

BLODTRYCKET

Svenska föreningen för hypertoni, stroke och vaskulär medicin • 2008 • Volym 24 • Nr 1

**Diabetes mellitus
– en hjärtsjukdom?**

**Trombocyter och
trombocythämmande läkemedel**

STENO 2 – en landmarkstudie i tiden

Blodtrycket

Tidskrift för Svenska Hypertonisällskapet och Svenska föreningen för hypertoni, stroke och vaskulär medicin (SVM)

Redaktör och ansvarig utgivare

Fredrik Nyström
Sektionen för Endokrinologi
Universitetssjukhuset i Linköping
581 85 Linköping
Tel. 013-227749
Fredrik.Nystrom@lio.se

Svenska föreningen för hypertoni, stroke och vaskulär medicins styrelse

Thomas Kahan (ordförande)
Lisa Kurland (sekreterare)

Svenska Hypertonisällskapets styrelse

Thomas Kahan (ordförande)
Fredrik Nyström (sekreterare)
Inger Norvinsdotter Borg (kassör)
Kristina Björklund
Lisa Kurland
Karin Manhem
Per Svensson
Anders Himmelmann (adjungerad)

Enligt stadgarna §1 och §3 är Svenska Hypertonisällskapet öppet för personer med intressen inom hypertoniområdet. Nytt medlemskap kan erhållas genom att medlemsavgiften 50 kr (2007) inbetalas på Svenska Hypertonisällskapets postgirokonto 591990-7. Ange adress och befattning på inbetalningskortet.

Adressändringar

Svenska Hypertonisällskapet/SVM
Avd. för klinisk farmakologi,
SU/Sahlgrenska, 413 45 Göteborg
Fax 031-826723

Annonser

Mediahuset i Göteborg AB,
Marieholmsgatan 10,
415 02 Göteborg. Tel. 031-7071930

Layout: Gunnar Brink
gunnar@mediahuset.se

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

BLODTRYCKET trycks på
miljögodkänt papper

© Svenska föreningen för hypertoni,
stroke och vaskulär medicin/Svenska
Hypertonisällskapet 2008

ISSN 1400-0814

OMSLAGSFOTO: G & A Scholiers

Innehåll

Nr 1 2008 Volym 24

- 5** Ledare
- 7** Från redaktionen
- 8** STENO 2 – en landmarkstudie i tiden
- 13** Faktorer tidigt i livet påverkar risk för det vaskulära åldrandet och är associerade med kort telomerlängd i aorta
- 16** Rött eller vitt vin till olivoljan?
- 18** Diabetes mellitus – en hjärtsjukdom?
- 20** Finns det en fransk paradox?
- 23** Motion i behandlingen av typ 2-diabetes
- 24** Trombocyter och trombocythämmande läkemedel
- 27** Spa – är det något bra?
Funderingar om vatten och hälsa efter en spavistelse
- 30** Kongresskalender

www.hypertoni.org



Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin

Hjärt-kärlsjukdom är den ledande dödsorsaken globalt. Aterosklerosjukdomen och dess komplikationer kan ta sig många kliniska uttryck men är otvetydigt något som vi alla möter i vår verksamhet. Som så ofta inom biologin är dock grundläggande patofysiologiska mekanismer gemensamma, oaktat de kliniska manifestationerna. Detta är vad som bäst kan sammanfattas med begreppet vaskulär medicin. Och visst faller det sig naturligt att samla kollegor och intresserade med detta intresse i en gemensam intresseorganisation.

Svensk förening för medicinsk angiologi och Svenska hypertonisällskapet beslutade vid föreningarnas senaste årsmöten i samband med Svenska läkaresällskapets riksstämma 2007 att förenas i en gemensam förening, Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin. Föreningen avser omfatta hypertoni, kärlsjukdomar, stroke, lipidrubbingar och andra metabola störningar, hemostas och mycket mer; kort sagt vad som kan sammanfattas under vaskulär medicin.

Den nya föreningens ändamål är att utveckla läkekonsten med avseende på hypertoni, stroke och kärlsjukdomar. Detta kan ske genom att stödja forskning och utbildning, samt att väcka intresse för, och sprida kunskap om ämnesområdet. Hur ska vi bäst göra detta? Vad tycker Du?

Medlemmar i Svensk förening för medicinsk angiologi och i Svenska hypertonisällskapet kommer automatiskt att bli med i den nya föreningen utan extra kostnader eller åtgärder. Men vi ser det naturligtvis som en mycket angelägen uppgift att övriga kollegor och intresserade väljer att bli medlemmar. Jag tror och hoppas att föreningen kan erbjuda Dig ett attraktivt utbud. Vi har redan genomfört en mycket framgångsrik kurs för sjuksköterskor och är aktiva i planeringen och genomförandet av Kardiovaskulära vårmötet 2008 i Malmö. I början av maj bjuder vi in till en hel dags uppdatering inom hypertoniområdet i Stockholm med en samling lysande internationella föreläsare. Och mycket mer kommer senare under året...

Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin har en mycket kompetent styrelse som är väl förtrogen med arbetet från de två tidigare föreningarna. Jag vill särskilt tacka Dig som medlem för förtroendet att få leda detta arbete under de närmaste åren. Men en förening är aldrig starkare än sina medlemmar. Därför det så viktigt att Du framför Dina åsikter och synpunkter till någon i styrelsen för att vi ska verka i den riktning som Du och alla andra medlemmar finner bäst.

Kanske ses vi på Kardiovaskulära vårmötet?

THOMAS KAHAN

Ordförande



Aneurysm kan uppstå på de mest oväntade ställen om trycket blir för högt.

Lite ilska i början av den nya tidningen...

Du håller en ny tidning med gammalt namn i dina händer. Sedan *Blodtrycket* kom ut senast så har Förening för medicinsk angiologi kommit att slås samman med Hypertonisällskapet och bildat den nya föreningen med det långa namnet: **Svenska föreningen för hypertoni, stroke och vaskulär medicin**, som kommer att förkortas SVM. Thomas Kahan är vald till ordförande och mer information ges i hans ledartext i detta nummer. *Blodtrycket* behåller sitt namn men blir nu alltså en tidskrift åt SVM. Anders Himmelmann har, som han beskrev i förra numret, numera slutat sitt arbete för *Blodtrycket* och undertecknad fungerar nu enväldigt som såväl ansvarig utgivare som redaktör. Även om det är en hel del arbete med en tidskrift så är det mycket trevligt att kunna ta ut svängarna och ändå aldrig kunna refuseras (!). Jag ber dock dig kära läsare att gärna skriva inlägg, som jag tror att jag nästan säkert kommer att publicera, om det jag skriver kan, eller till och med bör, ifrågasättas!

Precis lagom till att jag skulle skriva "Från redaktören" kom då läkemedelsförmånsnämndens beslut om antihypertensiva läkemedel ut. Min första reaktion var att undra om de som skrivit denna verkligen har erfarenhet av att behandla hypertoni. Vi har idag en situation där man beräknar att ca 40% av alla strokefall (!) beror på att vi inte behandlar hypertoni tillräckligt väl. Bara genom att räkna ut hur mycket man kan låta läkemedelskostnaderna uppgå till utifrån vad man tjänar in på direkt vårdkostnad för stroke (alltså utan hänsyn till allt lidande och all ökad kostnad för rehabilitering och omvårdnad som också uppkommer som följd av en stroke) så räcker detta till ca 11 kr/dag för läkemedel! Men nu kommer alltså inte överhuvudtaget t.ex. lercanidipin (Zanidip) att omfattas av läkemedelsrabatt! Detta läkemedel har visats vara förknippat med betydligt mindre förekomst av ankelödem [1] än andra selektiva kalciumantagonister och är ett oundgängligt antihypertensivt medel för många patienter med svårbehandlad hypertoni som fått benödem av mer ordinära kalciumhämmare.

Dessutom har lercanidipin bättre albuminurihämmande effekter än andra kalciumhämmare, sannolikt p.g.a. att det minskar tonus i både afferenta och efferenta arteriolae i njuren [2], till skillnad från den dilatation av huvudsakligen afferent arteriolus som åstadkoms av konventionella kalciumantagonister. Dessutom kommer labetalol (trandate), som utgör grunden i behandlingen för många riktigt svåra hypertoni-patienter, nu bara att subventioneras om det ges till gravida! Så kom då stroke verkligen att bli temat för den första ledaren i nya SVM:s tidskrift, men jag måste säga att jag helst hade sluppit konstatera att myndigheternas beslut försvårar vår redan nu inte särskilt välunderstödd hypertoni-behandlingsverksamhet, så att strokefrekvensen nu med all sannolikhet kommer att öka bland de med svårbehandlad hypertoni! Bilden visar hur aneurysm kan uppstå på de mest oväntade ställen om inte trycket hålls i skack.

Vi i SVM har ett viktigt uppdrag att sprida kunskap om vaskulär medicin, och att lära varandra mer om hur vi på bästa sätt hushåller med de sjukvårdresurser vi har tillgängliga. En av de allra viktigaste uppgifterna är att förbättra våra patienters chanser, så att kärllkatastrofer såsom stroke förhindras! Det till synes okunniga beslutet av LFN belyser med all tydlighet hur viktigt det är med en förening som förenar kunskap om kardiovaskulär risk, stroke med kunskaper om koagulation och tromboembolier: läs SVM!

Från redaktören
FREDRIK NYSTRÖM

Referenser:

1. Ram CV. Hypertension, possible vascular protection and lercanidipine. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4: 783-788
2. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R, Vitaioli L, Amenta F. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 35: 775-779



STENO 2

– en landmarkstudie i tiden

Att utveckla effektiva strategier för såväl prevention mot som behandling av diabetes typ 2, är särskilt angeläget. Livsstilsförändringar med fokus på kostvanor och fysisk aktivitet är grunden. När diabetesdiagnosen väl är ett faktum, behövs i allmänhet multifaktoriell intervention för att bromsa sjukdomsutvecklingen och åstadkomma riskreduktion. Ur risksynpunkt är det lika allvarligt att ha diabetes typ 2 som att ha drabbats av en hjärtinfarkt och inte ha diabetes. En intensiv intervention som riktas mot patientens hela riskprofil ger stora behandlingsvinster i form av färre mikro- och makrovaskulära komplikationer, men också ökad överlevnad, i den högriskgrupp som diabetikerna utgör. Detta visades övertygande av den välkända gruppen vid Steno Diabetes Center i den uppmärksammade "landmarkstudien" STENO 2.

Övervikt, fetma och diabetes tycks vara en del av den moderna livsstilens baksida. Kombinationen av för lite fysisk aktivitet och för högt kaloriintag anses vara den främsta orsaken till att alltfler människor i världen utvecklar diabetes typ 2. Vi rör oss helt enkelt för lite i förhållande till vad vi äter! Inga socialgrupper lämnas oberörda och situationen är värst i underutvecklade länder. Utvecklingen är oroande och det talas om en global epidemi.

Bara i Europa beräknas antalet diabetiker uppgå till ca 60 miljoner år 2025, vilket kommer att medföra en enorm sjukvårdsekonomisk utmaning, framförallt på grund av kostnader för att behandla sjukdomens komplikationer. Diabetes typ 2 är en progressiv sjukdom som ökar risken för mikrovaskulär sjukdom och påskyndar den aterosklerotiska processen. De flesta patienter med diabetes typ 2 utvecklar makrovaskulär sjukdom, som i flertalet fall leder till för tidig död i aterosklerotisk

hjärtsjukdom. Mot denna bakgrund gjordes STENO 2, som trots sin kvantitativa litenhet och öppna design är en bekräftelse på att ansträngningar för att nå strikta behandlingsmål lönar sig – det går både att minska komplikationer och rädda liv med intensiv multifaktoriell intervention som riktas mot patienternas hela riskprofil.

Strikta behandlingsmål

Syftet med STENO 2 var att jämföra effekten av målinriktad intensiv multifaktoriell intervention och konventionell behandling, på risken att utveckla kardiovaskulär sjukdom, bland patienter med diabetes typ 2 och mikroalbuminuri. Hälften av patienterna (n=80) utsattes för intensiv intervention, medan de övriga (n=80) behandlades enligt danska nationella riktlinjer. Sjukdomsdurationen var lika i båda grupperna (muntligt meddelande) och medelåldern var 55,1 år. En terapigrupp bestående av läkare, sköterska och dietist använde såväl livsstilsförändringar som

Bara i Europa beräknas antalet diabetiker uppgå till ca 60 miljoner år 2025, vilket kommer att medföra en enorm sjukvårdsekonomisk utmaning, framförallt på grund av kostnader för att behandla sjukdomens komplikationer.

olika läkemedel, för att nå behandlingsmålen i den intensivt behandlade gruppen. Patienterna erbjöds bl a individuell rådgivning var tredje månad under hela uppföljningen som var nästan 8 år. Behandlingsmålen i den intensivt behandlade gruppen skärptes under studiens gång och var från år 2000 för blodtryck (BT) <130/80 mm Hg, HbA_{1c} <6,5%, s-kolesterol i fasta <4,5 mmol/l och s-triglycerider i fasta <1,7 mmol/l. Av dagligt energiintag skulle fett utgöra <30 % och mättat fett <10%. Vidare rekommenderades lätt till måttlig fysisk aktivitet under minst 30 min, minst 3–5 gånger per vecka. Alla rökande patienter inbjöds med respektive till rökavvänjningskurs. I fall då målet för HbA_{1c} inte nåddes med diet och ökad fysisk aktivitet enbart efter 3 mån, startades behandling med oralt antidiabetesmedel. Över 90% av patienterna behandlades med ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare (ARB) oavsett BT-nivå, eftersom de hade förhöjt albuminläckage från njurarna i form av mikroalbuminuri. Vid förekomst av hypertoni adderades andra antihypertensiva medel som tiazider, kalciumantagonister och betablockerare. Fler patienter i interventionsgruppen behandlades även med statiner, vitamin- och mineraltillskott samt ASA, jämfört med kontrollerna.

Primärt effektmått var sammanslaget kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatala slaganfall, revaskularisering, amputation och perifer aterosklerotisk kärlsjukdom som krävde kirurgi. Sekundärt studerades även förekomsten av mikrovaskulär sjukdom (nefropati (albuminutsöndring >300 mg/24 tim) samt utveckling eller progress av retinopati och neuropati).

Multifaktoriell intervention framgångsrik

Riskprofilen förbättrades mer bland de intensivt behandlade patienterna. Minskningen av HbA_{1c}, systoliskt och diastoliskt BT, total- och LDL-kolesterol samt triglycerider efter en natts fasta samt albuminutsöndringen, var i samtliga fall signifikant större i den intensivt behandlade, jämfört

med den konventionellt behandlade gruppen. Under 6,9–8,8 (medel 7,8) års uppföljning rapporterades 118 kardiovaskulära händelser, varav 85 bland 35 patienter (44%) i den konventionellt behandlade och 33 bland 19 patienter (24%) i den intensivt behandlade gruppen. Skillnaden mellan grupperna var signifikant (RRR 53%, 95% CI 0.24–0.73, p=0.008). Riskreduktionen var lika stor då antalet revasculariseringar exkluderades. Även utvecklingen av mikrovaskulära komplikationer bromsades, i den intensivt behandlade gruppen.

fer neuropati inte påverkades signifikant (37 vs 40). Denna första fas av STENO 2 visade således övertygande att intensiv intervention som riktades mot patienternas hela riskprofil, kan halvera förekomsten av både mikro- och makrovaskulära komplikationer, bland patienter med diabetes typ 2 och mikroalbuminuri.

Fortsatt uppföljning

STENO 2-studien är särskilt intressant. Efter resultatredovisning av de flesta kliniska undersökningar brukar frågan ställas

	Mikrovaskulära komplikationer			
	Intensiv behandling (n)	Konventionell behandling (n)	RRR (%)	P
Nefropati	16	31	61	0.003
Dialyskrävande njursjukdom	0	3		
Retinopati (utveckling eller progress)	38	51	58	0.02
Blindhet på ett öga	1	7		0.03
Autonom neuropati (progress)	24	43	63	0.002
Perifer neuropati	40	37		0.66

Nefropati utvecklades hos färre patienter i den intensivt behandlade gruppen (16 vs 31, RRR 61%). Ingen av de intensivt behandlade patienterna progredierade till dialyskrävande njursjukdom, medan tre av de konventionellt behandlade gjorde detta. Retinopati utvecklades eller progredierade i färre fall i den intensivt behandlade gruppen (27 vs 38 respektive 38 vs 51, RRR 58%). I den konventionellt behandlade gruppen blev 7 patienter blinda på ett öga, medan en blev detta bland de intensivt behandlade. Även autonom neuropati progredierade hos färre av de intensivt behandlade patienterna, jämfört med de konventionellt behandlade (24 vs 43, RRR 63%), medan progressen av peri-

om hur resultatet hade sett ut om uppföljningen hade förlängts. STENO 2 belyser detta. Av studiepopulationens totalt 160 patienter som ingick, följdes 130 (27 hade avlidit, 3 hade avbrutit) under ytterligare 5,5 år till totalt i medel 13,3 år. Man ville få en säkrare värdering av interventionens effekt på mortalitet, men även få svaret på frågan om den riskreduktion som erhållits under studiens interventionsfas var kvarstående under längre tid. Vid undersökningens start var de båda behandlingsgruppernas riskprofiler väl jämförbara, men i slutet av interventionsperioden skiljde de sig signifikant. Intensiv terapi var klart överlägsen konventionell behandling. Efter 13,3 år var dock skillnaden mellan ▶

	Antal dödsfall och kardiovaskulära händelser				RRR (%)	P
	Intensiv behandling		Konventionell behandling			
	n	Antal händelser	n	Antal händelser		
Totalt antal döda	24		40		46	0.02
Kardiovaskulär död	9		19		57	0.04
Hjärtinfarkt	8		21			
Stroke	6		18			
Bypasskirurgi	8		13			
PCI	1		3			
Revaskularisering	6		10			
Amputation	6		14			
Totalt antal händelser	25	51	48	158	59	<0.001

	Mikrovaskulära komplikationer under 13,3 år		RRR (%)	P
	Intensiv behandling (n)	Konventionell behandling (n)		
Nefropati	20	37	56	0.004
Dialyskrävande njursjukdom	1	6		0.04
Retinopati (utveckling eller progress)	41	54	43	0.01
Laserbehandling	14	27	55	0.02
Blindhet på ett öga	2	7	49	0.23
Autonom neuropati (progress)	39	52	47	0.004
Perifer neuropati	44	46		0.89

grupperna mindre, vilket troligen kan tillskrivas att behandlingen hade intensifierats även bland de konventionellt behandlade patienterna.

Under den förlängda uppföljningen tenderade riskfaktorerna i de två grupperna att konvergera. Endast kontrollen av systoliskt BT försämrades i den intensivt behandlade gruppen, medan glukos- och lipidnivåer, diastoliskt BT och albuminutsöndring förbättrades i den konventionellt behandlade gruppen, resulterande i att de två gruppernas riskprofiler blev mer lika.

Mortalitet och antalet kliniska händelser i grupperna skiljde sig dock betydligt. Totalt 93 patienter följdes under 13,3 år. Bland dessa observerades inga signifikanta skillnader mellan grupperna avseende

motionsvanor och rökning och endast mindre förändringar i fett- och kolhydratintag noterades. Inte heller kroppsvikt eller midjeomfång skiljde sig signifikant mellan grupperna.

Totalt avled dock signifikant färre patienter i den intensivt behandlade gruppen, jämfört med den konventionellt behandlade (RRR 46%, 95% CI (0.32–0.89), $p=0.02$), risken för kardiovaskulär död reducerades signifikant bland de intensivt behandlade (RRR 57%, 95% CI (0.19–0.95), $p=0.04$) och totalt förekom signifikant färre kardiovaskulära händelser bland de intensivt behandlade, jämfört med de konventionellt behandlade patienterna (RRR 59%, 95% CI (0.25.0.67), $p<0.001$).

Under hela uppföljningen avled hälften av de konventionellt behandlade patienterna, vilket understryker den dåliga prognosen bland patienter som inte utsätts för intensiv intervention. Undersökarna menar att en effekt av tidig intervention, jämfört med sen intervention, är den sannolika förklaringen till den bestående skillnaden i kardiovaskulära händelser mellan grupperna, snarare än ett enkelt tid till effektförhållande. Även risken för utveckling av mikrovaskulära diabeteskomplikationer reducerades kraftigt bland de intensivt behandlade patienterna.

Under 13,3 års uppföljning utvecklades diabetesnefropati hos signifikant färre intensivt behandlade patienter, jämfört med de konventionellt behandlade (RRR 56%, 95% CI (0.25–0.77), $p=0.004$). En av de intensivt behandlade patienterna progredierade till svår dialyskrävande njursjukdom, jämfört med 6 av de konventionellt behandlade ($p=0.04$). Progress av retinopati observerades hos fler av de konventionellt behandlade, än hos de intensivt behandlade (RRR 43%, 95% CI (0.37–0.88), $p=0.01$). Laserbehandling för proliferativ retinopati eller makulaödem gavs till fler av de konventionellt behandlade, än till de intensivt behandlade (RRR 55%, 95% CI (0.23–0.86), $p=0.02$). Blindhet på minst ett öga drabbade fler av de konventionellt behandlade än av de intensivt behandlade, men skillnaden nådde inte statistisk signifikans ($p=0.23$). Autonom neuropati progredierade hos fler av de konventionellt behandlade, än hos de intensivt behandlade patienterna (RRR 47%, 95% CI (0.34–0.81), $p=0.004$), medan perifer neuropati förekom hos lika många patienter i båda grupperna ($p=0.89$).

Den förlängda uppföljningen av STENO 2 visade således att det gynn-samma behandlingsresultatet som erhöles tidigt, kvarstod och förstärktes med tiden. Intensiv multifaktoriell intervention bland patienter med diabetes typ 2, reducerade såväl total och kardiovaskulär mortalitet som antalet vaskulära händelser och förekomsten av diabeteskomplikationer, jämfört med konventionell behandling. Multifaktoriell behandlingsstrategi rekommenderas för den aktuella patientgruppen i alla moderna riktlinjer och en noggrann tillämpning av dessa riktlinjer är en stor utmaning för både patienter och sjukvårdsorganisation.

KENT FORSÉN
Fristående konsult
Kent.forsen.mma@telia.com

Faktorer tidigt i livet påverkar risk för det vaskulära åldrandet och är associerade med kort telomerlängd i aorta



Abstrakt

Det är en missuppfattning att utvecklingen av kardiovaskulär risk är ett fenomen som framförallt berör förhållanden i vuxenlivet, influerade av den vuxnes livsstil. Rötterna till den kardiovaskulära riskbelastningen måste sökas långt tidigare, framförallt i fosterutvecklingen och tillväxthastigheten under de första levnadsåren. Forskning har visat att kombinationen av fetal tillväxthämning samt en snabb tillväxtpurt under tidig barndom kan påfresta organsystem och lägga grunden för en ökad kardiovaskulär känslighet för negativ livsstil i vuxna år. Nya översikter har visat att även det tidiga vaskulära åldrandet, med en ökad artärstyvhet och endotel dysfunktion kan spåras tidigt i livet. Av dessa skäl har förslag framkastats i USA om att intrauterint tillväxthämmade barn bör följas på särskilda kardiovaskulära riskmottagningar, framförallt om det dessutom det finns en ökad familjär ansamling av hjärtkärlsjukdomar. Detta ligger i linje med tankar om att även hypertoniutveckling kan förebyggas genom screening av pre-hypertoniker med tecken till tidigt arteriellt åldrande.

Alla människor åldras liksom deras inre organ, inbegripet det kardiovaskulär systemet. Av allt att döma kan detta utvecklas i olika takt beroende på negativ inverkan av dålig livsstil och riskfaktorberda, på basen av en ökad genetisk känslighet hos vissa individer. Frågan inställer sig när dessa processer startar, och en hel del studier har fokuserat på tidiga förändringar hos barn och ungdomar, bland annat studerade inom ramen för Bogalusa Heart Study i Louisiana i södra USA med en etniskt heterogen befolkning [1]. Dessa förändringar i till exempel artärfunktion kan efter hand leda till ombyggnad av kärl (remodellering)

med stigande blodtryck, förtjockad kärlmedia och en förhöjd perifer kärlresistens. Sakta kommer även en tilltagande artärstyvhet att bidra till skadorna, en process som hos vissa individer synes förlöpa tidigare och snabbare än hos andra, något som skulle kunna benämnas ett tidigt vaskulärt åldrande ("Early Vascular Ageing", eller EVA-syndromet) [2,3]. Med modern teknik kan artärstyvhet mätas antingen direkt med olika tekniska metoder, framförallt pulsvågshastighet, men även indirekt via s.k. pulsvågsanalys och angivande av Augmentatiion Index (AIx) eller via pulstryck under 24-tim ambulatorisk blodtrycksmätning (Tabell 1). Ett flertal studier har sammantaget kunnat belägga att en ökad aorto-femoral pulsvågshastighet (mer än 12 m/sek) är en riskfaktor för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet, framförallt hos medelålders och äldre individer [4]. Hos yngre personer har den indirekta tekniken (AIx) en ökad användning, och även detta mått, liksom det beräknade centrala artärtrycket, är viktiga hemodynamiska variabler för att bättre förstå hur kärlträdet bygger om sig i takt med åldrandet. Vid en ökad artärstyvhet samt perifer resistens blir pulsvågen reflekterad tillbaka mot hjärtat med ökad kraft [4,5]. Detta leder i sin tur till påfrestningar på vänsterkammaren och underlättar utvecklingen dels av vänsterkammarehypertrofi (genom systolisk tryckbelastning) och dels koronarinsufficiens (genom en försämrad diastolisk fyllnad) då den s.k. "Windkessel-effekten" i aorta avtar. Olika preventiva strategier kan hindra denna utveckling, framförallt en effektiv blodtryckskontroll. Framtida studier kan komma att bygga på screening och behandling av individer med förhöjd pulsvågshastighet samt AIx, trots relativt normala, eller högt normala brachiala blodtryck. ►

När börjar dessa skadliga processer?

Mycket talar för att faktorer under tidig barndom, samt även under fosterlivet är av betydelse för organfunktion och t.ex. hastigheten i blodtrycksutveckling och det arteriella åldrandet [6-8]. Ett flertal vetenskapliga rapporter har sammanfattningsvis pekat på att en kombination av intrauterin (fetal) tillväxthämning och post-natal snabb tillväxt (catch-up growth) utgör en negativ faktor som ökar risken i vuxenlivet för hypertoni, metabolt syndrom, typ 2-diabetes och kardiovaskulär sjukdom [9]. Dessa processer kan även ha betydelse för en ökad hastighet i det vaskulära åldrandet, något som beskrivs i en aktuell översikt i *Journal of Hypertension* [8]. Studier gjorda av den spanska kvinnliga hypertoni-forskaren Empar Lurbe, i Valencia, har visat på att för tidig födsel samt fetal tillväxthämning på olika sätt kan påverka hemodynamiken negativt och leda till blodtryckstegring under uppväxten, beskrivet i ett flertal eleganta studier [10-12].

En aktuell studie från Cambridge, UK, har rapporterat att moderns diet kan ha betydelse för telomerlängd i aorta, baserat på tidigare iakttagelser av att proteinrestriktion hos gravida försöksdjur (råtta) kan öka åldrandehastighet i organ hos avkomma [13]. Eftersom telomerförkortning är en markör för återstående celldelningskapacitet, och därmed en markör för biologiskt åldrande i allmänhet [14-16], är det intressant att man i England kunnat påvisa en direkt negativ länk mellan moderns livsstil (diet) och ett uttryck för tidigt artäråldrande hos avkomman [13]. Detta kan stärka uppfattningen av att tillväxtmönster tidigt i livet kan bidra till programmering av organfunktion, tidigt kärlåldrande, samt på sikt en ökad kardiovaskulär risk [8] (Tabell 2).

Hos människa är undernäring hos gravida kvinnor knappast ett stort problem i vår del av världen, men väl i andra delar. Här ökar risken för fetal tillväxthämning, resulterande i lätt-för-tiden barn, LFT (eng. small-for-gestational age; SGA), framförallt vid maternell rökning under graviditet, men även infektioner, graviditetskomplikationer (blodtryckstegring, glukosmetabol rubbning) och psykosocial stress kan bidra till avvikande fosterutveckling. Av detta skäl har det framförts från amerikanska barnläkare att särskilda kardiovaskulära riskmottagningar borde upprättas för att längre fram i livet följa barn med en bakgrund som LFT (SGA), framförallt följt av en snabb postnatal tillväxt [17].

Tabell 1.

Metoder för att mäta tecken på ökad artärstyvhet, direkt eller indirekt:

- Pulstryck (mmHg)
 - brachialt
 - 24-tim ambulatoriskt
- Pulsvågshastighet (m/sek)
 - carotis-femoralis
 - carotis-brachialis
- Pulsvågsanalys
 - augmentation index
 - centralt artärtryck

Tabell 2.

Faktorer under fosterliv och tidig barndom som kan öka det vaskulära åldrandet och blodtrycksnivån:

- Fetal tillväxthämning, följd av snabb tidig postnatal tillväxt
- Kapillärdysfunktion, funktionell eller för få kapillärer
- Endotel-dysfunktion
- Mindre diameter i bukaorta
- Kortare telomerer i glattmuskelceller i aorta
- Renal funktionsnedsättning, för få glomeruli

Svenska studier på kärl hos barn födda för tidigt eller efter graviditetsproblem har visat att en rad negativa kärlfenomen kan iakttas, bl.a. för få kapillärer jämfört med fynd hos barn födda utan tillväxthämning samt efter normallång graviditet. Vidare är aortas diameter mindre, endotelfunktionen försämrad samt *art. carotis* styvare vid ultraljudsundersökning hos barn som i skollåldern följts upp efter att ha fötts med låg födelsevikt [18-20]. Andra studier har visat att antal njurglomeruli kan bli färre efter fetal tillväxthämning, och då kan blodtrycket stiga i takt med en försämrad renal funktionsgrad.

Kärlstyvhet och nedsatt endotelfunktion vid vaskulärt åldrande

Kärlstyvheten ökar vanligen markant med åldern, beroende på minskat elastin i kärlvägg. Under en livstid ökar pulsvågshastigheten i aorta från ca 3-4 m/s till ca 7-9 m/s hos friska individer. Precis som med endotel-dysfunktionen sker det en accelererad ökning om man har kardiovaskulära riskfaktorer och t.ex. en hypertoniker kan ha upp emot 50% ökad pulsvågshastighet jämfört med en jämgammal normotoni-

ker. Av detta skäl är hypertoni en av de viktigaste faktorerna bakom tidigt kärlåldrande, och framförallt i kombination med diabetes kan utgöra en modell för EVA syndromet [21,22].

Med åldern minskar endotelets normala vasodilaterande kapacitet, genom en sänkt produktion av kväveoxid (eng. nitric oxide; NO), vilket bidrar till den ökande kärlstyvheten.

Det har nyligen upptäckts att vissa celler från benmärgen är förutbestämda att bli endotelceller (s.k. endothelial progenitor cells; EPC) och kan reparera ett skadat endotel [23]. Ett sänkt antal av dessa EPC i perifert blod har setts hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom. Även hos friska har det rapporterats att antalet, såväl som funktionen hos dessa celler, sjunker med åldern och detta blir därför en markör för endotelialt kärlåldrande. Sammantaget är nedsättning av endotelmedierad vasodilatation och tilltagande artärstelhet känsliga markörer för biologiskt åldrande, en process som påskyndas avsevärt av våra vanligaste kardiovaskulära riskfaktorer, framförallt rökning.

Sammanfattning

Evolutionär selektion har lett fram till en rad biologiska adaptationer för bättre överlevnad och gynnsamma villkor för reproduktionen i det tidiga vuxenlivet, kanske på bekostnad av senare uppträdande risk för skador. På så sätt formas en livets biologiska triangel i ett samspel mellan nutrition, reproduktion och livslängd [24]. För vissa individer förefaller det biologiska åldrandet vara påskyndat, och dessa drabbas även av för tidig sjukdom och död. Eftersom hjärtsjukdomarna utgör ett stort och dominerande folkhälsoproblem är det av särskild vikt att undersöka dessas utveckling i ett s.k. livsförloppsperspektiv. Aktuell forskning visar att negativa faktorer under graviditet, resulterande i avvikande vikt och förtidig födsel, kan bidra till programmering av bl.a. ett tidigt vaskulärt åldrande med begynnande artärstyvhet redan under barndomen samt kortare telomerlängd [25,26]. Detta går hand i hand med en tilltagande blodtrycksstegring samt försämrad endotelfunktion och minskad kapillariseringsgrad. Genetiska faktorer kan uppenbart vara av betydelse för organutvecklingen, men även miljöfaktorer – nu nyligen illustrerat i hur manipulation av dieten hos försöksdjur kan minska telomerlängd i aorta hos avkomma [13]. Prevention av hypertoni och det tidiga kardiovaskulära åldrandet måste således starta tidigt i livet. Varje graviditet måste värnas hälsomässigt, inte minst genom tobaksfrihet, och nyfödda barn med tillväxthämning bör sannolikt födas upp på ett försiktigt sätt vad det gäller tillväxten så att inte organsystemen påfrestas. Här finns det en potentiell konflikt mellan inställningen hos oroliga föräldrar och barnmedicinens personal, som vill se en snabb tillväxt hos ett litet tillväxthämmat barn, samt vuxenmedicinska aspekter som kan betona värdet av en långsam tidig tillväxt. Båda grupper kan nog ena sig om amningens välgörande inflytande även på den normaliserande utvecklingen av vikten hos den nyfödde.

Tillägg: Vid hypertonikongressen i Berlin (ISH-ESH, juni 2008) kommer ett flertal programpunkter att beröra det vaskulära åldrandet. I ett symposium om hypertoni vid diabetes måndag e.m. den 16 juni presenterar bl.a. professor SS Franklin, USA, sin syn på det vaskulära åldrandet [22,27] under rubrik: "The role of arterial stiffness and vascular resistance in predicting hypertensive CVD."

PETER M NILSSON,
docent, universitetslektor

Referenser:

1. Johnson HM, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Li S, Chen W, Berenson GS, Stein JH. Predictors of carotid intima-media thickness progression in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Stroke* 2007;38:900-5.
2. Nilsson PM, Fyhrqvist F. Tidigt vaskulärt åldrande i relation till kort telomerlängd och ökad kardiovaskulär risk – kommande möjligheter för behandling? *Läkartidningen* 2007;104:2801-2805.
3. Nilsson PM. Early vascular ageing and hypertension – A new model for understanding cardiovascular risk. *Curr Hypertens Rev* 2007;3:133-136.
4. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588-2605.
5. Laurent S, Boutouyrie P. Recent advances in arterial stiffness and wave reflection in human hypertension. *Hypertension* 2007;49:1202-1206.
6. Law CM, de Swiet M, Osmond C, Fayers PM, Barker DJ, Cruddas AM, Fall CH. Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *BMJ* 1993;306:24-7.
7. Koupilova I, Leon DA, Lithell HO, Berglund L. Size at birth and hypertension in longitudinally followed 50-70-year-old men. *Blood Press* 1997;6:223-8.
8. Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome. *J Hypertension* 2008 (in press).
9. Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens* 2000;18:815-31.
10. Lurbe E, Redón J, Alvarez V, Durazo R, Gómez A, Taconis J, Cooper RS. Relationship between birth weight and awake blood pressure in children and adolescents in absence of intrauterine growth retardation. *Am J Hypertens* 1996;9:787-794.
11. Lurbe E, Torro MI, Carvajal E, Alvarez V, Redon J. Birth weight impacts on wave reflections in children and adolescents. *Hypertension* 2003;41[part 2]:646-650.
12. Lurbe E, Torró I, Alvarez V, Aguilar F, Redon J. The impact of birth weight in pulse pressure during adolescence. *Blood Press Monitor* 2004;9:187-192.
13. Tarry-Adkins JL, Martin-Gronert MS, Chen JH, Cripps RL, Ozanne SE. Maternal diet influences DNA damage, aortic telomere length, oxidative stress, and antioxidant defense capacity in rats. *FASEB J* 2008 Jan 29 [Epub ahead of print]
14. Fuster JJ, Andrés V. Telomere biology and cardiovascular disease. *Circ Res* 2006;99:1167-80.
15. Aviv A. Chronology versus biology. Telomeres, essential hypertension, and vascular aging. *Hypertension* 2002;40:229-232.
16. Jeanclous E, Schork NJ, Kyvik KO, Kimura M, Skurnick JH, Aviv A. Telomere length inversely correlates with pulse pressure and is highly familial. *Hypertension* 2000;36:195-200.
17. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:804-810.
18. Martin H, Hu J, Gennser G, Norman M. Impaired endothelial function and increased carotid stiffness in 9-year-old children with low birthweight. *Circulation* 2000;102:2739-44.
19. Bonamy AK, Bendito A, Martin H, Andolf E, Sedin G, Norman M. Preterm birth contributes to increased vascular resistance and higher blood pressure in adolescent girls. *Pediatr Res* 2005;58:845-9.
20. Bonamy AK, Martin H, Jörneskog G, Norman M. Lower skin capillary density, normal endothelial function and higher blood pressure in children born preterm. *J Intern Med* 2007;262:635-42.
21. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Fasolo CB, Sudano I, Salvetti A. Hypertension causes premature aging of endothelial function in humans. *Hypertension* 1997;29:736-43.
22. Franklin SS. Do diabetes and hypertension interact to accelerate vascular ageing? *J Hypertens* 2002;20:1693-6.
23. Dimmeler S, Zeiher AM. Vascular repair by circulating endothelial progenitor cells: the missing link in atherosclerosis? *J Mol Med* 2004;82:671-7.
24. Nilsson P. Livets biologiska triangel – samspel mellan nutrition, reproduktion och livslängd. *Läkartidningen* 2001;98:1797-1800.
25. Nilsson P, Fagerberg B. Fetal programmering av ohälsa i vuxen ålder - arv eller miljö? *Läkartidningen* 2004;101:2342-5.
26. Demerath EW, Cameron N, Gillman MW, Towne B, Siervogel RM. Telomeres and telomerase in the fetal origins of cardiovascular disease: a review. *Hum Biol* 2004;76:127-46.
27. Franklin SS. Arterial stiffness: is it ready for prime time? *Curr Cardiol Rep* 2007;9:462-9.

Rött eller vitt vin till olivoljan?

Regelbundet måttligt intag av alkohol har i epidemiologiska studier förknippats med minskad risk för hjärtsjukdom. Experimentella data talar för att rött vin modifierar bland annat HDL-kolesterolvivån mer gynnsamt än vitt vin, samt att rött vin utövar en starkare antioxidativ effekt än vitt vin. Men hur är det med den centrala hemodynamiken – påverkas den olika av intag av rött eller vitt vin? Denna intressanta fråga har nyligen belysts i en grekisk studie (1).

De femton försökspersonerna var icke-rökare, icke obesa och hade blodtryck lägre än 130/90 mmHg. Genomsnittsåldern var 29,5 år. En standardiserad måltid bestående av en vegetarisk soppa och två brödskivor intogs på fastande mage vid fyra olika tillfällen, tillsammans med en av fyra kombinationer av vin och olivolja: 250 ml av antingen rött (Rapsani Tsantalis) eller vitt (Asyrtiko Tsantalis) grekiskt vin tillsammans med 50 g av olivolja med antingen hög eller låg halt av antioxidanter.

Samtliga studiedeltagare provade varje kombination av vin och olivolja vid ett tillfälle. Försökspersonerna undersöktes med pulsvågsanalys utförd med applanationstonometer före måltiden samt en, två och tre timmar postprandiellt. Som effektmått användes i denna studie bland annat augmentation index (AIx), som definieras som den förhöjning av det centrala systoliska blodtrycket som orsakas av den från de perifera delarna av artärträdet reflekterade pulsvågen, dividerad med det centrala pulstrycket. AIx speglar både den artäriella stelheten och den perifera resistensen.

Augmentation index påverkas snabbare av rött vin

AIx sjönk signifikant efter intag av samtliga kombinationer av vin och olivolja. Minskningen av AIx inföll dock tidigare hos de försökspersoner som serverats rött vin till måltiden (redan efter en timme, oavsett vilken typ av olivolja som serverats tillsammans med det röda vinet) än hos de försökspersoner som istället serverats vitt vin (efter två respektive tre timmar beroende på vilken typ av olivolja som serve-



rats tillsammans med det vita vinet). AIx förblev signifikant lägre än fastevärdet vid samtliga tre postprandiella mätningar hos de personer som serverats rött vin.

Vasodilatation som förklaringsmodell

Uppenbarligen påverkas den centrala hemodynamiken gynnsamt i det akuta skedet efter kombinerat intag av vin och olivolja. Det får dock anses som osannolikt att artärstelheten, som ju utgör ett sammanfattande mått på graden av makrovaskulärt åldrande, skulle påverkas så tidigt som redan efter en timme.

En mer trolig förklaringsmodell är att intag av dessa medelhavsinspirerade födoämneskombinationer ger upphov till en akut vasodilatation varvid den perifera resistensen minskar. Detta innebär att den förbättring av den centrala hemodynamiken som här tillskrivs kombinerat intag av vin och olivolja endast kommer att vara påvisbar i den postprandiella fasen. Vi vet idag inte om dessa positiva postprandiella effekter även medför en mer gynnsam kardiovaskulär prognos på lång sikt. Mekanismerna bakom den snabbare effekten av rött jämfört med vitt vin återstår också att förklara. Teorin att rött vin är mer kardio-protektivt än andra alkoholhaltiga drycker

har nyligen sammanfattats i en läsvärd översiktsartikel (2).

Det är i detta sammanhang intressant att notera att intag av alkoholfritt rött vin, till skillnad från intag av alkoholfritt vitt vin, påverkar den antioxidativa kapaciteten i plasma redan inom en timme, och att resveratrol och andra polyfenoler som förekommer mer rikligt i rött än i vitt kan påverka såväl endotelinsyntes som NO-frisättning i gynnsam riktning.

MAGNUS WIJGMAN

Referenser:

1. Papamichael CM, Karatzi KN, Papaioannou TG, Karatzis EN, Katsichti P, Sideris V, Zakopoulos N, Zampelas A, Lekakis JP: Acute combined effects of olive oil and wine on pressure wave reflections: another beneficial influence of the Mediterranean diet antioxidants? *J Hypertens* 26:223-229, 2008
2. Opie LH, Lecour S: The red wine hypothesis: from concepts to protective signalling molecules. *Eur Heart J* 28:1683-1693, 2007

Diabetes mellitus

– en hjärtsjukdom?

Patienter med diabetes har ökad risk att drabbas av hjärtsvikt, och många patienter med hjärtsvikt har eller utvecklar med tiden insulinresistens och/eller typ 2-diabetes. Flera förklaringsmodeller till denna samsjuklighet är tänkbara: såväl hjärtsvikt som insulinresistens karakteriseras till exempel av ökad aktivitet i det sympatiska nervsystemet. Vidare är samtidig förekomst av hypertoni och kranskärllsjukdom vanligt hos patienter med diabetes, vilket medför ökad risk att utveckla hjärtsvikt. Hjärtsvikt förekommer dock även hos patienter med diabetes trots avsaknad av såväl makrovaskulär kranskärllsjukdom som hypertoni och klaffel och man talar då om en specifik diabeteskardiomyopati.

I en prospektiv svensk undersökning av äldre män utan känd hjärtsvikt, med eller utan tidigare diabetesdiagnos, visades att förhöjda värden av flera variabler som indirekt ger information om graden av insulinresistens (bland andra plasmaglukosvärdet efter oral glukosbelastning och fasteplasmakoncentrationerna av insulin och pre-insulin) medförde en ökad risk att utveckla hjärtsvikt (1).

Unikt för denna studie är att man vid studiestarten även genomförde en så kallad euglykemisk insulinclamp, vilket anses vara referensmetoden för att värdera graden av insulinkänslighet. Metoden innebär att insulin infunderas intravenöst i en fast infusionstakt och att glukos samtidigt ges intravenöst i en hastighet som styrs utifrån täta kontroller av plasmaglukosvärden, med målsättningen att uppnå stabil normoglykemi. Den mängd glukos som behöver tillföras för att bibehålla normoglykemi utgör således ett bra mått på graden av insulinkänslighet. Utfallet från insulinclampen visade att ökad insulinresistens var associerad med ökad risk för att utveckla hjärtsvikt.

Hjärtmuskulaturens metabolism är dysfunktionell vid diabetes

Hjärtmuskeln svarar för en mycket liten del av den samlade muskulaturens glukosupptag och påverkar därför inte plasmaglukosnivåerna särskilt mycket.

Däremot inverkar hyperglykemi menligt på hjärtmuskeln funktion. Under vilobetingelser är det framförallt fettsyror som utgör hjärtmuskeln energisubstrat (2), men vid hypoxi ökar andelen energi som utvinns via glukosmetabolism. Hjärtmuskeln glukosutnyttjande är dock av flera skäl mindre effektivt vid diabetes (3).

Hjärtmuskeln glukosupptag stimuleras, precis som skelettmuskulaturens, av insulin. Insulinbrist, absolut eller relativ, leder till både minskat glukosupptag och minskat intracellulärt glukosutnyttjande i hjärtmuskulaturen. Den insulin-medierade translokationen av glukotransportörer (GLUT-4) till hjärtmuskulcellernas plasmamembran minskar. Samtidigt uteblir insulinets antilipolytiska effekt på fettcellerna, varvid halten av fria fettsyror i blodet ökar. Fria fettsyror tas upp av hjärtmuskulcellerna och interagerar hämmande med insulinreceptorsubstratet (IRS), vars funktion är nödvändig för att insulinreceptorn ska kunna stimulera till ökat glukosupptag.

De fria fettsyrorerna hämmar även ett intracellulärt enzym, hexokinas, som är nödvändigt för att glukos ska kunna metaboliseras vidare. Den sviktande intracellulära glukosmetabolismen leder till att hjärtmuskulaturen trots det hyperglykema tillståndet är hänvisad till att utvinna större delen av sin energi via mer syrgaskrävande beta-oxidation av fettsyror.

Detta har visats i en liten men intressant humanstudie, där man mätte hjärtmuskulaturens upptag och oxidation av fetter med hjälp av PET-teknik (4). Gradens av glukometabol rubbning korrelerade med det kardiella upptaget och oxidationen av fettsyror vilket medförde ökad kardiell

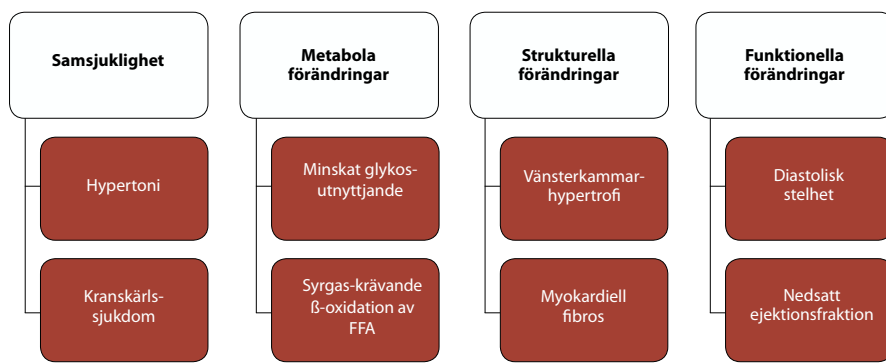
syrgaskonsumtion. Vid samtidig kardiell ischemi orsakad av akut kranskärllsjukdom skulle en sådan suboptimal, mer syrgaskrävande hjärtmuskel-metabolism kunna förväntas bidra till en försämrad prognos.

Samband mellan förhöjda glukosnivåer och ökad risk för hjärtsvikt efter hjärtinfarkt har också visats bland annat i en svensk studie av patienter utan tidigare diabetesdiagnos som sjukhusvårdades för hjärtinfarkt: de patienter som sedermera utvecklade hjärtsvikt hade högre plasmaglukosnivåer vid ankomst till sjukhus, och plasmaglukosnivån predikterade framtida sjukhusinläggningar för hjärtsvikt oberoende av andra riskfaktorer (5).

Strukturella hjärtmuskelförändringar vid diabetes

I en stor amerikansk undersökning, The Strong Heart Study, jämfördes ekokardiografiska mått hos patienter med diabetes med motsvarande mått hos försökspersoner utan tidigare diabetesdiagnos och med normalt fasteplasmaglukosvärde och normalt utfall vid oral glukosbelastning. Den beräknade vänsterkammarmassan, indexerad för kroppsyta, var signifikant högre hos försökspersonerna med diabetes även efter att analysen justerats för andra riskfaktorer som anses påverka utvecklingen av vänsterkammarehypertrofi, såsom blodtrycksnivå, blodtryckssänkande läkemedelsbehandling och ålder (6).

Detta talar för att det inte enbart är samtidigt förekommande hypertoni som förklarar den ökade vänsterkammarmassan hos patienter med diabetes, utan att det även kan finnas diabetespecifika faktorer. Vänsterkammarehypertrofi är en stark prediktor för kardiovaskulär sjuklighet, och kan kanske förklara en del av den förhöjda kardiovaskulära risken hos patienter med diabetes.



Flera faktorer kan bidra till nedsatt hjärtmuskelfunktion hos patienter med diabetes mellitus.

Funktionella hjärtmuskelförändringar vid diabetes

Diastolisk dysfunktion ses ofta vid hypertoni och brukar då tolkas som en form av hypertoni-relaterad målorganskada. Hos patienter med typ 2-diabetes kan dock diastolisk dysfunktion förekomma även hos patienter utan hypertoni: vid en noggrann ekokardiografisk undersökning av 46 män med typ 2-diabetes utan hypertoni och utan tidigare känd kranskärlsjukdom och med normalt resultat vid kliniskt arbetsprov, kunde diastolisk dysfunktion påvisas hos hela 60% av studiedeltagarna (7).

I en annan nyligen publicerad studie utfördes ekokardiografi och hjärtmuskelbiopsi på 66 patienter, med eller utan diabetes, som sjukhusvårdats för akut hjärtsvikt och som vid kranskärlsröntgen saknat signifikanta stenoser (8). Patienterna med diabetes hade ekokardiografiska fynd som talade för ökad diastolisk stelhet i vänsterkammaren jämfört med patienterna utan diabetes. Analyserna av hjärtmuskelbiopsierna talade för att flera olika mekanismer kan leda till diabetesrelaterad ökad diastolisk stelhet i vänsterkammaren hos patienter med hjärtsvikt: om även den systoliska vänsterkammarmarkfunktionen är nedsatt förefaller ökad myokardiell fibros vara en faktor av betydelse, medan ökad vilotension i kardiomyocyterna verkar vara viktigare hos de patienter som hade bevarad systolisk vänsterkammarmarkfunktion.

Läkemedelsbehandling

Kan läkemedelsbehandling interferera med den diabetesassocierade nedsättningen av hjärtfunktionen?

Experimentella studier har påvisat ett ökat kardiellt glukosupptag vid behandling med glitazoner, som ju motverkar insulin-

resistensen. Det kan därför te sig oväntat att glitazoner snarare har associerats med ökad risk för hjärtsvikt. En tänkbar förklaringsmodell är att glitazonerna även potentierar insulinets förmåga att öka njurarnas natrium-reabsorption, vilket leder till en volymbelastning av blodcirkulationen som kan utlösa hjärtsvikt hos patienter med tidigare subklinisk nedsättning av vänsterkammarmarkfunktionen (9).

Som exempel på ett försök att specifikt dirigera hjärtmuskulaturen mot mer energieffektiv metabolism kan nämnas att tillägg av trimetazidin, en hämmare av beta-oxidationen av fettsyror, nyligen visats förbättra ejektionsfraktion och NYHA-klassificering hos en mindre grupp av patienter med hjärtsvikt mot bakgrund av optimal konventionell medicinsk behandling (10).

Sammanfattning

Diabetes mellitus, och kanske särskilt typ 2-diabetes med insulinresistens, påverkar hjärtats metabolism, struktur och funktion på ett ogynnsamt sätt och medför ökad risk för hjärtsvikt, som hos patienter med diabetes kan uppträda trots avsaknad av andra traditionella riskfaktorer. Våra patienter har allt att vinna på att diabetologer intresserar sig för diabetessjukdomens kardiella konsekvenser, och att kardiologer intresserar sig för glukometabola rubbningar. Vi bör betrakta patienter med diabetes och/eller hjärtsvikt som patienter med förhöjd global kardiovaskulär risk, och inte nöja oss med att behandla en diagnos i taget.

MAGNUS WIJMKMAN

ST-läkare, Medicinkliniken i Norrköping
Doktorand, Hälsouniversitetet i Linköping

Referenser:

1. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, Zethelius B, Lind L: Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 294:334-341, 2005
2. Depre C, Vanoverschelde JL, Taegtmeyer H: Glucose for the heart. *Circulation* 99:578-588, 1999
3. Taegtmeyer H, McNulty P, Young ME: Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I: general concepts. *Circulation* 105:1727-1733, 2002
4. Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, Racette SB, Waggoner AD, Kisrieva-Ware Z, Dence C, Klein S, Marsala J, Meyer T, Gropler RJ: Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women. *Circulation* 109:2191-2196, 2004
5. Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K: Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 22:1827-1831, 1999
6. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Robbins D, Rhoades ER, Howard BV: Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 101:2271-2276, 2000
7. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG: Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 24:5-10, 2001
8. van Heerebeck L, Hamdani N, Handoko L, Falcao-Pires I, Musters RJ, Kupreishvili K, Ijsselmuiden JJ, Scholkwijk CG, Bronzwaer JGF, Diamant M, Borbély A, van der Velden J, Stienen GJM, Laarman GJ, Nissen HWM, Paulus WJ: Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: Importance of fibrosis, advanced glycation end products and myocyte resting tension. *Circulation* 117: 43-51, 2008
9. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, Le Winter M, Porte D, Semenkovich CF, Smith S, Young LH, Kahn R: Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 27:256-263, 2004
10. Fragasso G, Pallosi A, Puccetti P, Silipigni C, Rossodivita A, Pala M, Calori G, Alfieri O, Margonato A: A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 48:992-998, 2006

Finns det en fransk paradox?

Mat och livsstil

Få saker intresserar allmänheten så mycket som vilken kost man skall äta och vilka livsvanor för övrigt man skall ha för att leva friskt och länge. Inte bara män på Kreta (se nummer 3/2007) har uppvisat imponerande låg förekomst av kardiovaskulär sjukdom, utan också i Frankrike har många epidemiologer ansett att friheten från åderförkalkningsrelaterade sjukdomar är oväntat stor, speciellt om man tar hänsyn till att det är vanligt med rökning i Frankrike. Cigarrettrökning innebär ju inte bara en ökad risk att drabbas av hjärtinfarkt, stroke eller claudicatio, utan rökning verkar också öka risken för att få diabetes. Dessutom, när man blossar på sin cigg, så höjs blodtrycket.

Vetenskapliga artiklar och studier

Vid en sökning på medline på termen "French paradox" får man drygt 260 träffar. Den stora majoriteten avhandlar betydelsen av alkohol, närmare bestämt av rödvin. Många förknippar nog fransmän med fler företeelser än att dricka rödvin, även om det vetenskapliga samhället har fångats av olika intressanta kärilvidgande substanser och andra intressanta antioxiderande komponenter. Alkohol i måttlig mängd relaterar u-formigt till kardiovaskulär sjukdom i populationen [1]. Man har under långa perioder debatterat vilken roll sjukdom som orsak till absolutism kan ha



Vad sägs om en inbakad fågel till middag denna lördag?



Entrén till Louvren förenar gammalt och nytt.

bidragit till att två glas rödvin (eller motsvarande alkoholintag) per dag för män, och ett för kvinnor, ser bättre ut än att inte dricka alls i populationsundersökningar. Alkohol höjer HDL-kolesterol i prospektiva studier, samt verkar t.o.m. förebygga diabetes i observationella undersökningar [2]. Intag av rödvin till lunchen sänker också blodtrycket under eftermiddagen och kvällen [3]. Alkohol har också effekter på trombocyter som kan verka mer akut skyddande mot komplikationer till redan etablerad kardiovaskulär sjukdom. Alkohol minskar också fibrinogen och antitrombin III samt höjer tPA (review, se [1]). Det har diskuterats mycket huruvida det är alkoholen som står för alla effekterna av rödvin, eller om det kan vara de polyfenoler som snarast kommer från druvan i sig. Experimentella data talar för en betydelse av resveratrol och quercetin, t.ex. genom att ha NO-liknande effekter. Någon effekt av alkoholfritt rödvin på kärlfunktion sågs emellertid inte i en prospektiv studie [4] av Zilkens et al. Relationen mellan rödvin och hjärtkärlsjukdom krånglas till av att ett alltför högt intag av alkohol höjer blodtrycket [4] och detta kan också leda till en kardiomyopatiliknande hjärtsvikt.

Studiebesök i Paris

Er redaktör gjorde nyligen ett litet studiebesök till den franska huvudstaden, de två 14- och 16-åriga sönerna följde med för att lämna synpunkter på den franska livsstilen och maten. Det anses ju i alla fall i flera

veckotidningar att fransmän och -syskor inte verkar drabbas riktigt på samma sätt av fetmaepidemin som vi svenskar. Kanske sönerna kan påverkas positivt av vad de ser i Paris? Första lunchen bjöd på ett gott pizzaliknande verk som förrätt och med tämligen seiga biffrar som huvudrätt. Feta pommies serverades till biffrarna, men inte så många, totalt avsaknad av sås (men det kan ju ha berott på att jag beställde fel på något sätt). De konserverade bönorna med lätt vitlöksmak förblev orörda av mina båda söner, så nog blev det trots allt en ganska kalorislunch. Vi promenerade mycket första dagen och hann se, och gå upp för trapporna till, triumfbågen. Senare stod vi i kö till Eiffeltornets hiss i en dryg timme. Visst, vi kunde ha gått upp, men enligt min uppfattning är hissåkandet en del av upplevelsen, den har ju fungerat i över hundra år nu!

Parisisk lördagskväll

På kvällen var vi ganska matta, så vi tog med mat från den mycket inspirerande marknaden som låg just utanför vårt hotell. Denna lilla marknad visade tydligt på den passion som fransmännen har för mat. Under stort ståhej plockas alla krabbor, fiskar, räkor, kräftor, grönsaker frukter m.m. fram och läggs upp vackert varje morgon, inklusive söndagar. Man står sedan och ropar ut vad man har att erbjuda. Eftersom grannen ofta säljer samma eller liknande varor blir det intressanta utropstävlingar med gott humör och en hel del dråpliga miner och



Första måltiden i Paris, såsfri men med bönor.



Eiffeltornet



Sönerna, Max & Viktor, uppe i Eiffeltornet.



Ostar med vinaigrette på Louvren.



Franska delikatesser!



Ytterligare en källa till kalorier, franska chips är inte dumt!

” Man tar matlagning på stort allvar och maten får ta tid såväl att laga som att äta.

kroppsspråk. Maten som bjuds ut är verkligen och synbarligen av mycket hög kvalitet, se bild härintill. Priserna är inte heller högre än i Sverige, ibland snarast påtagligt lägre. Franskt rödvin fanns samtidigt att tillgå i flera små välsorterade affärer som låg mellan marknadsständerna. Dessutom bjöds efterrätt i form av hemgjord choklad i precis samma kvarter, och slutligen fanns möjligen ostar av alla sorter. Ost är väl knappast något som anses skydda mot kardiovaskulär sjukdom, vad jag vet, men choklad innehåller flera substanser som har positiv effekt på kärlfunktionen enligt experimentella data. Epidemiologiska undersökningar stöder också tanken att choklad kan minska kardiovaskulär sjukdom [5;6].

Louvre-lunch

Ett av syftena för övrigt med resan till Paris var att besöka Louvren. I timmar vandrade vi runt i detta i mitt tycke oslagbara museum, där till och med byggnaden i sig är värd ett besök. Entrén under glaspysramiden är monumental och blandar ett klassiskt snitt med moderna material på ett mycket elegant vis. Lunch på Louvren kom att innebära en mycket läcker ostallrik för min del och mackor a la croque monsieur för pojkarna. Vi var alla tre mycket nöjda med detta. Vi kom att notera att på all sällad vi hittills fått hade vinaigrettesås rikligt hållts på, till och med på de få blad som följde med pojkarnas Croque Monsieur och på de salladsblad som hörde till mina ostar.

Sås till pommes

Var skulle vi då äta vår middag? Pojkarna föreslog McDonalds på Champs Elysee, och så fick det bli. Även detta var ganska intressant, hamburgarna smakade lite mer än vanligt enligt mina två tonåringar och till pommes fritten följde en speciell sås, vinaigrette a la McDonalds i Paris! Smaskigt tyckte Viktor, smaklöst tyckte Max.

Fransk paradox

Ja, vad kan det då vara som gör att man inte riktigt har den väntade risken för kardiovaskulär sjukdom i Frankrike? Det är svårt svara på, men det finns många alternativ.

Man tar matlagning på stort allvar och maten får ta tid såväl att laga som att äta. Frukostarna är små men kaffet gott, olja kommer i form av vinaigrette till många av måltiderna och rött vin hör till såväl lunch som middag. Men, visst gillar man också gräddor i säsen samt äter salta och feta ostar. Jag blev nyss intervjuad av en fransk tidning angående min studie av effekterna av att äta stora mängder snabbmat, med mycket mättat fett, samt att kombinera detta med att sluta motionera [7]. Reportern för den tidningen menade att den franska paradoxen till stor del bestod i att förklara hur fransmännen kan ha så lite hjärtkärlsjukdom trots intag av mycket mättat fett. Kanske det också är fråga om att vara måttlig och njuta ordentligt och ta sig tid att välja maten på en lokal marknad där alla säljare verkar känna sina kunder?

FREDRIK NYSTRÖM

Referenser:

1. de Gaetano G, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L. The mediterranean lecture: wine and thrombosis--from epidemiology to physiology and back. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33: 466-471
2. Wannamethee SG, Camargo CA, Jr., Manson JE, Willett WC, Rimm EB. Alcohol drinking patterns and risk of type 2 diabetes mellitus among younger women. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1329-1336
3. Foppa M, Fuchs FD, Preissler L, Andrighetto A, Rosito GA, Duncan BB. Red wine with the noon meal lowers post-meal blood pressure: a randomized trial in centrally obese, hypertensive patients. *J Stud Alcohol* 2002; 63: 247-251
4. Zilkens RR, Burke V, Hodgson JM, Barden A, Beilin LJ, Puddey IB. Red wine and beer elevate blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 2005; 45: 874-879
5. Ding EL, Hutfless SM, Ding X, Girotra S. Chocolate and prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Nutr Metab (Lond)* 2006; 3: 2
6. Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Stefanadis C. Effect of dark chocolate on arterial function in healthy individuals: cocoa instead of ambrosia? *Curr Hypertens Rep* 2006; 8: 205-211
7. Kechagias S, Ernerson A, Dahlqvist O, Lundberg B, Lindstrom T, Nyström FH. Fast food based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects. *Gut* 2008 in press.

Motion i behandlingen av typ 2-diabetes

Fredrik Nyström skrev i *Blodtrycket* Nr 4 2007 om avsaknaden av långtidsstudier som entydigt beskriver effekterna av "Livsstilsförändringar i syfte att hindra kardiovaskulär sjukdom och diabetes". Den kunskap som Fredrik Nyström efterlyser är synnerligen angelägen eftersom kunskap måste utgöra grunden för motivationsarbetet när det gäller livsstilsförändringar.

Jag är distriktsläkare med ett specialintresse för fysisk aktivitet och dess plats i behandlingen av diabetes mellitus typ 2 (T2DM). Om jag skall försöka förmå mina diabetespatienter till ökad och regelbunden motion, så är det en fördel om jag också kan besvara patientens rimliga följdfråga "hur mycket och vilken typ av motion behövs det och vilka effekter kan jag förvänta mig?"

När det gäller T2DM kan jag se behov av olika typer av kunskap om motionens effekter. Dels är det viktigt att kunna belysa effekterna på alla de kardiovaskulära riskfaktorer som ofta förekommer vid T2DM, men det är även angeläget att visa effekter i både det korta och långa tidsperspektivet. Det finns faktiskt en del prospektiva studier som belyser effekten av fysisk kondition på mortalitet^{1,2}. Svårigheten med randomiserade, kontrollerade studier av livsstilsintervention är att de måste spänna över lång tid och kräver en hel del kontroller som är svåra att åstadkomma i det långa loppet. Till detta kommer svårigheterna med bortfall till följd av att deltagarna inte fullföljer studieprotokollet. Jag kommer i det följande att redogöra för en liten motionsstudie som jag har genomfört vid den vårdcentral där jag arbetar.

I en första pilotstudie påvisade jag den omedelbara blodsockersänkande effekten av en 30 minuters promenad hos 39 personer med T2DM³. I den studien minskade blodglukosnivån med 2,2 mmol/l ($\pm 1,5$ SD) efter promenad. Att på detta sätt demonstrera motionens blodglukossänkande effekt har ett tydligt didaktiskt värde för patienten. Samtidigt är effekten kortvarig eftersom ju blodglukosnivån stiger på nytt efter nästa måltid.

I ett mer långsiktigt perspektiv är det angeläget att kunna ange effekten av olika

grader av motion på såväl HbA1c som blodtryck, lipider och andra kända riskfaktorer, som ofta förekommer vid T2D. I en kontrollerad studie undersökte vi effekten av att öka den fysiska aktiviteten med tre promenader à 45–60 minuter per vecka⁴. Alla deltagare i studien hade T2DM och det var 26 personer i kontrollgruppen respektive interventionsgruppen. Medelåldern i grupperna var 59,3 ($\pm 6,2$) resp. 60,0 ($\pm 7,3$) år och könsfördelningen K/M var 11/15 resp. 15/11. Medicinering förekom i båda grupperna; perorala antidiabetika 12/15, antihypertensiva 13/19 och lipidsänkare 9/8. Inga förändringar av medicinering vidtogs under de fyra månader som studien pågick.

Inte alla deltagare i interventionsgruppen lyckades uppnå motionsmålet, enligt de promenaddagböcker som de förde under studietiden. Detta avspeglade sig också i resultatet av studien. Vid en jämförelse mellan hela motionsgruppen och kontrollgruppen kunde vi inte se några effektskillnader på vare sig BMI, diastoliskt/systoliskt blodtryck, lipider, eller glukosmetabol kontroll. De 17 deltagare i motionsgruppen som uppnådde $\geq 80\%$ av motionsmålet förbättrade systoliskt blodtryck (medelvärde (95%CI): -7,8 mmHg (-15 till -0,2), diastoliskt blodtryck: -4,3 mmHg (-7,4 till -1,2), BMI: -0,6 Kg/m² (-1,1 till -0,1) och totalplasmakolesterol: -0,6 mmol/l (-0,9 till -0,3). Däremot såg vi inga effekter på de parametrar som avspeglar den glukosmetabola kontrollen (HbA1c, insulinresistens enl. HOMA-metoden).

Det förefaller alltså som att en förhållandevis blygsam ökning av regelbunden fysisk aktivitet kan förbättra såväl blodtryck som kolesterolvärde och kroppsmasseindex. Detta är viktig information till våra patienter med T2DM. Många av dem är överviktiga och inte vana att motionera. Man kan inte förvänta sig att de plötsligt kommer att vara benägna till alltför intensiv motion. Det viktiga budskapet till dessa patienter skall vara att "lite är bättre än inget" när det gäller motion. Sannolikt är det också så att mera är bättre än lite. En italiensk studie talar i den riktningen⁵. Det faktum att patienterna i vår studie inte uppnådde några effekter på den glukosmetabola kontrollen väcker frågan om det möjligen krävs

ett större mått av motion (intensitetsmässigt eller tidsmässigt) för att åstadkomma förbättringar av HbA1c och insulinresistens, än 3 promenader per vecka.

En annan aspekt på frågan om livsstilsförändringar är att ökad kunskap inte är tillräckligt för att åstadkomma förändring. Motivationsarbete handlar kanske i ännu högre grad om att kommunicera med patienten på ett sätt som gör det möjligt för honom/henne att ta till sig kunskapen och omsätta den i daglig, praktisk handling. Det motiverande samtalet utgör ett sådant sätt att kommunicera med patienter om ändrade levnadsvanor. Detta ligger dock utanför ramen för denna framställning.

Referenser:

1. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood J.E. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing, *N Engl J Med* 2002;346:793-801.
2. Blair S.N, Kohl III H.W, Barlow C.E, Paffenbarger Jr R.S, Gibbons L.W, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. *JAMA* 1995;273:1093-1098.
3. Fritz T, Rosenqvist U. Walking for exercise – immediate effect on blood glucose levels in type 2 diabetes. *Scand J Prim Health Care* 2001;19:31-33.
4. Fritz T, Wändell P.E, Åberg H, Engfeldt P. Walking for exercise-does three times per week influence risk factors in type 2 diabetes? *Diabetes research and clinical practise* 2006;71:21-27.
5. Di Loreto C et.al. Make your diabetic patients walk. Long-term impact of different amounts of physical activity on type 2 diabetes. *Diab Care* 2005;28:1295-1302.



TOMAS FRITZ, distriktsläkare
Gustavsbergs vårdcentral

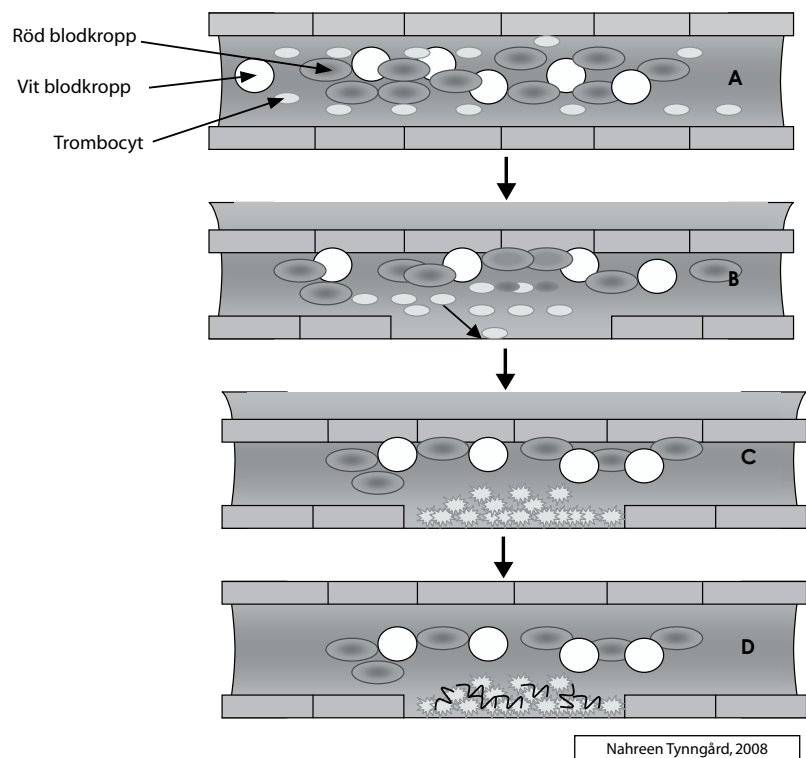
Trombocyter och trombocythämmande läkemedel

Bakgrund

Trombocyterna, eller blodplättarna som de också kallas, är små cellfragment som cirkulerar i våra blodkärl. Deras uppgift är att finna platser där blodkärlets vägg skadats. Där kan de breda ut sig, binda till sig fler trombocyter, täcka över skadan/hålet och på sin yta katalysera koagulationsprocessen så att fibrin bildas som armerar trombocytpluggen, så att blödningen upphör. Men trombocyterna kan också utgöra problem. Personer med för lågt antal trombocyter (trombocytopeni) eller med medfödda defekter i sin trombocytfunktion har en ökad blödningsrisk. Trombocytaktivering kan också orsaka allvarliga sjukdomar då en skada uppstår på kärlväggen i ett åderförfettat blodkärl. När trombocyterna binder till denna skada och aktiveras finns risken att de täpper till blodkärl totalt och därigenom framkallar hjärtinfarkt eller slaganfäll. Det finns idag ett antal bevisat effektiva trombocythämmande läkemedel som minskar risken för blodpropp som till exempel aspirin (t.ex. Trombyl® och clopidogrel (Plavix®)). Sökandet efter nya tänkbare sätt att hämma trombocyterna pågår ständigt. Syftet med denna artikel är att ge en översikt av trombocyterna i den primära hemostasen och verkningsmekanismerna för några trombocythämmande läkemedel.

Endotel och von Willebrandfaktorn

Då endotelcellerna aktiveras eller skadas exponeras ett protein på ytan, P-selektin, samt subentoteliala strukturer innehållande bl.a. kollagen och von Willebrandfaktor (Figur 1). Trombocyterna som strömmar över kärlväggen bromsas in med hjälp av bindning till dessa proteiner. Vart och ett av dem binder till specifika receptorer på trombocytan. Von Willebrandfaktorn är särskilt viktig vid höga skjuvningskrafter som man har i kapillärer, och stenoserade kranskärl. Den binder till ett komplex av tre membranproteiner, GPIIb-IX-V. För att bindningen ska bli stark nog att motstå det starka skjuvningskrafterna som vill slita loss trombocytan från skadestället är von Willebrandfaktorns (vWF) multimerstruktur mycket viktig. Genom att ett stort antal molekyler av vWF är sammankopplade som långa vajrar finns ett stort antal bindningsställen för trombocytan att fästa till



Figur 1: Bildning av en trombocytplugg på en skada i kärlväggens endotel

I det laminära blodflödet i ett skadat blodkärl trycks trombocyterna ut mot kärlväggen av de röda och vita blodkropparna (A). Trombocyterna upptäcker kärlväggsskadan och adhererar till skadestället (B). Trombocyterna formförändras, frisätter sina granula och fäster till andra trombocyter, bildar ett trombocyttaggregat (C). Trombocyttaggregatet stabiliseras genom att koagulationskaskaden bildar ett nätverk av fibrin (D).

vilket ökar bindningens styrka och effektivt bromsar in trombocytan, likt de vajrar som bromsar in flygplanet som landar på ett hangarfartyg. En sällsynt recessivt ärftlig blödningsjukdom, Bernard-Souliers syndrom, beror på brist på receptor för vWF. I en ovanlig variant av blödningsjukdomen von Willebrands sjukdom orsakas blödningsproblemen av en avsaknad av de största multimererna. För kollagen finns flera receptorer, viktigast är $\alpha_2\beta_1$ och GPVI. Ärftliga brister ger till skillnad från ovan nämnda sjukdomar mildare blödningsymptom. Endast ett fåtal fall finns ännu så länge beskrivna.

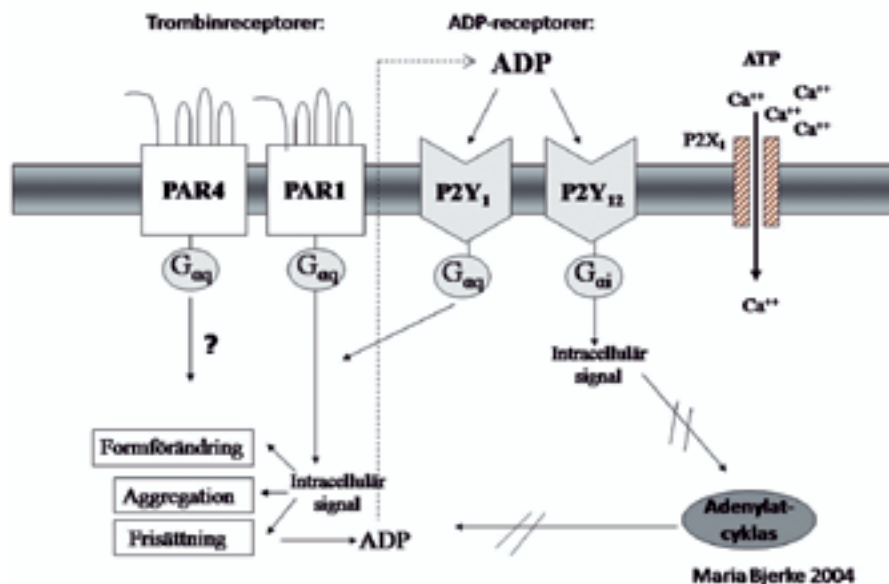
Fibrinogen

Viktigaste receptorn för aggregationen är GPIIb/IIIa till vilken fibrinogen binder. För att kunna binda fibrinogen måste receptorn aktiveras inifrån och få sin aktiva konformation. En fibrinogenmolekyl kan binda till två trombocytreceptorer

och på så sätt binda ihop dem. Omvänt så utlöser bindning av fibrinogen en aktiverande signal i trombocytan. Den sällsynta, recessivt ärftliga blödningsjukdomen Glanzmanns trombocytopeni beror på brist på GPIIb/IIIa. Flera läkemedel som ges intravenöst i samband med ballongvidgning av hjärtats kranskärl främst om man sätter in en metallspiral (stent) för att hålla kärlet öppet. De utövar en mycket kraftfull antitrombotisk verkan genom att blockera bindningen av fibrinogen till trombocytens receptor GPIIb/IIIa. Exempel är abciximab (Rheopro®), eptifibatid (Integrellin®) och tirofiban (Aggrastat®). Lågmolekylära hämmare som tidigare gavs peroralt ökade mortaliteten i kliniska studier, man kan spekulera om det berodde på aktivering en outside-in aktivering.

Trombin

I slutet av koagulationskaskaden bildas nyckelenzymet trombin ur en inaktivt pro-



Figur 2. Aktiverande trombocytreceptorer

enzym, protrombin. Denna bildning sker främst på ytan av aktiverade trombocyter, men trombin är också en kraftfull aktivator av trombocyterna, och på så sätt snabbar den upp sin egen bildning. Enzymet trombins mest välkända uppgift är att klyva plasmaproteinet fibrinogen till fibrin och på så sätt bilda det nätverk som förstärker blodkoaglet likt armeringsjärnen i betong.

Trombin aktiverar trombocyten genom att först med hög affinitet binda till GPIb och sedan till proteasaktiverade receptorn 1 (PAR1), den sistnämnda klyvs inte långt från N-terminalen (Figur 2). Den nya N-terminala änden av polypeptidkedjan binds till ett annat ställe på receptorn och utlöser aktiverande signalkaskader in i trombocyten som bland annat höjer koncentrationen intracellulärt kalcium. Kalcium är trombocyten prima ballerina, ökad koncentration ger aktivering, sänkt lugnar trombocyten. Trombinreceptorn aktiveras genom en proteolytisk klyvning och är därför av engångskaraktär, den kan inte användas igen. En trombocyt som fastnat i ett koagel kommer förstås inte heller att återanvändas. Dessutom aktiverar trombin en andra trombinreceptor, PAR4, på liknande sätt. Troligen underlättas aktiveringen av PAR4 av trombinets bindning till PAR1. Aktivering av PAR1 och PAR4 ger delvis olika effekter, men det är ännu inte klarlagt i detalj. Det finns en ny oral hämmare av PAR1 i två fas III-kliniska prövningar från Schering-Plough, SCH530348.

Trombocyter och ATP

Trombocyttaktiveringen förstärks av att granulosa som frisätts innehåller ADP och ATP som i sin tur aktiverar specifika receptorer

på trombocyter i närheten. ATP aktiverar P2X1 och ADP två olika receptorer, P2Y1 respektive P2Y12. Aktivering av P2Y12 leder bland annat till att adenylcyklas hämmas och därmed bildningen av c-AMP. Hög koncentration av c-AMP bromsar trombocyten aktivering. Normalt stimuleras c-AMP bildningen av prostaglandiner som frisätts från friskt endotel och binder till en specifik trombocytreceptor. Man kan likna trombocyttaktiveringen vid att köra bil, trombin gasar och ADP släpper på bromsen (genom att c-AMP sjunker). Det näst acetylsalicylsyra mest använda trombocythämmande läkemedlet är ett thienopyridin, clopidogrel (Plavix®) som är en prodrug som först måste metaboliseras i levern för att utöva någon effekt. Den aktiva metaboliten är mycket kortlivad och hämmar P2Y12 irreversibelt då trombocyten passerar igenom levern, följaktligen varar hämningen resten av trombocyten tid i cirkulationen, ca 10 dagar. P2Y12 föreligger som oligomerer, den aktiva metaboliten bryter en disulfidbrygga som involverar aminosyran cystein i den första extracellulära loopen vilket gör att oligomerstrukturen bryts upp och receptorns funktion förloras. Clopidogrel används huvudsakligen på patienter med instabil kärlkramp och efter ballongdilatation av hjärtats kranskärl. En ny irreversibel hämmare från Ely-Lilly som också är ett thienopyridin, prasugrel (CS747), verkar på samma sätt men effekten sätter in snabbare. En stor fas III-prövning med drygt 13 000 patienter publicerades 2007 och fler pågår. Reversibla hämmare finns i fas III-kliniska prövningar, cangrelor som måste ges intravenöst och från AstraZeneca AZD6140 som ges per oralt.

ASA och COX-1

En annan välkänd och viktig aktivator är tromboxan A₂ som bildas ur arakidon-syra via enzymet COX-1, det enzym som irreversibelt hämmas av acetylsalicylsyra (ASA). Mekanismen är en irreversibel acetylering av aminosyran serin i närheten av det katalytiska centrumet i enzymet. ASA har använts som febernedsättande och smärtstillande läkemedel mer än hundra år och sedan 1980-talet som antitrombotiskt läkemedel. Eftersom trombocyten till skillnad från andra celler saknar kärna och inte tillverkar nytt enzym varar effekten resten av trombocyten tid i cirkulationen.

Konklusion

Kardiovaskulära sjukdomar är de vanligaste dödsorsakerna i de rika länderna och trombocyterna har en central roll i sjukdomsmekanismerna. Forskningen är livlig, sökning i databasen PubMed på "platelets AND cardiovascular disease" ger över 400 publikationer bara för senaste året. Fördjupad förståelse för funktion och mekanismer ger nya idéer om mål för nya läkemedel, flera finns i tidiga faser av läkemedelsutveckling.

Trombocyterna är av betydelse inte bara för hemostasen, dvs. stoppa blödningar och hålla blodet på plats i kärlträdets, utan också t.ex. i infektionsförsvaret och för sår och senläkning. Sistnämnda utnyttjas inom ortopedisk kirurgi, där trombocytkoncentrat visats ha positiva effekter på senläkning.

TOMAS L. LINDAHL

Överläkare och adjungerad professor
i Klinisk kemi,
Universitetssjukhuset i Linköping

Referenser:

- Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 2007;357:2482-2494.
- Gachet C, Leon C, Hechler B. The platelet P2 receptors in arterial thrombosis. *Blood Cells Mol Dis.* 2006;36:223-227.
- Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest.* 2005;115:3378-3384.
- Gurbel PA, DiChiara J, Tantry US. Antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: duration, resistance, alternatives, and management of surgical patients. *Am J Cardiol.* 2007;100:18M-25M.
- Hillarp A. [Acetylsalicylic acid resistance--clinical diagnosis with unclear mechanism]. *Lakartidningen.* 2004;101:3504-3506, 3508-3509.
- Jackson SP. The growing complexity of platelet aggregation. *Blood.* 2007;109:5087-5095.
- Leger AJ, Covic L, Kuliopulos A. Protease-activated receptors in cardiovascular diseases. *Circulation.* 2006;114:1070-1077.
- Savi P, Zacharys JL, Delesque-Touchard N, et al. The active metabolite of Clopidogrel disrupts P2Y12 receptor oligomers and partitions them out of lipid rafts. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:11069-11074.



Hasseluddens lobby med viss Japansk enkelhet

Spa – är det något bra?

Funderingar om vatten och hälsa efter en spavistelse

Spa

Sanitas eller sanus per aqua, det är vad många anser att förkortningen spa står för, alltså att bli friskare och må bättre av vatten. Ett annat alternativ är att ordet kommer från orten Spa som ligger nära Liège i Belgien. Denna ort skall ha varit känd som kurort sedan medeltiden. Självt har jag gjort mitt bästa att bo nära vatten helt enkelt för att jag tycker det är vackert och lugnande. Tidigare bodde jag på södra sidan om sjön Glan, som flera gånger utgjort omslagsbild på *Blodtrycket*, men numer har vi flyttat till norra sidan med en mer slående utsikt över sjön. Glan lär betyda ”den glittrande”, och att ha sjöutsikt med solen som speglar sig i vattenytan är som jag ser det ett sätt att stressa av och må bra av vatten.

Hasseludden Yasuragi

I present förra året fick min fru spa på valfri plats. Vi hamnade således på Hasseludden Yasuragi, som många anser vara ett mycket genomfört och rejält spa där det ligger i Nacka-trakten utanför Stockholm med utsikt över den svenska skärgården. Som jag förstått det hela så är en stor del av idén med spa att man skall genomgå olika behandlingar, utöver allt badande i olika varma bad, såsom lerinpackningar, massage och floating m.m. Uppenbarligen är det mycket modernt att vara på spa nuförtiden – när vi beställde vårt rum så fanns inte särskilt mycket behandlingar kvar och maten fick bli bokad till kl. 21.30. Hursomhelst, så infann vi oss strax efter incheckning vid kl. 15 en lördag efter att ha delegerat barnpassning till mormor. Vi stod i en kort kö av

förväntansfulla ”med-spaaare”. Man kunde tidigt ana en väldig jämlikhet i klädseln, så snart incheckningen var klar i den diskreta, japaninspirerade lobbyn (se bild) visades vi till ett stort skåp för utplockning av badbyxor respektive baddräkter i lämpliga storlekar.

Japaninspiration

Väl på rummet fanns kimonos i en och samma storlek för alla. Dessa mörkblåvita ganska tunna bomullskläder förväntas utgöra grunden, tillsammans med badbyxor eller dräkt och de lätt luddiga svarta tofflorna, för den mycket jämlika klädseln. Dekorationen/texten på kimono fick vi senare vid badinstruktionstillfället veta betydde ”inre frid”. Det fanns visserligen fickor i änden av ärmarna på kimono, ►

men huvudidén var att utstyrelsen fullbordades av att man använde den korg som stod utanför rummet för att bära sina medhavda attiraljer i. Den visade sig senare vara utmärkt att förvara kameran i, med en döljande handduk över. Vårt rum var enkelt, och som det hette, japaninspirerat (enkel design med en och annan skärmliknande panel) med viss sjöutsikt. Vi klädde oss i våra kimonos och gick till tvag- och badinstruktionen. Promenaden kändes inte helt smidig för er något träningsneurotiske redaktör, att gå i tunna floff-tofflor är inte så praktiskt, men vi fick strax veta att detta ansågs vara en del av idén, genom tofflandet tvingas man att gå långsamt och harmoniskt i de långa korgbeströdda korridorerna.

Tvagnig

Vid tvagningsinstruktionstillfället fick jag veta att kimono skall stängas från vänster för att sluta an bättre till hjärtat, så redan där hade jag gjort fel. Tvättning i antingen helt tyst (= mitt val) eller mer lågmäld avdelning tillgick så att man satte sig på en pall med handduk på och därefter fylldes ett inte alltför stort träkar med vatten som man sedan hällde över kroppen. Denna ganska ineffektiva och vattenslösande tvagningsceremoni var en del av avkopplingen och avslutas med ett specifikt knådande intvålande med handduk via koncentriska cirkelrörelser på armar och ben in mot hjärtat, för att stimulera cirkulationen. I avsaknad av randomiserade provningar av den hjärtstimulerande effekten av knådningen, så hoppade jag faktiskt över den, skeptisk forskare som jag är. Men att hålla vatten över sin lekamen i ett lagom mysbelyst helt tyst, varmt rum, där man fick slappa hur mycket som helst, var faktiskt



En mycket jämlik bar med mycket homogen klädstil.

riktigt trevligt. Det kändes mycket genuint, som något vi människor gjort i alla tider. Ett 40 grader varmt bad att sjunka ned i fanns också tillgängligt i samma tysta avdelning, och detta var inklätt med stora grova mjuka stenar som gav en trevlig oregebundenhet och känslan av att sitta i en naturligt varm källa, vilket så vitt jag förstår är just vad man gör i Japan på spa.

Japaninspiration, Sumo

Efter att ha satt på sig badbyxorna igen så kom man då ut till stora bassängen som är av mer typiskt simhallssnitt. Raskt simmade jag och min fru 200 meter. Jag har nog inte tagit simborgarmärket på de senaste 10 åren, så jag blev varm och andfädd. Utomhus bjöds nu i den svenska vinternatten utomhusspa med mer mysbelysning, vilket var trevligt. Den tysta och lugna badrumsmiljön visade sig dock åtminstone denna lördagskväll vara utbyt

mot mer normalt svenskt ganska högljutt bastupprat med intagande av en och annan, japansk tror jag, öl. Men i en del hörn av de olika bassängerna infann sig av och till lite avkopplande lugn bland de fina stenkanterna på bassängen. Ett visst ofrivilligt japanskt inslag kunde jag inte låta bli att notera bland de mestadels på sent 60-tal eller tidigt 70-tal födda medbadarna. Vi kom alla till bassängen via en glasutgång med en mycket avslöjande, uppifrån strålände halogenbelysning. En klar sumoinspiration kunde ses hos många, trots den vad jag numer tycker ganska ringa ålder av 35–40 hos flertalet av de karlar som var med. Annars får man säga att det var en klart kvinnlig dominans bland deltagarna.

Vetenskap och vatten

Av instruktören fick man i uppdrag att dricka mycket för att täcka vätskeförlusterna av de varma baden. Jag tycker detta var en utmärkt information. Jag har mycket svårt att tro att överintag av vatten skulle vara nyttigt. Läkemedel som är ”vätskedrivande” är ju viktiga verktyg i förebyggandet av kardiovaskulär sjukdom, och som endokrinolog ser man av och till regelrätta vattenförgiftningar, vilket är långt ifrån trevligt. Jag har också en tråkig erfarenhet av en av mina yngre patienter, med extremt svårbehandlad hypertoni, som jag först på slutet åtminstone delvis tror berodde på att han dagligen drack kopiösa mängder av vatten och mjölk. När han minskade något på detta blev blodtrycket bättre, men tyvärr dog han ändå senare alltför ung som en följd av bl.a. nedsatt njurfunktion. Hans huvudproblem tror jag dock var att han under långa perioder inte tog sina medic-



Nattligt utespa en lördagskväll.

ner. Jag har tillsammans med två mycket duktiga läkarstudenter, Anders Jorheus och Samuel Karlsson, systematiskt studerat effekten av att dricka två liter extra vatten per dag under två veckor, och fann att blodtrycket över dagen steg signifikant av detta (inte publicerat ännu). Den ambulatoriska blodtrycksmätningen påvisade dock ingen stegring alls av blodtrycket under natten, men så var ju deltagarna också friska studenter huvudsakligen. Vid t.ex. hjärtvikt så är man ju fortfarande ofta beroende av att patienterna begränsar sitt vattenintag till kanske 1,5 liter/dag för en fullgod effekt. I framtiden har vi hämmare av vårt vattensparande system, "antidiuretiskt hormonantagonister", att se fram emot. Dessa läkemedel kommer i första hand att användas mot hyponatremi [1; 2], men jag tycker det skall bli mycket intressant att undersöka eventuella blodtryckssänkande effekter.

Förklätt delfinarium

Jag är ju uppvuxen i Kolmården och Norrköping och har alltid varit intresserad av arkitektur. Norrköpings stadsbibliotek som jag tillbringade mycket tid i som tonåring har en grov betongig konstruktion där gjutningen efterlämnat en mycket vacker träådring från träformens plankor. Samma sak syns tydligt på många ställen i Kolmårdens djurpark där jag ofta var som liten. Det är inte så mycket vatten eller spa över ett bibliotek, även om Norrköpings stadsbibliotek, som är ett av Sveriges mest populära numera, på den tiden jag var där mycket (70-talet) var lugnt och fridsamt. Däremot finns det ju en linje i Hasseluddens arkitektur som bygger på samma betongiga grova struktur som kom till då det byggdes för sitt egentliga syfte, att vara



Lite väl mycket inre frid av eldvatten.

kursgård åt LO. När jag själv tofflade runt i de långa korridorerna upplevde jag mest att byggnaden var ett delfinarium som förkläts till japanskt badhus. Men visst, temat vatten går ju bra i båda dessa fall.

Eldvatten

Vi åt mat vid kl. 21.30 på Teppanyaki-restauranten som innebär att maten steks av kocken på en stor stekhäll som omges av gästerna. Maten var klart över förväntan, mycket god och vällagad med fina, vattniga mellanrättssoppor. Efter detta hamnade vi och många andra i baren. Jag har sällan sett en så jämlik bar, alla klädda i kimonos (se bild). Baren gav chansen till inre frid med vatten, läs eldvatten, och en kimonokollega slocknade på plats och satt övergiven kvar när vi gick. Skall man med varmt eller eldigt vatten nå inre balans är nog det japanska gröna teet ett bättre alternativ. Det finns mycket dokumentation som talar för att grönt te är nyttigt och man börjar komma mekanismerna på spåret också [3-5].

Takbox med saltvatten

Dagen efter var tyst och fin, jag tillbringade 45 minuter i en stor saltvattenfylld "takbox" för att uppleva "floating". Det var inte min grej, helt kort, men så är jag ju orolig avseende stora mängder salt som de flesta blodtrycksläsare numera väl känner till. Min hustru tyckte däremot mycket om flytandet, men fick irritation i örat av det saltiga vattnet. Biverkningar finns ju av nästan allt...

FREDRIK NYSTRÖM

Referenser:

1. Ali F, Guglin M, Vaitkevicius P, Ghali JK. Therapeutic potential of vasopressin receptor antagonists. *Drugs* 2007; 67: 847-858
2. Soupart A, Gross P, Legros JJ, Alfoldi S, Annane D, Heshmati HM, Decaux G. Successful long-term treatment of hyponatremia in syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion with satavaptan (SR121463B), an orally active nonpeptide vasopressin V2-receptor antagonist. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1154-1160
3. Collins QF, Liu HY, Pi J, Liu Z, Quon MJ, Cao W. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a green tea polyphenol, suppresses hepatic gluconeogenesis through 5'-AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem* 2007; 282: 30143-30149
4. Kim JA, Formoso G, Li Y, Potenza MA, Marasciulo FL, Montagnani M, Quon MJ. Epigallocatechin gallate, a green tea polyphenol, mediates NO-dependent vasodilation using signaling pathways in vascular endothelium requiring reactive oxygen species and Fyn. *J Biol Chem* 2007; 282: 13736-13745
5. Potenza MA, Marasciulo FL, Tarquinio M, Tiravanti E, Colantuono G, Federici A, Kim JA, Quon MJ, Montagnani M. EGCG, a green tea polyphenol, improves endothelial function and insulin sensitivity, reduces blood pressure, and protects against myocardial I/R injury in SHR. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: E1378-1387

2008

April 16-18

Quality of Care and Outcomes Research in Cardiovascular Disease and Stroke Conference 2008
Hyatt Regency Baltimore, MD, USA
<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3049494>

April 16-18

Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Annual Conference 2008
Omni Hotel at CNN Center, Atlanta, USA
<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3047906>

April 30-Maj 2

Quality of Care and Outcomes Research in Cardiovascular Disease and Stroke Conference 2008
Hyatt Regency Baltimore, Baltimore, USA
<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3049494>

Maj 8

HjerneSagen og Hypertensionsselskabets konference: Bedre forebyggelse af apopleksi
Fællessalen på Christiansborg, Danmark
www.hypertension.suite.dk/program%208.%20maj%202008%20apopleksi.pdf
www.hypertension.suite.dk/Invitation%20Konference%20080508.pdf

Maj 13-16

XVII. European Stroke Conference
Nice, France, <http://www.eurostroke.eu/>

Maj 13-17

2008 23rdASH, New Orleans, USA
<http://www.ash-us.org/>

Maj 18-21

World Congress of Cardiology 2008
Buenos Aires, Argentina
www.worldheart.org/congresses-wcc.php

Juni 7-11

18th Meeting of the European Neurological Society
Nice, France, <http://www.akm.ch/ens2008/>

Juni 14-19

International Society of Hypertension and European Society of Hypertension
Berlin, Tyskland
www.eshonline.org/about_esh/future_esh_meetings.htm

Juli 3-6

Controversies in Cardiovascular Diseases
Intercontinental Hotel, Berlin, Tyskland
www.comtecmed.com/ccare/

Juli 27-Augusti 8

34th Ten-Day Seminar on the Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease
Granlibakken Conference Center, Tahoe City, USA
www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3051442

Juli 28-31

Basic Cardiovascular Sciences Conference 2008 – Heart Failure: Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets
Keystone Conference Center, Keystone, USA
<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3049806>

Augusti 13-15

Stroke 2008 Conference
Sydney, Australia
<http://www.strokesociety.com.au/>

September 17-20

2nd International Symposium on Pheochromocytoma
Queens College, Cambridge, England
Email: isp2008@hamptonmedical.com eller www.isp2008.ukevents.org

September 24-27

6th World Stroke Congress
Vienna, Austria
www.kenes.com/stroke2008/index.asp

Oktober 10-12

13th Annual Meeting of the European Council for Cardiovascular Research
La Colle sur Loup, Nice, France
www.eccr.org

Oktober 16-18

2008 Cardiometabolic Health Congress
Sheraton Boston Hotel
Boston, MA, USA
<http://www.cardiometabolichealth.org/>

Oktober 30-November 2

The 2nd World Congress on Controversies in Diabetes, Obesity & Hypertension (CODHy-2)
Barcelona, Spanien
www.codhy.com



**Missa inte
Hypertension Scandinavian
Update 2008
i Stockholm 9/5
med många kända
föreläsarnamn!
För mer information skicka
mail till lotta.loov@merck.com**



Anmäl adressändring:

Avd. klinisk farmakologi
SU/Sahlgrenska
413 45 Göteborg
Fax 031-82 67 23

Författaranvisningar

Blodtrycket publicerar information inom hypertoniområdet för medlemmar i Svenska Hypertonisällskapet. I första hand publiceras material som insänts till redaktionen för publicering. Redovisning av vetenskapliga data, översiktsartiklar, kongressrapporter, fallbeskrivningar liksom debattinlägg, notiser och allmän information välkomnas. Blodtrycket sätts med hjälp av layoutpro-

grammet InDesign® på Windows®-dator. För att kunna redigera Blodtrycket önskas därför manuskript på diskett eller via e-mail. Eventuella figurer och tabeller bör läggas i separata dokument och noga namnges. Ange författarnamn, titel, adress, telefonnummer och gärna faxnummer, så att redaktionen kan kontakta författaren vid eventuella oklarheter.

Insändare, notiser och meddelanden accepteras i form av utskrift enbart. Sänd diskett tillsammans med en utskrift till: Redaktör Fredrik Nyström
Sektionen för Endokrinologi
Universitetssjukhuset i Linköping
581 85 Linköping
Tel. 013-22 77 49, Fax. 013-22 35 06
e-mail: fredrik.nystrom@lio.se