>1</sup>H NMR-based metabonomics. *Nat Med* 2002;8:1439–45.
8. Kirschenlohr HL, Griffin JL, Clarke SC, Rhydwen R, Grace AA, Schofield PM, Brindle KM, Metcalfe JC: Proton NMR analysis of plasma is a weak predictor of coronary artery disease. *Nat Med* 2006;12:705–710.
9. Yang J, Xua G, Honga Q, Liebichb HM, Lutzb K, Schmulling RM, Wahl HG: Discrimination of Type 2 diabetic patients from healthy controls by using metabonomics method based on their serum fatty acid profiles. *J Chromatogr B* 2004;813:53–58.
10. Wang C, Kong H, Guan Y, Yang J, Gu J, Yang S, Xu G: Plasma Phospholipid Metabolic Profiling and Biomarkers of Type 2 Diabetes Mellitus Based on High-Performance Liquid Chromatography/Electrospray Mass Spectrometry and Multivariate Statistical Analysis *Anal Chem* 2005;77:4108–16.
11. Mäkinen V-P, Soinen P, Forsblom C, Parkkonen M, Ingman P, Kaski K, Groop P-H, Ala-Korpela M: Diagnosing diabetic nephropathy by <sup>1</sup>H NMR metabonomics of serum. Winner of the 2nd prize in ESMRMB Young Investigator Award Finals. *Magn Reson Mater Phy*, 2006;19:281–296.
12. Clayton TA, Lindon JC, Cloarec O, Antti H, Charuel C, Hanton G, Provost JP, Le Net JL, Baker D, Walley RJ, Everett JR, Nicholson JK: Pharmaco-metabonomic phenotyping and personalized drug treatment. *Nature* 2006;440:1073–77.
13. Ala-Korpela M, Sipola P, Kaski K: Characterization and molecular detection of atherothrombosis by magnetic resonance: potential tools for individual risk assessment and diagnostics. *Ann Med* 2006;38:322–336.

---

# Genombaserad kardiovaskulär prevention

MARKUS PEROLA

---

Med komplexa sjukdomar och egenskaper förstår man inom genetiken tillstånd på vilkas uppkomst både generna och omgivningen (till exempel diet och levnadsvanor) inverkar tillsammans och var för sig. Hjärt-kärlsjukdomarna är ett bra exempel på sådana tillstånd. Det är rätt välkänt att uppkomsten av hjärt-kärlsjukdomar till en betydande del är genetiskt betingad. Svar på frågor om den närmaste slkten hör till grundinformationen, jämsides med rökning och lipidvärden, om läkaren misstänker att patienten lider av till exempel koronarsjukdom. Det är svårt att undersöka denna betydelsefulla sjukdomsgrupp genetiskt, men arbetet börjar redan ge resultat. En helt annan sak är sedan hur snabbt och hur ofta dessa vetenskapligt viktiga resultat finner sin väg till kliniken. Den information som Genom- och HapMap-projekten (1, 2) har gett har öppnat nya perspektiv på genomets komplexitet – då man talar om genetiska polymorfismer måste man nu för tiden beakta också genomets mera omfattande variabilitet, vars samband med kardiovaskulära sjukdomar fortfarande till största delen är höljt i dunkel (3).

Det har förts en livlig diskussion mellan företrädare för hypoteserna "allmän sjukdom – allmänna varianter" (common disease – common variants) och "sällsynt sjukdom – sällsynta varianter" (rare disease – rare variants) (4, 5). Enligt allmän sjukdom-hypotesen ökar risken för vanliga sjukdomar av sådana i populationen allmänt (~ > 1–5 procent) förekommande genvarianter, som inverkar bara litet på sjukdomsriskerna. Sällsynt variant-hypotesen å sin sida hävdar, som namnet säger, att den genetiska verkan orsakas av sällsynta, rent av familjespecifika, genvarianter som har stor effekt på individen men liten betydelse på populationsnivå eftersom de är så sällsynta. Bland de kardiovaskulära sjukdomarna finns praktiska exempel som stöder båda hypoteserna, och det är sannolikt att de komplexa sjukdomarnas pussel byggs upp av bitar av båda slagen. Ett bra exempel på en allmän

variant inom hjärt-kärlsjukdomarna är den redan länge kända varianten E2-E3-E4 av apolipoprotein E-genen som definieras av två SNP (single nucleotide polymorphism, d.v.s. förändring i en nukleotid). Den (främst allelen E4) ökar risken för kardiovaskulära händelser i ett förhållande som i flera stora metaanalyser visat sig ligga bara något över ett (6); varianten är ändå mycket vanlig speciellt i populationer av nordeuropeiskt ursprung (7). Också en allmän mutation i genen HFE, som ökar risken för hemokromatos och därigenom för många former av kardiovaskulär sjukdom, är mycket svårtolkad redan när det gäller dess förmåga att orsaka primärsjukdomen (hemokromatos) (8). Familjär kombinerad hyperlipidemi är ett syndrom som ursprungligen karaktäriserades bland annat på Folkhälsoinstitutet (KTL) på 1970-talet (9); syndromet omfattar olika familjevis förekommande störningar i lipidmetabolismen (10). Ett aktivt samarbete mellan KTL och olika finländska universitetskliniker ledde för några år sedan till att man hittade den gen som predisponerar för sjukdomen (11, 12). En vanlig variant av genen USF1 (Upstream transcription factor 1) tycks påverka risken för hjärt-kärlsjukdom på populationsnivå, speciellt hos kvinnor (13). Sällsynta varianter som predisponerar för kardiovaskulära sjukdomar är till exempel flera

## FÖRFATTAREN

**Markus Perola** är docent i kvantitativ genetik och fungerar som specialforskare vid Folkhälsoinstituts molekylärmedicinska avdelning.

---

mutationer i LDL-receptorn, (bärrfrekvens hos finländare av klassen 1/500) (14) vilka ger upphov till familjär hyperkolesterolemi. Också den så kallade faktor V Leiden-mutationen (15) (bärrfrekvens hos finländare cirka 2/100) (16), som får till stånd resistens mot aktiverat protein C (APC-resistens) (17), som i sin tur predisponerar för venösa tromber (18), är ett exempel på en sällsynt variant med predisponerande verkan. Kliniskt används för närvarande bara analyser av dessa sällsynta genvarianter, medan den kliniska användningen av analyser av de mer allmänna varianterna med svagare verkan är liten eller obefintlig. När man berättar för en patient om en konstaterad ärftlig predisposition, är det viktigt att komma ihåg att också berätta vad det betyder för patientens närmaste släktingar (19).

Dessa exempel visar på ett problem med hypotesen vanlig sjukdom – vanlig variant: När en genvariant förekommer hos både friska och sjuka samtidigt som den har ett ringa prediktivt värde, är det redan i det första skedet svårt att tolka analysresultaten och ännu svårare att ta analysen i kliniskt bruk – detta trots att genvarianten har en betydande inverkan på morbiditeten på populationsnivå. Betydelsen av prevention på populationsnivå skulle ofta vara större om man kunde påverka de allmänna genvarianterna. När det å andra sidan gäller individen, kan en sällsynt variant vara så betydelsefull att mutationen ensam kan leda till en tillräcklig mekanism för att ett sjukdomstillstånd skall uppkomma. Den information som man får av allmänna genvarianter som ökar risken bara obetydligt är så svårtolkad att det ofta är tillräckligt att sälla och behandla traditionella riskfaktorer (20), och man får nöja sig med det. Detta beror speciellt på att riskeffekten av många redan identifierade allmänna genvarianter förmedlas just via en riskfaktor som predisponerar för en viss sjukdom, i fråga om de kardiovaskulära sjukdomarna genom att höja lipidnivåerna i serum. Det vore i alla fall viktigt att identifiera nya allmänna genvarianter som påverkar risken, snarare för att bättre förstå de kardiovaskulära sjukdomarnas patogenes och speciellt genetik, än för att åstadkomma prevention på individnivå. Identifieringen av generna för sjukdomar som orsakas av bara ett genfel och som simulerar komplexa sjukdomar, till exempel hypertoni och diabetes, har redan lärt oss mycket om dessa sjukdomars patogenes också på ett allmänt plan (exempel finns i översiktsartikeln 21).

## Positivt eller negativt resultat?

Största delen av den genetiska forskningen i kardiovaskulära sjukdomar har bedrivits så att man först har fastställt genotypen för en polymorfism som av någon anledning är intressant, och sedan undersökt genotypfördelningen mellan sjuka och friska individer, vanligen med en fall-kontrollstudie. Det finns många variationer på denna uppställning – man kan till exempel undersöka kontinuerliga variabler mellan olika genotypklasser eller allelbärare, men grundkonstellationen och hypotesen är ofta i praktiken desamma. Denna typ av undersökning är mycket känslig för olika slags snedvridningar och ger lätt upphov till fel av både typ I och II. Man kan karikerat säga att det finns miljarder hypoteser, då antalet nukleotider i genomet är tre miljarder och man i allmänhet analyserar betydelsen av såväl genotypen som allelbärandet (i konfigurationerna 3 x 2 eller 2 x 2). Speciellt svårt är det att tolka vad ett så kallat negativt resultat betyder, det vill säga när man inte kan avvisa nollhypotesen. Finns det överhuvudtaget någon försöksuppställning med vilken man kan utesluta inverkan av en relevant kandidatgen? Det kan ju hända att genen verkar på olika sätt i olika genmiljöer, hos män och kvinnor, på olika befolkningsgrupper, då det är frågan om olika varianter – man kunde göra listan betydligt längre. Eftersom de laboratorieresurser som krävs för forskning på området kan vara mycket enkla och billiga, är tröskeln för att börja undersöka gener ofta beklagligt låg, och man ger sig in på området med bristfälliga molekylärgenetiska kunskaper. Även om många viktiga upptäckter har gjorts vid kandidatgenundersökningar (15, 22), är det klart att denna inriktning inom den genetiska epidemiologin belastas av en enorm positiv publikationsbias (23), och inställningen till att publicera associationsresultat inom kandidatgenforskningen har blivit mycket mer restriktiv (24, 25). Det faktum att man i epidemiologiska undersökningar analyserar genvarianter som riskfaktorer för en viss händelse, vid sidan av eller i stället för livsstils- eller miljöfaktorer, räddar inte en från början dålig undersökning. Den genetiska epidemiologin lider, något provokatoriskt sagt, av epidemiologer som försöker vara genetiker och genetiker som försöker vara epidemiologer, båda utan tillräcklig bakgrundsutbildning. Det finns dock många glädjande undantag.

---

**Tabell I.****Exempel på gentest med kardiovaskulär anknytning som finns allmänt tillgängliga och är i kliniskt bruk.**

Gen	Polymorfism	Klinisk betydelse vid kardiovaskulära sjukdomar
Apolipoprotein E	Varianterna E2-E3-E4	Liten. Bärare av allelen E4 har en något ökad risk för koronarsjukdom, en del av bärarna av genotypen E2/E2 har s.k. resterande hyperlipidemi
Plasminogenaktivatorns inhibitorgen	Promotorns nukleotidvariant	Liten och oklar. Misstanke om trombosbenägenhet
HFE-genen	Två dominerande mutationer	Liten, i specialfall vid misstanke om hemokromatos
Koagulationsfaktor V-genen	Mutationen F V R506Q	Betydligt ökad risk för venös trombos, ca 2 % av finländarna är bärare
LDL-receptorgenen	De sju vanligaste mutationerna	Indikation: klinisk misstanke om familjär hyperkolesterolemi; i dessa fall är den en viktig undersökning

---

### Pålitliga resultat som mål

Genomforskningsområdet inom hjärt-kärlsjukdoms-området har varit livlig, och den börjar också ge resultat trots svårigheterna. Man måste närma sig detta svåra område med många olika metoder och genom att molekylärgenetiskt undersöka flera olika egenskaper i samband med hjärt-kärlsjukdomarna. Ett multidisciplinärt team är en nödvändighet, det behövs bland annat molekylärbiologer, genetiker, bioinformatiker, epidemiologer, läkare och statistiker. Vidsträckt kartläggning av hela genomet i familjer med flera sjukdomsfall hjälper till att lokalisera kandidatgenernas kromosomområden. Att sedan hitta den egentliga genen är ett utmanande arbete, där man behöver flera olika metoder och material, ofta måste man till och med använda modellorganismer, såsom möss. Täta SNP-kartor som kartlägger hela genomet ger nya redskap och problem (26) för första skedet i genkartläggning. Att reproducera resultaten i särskilda självständiga sampel kommer att vara en viktig metod för att resultaten skall bli trovärdiga (27). Stora befolkningsundersökningar är viktiga för bedömning av genvarianternas inverkan på folkhälsan, medan å andra sidan mindre och välundersökta patientgrupper hjälper till att klarlägga en predisponerande eller skyddande genvariants

verkan i detalj. Djurmodeller ger vägledning för att klarlägga en identifierad gens systemverkan, och de fungerar som experimentfält för olika terapiformer innan man gör prov på människor. Det behövs också en fördomsfri inställning till de undersökta sjukdomarna – ur genetikens synvinkel är de mätare som används inom kliniken inte nödvändigtvis de mest relevanta. Det viktigaste är att hitta en genvariant som har betydelse för sjukdomens patogenes, inte nödvändigtvis för de kliniska mätare man har vant sig vid att använda för att bedöma sjukdomsriskerna. För att hitta genvarianten kan det vara nödvändigt att använda ett sampel vars genetiska komponent är så stor som möjligt när man primärt identifierar genen, man väljer till exempel patienter som lider av en svår sjukdomsform eller som har insjuknat som unga. Ibland kan det också vara nyttigt att som kontrollpersoner välja speciellt "friska" individer med avseende på den undersökta egenskapen, så att man får en så stor skillnad som möjligt mellan fallen och kontrollpersonerna (28). Stora randomiserade prospektiva populationsmaterial är å andra sidan viktiga då man klarlägger hur genvarianter som har identifierats på olika sätt inverkar på populationsnivå, och hur de kan användas vid olika former av prevention.

## Framtidsutsikter

Trots att man har hittat flera viktiga genvarianter som påverkar risken för hjärt-kärlsjukdom, förklarar de bara en liten del av hjärt-kärlsjukdomarnas hereditet. De mutationer i LDL-receptorgen som orsakar familjär hyperlipidemi (FH) är mycket sällsynta, och betydelsen av de olika typer av apolipoprotein E (ApoE) som påverkar fettvärdena är liten i fråga om risken. Forskningsområdet besväras också av de motstridiga resultaten, som återspeglar sjukdomsgruppens variabilitet och svårigheterna med att undersöka den. I framtiden kommer nya noggrannare kartläggningar av hela genomet som baserar sig på kopplingsobalans, en mer omfattande undersökning av genomets variabilitet samt metoder som undersöker gen-gen- och genriskfaktor-interaktioner att tillföra forskningsområdet nya verktyg och utmaningar. Farmakogenomiken kommer att identifiera allt fler individer som svarar på olika sätt på läkemedelsbehandling (29). Även om forskningen kring komplexa tillstånd allt mer har gått in för att undersöka transkriptomet, och även om man betonar proteomik och andra forskningsområden med namn som slutar på -omik samt systembiologi, måste man komma ihåg att en sjukdom eller egenskap för att vara ärftlig måste vara förknippad med DNA-variation. Det kan därför bra hända att de verkligt betydelsefulla resultaten inom hjärt-kärlsjukdomarnas genetik på DNA-nivå kommer först när vår förståelse för genomets mångfasetterade funktion blir bättre. Inte heller denna forskning är möjlig utan försökspersonernas lovvärda frivilliga deltagande i undersökningarna, ett aktivt och öppet nationellt och internationellt samarbete samt att man hela tiden tar nya metoder i bruk. Kardiovaskulär prevention som grundar sig på geninformation är redan vardag när det gäller några gener, men det återstår att se vilken dess inverkan på praktiskt kliniskt arbete blir. De följande fem åren, då flera kartläggningar av hela genomet som baserar sig på kartor över kopplingsobalans blir färdiga, kommer att lära oss mycket och kan i bästa fall föra utvecklingen enormt mycket framåt. Klinikerns bästa verktyg inom den medicinska genetiken är dock fortfarande en bra (släkt)anamnes. Det lönar sig att satsa på primärpreventionen för människor som har en kraftig kardiovaskulär släktbelastning.

Docent Markus Perola  
Folkhälsoinstitutet  
Mannerheimvägen 166  
00300 Helsingfors  
markus.perola@ktl.fi

## Referenser

1. HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005;437(7063):1299–320.
2. Collins FS, Green ED, Guttmacher AE, Guyer MS. A vision for the future of genomics research. *Nature* 2003;422(6934):835–47.
3. Waterland RA, Jirtle RL. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition* 2004;20(1):63–8.
4. Hirschhorn JN, Lohmueller K, Byrne E, Hirschhorn K. A comprehensive review of genetic association studies. *Genet Med* 2002;4(2):45–61.
5. Terwilliger JD, Haghghi F, Hiekkalinna TS, Goring HH. A biased assessment of the use of SNPs in human complex traits. *Curr Opin Genet Dev* 2002;12(6):726–734.
6. Song Y, Stampfer MJ, Liu S. Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2004;141(2):137–47.
7. Gerdes LU, Klausen IC, Sihm I, Faergeman O. Apolipoprotein E polymorphism in a Danish population compared to findings in 45 other study populations around the world. *Genet Epidemiol* 1992;9(3):155–167.
8. Neff LM. Current directions in hemochromatosis research: towards an understanding of the role of iron overload and the HFE gene mutations in the development of clinical disease. *Nutr Rev* 2003;61(1):38–42.
9. Nikkila EA, Aro A. Family study of serum lipids and lipoproteins in coronary heart-disease. *Lancet* 1973;1(7810):954–959.
10. Porkka KV, Nuotio I, Pajukanta P, Ehnholm C, Suurinkeino L, Syvanne M, et al. Phenotype expression in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1997;133(2):245–253.
11. Pajukanta P, Nuotio I, Terwilliger JD, Porkka KV, Ylitalo K, Pihlajamäki J, et al. Linkage of familial combined hyperlipidaemia to chromosome 1q21-q23. *Nature Genetics* 1998;18(4):369–373.
12. Pajukanta P, Lilja HE, Sinsheimer JS, Cantor RM, Lusa AJ, Gentile M, et al. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1). *Nat Genet* 2004;36(4):371–376.
13. Komulainen K, Alanne M, Auro K, Kilpikari R, Pajukanta P, Saarela J, et al. Risk alleles of USF1 gene predict cardiovascular disease of women in two prospective studies. *PLoS Genet* 2006;2(5):e69.
14. Vuorio AF, Aalto-Setälä K, Koivisto UM, Turtola H, Nissen H, Kovanen PT, et al. Familial hypercholesterolaemia in Finland: common, rare and mild mutations of the LDL receptor and their clinical consequences. Finnish FH-group. *Ann Med* 2001;33(6):410–421.
15. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369(6475):64–67.
16. Kuismanen K, Savontaus ML, Kozlov A, Vuorio AF, Sajantila A. Coagulation factor V Leiden mutation in sudden fatal pulmonary embolism and in a general northern European population sample. *Forensic Sci Int* 1999;106(2):71–75.
17. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90(3):1004–8.



- 
18. Hakala L, Vahtera E, Krusius T, Rasi V. [APC resistance and blood coagulation factor V mutation in Finnish thrombotic patients]. *Duodecim* 1995;111(22):2143–151.
  19. Salonen R. Perinnöllisyysneuvonta. I: Kunnamo I, red. Lääkärin käsikirja 2006. Helsingfors: Kustannus OY Duodecim; 2006. p. 984–985.
  20. Humphries SE, Ridker PM, Talmud PJ. Genetic testing for cardiovascular disease susceptibility: a useful clinical management tool or possible misinformation? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(4):628–636.
  21. Peltonen L, Perola M, Naukkarinen J, Palotie A. Lessons from studying monogenic disease for common disease. *Hum Mol Genet* 2006;15 Spec No 1:R67–74.
  22. Nordlie MA, Wold LE, Kloner RA. Genetic contributors toward increased risk for ischemic heart disease. *J Mol Cell Cardiol* 2005;39(4):667–679.
  23. Colhoun HM, McKeigue PM, Davey Smith G. Problems of reporting genetic associations with complex outcomes. *Lancet* 2003;361(9360):865–872.
  24. Editorial. Freely associating. *Nat Genet* 1999;22(1):1–2.
  25. Little J, Bradley L, Bray MS, Clyne M, Dorman J, Ellsworth DL, et al. Reporting, appraising, and integrating data on genotype prevalence and gene-disease associations. *Am J Epidemiol* 2002;156(4):300–310.
  26. Terwilliger JD, Hiekkalinna T. An utter refutation of the "Fundamental Theorem of the HapMap". *Eur J Hum Genet* 2006;14(4):426–437.
  27. Patterson M, Cardon L. Replication publication. *PLoS Biol* 2005;3(9):e327.
  28. Kainulainen K, Perola M, Terwilliger J, Kaprio J, Koskenvuo M, Syvanen AC, et al. Evidence for involvement of the type 1 angiotensin II receptor locus in essential hypertension. *Hypertension* 1999;33(3):844–849.
  29. Schmitz G, Langmann T. Pharmacogenomics of cholesterol-lowering therapy. *Vascul Pharmacol* 2006;44(2):75–89.
- 

Härmed lediganslås

## MEDIX-PRISSET 2007

som ställts till Helsingfors universitets förfogande

**Priset utdelas för 20:e gången och prissumman är 20 000 euro**

Priset beviljas årligen för utmärkt finländsk vetenskaplig forskning som publicerats såsom en artikel under föregående år (nu år 2006). Forskningen bör gälla biomedicinsk eller klinisk forskning, och den bör i sin helhet eller till väsentliga delar vara utförd i Finland. Priset jämte diplom utdelas hösten 2007 av universitetets rektor eller hans ställföreträdare. Datum och plats för prisutdelningen meddelas senare. Vid detta tillfälle bör pristagaren hålla ett föredrag om den prisbelönade artikelns innehåll och arbetets betydelse.

Förslagen bör senast den 1.5.07 nå ordföranden för sakkunnigkommittén, professor Carl G. Gahmberg, Biokemiska avdelningen, Helsingfors universitet, Viksbågen 5, 00014 Helsingfors. Till förslaget bör fogas särtryck eller kopior av publikationen i sju exemplar och gärna en kort motivering (högst 1/2 sida). Artikeln kan ha en eller flera författare; i det senare fallet delas priset ut gemensamt till författarna. Översiktsartiklar beaktas inte, och av de artiklar som ingår i en av flera delarbeten bestående akademisk avhandling kommer endast en enskild publikation i fråga. Forskarna kan även sända något av sina egna arbeten för bedömning.

---

# Sambandet mellan socialt kapital och kardiovaskulära sjukdomar

MARKKU T. HYYPPÄ

---

Om samhörighetskänsla (vi-anda), social delaktighet och tillit till medmänniskorna utgör en kulturell norm i samhället, kallas detta socialt kapital. Det sociala kapitalet är en gemenskaps-egenskap som tjänar alla medlemmar i ett samhälle. Under de senaste tio åren har man kunnat bevisa sambandet mellan omfattande socialt kapital och god hälsa. Social delaktighet i form av kulturell hobbyaktivitet minskar dödligheten oberoende av demografiska, sociala, ekonomiska, biologiska och mentala faktorer samt hälsobeteende och hälsotillstånd. Färska rön visar att social delaktighet och en pålitlig vänskrets främjar folkhälsan genom att de minskar risken för kardiovaskulär dödlighet. Mekanismerna för hur det sociala kapitalet inverkar på individens hälsa är ännu okända. Man spekulerar dock i psykofysiologiska förändringar och speciellt i epigenetisk förmedling från generation till generation. En integrerad naturvetenskaplig och humanistisk människosyn bjuder dock den bästa förklaringsmodellen för förhållandet mellan socialt kapital och kardiovaskulära sjukdomar.

## Inledning

År 1975 uppmärksammade Statistikcentralen den finlandssvenska befolkningens långa livslängd. De svenskspråkiga i Finland hade tio till tjugo procent lägre dödlighet än de finskspråkiga, ett fynd som var oberoende av social ställning och boningsort. Dödligheten i hjärt-kärlsjukdomar samt olyckor och våld bland "kustfolket" var betydligt lägre än bland de finskspråkiga. Vi kunde bekräfta mortalitets- och morbiditetsskillnader med hjälp av Folkpensionsanstaltens registerdata från Österbotten där båda språkgrupperna är lika stora och lever sida vid sida i identiska yttre förhållanden (1). Skillnaden till de svenskspråkigas fördel fanns speciellt i dödligheten i kardiovaskulära sjukdomar samt i olycksfall, våld och självmord men inte i cancer (2). Nu vet man att finlandssvenskarnas förväntade livslängd är en av de längsta i hela världen (3) och därmed jämförbar med bl. a. japanernas (4).

I en serie fortsatta folkhälsoundersökningar i Österbotten kunde vi visa att de svenskspråkiga i Finland lever längre och har en bättre hälsa än de finskspråkiga på samma ort. Hälsoskillnaden sågs inte bara i lägre dödlighet utan också i en mindre förekomst

av folksjukdomar (hjärtinfarkter, slaganfall, sjukdomar i rörelseapparaten, depressioner, självmord och olycksfall), markant färre förtida pensioneringar pga. arbetsförmåga, fler arbetsföra år (mellan 16 och 64), mindre rehabiliteringsbehov, bättre sömn och större vaksamhet (3, 5). Som neurolog har jag varit synnerligen intresserad av den ovanligt låga dödligheten i hjärnslag (stroke) bland det finlandssvenska kustfolket (Tabell I).

Man har försökt förklara dessa folkhälso- och mortalitetsskillnader med hjälp av konventionella riskfaktorer utan att lyckas. Därför har vi börjat söka efter andra möjliga förklaringsmodeller (6, 7). Socialt kapital, vi-anda

## FÖRFATTAREN

**Markku T. Hyyppä** är hjärnforskare, neurolog med specialistkompetens i sömnmedicin och i rehabilitering, docent i neurologi (HU) och i rehabilitering (ÅU) samt överläkare vid Folkhälsoinstitutet. Han har också publicerat faktaböcker och essäsamlingar om vetenskapsfilosofi, hjärnforskning, kön, psykosomatik, socialt kapital, kultur och folkhälsa.

Tabell I.

Ålders- och könskorrigerad total dödlighet och dödlighet i hjärnslag per 100 000 invånare under åren 1999–2003. Källa: Statistikcentralen 2004.

Region (% svenskspråkiga)	Total dödlighet	Dödlighet i hjärnslag
Åland (100 %)	786	53
Österbotten (50 %)	806	77
Finland (5,2 %)	948	98

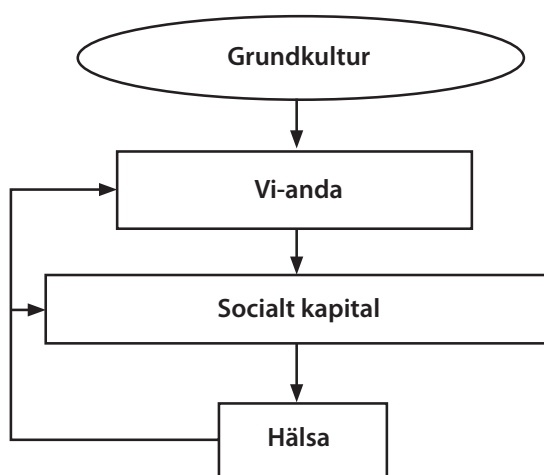
och tillhörighet har blivit mina hypoteser för att förklara dessa internationellt sett intressanta skillnader (1, 3, 5, 8, 9) (Figur 1).

### Vad är socialt kapital?

Statsvetaren Robert D. Putnam lanserade begreppet "socialt kapital" i sina böcker 1993 och 2000 (10, 11). Han skrev: "Socialt kapital bygger på allmän ömsesidighet och inbördes tillit. Grannföreningar, körer, idrottsklubbar, kooperativ, talkoarbete, masspartier och liknande är viktiga förutsättningar för ett samhällsengagerat nätverk med en intensiv

horisontell kontakt mellan människor. Ju fler människor som är engagerade i frivilliga organisationer desto bättre fungerar demokratin" (11). Putnam och sociologen James Coleman (12) representerar amerikansk kommunitaristisk tradition i sina definitioner av det sociala kapitalet. Putnam ser begreppet "socialt kapital" i ett samhällscentrerat perspektiv. Han fokuserar på sociala nätverk, tillit och ömsesidiga människorelationer och hur dessa element av det sociala kapitalet inverkar på samfund, kommuner, regioner och stater. Nyttan av det sociala kapitalet syns på gemenskaps- och samhällsnivå. Den individuella nyttan och den negativa "mafiasidan" av det sociala kapitalet har Putnam inte lyft fram.

I en ytterligare definition fokuserar sociologen Alejandro Portes på individen och dennes nytta. Individperspektivet indelas i resurshypotesen och i investeringshypotesen (13). I sitt resonemang följer Portes sociologen Pierre Bourdieu, som ur en neomarxistisk synvinkel behandlade socialt kapital som en klasskamp, där tilliten är beroende av maktspel (14). Enligt Bourdieu har makthavarna och eliten traktat efter en fungerande demokrati och lyckats på bekostnad av arbetarklassen och de socialt utslagna. Han definierar socialt kapital: "(Det betyder) att höra till gemenskapen som inte bara har gemensamma egenskaper ... utan som också förenas av stabila och nyttiga ömsesidiga förhållanden" (15). Bourdieus och Portes synvinklar utesluter inte en avigsida av socialt kapital. (Det finns en tydlig och uppdaterad översikt om definitioner av det sociala kapitalet i Maria Forsmans avhandling (16)). Mina egna undersökningar om sambandet mellan socialt kapital och folkhälsa härstammar från den tradition som betonar individperspektivet eller individnivån (1, 5, 9, 17, 18).



Figur 1.

Enligt författarens hypotes är förhållandet orsak-verkan genom vi-anda riktad från den grundläggande kulturen till ett socialt kapital som främjar välbefinnande och folkhälsa. Den motsatta riktningen fungerar med mindre effektivitet i jämförelse med huvudriktningen.

---

För att använda socialt kapital i folkhälsoforskning och hälsofrämjande verksamhet förutsätts en holistisk definition av hälsa. Personligen stöder jag hälsobegrepp som filosoferna Lennart Nordenfelt och Ingmar Pörn har framfört. Deras hälsoteori kan kallas jämvikts- eller balansteori. Enligt deras (och mina) teorier utgör människan en helhet, något jag har valt att kalla ekologisk människosyn. Människan är en social varelse som utvecklas i sin interaktion med sina medmänniskor, som en del av ett kollektiv som tillsammans utgör "vi" (3). Filosofen Raimo Tuomela har konstruerat en systematisk teori för människans sociala verksamhet. Han kallar människans socialisering "vi-attityd". Han påstår att vi-attityden hör till människans personlighet och är konstruerad av vi-intentioner, gemensamma föreställningar och grundläggande kognition (19). Genom att kombinera min ekologiska människosyn och Tuomelas vi-attityd kan man tänka sig ett samband mellan socialt kapital och folkhälsa.

### **Socialt kapital och kardiovaskulära sjukdomar**

En av de främsta folkhälsovetarna på det sociala kapitalets område är den amerikanske epidemiologen och invärtesmedicinaren Ichiro Kawachi (20). Även andra hälsoforskare och epidemiologer har forskat i sambandet mellan socialt kapital och folkhälsa. Men med några undantag baserar sig deras resultat på tvärsnittsstudier eller på mindre representativa urval. Största delen av studierna är kvantitativa, men det finns också några intressanta kvalitativa undersökningar (3, 21, 22).

I en tvärsnittsstudie mätte Kawachis forskargrupp socialt kapital i 39 av USA:s delstater med frågor från General Social Survey. Socialt kapital på det lokala planet, d.v.s. allmän tillit och medlemskap i civila organisationer, visade sig stå i relation till total dödlighet, dödlighet i hjärt-kärlsjukdomar och barndödlighet (21). Vetenskapliga empiriska resultat från tvärsnittsstudier har bekräftat relationen mellan socialt kapital och hälsa, även om kausalkedjans riktning naturligtvis förblivit oklar. För att bekräfta kausaliteten borde man göra en empirisk prospektiv undersökning över en längre tid, bevisa dos-responseeffekt, utföra ett jämförande experiment och bevisa en förmedlingsmekanism. De två första kraven är möjliga att tillämpa med omfattande hälsoundersökningar medan de andra lär förbli spekulationer i dagens folkhälsovetenskap.

Kristina Sundquist och medarbetare har med hjälp av en fyraårig longitudinell studie av hela Sveriges befolkning i åldrarna 40–64 visat att fattigdom i närsamhället har ett signifikant samband med hjärtinfarkt. Undersökningen var en så kallad flernivåstudie som beaktar både gemenskaps- och individnivå (23). Samma forskargrupp undersökte sambandet mellan social delaktighet och risken att drabbas av hjärtinfarkt i en tioårig longitudinell studie på närmare 7 000 svenskar. Personer med låg social delaktighet var utsatta för en ökad risk för hjärtinfarkt, och risken kvarstod efter att man hade kontrollerat för kön, ålder, utbildning, besittningsrätt på bostad och rökning (24).

Svenska forskare hade redan på 1980-talet publicerat uppföljande studier om socialt nätverk, socialt stöd och kardiovaskulära sjukdomar hos befolkningar i Göteborg och Malmö. Sambandet mellan socialt nätverk och hjärtinfarkt fanns, men studierna var baserade på dåtidens idéer om socialt stöd som definieras som individens egenskap. Socialt kapital och dess närmevärden är dock gruppegenskaper trots att man mäter dem på individnivå (3, 22).

### **Egna iakttagelser**

I våra strävanden att påvisa kausalitet mellan social delaktighet (socialt kapital) och folkhälsa utnyttjade vi Mini Finland-undersökningen 1978 till 1980, som är en av de mest omfattande och representativa hälsoundersökningarna i världen. Uppgifter om bl.a. social delaktighet, frivillig hobbyaktivitet och klubbmedlemskap ingick i studiens enorma databas. Även andra aspekter av det sociala kapitalet (pålitlig vänkrets, boendetrot, socialt nätverk) registrerades. Nu vet vi hur många av deltagarna som har dött efter 1978, hur många som har blivit sjukpensionerade och i vilka sjukdomar de har dött. Vi kunde påvisa att människor som ofta deltar i frivilliga sociala fritidsaktiviteter lever i snitt flera år längre än socialt passiva människor (18).

I en fortsatt longitudinell studie kontrollerade vi för flera konventionella hälso-riskfaktorer och kunde visa att tillit inom vänkretsen (d.v.s. ett pålitligt nätverk) har ett signifikant samband med såväl total som kardiovaskulär dödlighet. En pålitlig vänkrets minskade dödligheten oberoende av välkända demografiska, sociala, ekonomiska, biologiska och mentala faktorer samt hälsobeteende och hälsotillstånd (Tabell II).

Tabell II.

Mini-Finland-undersökningen. Socialt kapital i form av en pålitlig vänkrets minskar risken för kardiovaskulär dödlighet hos vuxna finländare. Den slutliga Cox-regressionsmodellen med faktorer självständigt associerade med kardiovaskulär död över 24 år. (Hyypä, Mäki, Impivaara och Aromaa; opublicerade resultat).

Signifikanta variabler	P-värde	Risktal	-95 %	+95 %
Kön (män vs. kvinnor)	< 0,0001	5,1	2,3	11,2
Ålder	< 0,0001	1,12	1,11	1,13
Kön/ålder-interaktion	0,03	0,99	0,97	1,00
Glukos	< 0,0001	1,16	1,13	1,19
Totalkolesterol	< 0,0001	1,13	1,08	1,18
HDL kolesterol	0,0002	0,72	0,60	0,85
Självrapporterad sjukdom	< 0,0001	1,45	1,25	1,68
Systoliskt blodtryck	< 0,0001	1,01	1,01	1,02
Mentala besvär	0,008	1,20	1,05	1,38
Tobaksrökning	< 0,0001	2,00	1,62	2,36
Alkoholbruk	0,008	1,34	1,08	1,67
Pålitlig vänkrets <sup>1</sup>	0,0201	0,86	0,76	0,98

<sup>1</sup> Tre närmevärden (pålitlig vänkrets, boendetrohet och social delaktighet) av det sociala kapitalet utformades med hjälp av faktoranalys. Den första har ett statistiskt signifikant samband med kardiovaskulär dödlighet.

## Nytan för folkhälsan

Ekonomer Jonatan Lomas beräknade kostnaderna för att förhindra död i kransartärsjukdom genom att jämföra effekten och kostnaderna av olika preventiva åtgärder. Den traditionella medicinska vården med kolesterolnedsättande statiner kan årligen rädda fyra personer per 1 000 behandlade patienter, medan motsvarande antal räddade liv med förbättrad intensiv kardiologisk behandling är två. Socialt stöd kunde på motsvarande sätt potentiellt förhindra fem dödsfall i hjärtsjukdomar i en målgrupp på tusen män (25). Lomas bedömde också de publicerade resultaten av dödsfallen i staden Roseto under 50 års tid (26). Han kunde påvisa att det sociala kapital eller den gemenskap som fanns i Roseto, förhindrade död i kransartärsjukdomar i 2,9 fall per tusen invånare, då man jämförde med grannstaden Bangor utan socialt kapital (26). När det gäller sambandet mellan socialt kapital och kransartärsjukdom drog Lomas slutsatsen att investeringar i det sociala kapitalet (gemenskapen) är minst lika kostnadseffektivt som farmakologisk behandling eller en förbättring av vårdsystemet (25).

Kawachi skriver i sin lärobok om social epidemiologi att en tiondels ökning av inbördes tillit skulle leda till 40 procent lägre total dödlighet (20). Om den frivilliga medborgaraktiviteten ökade med en enhet, skulle den medföra 20 procent färre dödsfall. Kardiovaskulära sjukdomar orsakar ungefär hälften av den totala dödligheten. Även om

den här beräkningen är teoretisk, visar den vilken typ av preventiva åtgärder som lönar sig för att man ska kunna minska risken för kardiovaskulär död.

## Vad vet man om förmedlingsmekanismer?

En effektivare spridning av hälsoinformation erbjuder en förmedlingsmekanism för hur socialt kapital främjar individens hälsa. Man har undersökt hur folk i olika kollektiv kan ta emot hälsoinformation. Ju mera socialt kapital (tätare nätverk) det finns i en gemenskap, desto bättre stannade innehållet i det hälsofrämjande budskapet i individernas minne. Författarna sammanfattar att delaktighet i ett kollektiv kan vara en av flera tänkbara mekanismer med vilka socialt kapital förbättrar kardiovaskulär hälsa (27).

Stressmekanismen har länge varit den mest lockande förklaringsmodellen för förhållandet mellan socialt kapital och kardiovaskulär sjukdom, men välkontrollerade bevis för stressens exakta betydelse saknas (28). Forskningen har på senare tid fokuserat på nyfödda spädbarns psykofysiologiska reaktioner mot sina närmaste, på tillgivenhet och utvecklandet av ömsesidig tillit (29, 30). Det har uppstått teorier om de psykofysiologiska, endokrinologiska och immunologiska egenskapernas s.k. epigenetiska transmission som är oberoende av arvsanlag. Detta kan innebära förändringar i gener, som överförs

från en generation till en annan på grund av miljöpåverkan utan bestående förändringar i gensekvensen. Konsekvenserna av god och felaktig behandling (t.ex. att hålla barn i famnen; att avvisa eller att daska till barn) har uppföljts till senare barndom och ända till vuxen ålder (30). En psykofysiologisk mekanism är också möjlig. Man kan på goda grunder anta att det finns ett samband mellan inflammatoriska processer och kardiovaskulära sjukdomar. Empiriskt har man visat att individerna under påfrestande förhållanden (negativ stress) har ökad produktion av interleukin-8, en inflammationsmarkör. Detta kunde fungera som en mekanism för ökad risk för kardiovaskulär sjukdom hos individer utan skyddande socialt kapital (31).

Men tänk om stressen och inflammationen ändå inte är starkt relaterade till kardiovaskulära sjukdomar! Orsakerna till kardiovaskulära sjukdomar är ju många (32, 33). Det kan mycket väl hända att man behöver icke-naturvetenskapliga förklaringar för sambandet mellan socialt kapital och kardiovaskulära sjukdomar. Social delaktighet, socialt deltagande, hobbyaktivitet och kulturupplevelser med alla deras ingredienser, som emotioner, nya idéer och observationer, kan tolkas som ett förverkligande av vi-anda och socialt kapital. Positiva känslor uppstår ur individernas pålitliga inbördes relationer och leder till välbefinnande (30). En integrerad eller åtminstone komplementär människosyn behövs, men vi kommer troligen ändå inte att få en helt uttömmande förklaring i fråga om förmedlingsmekanismerna.

**Docent Markku T. Hyypä**  
**Turun yliopisto**  
**Kinakvarnsgatan 13**  
**20520 ÅBO**  
**markku.hyypa@kth.fi**

## Referenser

- Hyypä MT, Mäki J. Why do Swedish-speaking Finns have longer active life? An area for social capital research. *Health Promotion International* 2001;16:55–64 a.
- Koskinen S, Martelin T. Why is mortality low among the Swedish-speaking minority in Finland? *Yearbook Popul Res Finland* 2003;39:15–31.
- Hyypä MT. Elinvoimaa yhteisöstä. Sosiaalinen pääoma ja terveys. Jyväskylä: PS-kustannus, 2002.
- Koskinen S, Aromaa A, Huttunen J, Teperi J, red. *Health in Finland*. Helsingfors: Folkhälsöinstitutet, STAKES och Social- och hälsoministeriet, 2006.
- Hyypä MT. Friskare i Mumindalen. *Forskning & Framsteg* 2003;(5):53–5.
- Hyypä MT. Rannikon kansa on pitkäikäistä. Onko asuin-kunnan merenrantaviiva yhteydessä elämäntaakseen? *Sosiaalivakuutus* 1990;28:162–4.
- Hyypä MT. Mitä rannikon miesten terveydestä voisi oppia? *SuomLääkäril* 1994;9:494–495.

- Hyypä MT. Me-hengen mahti. Jyväskylä: PS-kustannus, 2005.
- Hyypä MT, Mäki J. Individual-level relationships between social capital and self-rated health in a bilingual community. *Preventive Medicine* 2001;32:148–55.
- Putnam R. *Making democracy work*. Civic tradition in modern Italy. Princeton, NJ: Princeton University Press, 1993. (Sv. Den fungerande demokratin. Medborgarnas rötter i Italien. Stockholm: SNS Förlag, 1996).
- Putnam RD. *Bowling alone*. New York: Oxford University Press, 2002. (Sv. Den ensamme bowlaren. Den amerikanska medborgarandans upplösning och förnyelse. Stockholm: SNS Förlag, 2001).
- Coleman J. Social capital in the creation of human capital. *Am J Sociology* 1988; 94: Suppl:95-120.
- Portes A. Social capital: its origins and applications in modern sociology. *Ann Rev Sociology* 1998; 24: 1–24.
- Bourdieu P. *La distinction*. Critique sociale du jugement. Paris: Les Editions de Minuit, 1979.
- Bourdieu P. The forms of capital. In: Richardson JG, ed. *Handbook of Theory and Research for the Sociology of Education*. New York: Greenwood Press, 1986, s. 241–58.
- Forsman MI. Development of research networks. The case of social capital. *Avhandling*, Åbo Akademi, 2005.
- Hyypä MT, Mäki J. Social participation and health in a community rich in stock of social capital. *Health Education Research*, 2003;18:770–779. (Tillgänglig: <http://her.oxford-journals.org/content/vol18/issue6/index.dtl>);
- Hyypä MT, Mäki J, Impivaara O, Aromaa A. Leisure participation predicts survival: a population-based study in Finland. *Health Promotion International* 2006;21:5–12. (Tillgänglig: <http://heapro.oxfordjournals.org/content/vol21/issue1/index.dtl>)
- Tuomela R. *A Theory of Social Action*. Dordrecht: D. Reidel Publishing Comp., 1983; The philosophy of social practices. A collective acceptance view. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.
- Kawachi I, Berkman LF. Social cohesion, social capital, and health. I: Berkman LF, Kawachi I, red. *Social epidemiology*. New York, NY: Oxford University Press, 2000:174–90.
- Liljeberg K. Hur påverkas hälsan av delaktighet och inflytande i samhälle? En litteratursammanställning. *Statens folkhälsoinstitut* 2005: 2. [Tillgänglig: [www.fhi.se](http://www.fhi.se)].
- Islam KM, Merlo J, Kawachi I, Lindström M, Gerdtham U-G. Social capital and health: Does utilitarianism matter? A literature review. *International Journal of Equity in Health*. 2006; 5:3 [Tillgänglig: [www.equityhealthj.com/content/5/1/3](http://www.equityhealthj.com/content/5/1/3)]
- Sundquist K, Malmström M, Johansson SE. Neighborhood deprivation and incidence of coronary heart disease: a multilevel study of 2.6 million women and men in Sweden. *J Epidemiol Community Health* 2004;58:71–7.
- Sundquist K, Lindström M, Malmström M, Johansson SE, Sundquist J. Social participation and coronary heart disease: a follow-up study of 6 900 women and men in Sweden. *Soc Sci Med* 2004; 58:615–22.
- Lomas, J. Social capital and health: implications for public health and epidemiology. *Soc Sci Med* 1998;47:1181–8.
- Wolf S, Bruhn JG. The power of clan. A 25-year prospective study of Roseto, Pennsylvania. New Brunswick, NJ: Transaction Publishers, 1993.
- Viswanath K, Whitney Randolph Steele WR, John R. Finnegan JR Jr. Social capital and health: civic engagement, community size, and recall of health messages. *Am J Pub Health* 2006; 96:1456–61.
- Berkman LF, Glass T. Social integration, social networks, social support, and health. I: Berkman LF, Kawachi I, red. *Social epidemiology*. New York, NY: Oxford University Press, 2000: 137–73.
- McEwen B. Early life influences on life-long patterns of behavior and health. *Mental Ret Devel Disabil Res Rev* 2003; 9:149-54.
- Hyypä MT, Liikanen HL. *Kulttuuri ja terveys*. Helsingfors: Edita, 2005.
- Marsland AL, Sathanoori R, Muldoon MF, Manuck SB. Stimulated production of interleukin-8 covaries with psychosocial risk factors for inflammatory disease among middle-aged community volunteers. *Brain Behav Immunol* 2006; September 20. (Tillgänglig: [www.sciencedirect.com/doi:10.1016/j.bbi.2006.07.006](http://www.sciencedirect.com/doi:10.1016/j.bbi.2006.07.006)).
- Marmot M. Multilevel approaches to understanding social determinants. I: Berkman LF, Kawachi I, red. *Social epidemiology*. New York, NY: Oxford University Press, 2000:549–67.
- Williams RB, Barefoot JC, Schneiderman N. Psychosocial risk factors for cardiovascular disease. More than one culprit at work. *JAMA* 2003;290:2190–2.

# Om blodets strömning i artererna.

Robert Tigerstedt

Professor Robert Tigerstedts (1853-1923) arbeten gällande cirkulationsorganens fysiologi för mer än ett sekel sedan influerar ännu i dag vår kunskap på området. Vidstående utdrag ur artikeln "Om blodets strömning i artererna" som Tigerstedt publicerade i Finska Läkarsällskapets Handlingar 1916 några år före sin pensionering, är en tillbakablick på forskningsrönen kring hjärtats minutvolym. Artikeln beskriver det egenhändigt skapade "strömuret", en snillrik uppfinning som möjliggjorde en direkt mätning av blodmängden som strömmar ut i aortan *in vivo* hos försöksdjur.

Tigerstedts första försök med "strömuret" gjordes under hans tid som professor vid Karolinska Institutet i början på 1890-talet och slutfördes senare på Fysiologen i Helsingfors. För att apparaten skulle kunna appliceras avstängdes hela cirkulationen för en kort stund genom att komprimera för-maken med en pincett. Tigerstedt kunde bl a påvisa att den kraftiga blodtrycksstegringen som följer efter injektion av adrenalin beror på ett kraftigt ökat perifert vaskulärt motstånd, medan hjärtats minutvolym *de facto* minskar. Något att komma ihåg nästa gång ni invasivt monitorerar hjärtats minutvolym på en intensivvårdspatient! Omständigheterna förändras, men fysiologin består...

Johan Fagerudd

1584

Robert Tigerstedt.

på tidsenheten utdrifna blodmängden. Ensamt för sig förmar blodtrycket således icke utan vidare gifva några bestämda och entydiga upplysningar angående cirkulationen, ty vid ett och samma tryckvärde kan i ett fall motståndet vara stort och den af hjärtat på tidsenheten utdrifna blodmängden — *minutvolymen* — liten, i ett annat fall däremot motståndet litet och minutvolymen stor.

Emellertid är det ju utan långa utläggningar klart, att det, med hänsyn till blodets uppgift att till kroppens alla delar föra hvad de behöfva för sitt underhåll och att befria dem från de skadliga produkterna af deras verksamhet, ingalunda är likgiltigt, om hjärtat på tidsenheten utdrifver en stor eller en liten blodmängd, och det är därför i grund och botten vida viktigare att ega kännedom om de förändringar, hjärtats minutvolym undergår, än om blodtryckets variationer i och för sig.

För att kunna dryfta denna fråga, anställde man till en början undersökningar öfver blodets strömningshastighet i perifera arterer.

Dessa kunde emellertid härvidlag icke lämna någon närmare upplysning redan på grund däraf, att motståndet aldrig är lika stort inom de olika kärlområden, af hvilka det arteriella systemet är sammansatt, alldestund kärlets muskulatur i ett område kan vara starkt sammandragen, medan den i ett annat är i hög grad förslappad. I följd häraf kan blodströmmen i det kärl, som undersökes, ökas eller minskas såväl genom förändringar af motståndet i detsamma egna grenar, som ock genom sådana förändringar i något annat kärlområde, utan att därför samtidigt några motsvarande förändringar ega rum i afseende å den af hjärtat utdrifna blodmängden.

Man måste därför gå frågan rakt på lifvet och söka att direkt bestämma, huru mycket blod hjärtat under olika omständigheter utdrifver i kärlet.

Härvid har man i rätt stor utsträckning begagnat sig af preparat, vid hvilka kretsloppet på ett eller annat sätt för-enklats, i det man genom afbändningar uteslutit största delen af kärlsystemet och låtit blodet ur en af de större artererna strömma till den för mätning af den utdrifna blodmängden använda apparaten, hvarifrån det antingen ledts tillbaka till högra

## ORIGINALARTIKLAR.

### Om blodets strömning i artererna.

Föredrag vid Finska Läkarsällskapets och Societas pro fauna et flora fennica's gemensamma sammanträde den 28 oktober 1916.

Af

Robert Tigerstedt.

(Med 20 figurer i texten.)

M. M. H. H.

Den första kvantitativa bestämningen af någon af de faktorer, genom hvilka intensiteten af blodets rörelse uttryckes, utfördes af den engelska prästen Stephen Hales<sup>1)</sup>, som år 1733 i ett berömdt arbete visade, huru man kunde uppmäta det arteriella blodtrycket hos hästen. Hans metod utvecklades vidare 1828 af Poiseuille<sup>2)</sup> genom uppfinningen af kvicksilfvermanometern och bragtes till en hög grad af fulländning, då Ludwig<sup>3)</sup> 1847 lärde att genom en å kvicksilfrets fria yta i den poiseulleska manometern anbragt simmare grafiskt registrera blodtrycket och dess variationer.

Ludwig's uppfinning ledde till ett mycket stort antal undersökningar öfver de förändringar, det arteriella blodtrycket under olika omständigheter undergår, och man var långa tider benägen att uppfatta dessa förändringar såsom tämligen adekvata uttryck för förändringar af kretsloppets allmänna tillstånd.

En sådan uppfattning är emellertid alldeles oberättigad, ty det i ett visst ögonblick i det arteriella systemet rådande trycket är beroende af tvenne faktorer, nämligen 1. motståndet för blodets strömning och 2. den ur vänstra kammaren

<sup>1)</sup> Hales, Static des Geblüts. Deutsche Uebers. Halle 1748.

<sup>2)</sup> Poiseuille, Recherches sur la force du coeur aortique. Paris 1828.

<sup>3)</sup> Ludwig, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1847. S. 261.

Om blodets strömning i artererna.

1585

hjärtat eller ock uppfångats i ett särskildt kärl. I sistnämnda fall har blod från en häröfver afsedd behållare under lämpligt tryck tillförts det högra hjärtat.

Undersökningar utförda å dylika preparat äro visserligen egnade att såsom ett slags modellförsök belysa många och viktiga enskildheter rörande hjärtats mekanik, men de kunna dock icke lämna oss bestämdt besked på frågan, huru hjärtats minutvolym förändras vid normal cirkulation, d. v. s. sådan densamma eger rum under medverkan af de anordningar, genom hvilka hos den levande oskadade djurkroppen hjärtats och kärlets verksamhet regleras.

Det var således nödvändigt att uppmäta hjärtats minutvolym å möjligast oskadade djur.

Man har trots sig kunna utföra sådana mätningar genom att vid öppnad bröstorg och normal cirkulation registrera de volymförändringar, hjärtats bägge kamrar vid systole undergå. Denna metod är emellertid allt annat än tillfredsställande, enär, fränsett andra omständigheter, densamma icke kan skänka oss någon kunskap om volymförändringarna hos hvardera kammaren i och för sig, och det dock i vissa fall måste inträffa, att den högra och den vänstra kammaren icke utdrifva lika stora blodmängder.<sup>1)</sup>

Det återstod att i den odelade aorta söka införa en apparat för uppmätning af strömmande vätskemängder.

Möjligheten att genomföra en dylik strömmätning förelåg genom erfarenheten, att blodcirkulationen hos kaninen genom en öfver för-maken anbragt klämpincett ända till 5 minuter och längre kan vara upphäfd utan att hjärtat dör, och att densamma, om pincetten inom nämnda tid aflägsnas, snart åter kommer i full gång.<sup>2)</sup>

Under den tid blodets strömning sålunda vore afbruten, kunde naturligtvis aorta öppnas och hållas öppen, utan att djuret utsattes för faran att dö af förblödning. Det gällde att begagna denna tid för införande af den strömmätande apparaten — *strömuret* — i aorta.

<sup>1)</sup> Jfr. Johansson och R. Tigerstedt, Skand. Arch. f. Physiol. 2. S. 422. 1891.

<sup>2)</sup> R. Tigerstedt, ib. 2. S. 394. 1890.

Efter åtskilliga fåfånga försök och med en småningom allt-  
mera utvecklade teknik lyckades detta mig slutligen, och i en  
för 25 år sedan offentliggjord afhandling meddelade jag de  
första lithörande resultaten.<sup>1)</sup>

Hindrad af andra arbeten, kunde jag först efter min öfver-  
flyttning till Helsingfors återupptaga dessa undersökningar,  
och de hafva sedan fortsatts af C. Tigerstedt, E.  
ving, v. Wendt, Airila och Seppä.

Enär de numera kunna anses vara till en viss grad afslu-  
tade, i det att de viktiga härvid ifrågakom-  
mande omständigheterna fastställt, har jag, då  
Läkarsällskapets Herr Ordförande uppfordrade  
mig att vid detta sammanträde hålla ett före-  
drag, ansett mig hafva anledning att med den  
koncentration, som tidens korthet påbjuder,  
här sammanställa de vunna erfarenhetsrönen  
till ett helt.

Någon jämförelse med de på annat sätt än genom direkt strömmät-  
ning gjorda iakttagelserna öfver hithörande  
företeelser kan här icke komma i fråga, emedan  
detta föredrag då komme att svälla ut till en  
monografisk framställning öfver en stor del af  
blodomloppets fysiologi.

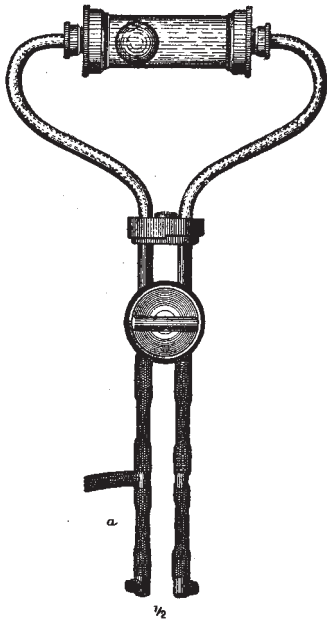


Fig. 1. Strömmur. (K. C.)

1) R. Tigerstedt, ib., 3. S. 145. 1891.

Jag skall först i största korthet redogöra för den använda  
metodik.

Den apparat för strömmätning, som vid dessa försök be-  
gagnats, består af en gläscylinder (Fig. 1) om 18 mm inre dia-  
meter, i hvilken en ihälig kula af nysilfver är innesluten. Denna  
kula rör sig utan någon svårighet längs cylindern, men sluter  
dock så tätt till dennas vägg, att blod icke kan strömma förbi  
densamma.

Cylindern är i bägge ändarna förenad med nysilfverrör af  
4 mm genomskäring och dessa rör uppbära i sin tur slutstyc-  
ken, som bindas in i bägge stumparna af den afskurda aorta  
ascendens. Genom en särskild mekanism, som är lånad från  
L u d w i g's strömmur, kan cylindern vridas kring en vertikal axel.

Före försöket fyller cylindern med fysiologisk koksalt-  
lösning.

Då cirkulationen efter slutförd preparering genom bort-  
tagande af den öfver förmaken lagda pincetten åter blir fri,  
strömmar blodet till cylindern och drifver kulan framför sig.  
När denna nått cylinderns distala ände, vrides cylindern om  
och blodet skjuter på nytt kulan framför sig. Och så fortgår  
det vidare.

Då man känner cylinderns rymd — 10,4 kcm utom kulan —  
behöfver man blott bestämma den tid dess fyllande tager i  
anspråk — en period —, för att få veta huru mycket blod hjär-  
tat på tidsenheten utdrifvit. Tidsbestämningen sker genom den  
under försöket registrerade blodtryckskurvan. För hvarje gång  
cylindern omvrids, kommer nämligen blodets strömning att för  
en kort tid upphävas och i den perifert om strömmuret anbragta  
manometern visar sig en öfvergående trycksänkning (Fig. 2).

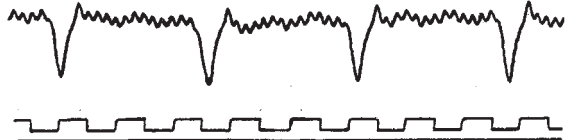


Fig. 2.  
Blodtryckskurva (den öfversta linien). Den mellersta linien anger tiden i  
två sekunder. Abscissan ligger 30 mm nedanför den nedersta linien.

Angående det operativa tillvägagångendet vid strömmurets  
insättande vill jag endast nämna, att blodomloppet numera  
icke afstänges genom en öfver förmaken lagd pincett, utan  
genom afklämning af lungarteren med en ligaturstaf (C. T i g e r s t e d t<sup>1)</sup>). Härigenom vinnes, bland annat, att hjär-  
kamrarnas nerver icke skadas, utan på normalt sätt utföra  
sina förrättningar.

För att visa huru starkt hjärtats minutvolym vid ett och  
samma tryck kan variera, må följande tabell tjäna. I densam-  
ma äro resultaten af 13 försök, i hvilka hjärtats minutvolym  
beräknats på kilogram kroppsvikt, sammanfattade sålunda,  
att för hvarje tryckvärde angifvas gränsvärdena för motsva-  
rande minutvolym.<sup>2)</sup>

Tryck mm Hg	Minutvolym pro <sup>1</sup> kg kroppsvikt; kcm
71—80	22—140
81—90	17—139
91—100	16—149
101—110	21—144
111—120	19—144
121—130	11—104
131—140	22—105
141—150	24—58
151—160	23—42
161—170	33—37

Denna tabell behöfver inga kommentarier; den ådagalä-  
ger en gång för alla, att man icke utan en ingående analys af  
de orsaker, som betinga en förändring af blodtrycket, kan draga  
några säkra slutsatser angående de samtidigt skeende för-  
ändringarna af cirkulationens tillstånd.

Till närmare belysning häraf må anföras den blodtrycks-  
stegring, som eger rum efter intravenös injektion af en mycket  
märkvärdig substans, som bildas i binjurarna och fått namnet  
adrenalin.<sup>3)</sup> Vi se att under densammans inflytande blod-

1) C. Tigerstedt, ib., 20. S. 124. 1907.

2) R. Tigerstedt, *Ergebn. d. Physiol.*, 6. S. 293. 1907.

3) R. Tigerstedt, *Skand. Arch. f. Physiol.* 19. S. 20. 1907.

trycket inom loppet af några få sekunder stiger till ett mycket  
høgt värde (fig. 3). Genom undersökningar å det från kroppen  
isolerade, artificiellt nutrierade hjärtat är det bekant, att detta  
kraftigt stimuleras af adrenalin. Detskulle därför ligga nära till  
hands att antaga, det viktiga vid denna tryckstegring vore  
en ökning af hjärtats minutvolym. Saken förhåller sig emellertid  
rakt tvärtom: genom den kraftiga inverkan, som adrenalin utöf-  
var på blodkärlens muskler, bringas dessa till en maximal sam-  
mandragning, och under det denna eger rum, är det för hjärtat  
icke möjligt att i artererna utdrifva så mycket blod som förr,  
och dess minutvolym aftager därför i högsta grad. Under  
tiden för adrenalinets kraftigaste verkan är blodcirkulationen  
således, trots det enormt stegrade trycket, faktiskt nedsatt.

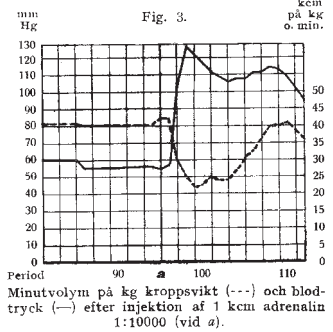


Fig. 3.  
Minutvolym på kg kroppsvikt (---) och blod-  
tryck (—) efter injektion af 1 kcm adrenalin  
1:10000 (vid a).

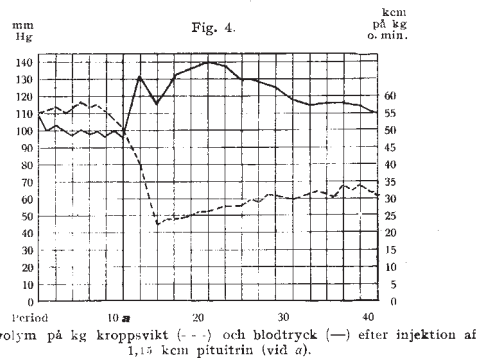


Fig. 4.  
Minutvolym på kg kroppsvikt (---) och blodtryck (—) efter injektion af  
1,15 kcm pituitrin (vid a).



## Magnus och det goda hjärtat

1999 flyttade kardiologen Magnus Lindroos, 58, från sin födelsestad Vasa till Helsingfors där han erbjudits jobb. Han hade dragit igång den kardiologiska verksamheten i Vasa i början av årtiondet och kände att det var dags för honom att "lämna scenen".

– Det kan hända att jag började känna mig outhärlig. Min livsfilosofi är dock att man ska starta projekt och sedan försöka göra sig outhärlig.

Sedan 2002 jobbar Magnus Lindroos som interventionskardiolog vid Jorvs sjukhus i Esbo.

Sina studier i medicin bedrev han i Helsingfors och var som många andra medicinare engagerad i det thoracala spexet, för sin del inom kulissgruppen.

– Jag minns hur baron Münchhausen i ett spex kom inflygande genom ett

pappersfönster som skulle byggas upp på nytt inför varje föreställning, och det hörde till mina uppgifter att vara glasmästare ...

Numera är Svenska Oratoriekören ett viktigt fritidsintresse, och Magnus lyssnar också mycket på musik.

– Jag har blivit allätare med åren. Då jag var yngre tyckte jag mest om klassisk musik – under studietiden lyssnade jag på gammal kyrkomusik. Men nu går jag gärna också på rockkonsert.

**Skall du gå på Metallica-konserten i sommar?**

– Nej, det tror jag att jag avstår ifrån, men jag har varit och lyssnat på t.ex. Sting och nu senast på Andrea Bocelli och har njutit mycket av det.

När jag besöker Magnus hemma hos

honom ligger det en skiva med Bianca Morales vid skivspelaren. För övrigt är hans vardagsrum belamrat med böcker om kardiologi. Det är en annan fritidssyssla...

När det gäller kardiologi har Magnus egentligen varit med från början.

– I Vasa uppdaterades en röntgenapparat i början av 1990-talet så att man också kunde göra hjärtundersökningar med den. Då fick Vasa sin första kardiologtjänst. Det ledde till att vi gjorde den första koronarangiografien den 5 mars 1991, för sexton år sedan. På 1980-talet gjordes dessa bara vid universitetssjukhus, så man var tidigt ute i Vasa, poängterar Magnus.

Under tre års tid utfördes angiografier i Vasa med efterföljande operationer och angioplastier i Helsingfors, enligt



Vasabördige kardiologen Magnus Lindroos vid sin tavla av Tuomas Nelimarkka, signerad år 1966. Den föreställer en typisk österbottnisk lada.

ett avtal om eftervård som Vasa hade med huvudstaden. År 1994 disputerade Magnus med en avhandling om äldre människors aortastenoser.

Efter en angiografi är det antingen läkemedel, bypassoperation eller ballongvidgning som gäller.

### **Är angiografipatienterna så välundersökta på förhand att man vet att de är i behov av vård?**

– Det är en bra fråga! Det borde vara på det sättet, men till saken hör att vi nog ibland hittar fullständigt friska patienter som inte ens behöver läkemedelsbehandling.

### **Varför har de då kommit till dig?**

– På grund av något symtom, till exempel oklar bröstsmärta som man inte kan reda ut noninvasivt.

Ofta utför Magnus en ballongvidgning, en PCI (perkutan coronar intervention/percutaneous coronary intervention) i samma seans som angiografin.

– Det är bekvämt både för patienten och för sjukhuset. De flesta patienter är välinformerade och känner till att det kan gå så. Patienterna vet mycket mera än tidigare.

### **Vad tror du det beror på?**

– De här åtgärderna är vanliga, många har i sin bekantskapskrets eller släkt människor som har genomgått angiografi eller angioplasti. Genetiken är ju en riskfaktor så det hör till saken att vi får ganska många patienter som i släkten har en sådan sjukdom.

### **Är genetiken den viktigaste riskfaktorn?**

– Tja, det kan hända att genetiken har den största betydelsen. Det är litet retfullt att vi inte kan göra något åt genetiken än.

– Det finns nya faktorer, till exempel lipidparametrar, som diskuteras i det här risksammanhanget. Länge var det bara totalkolesterolet som gällde, och gränsen var ofattbara 7,2 mmol/l. Nu vet vi att alla människor har ett onödigt högt kolesterolvärde, speciellt LDL-kolesterol.

Det är litet synd att man betonar vikten av livsföring så mycket i detta sammanhang, säger Magnus. Patienterna känner skuld och funderar på vad de har gjort fel då de fått en hjärtinfarkt.

– Hjärt- och kärlsjukdomar är inte

självförvällade utan man föds med en viss kolesterolnivå och den kan påverkas 1–2 mmol/l genom livsföringen. Inte mera än så! Har man ett värde på 7 och får ner det till 5–6 genom diet är det ju fortfarande alldeles för högt.

– För de här patienterna betydde statinbehandlingen väldigt mycket då den kom för ganska precis tio år sedan. Gällande sekundärprevention är det helt bevisat att den försvarar sin plats. Det är direkt ett konstfel att utelämna statinbehandlingen hos en patient som redan har insjuknat.

– Men primärpreventionen kan diskuteras om det rör sig om en patient med högt kolesterol men annars rätt låg risk. Är det då någon idé att ge primärprofylax genom statinbehandling? Där finns inga klara gränser.

European society of cardiology, ESC, har publicerat tabeller för bedömning av patientens riskprofil och rekommendation av statinbehandling om totalrisken är väldigt hög.

### **Känner folk till att de genom diet och livsföring kan påverka sitt kolesterolvärde ganska litet?**

– Nej, jag tror inte det, utan de upplever det som ett misslyckande när de blir sjuka. Hjärtpatienterna är en av få patientgrupper som har en nästan bestraffande attityd gentemot sig själva. Andra kräver sin vård, men hjärtpatienterna är ödmjuka till sin natur.

– Jag vill ändå betona, att är en hälsosammare livsföring oerhört viktig på populationsnivå.

### **Hur förhåller du dig till 45-åringar som börjar äta acetylsalicylsyra för att minska riskerna att insjukna?**

– Jag förstår dem väldigt bra. Jag burkar säga att det är en smaksak, det finns vissa belägg för att det är till nytta.

### **Vilka andra råd ger du patienterna?**

– Det absolut viktigaste är att sluta röka om man gör det! Det kan man aldrig nog betona!

Magnus röker inte själv, och jag känner min snusdosa bränna i fickan. Snus är lika illa, tror Magnus, men tillägger att hans kolleger i Norrland i Sverige har sagt att de fortsätter snusa tills det dyker upp hållbara belägg för dess skadliga inverkan ...

– Där snusar ju alla!

Det finns däremot klara data på att 1–3 doser rödvin per dag har en positiv effekt på hjärtat. Man vet inte den slutliga sanningen om detta än, men undersökningar har påvisat skillnader mellan rödvin och vitvin. Till rödvinets förmån.

### **Hur kändes det att göra din första angioplasti?**

– Jag minns det bra. Det var dessutom en tvåkärlssjuk patient, alltså inte bara en stenosis utan i två olika kärl. Jag var väl förberedd, men ändå skraj. Kanske lika skraj som patienten. Det här var i januari 1994, i Vasa.

– Då kände jag inget större intresse för just det här, utan det hörde till uppgifterna. Kirurgerna hade sagt att de inte sköter enkärlssjukdomar som kan åtgärdas med ballongdilatation, eller PTCA (perkutan transluminal coronar angioplasti/percutaneous transluminal coronary angioplasty) som det då kallades.

Ingreppen gjordes alltid tolvtiden på dagen, efter dagens första operation, så kirurgerna var nog beredda att ta över om det gick åt skogen.

Ända fram till början av 1990-talet var den största risken vid ballongdilatation att kärlet tog skada och ockluderade, täpptes till.

– Man åstadkom alltså det man försökte förhindra.

En annan risk var re-stenos, som kunde inträffa några månader efter ingreppet.

Den största hjälpen mot detta var stenterna då de togs i bruk. Stenter är små cylindriska metallnät, som håller kärlet öppet på insidan.

Ett stort framsteg är de stenter med läkemedel, till exempel cytostatika, som förhindrar celledelning i kärlväggen.

År 1994 hade Magnus besök i Vasa av den amerikanske specialisten Tim Fischell som frågade om det är sant att det inte har lagts någon stent i Finland. Tim hade kommit till Finland på inbjudan av Magnus närmaste medarbetare Risto Jussila.

– Då började vi i Vasa och på den vägen är vi.

### **Hur ser de här ingreppens framtid ut?**

– Många idéer kommer som överraskningar som man aldrig tänkt på själv. Ett exempel på detta är radialistekniken,

som har utvecklats av holländaren Ferdinand Kiemeneij, berättar Magnus och förklarar närmare.

– I normala fall går man vid angiografier och angioplastier in i ljumskartären, men Kiemeneij gick in via handledens artär, A. Radialis.

– När jag läste om det första gången blev jag väldigt förvånad, men nu gör jag en stor del av ingreppen den vägen. Fördelen är att blödningarna efteråt inte är farliga, det är bara att trycka, det klarar patienten själv. Men en blödning i ljumskan kan för en överviktig person vara livshotande. Dessutom tillåter radialistekniken helt polikliniska ingrepp.

Tim Fischell har också utvecklat en radioaktiv stent, vilket också förbryllade Magnus.

– Det visade sig sedermera inte vara en så bra idé ...

Man kan sköta väldigt många olika slags lesioner med PCI. När det gäller revaskularisering är förhållandet mellan angioplasti och bypass just nu vid Jorvs sjukhus ungefär 8:1.

– Det trodde jag nog inte då jag började.

– Inte heller tänkte jag när jag första gången läste om angioplastier att jag själv skulle utföra dem. Det verkade nästan som science fiction!

Magnus anser att kärlsjukdomar förekommer epidemiskt, som i Finland under 1960–70-talen. Epidemin håller nu på att avta.

#### Vad beror det här på?

– De som leder Nordkarelen-projektet säger att det är livsföringen, men jag tror att det handlar om andra, okända orsaker. Men det att sjukdomen tar sig lindrigare former nuförtiden betyder att fler och äldre patienter överlever, och vårdbehovet ökar inom överskådlig tid.

Sjukvårdens paradox, i sino pryddo.

**Text och foto: Tom Ahlfors**

## Johan Eriksson innehavare av den svenska professuren i allmän medicin

Johan Eriksson är född 5.5.1958 i Helsingfors och blev student från Shawnee Mission East High School 1976 samt från Lönnbeckska gymnasiet 1978. Vid Helsingfors universitet avlade han medicine licentiatexamen år 1986 samt disputerade för medicine- och kirurgiedoktorsexamen år 1988. Han specialiserade sig i invärtesmedicin och erhöll specialisträttigheter år 1994. År 2005 fick han dessutom specialisträttigheter i allmän medicin. Han är docent i experimentell endokrinologi vid Helsingfors universitet sedan 1995.

Eriksson var forskare vid Finlands Akademi åren 1994–96 och är sedan 1996 äldre forskare vid Folkhälsoinstitutet i Helsingfors. Han var chef för diabetesenheten vid Folkhälsoinstitutet under åren 2001–06.

Erikssons doktorsavhandling handlade om psykosomatiska aspekter i samband med koronar bypass-kirurgi. Efter avhandlingen har han ägnat sig åt forskning kring typ 2-diabetes och närstående metabola störningar. Hans forskningsområden har varit nära anknutna till tidiga metabola störningar vid typ 2-diabetes, prevention av typ 2-diabetes samt betydelsen av motion vid sjukdomen.

Under de senaste åren har hans forskningsintresse varit inriktat på programmering av sjukdomar. Han är ansvarig forskare för den s.k. IDEFIX-studien (IDentifying Early Factors In syndrome X). Hypotesen i detta forskningsprojekt är att en benägenhet för flera kroniska sjukdomar programmeras in i ett mycket tidigt skede av livet. Studiekohorten består av över 15 000 personer födda åren 1924–44. Dessa personer har uppföljts från födseln till vuxen ålder. Avsikten med forskningsprojektet är att studera uppkomsten av våra folksjukdomar ur ett livscykelperspektiv.



Detta forskningsprojekt har internationellt sett rönt ett mycket stort intresse eftersom dylika kohorter inte finns i andra länder.

Eriksson handleder för tillfället tio doktorander som arbetar på sina avhandlingar samt har varit opponent och förhandsgranskare för över tio avhandlingar.

Han har varit medlem i forskningsgruppen som utfört DPS-studien (Diabetes Prevention Study) i Finland. Denna studie har lett till en av de mest citerade finländska medicinska publikationerna. Forskningsgruppen erhöll Medixpriset år 2002 för den bästa medicinska publikationen under år 2001. Han har också deltagit i planerandet av det nationella diabetespreventionsprogrammet DEHKO samt är medlem i flera uppföljningsgrupper inom ramen för DEHKO-projektet.

Han har publicerat över 150 internationella originalartiklar samt ett flertal engelskspråkiga och inhemska översiktsartiklar, samtidigt som han har skrivit flera lärobokskapitel.

Helsingfors universitets kansler utnämnde Johan Eriksson till innehavare av den svenska professuren i allmän medicin den 1 november 2006.

---

# Finska Läkaresällskapets årsberättelse för år 2006

Given på Sällskapets årsmöte den 26 januari 2007 av sekreteraren Nina Linder.

Finska Läkaresällskapets 171 verksamhetsår har avslutats.

Antalet medlemmar i Sällskapet i slutet av året var 1006 av dessa var 12 inhemska hedersledamöter, 944 ordinarie ledamöter, 6 inhemska kallade ledamöter, 6 utländska hedersledamöter samt 38 utländska kallade ledamöter.

Följande personer har invalts till ledamöter av Sällskapet år 2006: Henrik Antell, Robert Björkenheim, Patrick Björkman, Kari Eklund, Timo Hannu, Cecilia Janér, Eeva Jokinen, Stefan Lönnberg, Linda Mustelin, Sini Rintala, Annika Riska, Eeva Ruotsalainen, Leena Strien och Pertti Turunen.

Sällskapets hedersledamot Theodor Scheinin har avlidit under året samt Sällskapets kallade utländska medlem Bernt Höckfelt. Under året har 10 ordinarie medlemmar avlidit: Marianne Bergroth, Bertel Grahne, Birger Helin, Bo-Erik Ingvall, Melcher Johansson, Nils-Erik Lang, Jarl-Erik Michelsson, Gunilla Pettersson, Asser Stenbäck och Björn-Eric Wichmann.

Styrelsen har under år 2006 haft följande sammansättning: Ordförande Krister Höckerstedt, viceordförande Carl Gustaf Nilsson, sekreterare Nina Linder, skattmästare Karl Johan Tötterman, ledamöter Carl Blomqvist, Johan Fagerudd, Paul Grönroos och Minna Kylmä. Styrelsen har sammanträtt 12 gånger.

Pris- och stipendienämnden har arbetat under ordförandeskap av Per Rosenberg med Ulf-Håkan Stenman och Karl Åkerman som medlemmar.

Redaktionen för Finska Läkaresällskapets Handlingar har bestått av: Huvudredaktör Johan Lundin, samt redaktörerna Tom Scheinin, Patrik Schroeder och Kristian Wahlbeck.

Revisorer för 2006 års verksamhet är Folke Tegengren, CGR och Kaj Tallroth samt revisorssuppleanter Rabbe Neväläinen, CGR och Björn Eklund.

Sällskapet har i det styrande organet för Läkardagarna 2007 representerats av

Johan Fagerudd och Nina Linder och i Vetenskapliga samfundens delegation av Leif Andersson.

Klubbmästarens åligganden har skötts av Minna Kylmä och Olof Lindfors har varit bibliotekarie.

Programkommittén har bestått av Sällskapets ordförande Krister Höckerstedt, sekreterare Nina Linder samt Tom Böhling, Ove Eriksson-Rosenberg, Nina Lindfors, Camilla Mårtenson och Karl Johan Tötterman som styrelsens representant.

Sällskapets kansli har skötts av Gerd Haglund.

Under år 2006 har Sällskapet samlats till 9 möten, varav 4 under våren och 5 på hösten. Mötena har hållits på Ständerhuset, Stakes samt i Annexet på Johannesbergsvägen 8.

Vid sina interna möten har Sällskapet åhört 16 föredrag. Av föredragshållarna var 6 medlemmar av Sällskapet och 10 inbjudna föredragshållare. Antalet åhörare har i medeltal varit 40 personer per möte. Efter mötena har man samlats till gemensamma supéer, varav en tillsammans med Odontologiska Samfundet och en med Medicinarklubben Thorax. Årsmötets supé intogs i Spegelsalen på Hotel Kämp.

I juni ordnades på Johannesbergsvägen den traditionella trädgårdsfesten.

Kräftskivan i augusti hade stor uppslutning av både yngre och äldre ledamöter.

I november hölls en fortbildningsdag främst för nytexaminerade läkare. I programmet som var mycket uppskattat deltog 35 personer.

Under året har Verksamhetsfonden understötts genom inköp av 246 gratulations- och kondoleansadresser. Fonden har dessutom understötts av familjen Scheinin samt Johan Edgren.

Till Sällskapets pris- och stipendienämnd inlämnades 128 ansökningar om forskningsunderstöd. Sällskapets forskningsunderstöd om sammanlagt 627 600 euro fördelades på 80 mottagare.

Dessutom har Sällskapets styrelse under år 2006 beviljat 22 resestipendier om sammanlagt 16 520 euro ur Anita Frisks fond.

På Sällskapets årsmöte den 27 januari 2006 utdelades Otto Wegelius pris till Marjatta Leirisalo-Repo, Medicas pris till Mikael Knip, Maaliskuu-priset till Antti Kauppila och Olavi Ylikorkala, Johan Lundin tilldelades Kaj Tallroths intressepris och styrelsens pris gick till Miika Hernelahti.

Finska Läkaresällskapets Handlingar har utkommit med 2 nummer under år 2006.

**Nina Linder**  
sekreterare

---

# Skattmästarens berättelse för verksamhetsperioden 1.1. – 31.12. 2006

Summorna är avrundade till jämna euro. Siffrorna för föregående verksamhetsperiod anges inom parentes.

## Sällskapet

### Utgifter:

#### Publikationsverksamhet:

Under året utkom två nummer av Handlingarna. Annonsintäkterna uppgick till 15 500,- (13 000). Kostnaderna för redaktionellt arbete, tryckning och distribution uppgick till 28 257,- (23 287).

Utgivningen av Handlingarna belastade Sällskapets ekonomi med -12 757,- (10 287).

#### Administration:

Kostnaderna för styrelsen och mötesverksamheten inklusive traktering uppgick till 22 700,- (19 629) lönekostnaderna var 36 600,- (29 603) och övriga kanslikostnader 27 961,- (22 823).

Kostnader för städning av Villan och Annexet 8 334,- (8 733).

Kostnaderna uppgick således sammanlagt till 95 796 (83 790), varav de fria fonderna bestred 40 000,- (39 000) och Janssons fond 8 000,- (7 500).

Administrationen belastade Sällskapets ekonomi med -45 504,- (35 940).

**Utgifter totalt: - 58 261 (- 46 228)**

### Inkomster:

Medlemsavgifterna har fortsättningsvis hållits oförändrade, 60,- för medlemmar i huvudstadsregionen, 45,- för övriga samt en frivillig avgift om 20,- för pensionärer.

Medlemsavgifterna inbringade 36 485,- (36 370).

Mötesbidraget från Janssons fond uppgick till 8 500,- (8 500).

Kostnader för medelanskaffning var 95,- (75).

**Inkomster totalt: 45 015 (44 794)**

### Placerings- och finansieringsverksamhet:

Sällskapets egen placeringsverksamhet gav 1 466 (755).

## RÄKENSKAPSÅRETS ÖVER-/UNDERSKOTT - 11 778 (-17 730)

## Fastighetsbolaget Johannesbergsvägen 8

Styrelsen för fastighetsbolaget har bestått av ordförande Johan Edgren, samt medlemmar Karl Johan Tötterman och Thorax representant Sebastian Forsblom. Revisor har varit CGR Folke Tegengren med suppleant från Revisorerernas Ab Ernst & Young. Fred Packalén från Freddis Ab har varit disponent och fastighetsskötare Seppo Pakkala. Bostadsstämman för perioden 30.06.2005 – 01.07.2006 hölls 11.10.2006. Vid stämman valdes styrelsemedlemmar och revisor på nytt. Med ett vederlag på 11,50 euro för Villan och bostadshuset samt 3,60 euro för Annexet nåddes ett resultat på -236 euro. Vederlaget för kommande period höjdes till 12 euro för Villan samt till 3,80 euro för Annexet. Skötseln av trädgården sköttes av Tmi Santa Dorothea och kostade 12 780,- vilket bestreds direkt av Sällskapet. Villans fasad har delvis målats, paraddörren har bytts ut och ett nytt staket har byggts tillsammans med rågrannen Leo Reenpää under den gångna hösten.

## Fonderna

Förvaltningen av de fria fonderna har skötts av Nordea Private Wealth Management under överinseende av det Ekonomiska rådet. Rådets sammansättning har varit rådgivare VH Lars Mattsson och EM Dag Wallgren, bankens representant EM Carl-Johan Björkstén samt Sällskapets representanter Johan Edgren, Krister Höckerstedt och Karl Johan Tötterman. Rådet har under året sammanträtt till 5 möten.

Världsekonomin 2006 utvecklades i en gynnsam riktning trots en kraftigt negativ handelsbalans i USA och en avmattning av den inhemska konsumtionen med sjunkande bostadspriser. Kinas snabba tillväxt fortsatte med en ökad risk för överhettning i ekonomin. I Europa fick Tyskland en ny förbundskansler vilket återspeglade sig positivt i den tyska ekonomin. Av de finska branscherna har energin utvecklats positivt, likaså bankväsendet samt traditionell basindustri medan skogsindustrin har haft det kärvare. Teknologin med Nokia i spetsen har varierat rätt kraftigt. Aktiernas värde visade en rätt kraftigt nedgång i maj 2006, men värdeminskningen visade sig temporär och slutresultatet blev på allt sätt positivt.

För år 2007 förutspås en positiv utveckling i Euro-området, dock ej så positiv som under år 2006.

Fondernas portfölj hade 31.12. 2006 ett marknadsvärde på 56 624 632,- (45 925 014), en ökning på 23,4 % (30,0 %).

Portföljen har under året inte genomgått genomgripande förändringar, nyinvesteringar har skett främst i finska börsaktier och företagslån.

---

## Kostnader för fondernas ordinarie verksamhet

Personalkostnader 18 300,- (19 272), stipendier 718 585,- (702 350), kansli och förvaltning 42 995,- (45 511).

## Kostnader sammanlagt 779 880,- (767 134)

### Intäkter

Intäkterna utgjordes av inkomster av adresser 10 828,- (3 542). Läkaresällskapet emottog en donation på 923 332,- (0,00) att förvalta enligt ett testamente samt andra donationer på 11 000,- (22 000).

Medelanskaffningarna var sammanlagt 945 160,- (25 542).

Avkastningen från placeringsverksamheten utgjordes av räntor 183 211,- (187 680), dividender 1 617 675,- (1 332 627) och hyresintäkter 97 239,- (105 316). Försäljningsvinster på värdepapper gav 1 223 097,- (867 077), och återföring av nedskrivningar på värdepapper 291 856,- (760 899).

## Intäkter sammanlagt 3 413 524,- (2 253 604)

## Utgifter för placeringsverksamheten

Bankkostnader 21 544,- (21 571) hyresvederlag och reparation av lokaler 18 796,- (20 926) samt källskatt på utländska dividender 18 433,- (23 889). Nedskrivning av värdepapper 73 240,- (427 792).

Kostnader sammanlagt 148 001,- (497 913).

Hyresintäkterna för Villan uppgick till 34 534,- (32 499) medan utgifterna med bl.a. hyresvederlag 52 326,- reparationer 8 246,- och gårdsunderhåll uppgick till sammanlagt 86 982,- (80 371).

Kostnaderna för Villan var 52 448,- (47 872).

Hyresintäkterna för Annexet uppgick till 12 745,- (8 367) medan utgifterna med bl.a. hyresvederlag uppgick till 10 122,- (8 568).

Kostnaderna för Annexet var 4 092,- (6 210).

## Verksamhetsperiodens resultat: 3 160 413,- (1 455 144)

Helsingfors den 26 januari 2007

Karl Johan Tötterman  
Skattmästare

---

# Bibliotekskommitténs berättelse för år 2006

Under året har bibliotekskommittén sammanträtt 31 gånger till arbetsmöten varvid medicinalrådet Härös översättning av "Een nyttigh läkerebok", publicerad år 1578 granskats ord för ord. Arbetet slutfördes i december. Kommittén har assisterats av prof. emeritus, botanisten Yrjö Vasari. Arbetet kommer att publiceras på Finlands Läkarförbunds förlag.

Som donation har emottagits av Carin Lamberg "Latinsk lexikon", som

tillhört hennes mor framlidne ledamoten Johanna Olin.

Finska Läkaresällskapets Handlingar har under år 2006 skickats till 43 olika bibliotek och institutioner i utlandet. I utbyte har erhållits tidskrifter, som i huvudsak uppbevaras i Biblioteket för hälsovetenskap i Mejlans.

Helsingfors den 23 januari 2007

Ulf Göran Ahlfors

Ralph Gräsbeck

Olof Lindfors  
Bibliotekarie

Eric Ivar Wallgren

---

# FLS:s forskningsunderstöd 2007

SÖKANDE	FORSKNINGSRUBRIK	BEVILJAD
<b>FORSKARE SOM EJ DOKTORERAT</b>		
NICLAS BORGMÄSTARS Sjukhuset Orton	Prevalens och långtidsresultat av operation på axelledens rotator cuff	3000
DANIEL GORDIN Folkhälsans forskningscentrum	Artärstelhet vid akut hyperglykemi	3600
SIMO GRANAT Folkhälsoinstitutet	Pneumokockbärarskap hos barn i Bangladesh under första levnadsåret	5600
MEELI HIRVONEN HUCS Öron- näs- och halsenhet	Nya forskningsmetoder, kliniska tillämpningar av båggångs- och ståbalansresponser	8400
MAIJU HÄRMÄ HUCS Kirurgiska kliniken och institutet för virologi, Elinsiirtotutk lab. Transp Unit Research Lab	HHV-6 infektion hos patienter med levertransplantation	4200
VALTTERI HÄYRY HU Utvecklingsbiologi, Institutet för biomedicin	Stamceller i hjärntumörer	14700
JOAKIM JANÉR HUCS Barn- o ungdomsjukhuset	Vaskulära tillväxtfaktorer i små prematurers lungskada	8400
MIKKO KERÄNEN HU/HNS Transplantationslab.	Hypexi-inducerbar faktor-1 i kardiogena allotransplantat	2400
RON LIEBKIND HU Inst. för bio- och miljövetenskap	Gamma 1-lamininets läkande verkan vid skador i det centrala nervsystemet	5600
MATTS LINDER HU Biomedicinska institutet	Transportmekanismer för kolesterol: cellulära och molekyllära aspekter	3600
MIKAEL LUNDIN HUCS Kirurgiska kliniken HU Institutet för patologi	Nya metoder inom medicinsk informatik för evaluering, rapportering och klinisk användning av prognostiska faktorer	7000
JOHAN MARJAMAA HUCS Neurokirurgiska kliniken	Utveckling av endovaskulära vårdmetoder för intrakraniala aneurysm	4000
JUKKA RINTALA HU Transplantationslaboratoriet	Nya immunsuppressiva läkemedel i akut och kronisk rejektion vid njurtransplantation	5400
SINI RINTALA HU Transplantationslaboratoriet	Proangiogenetiska tillväxtfaktorer VEGF och EGF i njurtransplantation	5000
JARI RÄSÄNEN HUCS Hjärt- o thorax kirurgiska kliniken	Körtelcancer i den distala matstrupen och övre magmunnen	2900

---

LENA THORN Folkhälsans forskningscentrum HU Genetiska institutet HUCS Nefrologiska kliniken	Betydelsen av familjära riskfaktorer och det metabola syndromet vid diabetesnefropati hos typ 1 diabetiker	8400
LINA UDD HU Institutet för biomedicin	Polypos, mag-tarmcancer och COX-2 inhibitormedicinering i en musmodell av Peutz-Jeghers syndrom	5600
TUIJA YLÄ-KOTOLA HUCS Plastikkirurgiska kliniken HU Enheten för patologi	Behandling av kronisk facialispares med mikroneurovaskulära muskeltransplantat	4800
	<b>SUMMA</b>	<b>102600</b>

### FORSKARE SOM DOKTORERAT

LEIF. C. ANDERSSON HU Institutet för patologi Institutet för tillämpad kemi och mikrobiologi	Hur reglerar stanniocalcin mitokondriernas funktion?	8400
STURE ANDERSSON HUCS Barn och ungdomsjukhuset	Endoteliala stamceller och apoptos vid lungskada hos prematurer	11000
ROBERT BERGHOLM HUCS Kliniken för diabetes och reuma	Atorvastatinets anti-inflammatoriska effekt vid aktiv ledgångsreumatism	8000
JOHAN ERIKSSON Folkhälsoinstitutet	Ett friskt åldrande - en studie ur ett livscykelperspektiv	15000
OVE ERIKSSON-ROSENBERG HU Biomedicinska institutet	Mitokondriens roll vid regleringen av apoptos	10000
JOHAN FAGERUDD Folkhälsans forskningscentrum HUCS Nefrologiska kliniken	FinnDiane IDEAL-studien - tidiga markörer för diabetesorsakad organdysfunktion	10000
VINETA FELLMAN HU Avd. för pediatrik Avd. för pediatrik Lund	GRACILE syndromets patofysiologi - kliniska och experimentella studier	7500
CAJ HAGLUND HUCS Kliniken för gastro o allmän kirurgi HU Avd för patologi	Utvecklande av nya cancermarkörer och evaluering av kliniska användbarheten	15000
TUOMAS KLOCKARS HUCS Klin. för öron- näs o halssjukd./Folkhälsoinstitutet	Ytterörats utvecklingsstörningar - klinisk bild, särdrag och ärftlighet i den finländska populationen	5000
MARKO LEMPINEN HNS Transplant- o lever- kir. klin, enh för klin. kemi	Riktad genexpressionsanalys vid evaluering av gallvägsförändringar	5000

---



JOHAN LUNDIN HU Avd. för cancersjukdomar Folkhälsans forskningscentrum	Individualiserad prognosbedömning vid cancer	10000
PERTTI PANULA HU Inst. för biomedicin	Nya peptidreceptorer i hjärnan och deras betydelse för hjärn- funktioner	5000
ANNAMARI RANKI HUCS Hudklin/Hud- och allergisjukhuset	Identifiering och funktionell karakterisering av nya målgener för diagnostik och behandling av kutana T-cellslymfom (CTCL)	15000
HEIKKI REPO HUCS Inv. med/HU Haartmaninstitutet	Systemisk inflammation	10500
TAISTO SARKOLA HNS Barn- och ungdomssjukhuset	Retrospektiv uppföljningsundersökning av barn till mödrar med rusmedelsproblem	4400
ANDRE SOURANDER Åbo universitet Barnpsykiatri	Har barnens psykiska välmående förändrats under 17 år	5000
TARJA STENBERG HU Institutet för biomedicin o. fysiologi	Sambandet mellan depression och sömn: genetik och molekylära mekanismer	15000
JAKOB STENMAN HU Institutet för patologi/Institutet för klinisk kemi	Riktad genexpressionsanalys med genomkontrollerad RT-PCR	10000
ULF-HÅKAN STENMAN HNS Institutet för klinisk kemi	Koriongonadotropins fria betaenhet (hCGb) som prognostisk markör för cancer	15000
TIINAMAIJA TUOMI HUCS Diabetesklin/HU Forsk prog. för molekylärmedicin Folkhälsans forskningscentrum	Betydelsen av GAD-ak, typ 1 släkthistoria och typ 1 och 2 diabetesgener för utvecklingen av diabetes i vuxen ålder	15000
HENRIK WOLFF Inst för arbetshygien/ HUSLAB	Mekanismer för fuktskademikrobers hälsoeffekter	5000
	<b>SUMMA</b>	<b>204800</b>
 <b>DOKTORANDSTIPENDIER</b>		
FREDRIK ALMQVIST DAVID GYLLENBERG HU Barnpsykiatriska enheten/TY	Long-term use of cost of inpatient hospital care and psycho- pathology in childhood and adolescence	3600
TOM BÖHLING MIKA SAMPO HU Haartman inst./HUSLAB	Sarkomens epidemiologi och behandlingsresultat i Finland	3600
CHRISTIAN EHNHOLM RIIKKA VIKSTEDT Folkhälsoinstitutet Avd. för molekylärmedicin	Fosfolipid transfer proteinets metaboli och roll i aterogenesen	14700

---

AGNETA EKSTRAND ANNA SALMELA HUCS Nefrologiska kliniken	ANCA-positiv vaskulit, aspekter på diagnos och behandling	13200
JOHAN ERIKSSON MARIA PAILE-HYVÄRINEN Folkhälsoinstitutet	Ett friskt åldrande - en studie ur ett livscykelperspektiv	14700
PATRIK FINNE MIKKO HAAPIO HUCS Nefrologiska kliniken	De nefrologiska resursernas betydelse för njurpatienternas överlevnad	4200
CARL G. GAHMBERG LIN NING HU Institutet för bio- och miljövetenskap, Avdelningen för biokemi	ICAM-5 och dess betydelse för celladhesion i hjärnan	13700
CARL G. GAHMBERG SUSANNA NURMI HU Institutet för bio- och miljövetenskap, Avdelningen för biokemi	Molekylära studier av leukocytadhesion	13700
PER-HENRIK GROOP MILLA ROSENGÅRD-BÄRLUND Folkhälsans forskningscentrum HUCS Nefrologiska kliniken	Identifiering av tidiga patogenetiska mekanismer vid uppkomsten av diabetiska sena komplikationer	14700
CAJ HAGLUND SELJA KOSKENSALO HUCS Kliniken för gastro o allmän kirurgi/HU Avdelningen för patologi	Cox-2 och associerade molekyler vid prognosbedömning av kolorektal cancer	7200
IRMA JÄRVELÄ SUSANNA LEMMELÄ HU Avd. för med. genetik	Predispositionsgener för öppenvinkelglaukom och Exfoliation Syndrom (ES) i den finska befolkningen	14700
JORMA KESKI-OJA OLGA TATTI HU Institutet för patologi och virologi	Funktionen av TGF- $\beta$ -bindande protein i endotelial och mesoteliom-celler	3600
MIKAEL KNIP HELI SILJANDER HU/HUCS Barn- och ungdoms-sjukhuset	Risken att insjukna i typ 1 diabetes i affekterade familjer och i bakgrundspopulationen	14700
YRJÖ T. KONTTINEN AHMED SALEM ALI Biomedicum	Försvaret mot candidainfektioner	14700
YRJÖ T. KONTTINEN PAULIINA POROLA Biomedicum	Könshormoner vid Sjögrens syndrom	14700
YRJÖ T. KONTTINEN MATHIAS STENMAN Biomedicum	Reglering av kollagenolytiska enzym vid vävnadsdestruktion	3600

---

---

LAURA KORHONEN SAMI REIJONEN Minerva	Synapsdegeneration och dess mekanismer vid Huntingtons sjukdom	14700
DAN LINDHOLM RAILI RAJALA Minerva	Nya rön om stamceller: Radiala gliaceller i fokus	14700
MARITA LIPSANEN- NYMAN NIKLAS KARLBERG HNS Barn- och ungdomssjukhuset Barnklinikens forsklaboratorium	Sjukdomsmekanismen vid Mulibrey nanism	7200
AARO MIETTINEN MIKHAIL GYLLING HU Avd. för bakteriologi o immunologi/HUSLAB	AIRE-genen, kronisk inflammation och vävnadsförändringar	13200
SARI MÄKIMATTILA OUTI HEIKKILÄ Folkhälsans forskningscentrum HUCS Nefrologiska klinik	Inverkan av typ 1 diabetes och det metabola syndromet på hjärnans ämnesomsättning	14000
TOM PETTERSSON SUSANNA STJERNBERG- SALMELA HUCS Medicinska kliniken/Hud och allergisjukhuset	Den genetiska bakgrunden till periodisk feber	14700
TARJA STENBERG MARKUS LAGUS HU Institutet för biomedicin och fysiologi	Sambandet mellan depression och sömn: genetik och molekylära mekanismer	14700
ULF-HÅKAN STENMAN LEI ZHU HNS Institutet för klinisk kemi	Utveckling av diagnostiska metoder för prostatacancer	14700
OUTI VAARALA JANNE NIEMINEN Folkhälsoinstitutet	Dendritiska celler och reglering av immunitet mot insulin vid typ 1 diabetes	14700
CARINA WALLGREN- PETTERSSON VILMA-LOTTA LEHTOKARI Folkhälsans genetiska institut HU Avdelningen för medicinsk genetik	Molekylärgenetiska studier av orsakerna till kongenital nemalinmyopati	14700
CARINA WALLGREN- PETTERSSON MINTTU MARTTILA Folkhälsans genetiska institut HU Avdelningen för medicinsk genetik	Patogenetiska studier av kongenital nemalinmyopati och utvecklande av diagnostiska metoder	14700
HENRIK WOLFF ANNIKA AALTO HUSLAB Institutet. för arbetshygien	Mekanismer för fuktscademikrobers hälsoeffekter	14700

---

---

HANS ÅKERBLOM KRISTIINA LUOPAJÄRVI HU Barn- och ungdomssjukhuset	Cellförmad immunitet hos nyfödda barn med genetisk risk för typ 1 diabetes	14700
KARL ÅKERMAN LAURI LOUHIVUORI KY A.I.Virtanen Institute	Receptorstyrda kalciumkanaler och $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ utbyte i neuronala system	14700
	<b>SUMMA</b>	<b>365400</b>

### DOKTORANDSTIPENDIUM MED OPTION

CARL BLOMQVIST KIRSIMARI AALTONEN HNS Kliniken för cancersjukdomar	Cyklinexpression vid bröstcancer	14700
JOHAN ERIKSSON MINNA SALONEN Folkhälsoinstitutet	Fetma ur ett livscykelperspektiv	14700
OVE ERIKSSON-ROSENB. ZYDRUNE POLIANSKYTE HU Biomedicinska institutet	Mitokondrien och regleringen av apoptotisk celldöd	14700
IRMA JÄRVELÄ KAROLA REHNSTRÖM Folkhälsoinstitutet Avdelningen för molekylärmedicin	Aspergers syndrom och autismspektrets sjukdomar: Molekylär-genetisk bakgrund	14700
	<b>SUMMA</b>	<b>58800</b>

### FORSKNING UTOMLANDS

ANNA ERAT Harvard, Boston	Bilirubin induced depression of vSMC proliferation and intima hyperplasia	3600
------------------------------	---	------

### LINDA GADD

YRJÖ T. KONTTINEN Biomedicum	Toll-liknande receptorer (TLR)	40000
---------------------------------	--------------------------------	-------

---

	<b>TOTAL SUMMA</b>	<b>775200</b>
--	--------------------	---------------

---