



### Fanny Jansson Sigfrids

Folkhälsans genetiska institut,  
Folkhälsans forskningscentrum  
Avdelningen för nefrologi, HUS och  
Helsingfors universitet

Disputation: 16.6.2022  
Helsingfors universitet

Opponent: Professor Stefano  
Del Prato, Università di Pisa  
(universitetet i Pisa), Italien

Handledare: Per-Henrik Groop och  
Valma Harjutsalo

### Incidens, progression och regression av diabetisk njursjukdom vid typ 1-diabetes

Typ 1-diabetes medför en avsevärd risk för kardiovaskulär sjukdom och förtidig död, i synnerhet bland de individer som även har diabetisk njursjukdom (diabetesnefropati). Diabetisk njursjukdom, som karakteriseras av albuminuri, hypertension och nedsatt njurfunktion uppskattas drabba var tredje person med diabetes. Innan RAAS-blockerande läkemedel och effektiv hyperglykemibehandling fanns framskred sjukdomen så gott som oundvikligen från de tidiga albuminuristadierna till terminal njursvikt. Prognosen är i dagsläget markant bättre, men det är oklart till vilken grad sjukdomsincidensen har påverkats av de avancerade behandlingsmöjligheterna. Utöver detta har den nuvarande graden av progression och regression av albuminuri främst kartlagts i småskaliga singelcenterstudier med korta uppföljningstider. Syftet med denna doktorsavhandling var därmed att erhålla en uppdaterad helhetsbild av det naturliga förloppet av diabetisk njursjukdom vid typ 1-diabetes.

Vi analyserade incidensen av ökad och tydligt ökad albuminuri (f.d. mikro- och makroalbuminuri) utifrån ett populationsbaserat studieupplägg. Kohorten omfattade ett slumpmässigt urval ( $n = 1\,500$ ) av alla individer som diagnostiserats med typ 1-diabetes i Finland 1970–1999. Vi fann att det diabetesdurationsspecifika incidensmönstret för tydligt ökad albuminuri hade förändrats med tiden; den incidenstopp vid 15–19 år som framkom i diagnoskohorten 1970–1979 kunde inte längre observeras hos dem som diagnostiserats senare. Mellan 1970–1979 och 1980–1989 hade den kumulativa incidensen av tydligt ökad albuminuri ungefär halverats (kumulativ incidens efter 25 år 26,8 % respektive 12,0 %). Däremot kunde ingen ytterligare förminskning noteras mellan 1980–1989 och 1990–1999

(kumulativ incidens efter 25 år 10,8 % i diagnoskohorten 1990–1999). Likväl påvisade den kumulativa incidensen av ökad albuminuri inga tecken på en kalendereffekt mellan 1980–1989 och 1990–1999 (kumulativ incidens efter 25 år 29,8 % respektive 30,7 %).

De tre övriga delarbetena ingår i den nationella multicenterstudien Finnish Diabetic Nephropathy Study (FinnDiane). Progression av albuminuri bedömdes utifrån restkolesterol (totalcholesterol minus HDL-kolesterol minus LDL-kolesterol) och apolipoprotein C-III (apoC-III), som är nyckelkomponenter i de triglyceridrika lipoproteinerernas metabolism. Restkolesterolkoncentrationen visade sig vara starkt associerad med progression av diabetisk njursjukdom och, förutom hos studiedeltagare med terminal njursvikt, även med kardiovaskulär sjukdomsrisk. Angående diabetisk njursjukdom var apoC-III främst associerad med progressionen från ökad till tydligt ökad albuminuri.

I FinnDiane-kohorten var graden av albuminuri regression (förändring till ett mindre framskridet stadium av albuminuri) 23,3 % för ökad albuminuri och 23,4 % för tydligt ökad albuminuri. Regressionen var associerad med en riskminskning av kardiovaskulära händelser och mortalitet till samma risknivå som hos personer, vars njursjukdomsstadium ursprungligen inte hade framskridit.

Sammanfattningsvis visar detta avhandlingsarbete att incidensen av albuminuri har minskat med tiden, men efter 1980-talet har minskningen uppnått en plattåfas. Diabetisk njursjukdom kvarstår därmed som en betydande börda förknippad med typ 1-diabetes. Däremot är regression av albuminuri ett frekvent fenomen och associeras med förbättrad prognos. Slutligen verkar de triglyceridrika lipoproteinerernas metabolism vara delaktig i utvecklingen av olika vaskulära sjukdomar vid typ 1-diabetes – en hypotes som bör undersökas vidare i framtida studier.

**Rasmus Olander**

Helsingfors universitet, Helsingfors universitetssjukhus och Forskningscentret för barnsjukdomar samt Medicinska forskningsinstitutet Minerva

Disputation 3.6.2022, Helsingfors universitet

Opponent: Professor Peter Nilsson, Lunds universitet, Sverige

Handledare: Taisto Sarkola

### Tidig kardiovaskulär morfologi, funktion och hälsa vid avvikande fostertillväxt

Fostrets miljö under graviditeten påverkar risken för hjärt- och kärlsjukdomar i vuxen ålder. Risken tycks epidemiologiskt framför allt vara förknippad med avvikande tillväxt under graviditeten, och med för liten och för stor födelsevikt med hänsyn till graviditetsveckorna (SGA respektive LGA, eng. small for gestational age respektive large for gestational age). Hos dessa barn har hjärta och blodkärl tidigare undersökts med konventionella ultraljudsfrekvenser (< 15 MHz), och tjockare artärväggar i carotis har observerats hos barn med avvikande fostertillväxt. På samma sätt har avvikande fostertillväxt visats vara förknippad med förändringar i hjärtats morfologi och funktion. Konventionellt ultraljud har dock visats ha en för låg resolution för att tydligt kunna avbilda tjockleken på de olika lagren i blodkärlsväggarna i tidig barndom. Nyligen har högresolutionsultraljud (VHRU, eng. very-high resolution ultrasound; 22–71 MHz) visats vara en exaktare avbildningsmodalitet för att undersöka de små strukturerna i artärväggarna hos nyfödda och småbarn. På liknande sätt har den fettfria kroppsmassan föreslagits vara en exaktare metod för att justera kardiovaskulära dimensioner för kroppsstorlek hos barn jämfört med att justera för kroppsytan.

Målen för doktorsavhandlingen var att bedöma effekten av restriktiv och överdriven fostertillväxt på artärernas och hjärtats morfologi och funktion och deras samband med kroppsstorlek som nyfödda och som 5-åriga barn. Barnen undersöktes först som nyfödda och följ-

des upp till 5-årsåldern. De två första delarbetena berörde artärer och hjärta hos nyfödda och de två andra artärer och hjärta hos samma barn som 5-åringar.

Avhandlingens huvudfynd var att kardiovaskulära dimensioner hos både SGA- och LGA-barn är lämpliga för kroppsstorleken, både som nyfödda och under den tidiga barndomen. Samtidigt hittades inga tecken på sämre kardiovaskulär hälsa eller några tecken på tidig hjärt- och kärlsjukdom hos dessa barn. Mindre skillnader i vissa hjärtfunktionsparametrar observerades hos grupperna, men hjärtfunktionen som helhet påverkades inte av fostertillväxten. Både artär- och hjärtdimensionerna var huvudsakligen beroende av kroppsstorleken vid bedömningstillfället och framför allt av den fettfria kroppsmassan. Inget samband sågs mellan avvikande tillväxt och kardiovaskulära dimensioner då de justerats för kroppsstorleken efter födseln.

Ingen har tidigare använt VHRU för att undersöka artärväggen hos barn och nyfödda som fötts SGA och LGA. Resultaten tyder på att de förändringar i kardiovaskulär hälsa som epidemiologiskt är förknippade med fostertillväxten ännu inte syns i barndomen, utan att de uppkommer först senare i livet. Ytterligare forskning bör fokusera på att undersöka sambandet mellan fosterprogrammering och kardiovaskulär sjukdom samt undersöka de grundläggande orsakerna till onormal fostertillväxt och deras samband med kardiovaskulär sjukdom i vuxen ålder. Vidare verkar kardiovaskulära dimensioner hos barn till stor del vara beroende av den fettfria kroppsmassan, vilket väcker frågor rörande dess roll vid justering av mått inom den pediatrik kardiologin.



### Johannes Björkman

Helsingfors universitet  
Medicinska fakulteten, Diagnostisk-  
terapeutiska avdelningen  
Helsingfors universitetssjukhus  
HUS Akuten, Läkarehelikoptern

Disputation:  
19.8.2022

Faltinsalen, Kirurgiska sjukhuset

Opponent:  
avdelningen för akutmedicin  
och prehospitala tjänster,  
St. Olavs Hospital, Trondheim, Norge,  
och avdelningen för forskning  
och utveckling, Stiftelsen Norsk  
Luftambulans, Oslo, Norge.

Handledare:  
Jouni Nurmi, HUS  
Lasse Raatiniemi, OYS

### Särdrag och överlevnad bland patienter omhändertagna av läkarhelikopter

Prehospitala intensivvårdsteam deltar i omhändertagandet av de svårast sjuka och svårast skadade patienterna. Mortaliteten bland dessa patienter är anmärkningsvärt hög. Trots det har man inte tidigare haft någon information om överlevnaden bland dessa patienter på lång sikt. Patienter ger information om sig själva på ett flertal olika sätt, vilket gör att prospektiva randomiserade studier är olämpliga för ändamålet. För att beskriva dessa patienter kan databaser med standardiserade registrerade uppgifter användas. Internationella konsensusriktlinjer för databaser ger också en stark grund för lokal implementering samt samarbete och forskning på internationell nivå.

Syftet med denna avhandling är att behandla särdrag bland patienter samt kort- och långtidsmortalitet med betoning på trauma efter prehospital intensivvård i Finland. I Finland drivs prehospital helikopter verksamhet av det statsägda företaget Finnhems i samarbete med universitetssjukhusen. Finnhems har sex baser och alla är utrustade med helikopter och utryckningsfordon. Fem av baserna är bemannade med en läkare och en med akutvårdare, medan basen i Rovaniemi bemannas av två akutvårdare.

Enheterna larmas primärt av nödcentralerna utifrån i förväg definierade kriterier, men också sekundärt av ambulanser på utryckning. Alla utryckningar lagras i Finnhems databas, som inrättades i samband med att Finnhems grundades. Databasen följer – och till och med överskrider – internationella riktlinjer för prehospital intensivvård. Patientdata och uppgifter om lämnad vård behandlas av Myndigheten för digitalisering och befolkningsdata och i vårdanmälnings-

systemet Hilmo vid Institutet för hälsa och välfärd.

Denna avhandling inkluderar alla uttryckningar som har registrerats i databasen på Finnhems ända sedan den inrättades och fram till 2019, medan mortalitetssiffror och hemförlovningsdiagnoser kommer från Myndigheten för digitalisering och befolkningsdata och Hilmo. Den standardiserade mortalitetskvoten beräknades genom jämförelse mellan den exponerade åldersgruppen och respektive medeltal i befolkningen.

I delstudierna ingick 4 803–34 370 patienter och 67 procent av helikopteruppdragen återtogs. 30-dagarsmortaliteten varierade 12–28 procent beroende på den underliggande orsaken. Den kumulativa mortaliteten för det första året var 32 procent medan 3-årsmortaliteten var 37 procent. Den standardiserade mortalitetskvoten var förhöjd i alla patientgrupper fortfarande 1–3 år efter det ursprungliga uppdraget. Vad gäller chockindexet observerades en u-formad mortalitetskurva efter trauma och hjärtstopp, men inte vid andra dödsorsaker.

Responstiden var i median 19 minuter (kvartilavstånd 14/30 minuter), medan vårdtiden på plats i median var 23 minuter (kvartilavstånd 12/36 minuter). En trend med lägre mortalitet med kortare responstider kunde avläsas, dock utan statistisk signifikans.

Sammanfattningsvis fann vi att mortaliteten bland patienter behandlade av prehospitala intensivvårdsteam är hög även flera år efter det ursprungliga uppdraget. Utryckningstiderna verkar inte vara någon stor faktor av relevans i den nuvarande kontexten. Fortsatt och ytterligare förbättrad benchmarking är grunden för kontinuerlig kvalitetsförbättring. Med fortsatta pragmatiska studier kunde livskvaliteten på lång sikt efter prehospital intensivvård undersökas.