

Blodtrycket

Svenska Hypertonisällskapets tidskrift för
Kardiovaskulär och Metabol Prevention

Redaktörer

Anders Himmelmann
Avd för klinisk farmakologi,
SU/Sahlgrenska, 413 45 Göteborg
Tel. 031-3421000 vx.
Fax. 031-826723

Fredrik Nyström
Sektionen för Endokrinologi
Universitetssjukhuset i Linköping
581 85 Linköping
Tel. 013-227749
Fax. 013-223506

Redaktionsråd

Olle Melander
Inger Norvinsdotter Borg
Peter Nilsson
Ulf Rosenqvist
Maud Umaerus

Ansvarig utgivare

Fredrik Nyström
Sektionen för Endokrinologi
Universitetssjukhuset i Linköping
581 85 Linköping
Tel. 013-227749

Styrelse 2007

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
Avd. för klinisk farmakologi,
SU/Sahlgrenska, 41345 Göteborg
Fax 031-826723

Annonser

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

Layout: Gunnar Brink

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

BLODTRYCKET trycks på
miljögodkänt papper

© Svenska Hypertonisällskapet 2007

ISSN 1400-0814

OMSLAGSFOTO: Fredrik Nyström: Fet fisk
fångad i flykten (braxen och fiskgjuse).

Innehåll

Nr 4 2007 Volym 23

- 89** Ledare
- 91** Från redaktionen
- 92** Livsstilsförändringar i syfte att hindra kardiovaskulär sjukdom och diabetes
- 94** Skärpt blodtrycks kontroll hos typ 2-diabetiker ger kliniska vinster i nya studien ADVANCE
- 97** Typ 2-diabetes vanlig orsak till dålig prognos för män med högt blodtryck
- 98** Rapport från ESH Summer School 2007
- 101** Varför används inte nitrater vid arteriell hypertension?
- 105** Vad skall man äta, hur skall man leva?
- 106** Svenskt Kardiovaskulärt Vårmöte 2008
- 107** Svenska Hypertonisällskapets kurs om hypertoni och hypertoni behandling – program och anmälan
- 108** Lennart Hanssons Minnesfond
- 110** Kongresskalender

www.hypertoni.org



Det gäller att se skogen för alla träd

Är hypertoni i grunden en metabol sjukdom med en störd glukosmetabolism? En stor överlappning mellan hypertoni, diabetes mellitus och obesitas är ju väl känd och insulin kan på flera sätt förorsaka blodtrycksstegring. Eller, är diabetes i grunden en hjärt-kärlsjukdom? De fatala komplikationerna av diabetes domineras stort av kardiovaskulära händelser och ett viktigt mål med god metabol kontroll är att förhindra mikro- och makroangiopatiska komplikationer. Frågan ovan får Du naturligtvis inte svar på här. Jag vill bara belysa hur viktigt det är att vi behåller en helhetssyn och betraktar individens globala risk för sjuklighet och behandlar därefter.

Ett samarbete mellan kollegor med särskilt intresse för diabetes och andra med profilering mot hjärtsjukdomar (och andra inom ytterligare andra områden) är således en nyckel till framgång i omhändertagandet av patienter. Det är därför en viktig uppgift för föreningen att öka kunskapen och stimulera samarbete mellan specialister inom olika områden. På internationell nivå speglas detta tydligt i en förskjutning av innehållet på de stora internationella kongresserna och på arbetet i olika grupper. Riktlinjer för omhändertagande av patienter utarbetas ofta i samarbete, t.ex. de nu aktuella riktlinjerna framtagna i samarbete mellan European Society of Hypertension och European Society of Cardiology för behandling av hypertoni, eller European Society of Cardiology och European Association for the Study of Diabetes om hjärtsjukdom och diabetes [1,2].

På nationell nivå arbetar vi på samma sätt. Svensk Förening för Diabetologi deltar nu för andra gången i organisationen av det Kardiovaskulära Värmötet. Programmet för mötet 2008 kommer att innehålla många intressanta symposier som belyser dessa frågeställningar. Reservera redan nu den 23–25 april för Ditt deltagande i mötet, som firar 10 år i Malmö. Vi har också gott stöd för detta synsätt i riktlinjerna för primär prevention av hjärt-kärlsjukdom, som i ett samlat dokument belyser diabetes, blodtryck och andra aspekter [3]. Olika kvalitetsregister på hjälper oss att kvalitetssäkra patientomhändertagandet. Ett exempel är det Nordiska Diabetes-

registret som mycket tydligt sätter blodtrycks kontroll i fokus på diabetespatienter. Resultaten visar som bekant att här finns stora möjligheter till ett förbättrat omhändertagande. Inom kardiologin har riskerna med nedsatt glukostolerans blivit uppmärksammade och lett till vårdprogram för att identifiera och behandla patienter med kranskärlsjukdom och nyupptäckt diabetes. [2]. Vår förening har genom Lennart Hanssons Minnesofonds forsknings- och utvecklingsstipendier de två senaste åren stött forskning som berör området. *Blodtrycket* har också sedan en tid fått en ny profil som jag hoppas att också Du finner tilltalande och som nu innebär en bredare metabol inriktning.

Vad kan Du själv göra? Stanna upp en stund och fundera på hur rutinerna ser ut i Din vardag. Finns det bra rutiner och vårdprogram som speglar en helhetssyn på kardiovaskulära riskfaktorer? Hos oss gör alla patienter som vårdas för akut koronart syndrom utan känd diabetes en oral glukostoleranstest. De med nyupptäckt diabetes får personlig kontakt med diabetessköterska och/eller läkare före utskrivning. Vilka rutiner följer dina patienter?

Det har varit ett händelserikt år som nu går mot sitt slut. Nästa år väntar oss nya möjligheter.

THOMAS KAHAN
Ordförande

1. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25:1105-87.
2. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: executive summary. The Task Force on diabetes and cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88-136.
3. Förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Information från Läkmiddelsverket 2006;3.

Det har gått många år!

Det är i år 40 år sedan det första stora genombrottet i hypertoni behandling publicerades (1). Veterans Administration (VA) Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents visade övertygande att det lönar sig att behandla kraftigt förhöjt blodtryck. Sedan dess har ett flertal studier genomförts som bekräftat att den relativa vinsten med hypertoni behandling är likvärdig, oavsett blodtrycksnivå.

För mer än 20 år sedan rapporterade Beaglehole och medarbetare om olika utveckling i dödlighet till följd av hjärt-kärlsjukdom i Nya Zeeland och Australien (2). Under 1968 var nästan 50% av all död i länderna orsakad av hjärt-kärlsjukdom. Den var vid den tiden högre i Australien, men under den följande 16-årsperioden sjönk den snabbare i Australien än i Nya Zeeland och 1983 var dödligheten i alla kategorier högre i Nya Zeeland. Minskningen i hjärt-kärlrelaterad död svarade för 70–90% av den totalt minskade mortaliteten. Allt mer utbredd hypertoni behandling, efter fynden i VA-studien, var sannolikt en orsak till minskad hjärt-kärl död. Däremot var det oklart varför utvecklingen var olika i Australien och Nya Zeeland.

Vikten av hypertoni behandling och omhändertagande av andra kardiovaskulära riskfaktorer är idag en av de viktigaste uppgifterna för en stor del av dem som arbetar inom hälso- och sjukvården. Ibland framförs åsikten att den metabola och kardiovaskulära riskprofilen är en följd av modern livsstil, som inte skall behandlas med läkemedel. Livsstilsrekommendationer är en central del i omhändertagandet av riskpatienter. Det kan i vissa fall vara tillräckligt, men inte alltid visar en nyligen publicerad uppföljning från Kanada, Australien och Nya Zeeland (3).

Under åren 1994–2003 minskade dödligheten i alla tre länderna, men i Nya Zeeland planade minskningen av under slutet av 1990-talet (3). Behov av sjukhusvård för hjärt-kärlsjukdom ökade i Nya Zeeland samtidigt som den minskade i Kanada och Australien. Medelvårdtiden för kardiovaskulära sjukdomar var stabil i Kanada och Australien, medan den ökade i Nya Zeeland. Under samma tidsperiod minskade försäljningen av hjärt-kärl läkemedel

i Nya Zeeland, medan den ökade i Kanada och Australien. Det är ett samband som är svårt att bortförklara, och kanske ger det stöd för att motsvarande samband förklarade nationella skillnader för snart 40 år sedan.

Ett av de mest värdefulla diagnostiska och terapeutiska instrumenten inom hälso- och sjukvården är erfarenhet. Arbetet med Svenska Hypertonisällskapets tidskrift *Blodtrycket* har bidragit till att öka min egen erfarenhet inom metabol och kardiovaskulär prevention. Det har gått många år, men efter 15 år är det dags för mig att lämna arbetet med tidningen. Jag har idag ett nytt arbete, inom läkemedelsindustrin.

Intresset för hypertoni har i viss mån minskat bland läkemedelsbolagen de senaste åren. Detta är inte beroende på att området är oangeläget. Tvärtom är det en följd av att de bidragit till att utveckla och dokumentera ett stort antal effektiva och vältolererade läkemedel. Det finns idag andra områden

där det medicinska behovet av läkemedelsutveckling är större. Detta budskap får inte förväxlas med att behovet av läkemedelsbehandling vid hypertoni blivit mindre. Det lär oss erfarenheterna från andra världsdelar (1, 2, 3). Tag vara på den lärdom som tiden ger. Använd den – här och nu (4).

Tack!

ANDERS HIMMELMANN

Referenser:

1. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. JAMA 1967;202:1028-34.
2. Beaglehole R, Bonita R, Jackson R, Stewart A. Cardiovascular mortality in New Zealand and Australia 1968-1983: how can the diverging trends be explained? N Z Med J 1986;99:1-3.
3. LeLorier J, Rawson NS. Lessons for a national pharmaceuticals strategy in Canada from Australia and New Zealand. Can J Cardiol 2007;23:711-8.
4. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007;25:1105-87.



Livsstilsförändringar

i syfte att hindra kardiovaskulär sjukdom och diabetes

Jag föreläser ofta för läkarstudenter. Att beskriva grundläggande mekanismer för blodtrycksreglering eller att delge behandlingsrekommendationer för hypertoni möter inga hinder eller diskussioner, men när jag försöker förklara att kunskaperna om effekterna av livsstilsförändringar på kardiovaskulär sjukdom är ytterst rudimentära uppstår förvåning och många verkar förundrat tänka "detta måste väl visst vara bevisat bortom all tvivel, vad är det han står och säger egentligen...?"

Den förståelse som tenderar sprida sig botten säkert i att väldigt många läkarstudenter själva både tränar regelbundet och äter vad som anses nyttigt, i syfte att dels vara föredömen för framtida patienter, dels skörda de goda frukter, långt friskt liv, som detta väntas innebära. Faktum är emellertid att i Läkemedelsverkets skrift "Förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom" som utkom förra året konstateras att "randomiserade kontrollerade primärpreventiva studier avseende effekter av fysisk aktivitet på insjuknande eller död i kardiovaskulära sjukdomar saknas" (*www.lakemedelsverket.se*, Behandlingsrekommendationer 2006: (17) 3).

Nya riktlinjer

ESH:s nya guidelines är ännu tuffare i formuleringen av detta, man slår fast att livsstilsåtgärder inte har visat primärpreventiv effekt på kardiovaskulär sjukdom vid hypertoni, och dessutom avråder man direkt från isometrisk träning¹. Det kan då tyckas att man i epidemiologiska studier så många gånger visat att träning och "nyttig mat" minskar risken för hjärtkärlsjukdom. Men i den sortens undersökningar går inte att påvisa orsakssammanhang, kausalitet. Det är ju mycket lätt att tänka sig, t.o.m. ganska rimligt att anta, att de som haft goda genetiska förutsättningar för träning och sport också är samma personer som kommer att motionera regelbundet och att därmed att den minskade risk som detta kopplar till egentligen beror på just dessa goda förutsättningar snarare än på den fysiska aktiviteten i sig. Samma problem



Viktor Nyström idkar fysisk träning. (Foto: Fredrik Nyström)

råder när man studerar kost och kardiovaskulär risk. Att de som äter grönsaker och fibrer samt undviker fett har bättre prognos än de som lever på snabbmat kan mycket väl bero på helt andra faktorer än just dessa enskilda matkomponenter. Effekten av att

plötsligt ändra sina kostvanor till att innehålla mindre fett samt att äta grönsaker har relativt nyligen testats i en mycket stor amerikansk studie, *Women's Health*, där 50 000 individer inkluderades och följdes i 8 år. Studieresultatet har förvånat många,

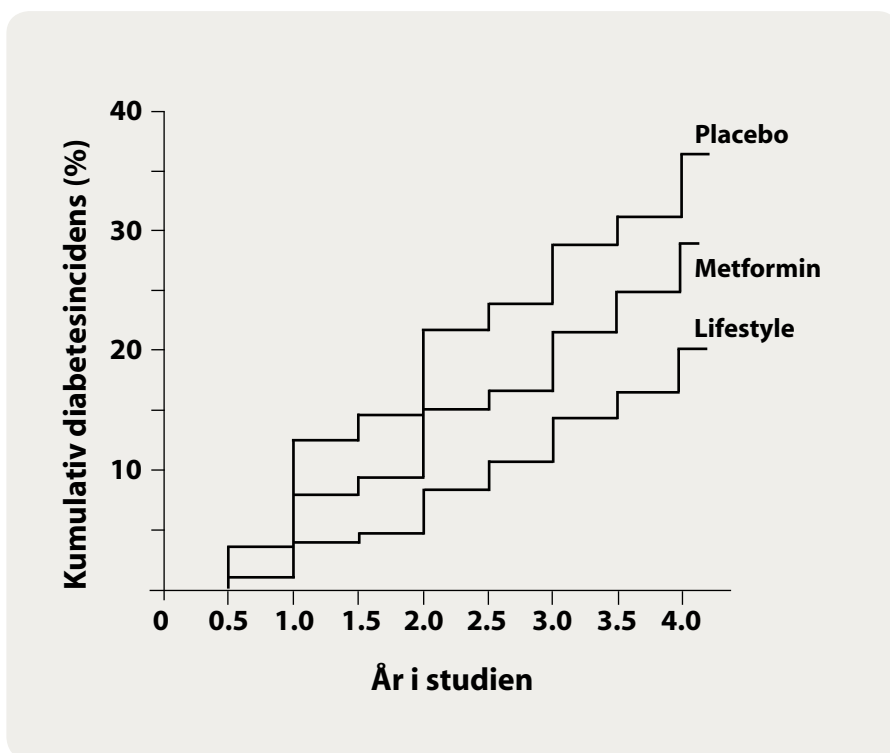
man såg ingen effekt alls på kardiovaskulär sjukdom eller av att minska energiintaget från fett från 30% till 21% trots att detta kombinerades med ökat intag av grönsaker².

Diabetesrisk

Vad som däremot visats i flera studier är att ökad fysisk aktivitet och minskad vikt i kombination leder till minskad risk att under de kommande åren utveckla diabetes om man har lätt förhöjt blodsocker (IGT). Särskilt har man lyft fram den amerikanska studien Diabetes Prevention Programme där träning och viktnedgång var mer effektivt än metformin att förebygga diabetes (se figur)³. Om man ser lite mer realistiskt på denna studie än den ofta citerade halveringen av diabetesincidens, så läser man grafen horisontellt och finner då att vad man åstadkom är en fördröjning av diabetesinsjuknandet med 2–3 år, eftersom lutningen på de olika kurvorna är tämligen identiska. I en japansk studie visades liknande effekter av livsstilsförändringar, men där gjordes också en analys av betydelsen av följsamheten. Man fann här att om man verkligen både gick ned ordentligt i vikt och motionerade flitigt, så kunde risken att utveckla diabetes nästan helt elimineras³, så visst finns det hopp! Det bör emellertid också framhållas att det finns läkemedel som är mer potenta att öka insulinkänsligheten än metformin. I DREAM-studien trollades betydelsen av graden av fetma för risken att utveckla diabetes vid IGT bort av rosiglitazon⁴, och samma medicin var betydligt mer potent att förebygga försämrade diabeteskontroll i ADOPT-studien än metformin⁵.

Vad vet vi egentligen?

Sammanfattningsvis så finns det tyvärr idag inga bevis för att en överviktig person som på inrådan av läkare och sjuksköterska börjar motionera och äta mindre därmed minskar sin kardiovaskulära risk. Det kan vara så att detta ändå är fallet, men vad skall vi i så fall ge för rekommendationer nu? I Women's Health sågs ingen effekt av att minska mängden fett och öka intaget av grönsaker. Vad vi vet är att diabetesrisken minskar för dem som har lätt förhöjt socker om man motionerar mer och äter mindre, vilket ju kan vara väldigt värdefullt för patienten. Men särskilt när det gäller fysisk aktivitet så borde vi ha riktigt långa långtidsdata för att med gott samvete kunna rekommendera lämplig form av träning om syftet är att minska kardiovaskulär sjukdom. Hur vet vi att de



Figur 1. Risken att utveckla diabetes vid behandling med metformin, placebo eller när livsstilsåtgärder vidtas.

som ger sig ut i joggingspåret med sina överviktiga kroppar inte 10 år senare drabbas av försämrade kardiovaskulära skador som på sikt gör övervikten ännu värre när ledsmärorna hindrar vardagsmotion? Nåväl, man får inte glömma att de som motionerar och håller sig smala enligt epidemiologiska undersökningar har en god prognos, så mina (ofta smala och vältränade) läkarstudenter behöver inte vara oroliga för att de verkligen har en gynnsam framtid även i detta avseende. Det som inte är bevisat är att en plötslig ändring av beteendet leder till en ändrad prognos. Man kunde här önska att våra myndigheter gav oss möjlighet att forska på så otroligt viktiga frågor, men de minskande universitetsanslagen i vårt land gör att vi får förlita oss på andra länder i detta avseende. Antagligen blir det som vanligt Amerika som får detta gjort först. Där pågår nu den stora studien "Action for Health in Diabetes, LOOK Ahead" där intensiva livsstilsåtgärder jämförs med traditionell terapi på drygt 5 000 personer med diabetes som följs i upp till 11 år (<http://www.niddk.nih.gov/patient/SHOW/lookahead.htm>). Denna studie kanske kan ge oss några av de bitar vi saknar i vårt livsstilspussel!

FREDRIK NYSTRÖM

Referenser:

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
2. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:655-66.
3. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
4. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-105.
5. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.



Skärpt blodtrycks kontroll hos typ 2-diabetiker ger kliniska vinster i nya studien **ADVANCE**

En av den kliniska medicinens stora landvinningar inom diabetologin, är att studier kunnat påvisa kliniska vinster med skärpt riskfaktorkontroll vid typ 2-diabetes, framförallt gällande kontroll av högt blodtryck. Hypertoni och nedsatt glukostolerans/diabetes uppvisar ofta starka samband, baserat på en rad patofysiologiska mekanismer, inte minst inslag av fetma, insulinresistens och njurpåverkan samt eventuella långtidseffekter av fetal programmering. I Sverige beräknar man att 70–80% av alla patienter med typ 2-diabetes har hypertoni, och eftersom typ 2-diabetes i sin tur utgör 85% av alla landets omkring 400 000 kända diabetiker, så resulterar detta lågt räknat i att cirka 250 000 individer har både hypertoni och typ 2-diabetes.

Det har länge ansetts vara mycket värdefullt att tidigt upptäcka och behandla blodtrycksstegring vid diabetes, men evidensgrunden har inte varit heltäckande för vilka målbloodtryck som skall anges. Värdet av en skärpt blodtrycks kontroll hos patienter med typ 2-diabetes har framförallt grundats på resultat från observationsstudier om linjära samband mellan systoliskt blodtryck och risk för komplikationer, samt baserat på data om klinisk nytta från interventionsstudien UKPDS (1), och den mindre studien ABCD-studien, för närmare 10 år sedan. Dessa var primärt designade för att studera effekt på kardiovaskulära komplikationer av hypertoni behandling hos diabetiker, medan i många fall det istället rört sig om sub-analyser i interventionsstudier med andra primära målsättningar. Så har det t.ex. rapporterats från Hypertension Optimal Treatment (HOT) studien att en diastolisk trycksänkning under 80 mmHg jämfört med under 90 mmHg ledde till signifikant färre kardiovaskulära händelser hos sub-gruppen i studien av patienter (8%) med typ 2-diabetes (2). En annan viktig studie inom området var HOPE som visade att behandling och trycksänkning med ramipril jämfört med placebo påtag-

ligt reducerade kardiovaskulära händelser hos diabetiker med hög bakgrundsrisk (3), sannolikt som en effekt av trycksänkningen i första hand. Argument har dock rests för att ACE-hämning skulle kunna ha positiva egen effekter i denna patientgrupp, utöver trycksänkningen, men den saken har inte varit lätt att bevisa. Dock talar en aktuell metaanalys för att så skulle vara fallet jämfört med placebo eller andra blodtrycksänkande läkemedel, till skillnad från effekten av närbesläktade gruppen angiotensin-blockerare, då sammanlagt 147 000 individers data jämförts från olika interventionsstudier (4).

Från Nationella Diabetes Registret (NDR) vet vi att trenden är positiv för gradvis förbättrad blodtrycks kontroll bland svenska typ 2-diabetiker med en minskning av i genomsnitt -10/5 mmHg sedan starten av NDR 1996 (4). Detta har berott på en ökad medvetenhet bland läkare, diabetes-sjuksköterskor samt patienter och deras familjer, och inte minst ett ökat bruk av effektiva läkemedel i kombinationsbehandling med ibland upp till 3–4 läkemedel. Ett problem i sammanhanget har dock varit att dokumentation för det nuvarande blodtrycksmålet i en rad riktlinjer (<130/80 mmHg) ej varit väl belagt med data från randomiserade interventionsstudier, eftersom UKPDS hade högre satta målnivåer för blodtryck i sin intensivbehandlade hypertonidel (<150/85 mmHg). Man nådde till 144/82 mmHg jämfört med 154/87 mmHg efter 8,4 års medeluppföljning i de två behandlingsarmarna i UKPDS (-10/5 mmHg) (1), ett resultat av samma storleksordning som vi således sett observationellt i NDR (4).

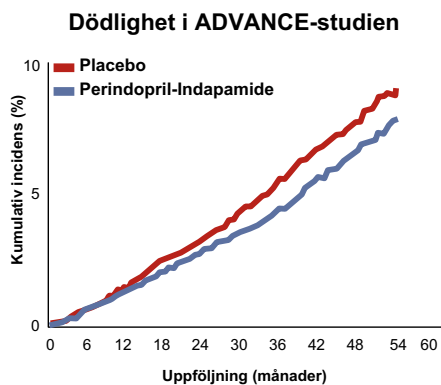
Kliniska data från ADVANCE studien

Dessa behandlingsfrågor har nu nästan 10 år efter UKPDS kommit i nytt ljus genom tillkomst av ny och viktig evidens. Det har nämligen nyligen publicerats data från en stor internationell, kontrollerad interventionsstudie, ADVANCE (Action in Diabe-

tes and Vascular Disease: preterAx and diamicro-MR Controlled Evaluation), som ger klara belägg för att en skärpt blodtrycks-sänkning verkligen lönar sig (5). Studien går genom sin design vidare där UKPDS slutade och är därför principiellt mycket viktig och ett uttryck för POEM (engelska: "Patient Oriented Evidence that Matters"). ADVANCE hade en faktoriell design med både blodtrycks- och glykemisk kontroll, varav hittills endast den första delen redovisats. I denna stora studie, omfattande 11 140 patienter med typ 2-diabetes från 215 centra i 20 länder har man randomiserat till en tilläggsbehandling med antingen den fasta kombinationen av en ACE-hämmare och ett diuretikum (perindopril/indapamid) eller till placebo. Patienterna var i genomsnitt 58 år gamla (43% kvinnor), och hade en omfattande bakgrundsmedicinering för sin diabetes samt andra riskfaktorer, inklusive blodtrycksbehandling (75%) och även statinbehandling (45% vid studieslut). Många i placebogruppen kom även att stå på öppen behandling med ACE-hämmare (60%), men ej tiazid tillägg enligt protokollet. Terapin var väl tolererad med misstänkt allvarlig biverkan hos 0,8% i den aktiva armen och hos 0,6% i placebo-armen. Efter 4,3 år genomsnittlig uppföljningstid, och 73% kvar på randomiserad behandling, har man utvärderat resultaten av en genomsnittlig blodtrycks-sänkning på 5,6/2,2 mmHg i den aktiva interventionsgruppen (baslinjebloodtryck 145/81 mmHg, och med uppnått medelbloodtryck av 135/78 mmHg). Man fann en sänkning av primär effektvariabel (mikro- och makrovaskulära komplikationer sammantaget) med 9%, hazard ratio, HR 0,91 (95% KI 0,83–1,00; p= 0,04), total mortalitet med 14%, HR 0,86 (95%KI: 0,75–0,98; p= 0,03), och kardiovaskulär mortalitet med 18%, HR 0,82 (95% KI 0,68–0,98; p= 0,03), se tabell. Dock blev det inga signifikanta effekter på vare sig cerebrovaskulära händelser (stroke) eller ögonkomplikationer, vilket kan förvåna eftersom detta resultat uppnåddes med

Händelser	Perindopril/Indapamid (n= 5569); n(%)	Placebo (n= 5571); n(%)	RR % (95% KI)
Primär effektvariabel (mikro + makro)	861 (15,5)	938 (16,8)	9 (0–7)
Total mortalitet	408 (7,3)	471 (8,5)	14 (2–25)
Kardiovaskulär mortalitet	211 (3,8)	257 (4,6)	18 (2–32)
Stroke	286 (5,1)	303 (5,4)	6 (-10–20)
Retinopati	289 (5,2)	286 (5,1)	-1 (-18–15)

Tabell. Sammanställning av interventionseffekter i ADVANCE studien. Andel patienter med händelser; n(%), samt relativ riskreduktion (RR; %) med 95% konfidensintervall (KI). (Referens 6).



blodtryckssänkning i UKPDS. En möjlig bakgrundsfaktor skulle kunna vara att så pass många individer i ADVANCE hade en omfattande bakgrundsbehandling med läkemedel, inte minst gällande lipidkontroll. Betydelsefullt nog så uppnåddes samma goda resultat hos individer oavsett hypertenonistatus och blodtrycksnivå vid baslinjen, vilket kan tolkas som att alla diabetiker med riskfaktorer har nytta av ytterligare blodtryckssänkning utöver vad annan behandling kunnat ge. Man bör notera att trots god blodtryckskontroll så nåddes ändå inte riktigt det i aktuella riktlinjer ställda målet för systoliskt blodtryck (<130 mmHg) utan skillnaden blev 5 mmHg. Därför kan man fråga sig om framtida läkemedel med en eventuellt stark effekt på systoliskt blodtryck och underliggande kärlstyvhet skulle kunna lösa detta återstående praktiska och kliniska problem med ytterligare trycksänkning utan besvärande biverkningar. Man kan även notera att uppnått blodtryck blev 136,1/77,4 mmHg i en annan stor studie (ASCOT) som dock ej var placebo-kontrollerad (6). Även i ASCOT kom perindopril till användning, som möjlig tilläggsbehandling till amlodipin (7).

Sammanfattning

Slutsatsen av ADVANCE är att en skärpt blodtryckskontroll lönar sig hos alla typ

2-diabetiker – faktiskt oberoende av baslinjebloodtrycket – och att även total mortaliteten kan minskas. Frågan är dock om inte flera olika läkemedelskombinationer kan uppnå samma goda resultat jämfört med placebo enligt en ledarkommentar till ADVANCE i *Lancet* (8). Blockad av renin-angiotensin-systemet bör sannolikt dock i de flesta fall ingå i en sådan effektiv behandling. Den i studien använda läkemedelskombinationen har tidigare dokumenterats för sekundärprevention efter stroke/TIA (PROGRESS-studien) (9), men avsaknad av effekt på stroke i ADVANCE leder till ytterligare debatt.

Inom European Society of Hypertension (ESH) arbetar man för att få en bättre kvalitet inom hypertenivärden över hela Europa, inte minst för diabetiker. Detta belyses i de nya hyperteniriktlinjerna från ESH/ESC (10) samt stöds av verksamhet inom en av ESH:s arbetsgrupper för "Hypertension in Diabetes". För vidare information om denna arbetsgrupp och dess verksamhet, kontakta undertecknad.

PETER M NILSSON,
docent, universitetslektor

Referenser:

1. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type-2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13
2. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, *et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
3. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.

4. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Pfeiffer M, Kostis J, Algert C, Woodward M, *et al.* Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007;25:951-8.
5. Nilsson PM, Gudbjörnsdóttir S, Eliasson B, and Cederholm J, for the Steering Committee of the National Diabetes Register, Sweden. Hypertension in diabetes – trends in control and relation to macrovascular morbidity in repeated national surveys from Sweden. *J Hum Hypertens* 2003;17:37-44.
6. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, *et al.* Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
7. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, *et al.*; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
8. Kaplan NM. Vascular outcome in type 2 diabetes: an ADVANCE? *Lancet* 2007;370:804-5.
9. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
10. Authors/Task Force Members: Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Nilsson PM, *et al.* 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-1187.

Typ 2-diabetes vanlig orsak till dålig prognos för män med högt blodtryck

Torbjörn Almgren försvarade sin avhandling *Outcomes in treated hypertensive men – a follow-up during three decades* den 31 maj 2007, i Aulan på Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg. Fakultetsopponent var Thomas Kahan.

Medelålders män med högt blodtryck har en dålig prognos på lång sikt även om de behandlas. Både risken att dö av hjärtinfarkt och risken insjukna i stroke är dubbelt så stor jämfört med män som inte har högt blodtryck. Det visar Torbjörn Almgren i en avhandling från Sahlgrenska akademien.

I början av 1970-talet undersöktes 7 500 män i Göteborg. De var i åldern mellan 47 och 54 år. Avsikten var att identifiera individer med hög risk att insjukna i hjärt-kärlsjukdom och att inkludera dem i den Primärpreventiva studien i Göteborg. Ett samlat grepp skulle tas om flera riskfaktorer samtidigt. De 750 som då hade högt blodtryck fick behandling vid Hypertonimottagningen på Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg.

Hjärtinfarkt och stroke

De medelålders männen, deras riskfaktorer och komplikationer har följts upp regelbundet. Efter 25 år jämfördes de med män som inte hade högt blodtryck vid undersökningen. Det visade sig att bland hypertonierna hade dubbelt så många avlidit i hjärtinfarkt och dubbelt så många insjuknat i stroke. Medelålders män med högt blodtryck har en således en dålig långtidsprognos. Detta är kanske förvånande trots att de behandlats och följts upp regelbundet på en specialinriktad hypertoni-mottagning. Resultaten motsäger dock inte att hypertoni-behandling har effekt, men de talar för att behandlingen kan göras ännu bättre.

Typ 2-diabetes

En bidragande orsak till att män med högt blodtryck trots behandling i så hög grad

drabbas av hjärtinfarkt och stroke är att även typ 2-diabetes är betydligt vanligare i gruppen. De män som under uppföljningstiden fick diabetes hade ytterligare drygt 60% ökad risk att drabbas av hjärtinfarkt och stroke. De vanligast använda hypertoni-läkemedlen under studien var betablockerare och tiaziddiuretika, som är kända för att försämra glukostoleransen och därmed öka risken för diabetesinsjuknande. Det har därför spekulerats i att diabetesutveckling under pågående hypertoni-behandling skulle vara ogynnsamt, eftersom det är välkänt att typ 2-diabetes ökar risken för hjärt-kärlsjukdom. Av andra studier på området har de flesta dock inte kunnat påvisa att utveckling av diabetes under behandling för högt blodtryck innebär en ökad risk för hjärt-kärlsjukdom. Det kan bero på att dessa studier inte varat tillräckligt länge för att man ska kunna fastställa de långsiktiga riskerna.

Systoliska blodtryck

En annan bidragande orsak till att stroke är dubbelt så vanligt bland män med högt blodtryck kan vara att det systoliska blodtrycket stiger tre gånger mer jämfört med män som inte behövt behandling för högt blodtryck. De män som hade de högsta systoliska blodtrycken efter 15 års behandling hade nästan dubbelt så stor risk att drabbas av stroke än de andra männen som också fick blodtrycks-sänkande behandling. Det har länge varit känt att systolisk hypertoni är en starkare riskfaktor än diastolisk hypertoni, men bevisen för att det lönar sig att behandla en systolisk blodtrycksförhöjning har varit begränsade under större delen av uppföljningstiden. Det är dessutom ett välkänt faktum att systoliskt blodtryck är mer svårbehandlat än en diastolisk blodtrycksförhöjning. Dessa faktorer kan vara bidragande till våra fynd.

Sammanfattning

Avhandlingen visar att det är möjligt att regelbundet följa upp och behandla medelålders män med högt blodtryck vid en specialinriktad hypertoni-mottagning i en storstad. Den ger inte svar på om anti-hy-

pertensiv behandling minskar risken att drabbas av hypertoni-komplikationer. De bevisen har övertygande framkommit i stora randomiserade interventionsstudier på patienter med hypertoni. Avhandlingen visar däremot att den behandling som givits under den senaste 30-års perioden inte reducerat hela riskökningen. Två viktiga orsaker är att patienterna utvecklade diabetes under uppföljningstiden samt att det systoliska blodtrycket tillätts stiga trots behandling. I moderna riktlinjer poängteras redan risker med läkemedel som försämrar glukostoleransen samt vikten att behandla också systolisk hypertoni. Avhandlingen ger ytterligare stöd för dessa ansträngningar.

TORBJÖRN ALMGREN
Sahlgrenska universitetssjukhuset
Göteborg



Rapport från ESH Summer Sch

**Vi har deltagit i Europeiska hypertoni-
ällskapet sommarskola, som i år hölls i
Olympia, Grekland den 22–28 september.
På den vackra ön Peloponnesos möttes
över 60 deltagare från hela Europa, från
Georgien i öst till Skottland i väst.**

Kursansvarig var professor Athanasios J. Manolis från Aten, som tillsammans med professor Renata Cifkova från Tjeckien hade satt ihop ett mycket bra program som tog upp olika områden inom hypertoni. Kursen var också ett utmärkt tillfälle för utbyte av forskningsidéer och nätverksbyggande. Vi bodde i närheten av Olympia som ligger 19 km öster om kuststaden Pirgos på Peloponnesos västra sida. Landskapet är mycket varierande och efter en fyra timmar lång bussfärd från Atens flygplats via små bergsvägar anlände vi till ett fantastiskt hotellkomplex vid kusten.

Sverre Kjeldesen från Norge började kursen med att gå igenom resultat från stora hypertoni-studier, som LIFE, VALUE och ASCOT. Han nämnde även en kommande studie, ACCOMPLISH, där man kommer att jämföra kombinationspreparat i fixa doser: ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare vs tiazididiuretika och angiotensinreceptorblockerare. Målet är att studera om behandling med kombinationspreparat minskar kardiiovaskulära händelser bland högriskpatienter med systolisk hypertoni.

Dr Narkiewicz från Polen beskrev mekanismerna kring sömnapné-syndrom och hur man ska utreda dessa patienter. Prevalensen bland medelålders män är 24%, men bland överviktiga män i samma ålder ökar prevalensen till 40%. Det finns ett klart samband

mellan obstruktivt sömnapné-syndrom (OSAS) och risk att utveckla hypertoni. Risken att utveckla hypertoni är 3 gånger högre om patienten har fler än 15 apnéer per timme. Dessa patienter har även 50% ökad risk att utveckla kranskärslsjukdom efter 7 år. Överviktiga har oftare så kallad dold OSA, pga. hög sympatikonaktivitet. Vid sömnregistrering är det framför allt under REM-sömn som en ökad sympatikusaktivitet leder till ökad käriltonus, ischemi och utveckling av hypertoni. Vid Holter-registrering ses dessa patienter ha så kallat taky-brady-syndrom och det är viktigt att tänka på att det kan röra sig om dold OSA då detta registreras.

Flera föreläsningar beskrev TOD, Target organ damage. Dr Vlachopoulos höll en intressant föreläsning med titeln: "How to assess endothelial dysfunction and compliance of the vessels". Han beskrev metoderna FMD (flödesmedierad vasodilatation) och PWA (puls vågsanalys), som är metoder för att bedöma endotelfunktion och s.k. arterial stiffness (kärilstyvhet). Ett problem är att det inte finns säkra referensvärden. Han pekade på att seriella värden är bättre än engångsvärden och att det finns en stor individuell variation vid olika mättillfällen. Det är också viktigt att tänka på att alkohol ger en falsk vilodiameter och att t.ex. choklad förbättrar vasodilatationen. Äldre har stelare kärl pga. sämre endotelfunktion. En svårighet med PWA är att det finns få interventionsstudier. Det är dock viktigt att utifrån undersökningarna göra en riskstratifiering för framtida händelser. Detta påpekades också av Giuseppe Mancia, president i ESH, som i slutet av veckan gick igenom 2007 ESH/ESC Guidelines där puls våghastighetsmätning har tillkommit som undersökningsmetod för bedömning



Olympus

av kardiiovaskulär risk. Man har här valt att sätta gränsen för ökad risk vid en puls våghastighet som överstiger 12 m/s.

Pantelis Sarafidis sammanfattade dagens kunskapsläge rörande den diabetogena effekten av vissa blodtryckssänkande läkemedelsklasser och den diabetes-protektiva effekt som tillskrivits andra läkemedelsklasser. I flera av de stora hypertoni-studierna (CAPP, LIFE, INSIGHT) där ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare eller kalciumantagonister jämförts med behandling baserad på betablockerare och/eller diuretika har man noterat ett ökat nyinsjuknande i diabetes bland de patienter som randomiserats till sistnämnda behandling. Det blir dock svårtolkat huruvida skillnaden förklarar av positiva effekter av de modernare preparaten eller av negativa effekter av de äldre preparaten, som kanske accentueras vid kombinationsbehandling med beta-blockerare och diuretika. I placebokontrollerade studier där inklusionskriterierna inte baserats på hypertoni, har man dock observerat lägre nyinsjuknande i diabetes vid behandling antingen med ACE-hämmare (HOPE) eller angiotensinreceptorblockerare (CHARM) vilket skulle tala för att läkemedel som interfererar med angiotensin-systemet även utövar

Blood Pressure 2007, Olympia, Grekland



Gymnasium

metabolt gynnsamma effekter. Den hittills enda stora randomiserade studie där nyinsjuknande i diabetes funnits med i den primära effektvariabeln är DREAM, och där erhöles faktiskt inte någon signifikant skillnad mellan ACE-hämmande behandling och placebo. Vidare har det diskuterats om läkemedelsinducerad diabetes verkligen kan betraktas som en prognostisk ogynnsam faktor. Enligt en observationell långtidsuppföljning av SHEP-studien var så inte fallet, i varje fall inte vad gäller makrovaskulär sjuklighet. Kanske är det så att en adekvat blodtrycks kontroll försvagar eller till och med uppväger den potentiella riskökning som läkemedelsinducerad diabetes skulle kunna tänkas medföra?

Sambanden mellan hypertoni och metabolt syndrom respektive manifest typ 2-diabetes mellitus utvecklades vidare av Josep Redon från Spanien och den ende svenske föreläsaren under veckan, Peter Nilsson. Peter inledde med en medicinhistorisk tillbakablick och nämnde passande nog särskilt spanjoren Gregorio Marañón och svensken Eskil Kylin, som bägge tidigt uppmärksammade det metabola syndromet. Därefter presenterades resultat bland annat från den purfäriska, placebokontrollerade ADVANCE-studien, som visat att

det hos patienter med typ 2-diabetes mellitus går att sänka risken för såväl kardiovaskulär som total mortalitet genom tillägg av kombinationsbehandling (perindopril + indapamid) till annan terapi, detta oavsett blodtrycksnivån vid studiestarten.

Trots ett intensivt föreläsningsschema, kunde vi efter några schemaändringar ägna oss även åt idrott och lite strandaktiviteter. Det fanns möjlighet att spela tennis, segla, bada eller jogga på stranden.

En höjdpunkt var att besöka Olympia och dess museum. Vi guidades runt och beskådade platser där gymnasiet, Zeus tempel och löparbanan en gång låg. Muséet med välbevarade statyer var också mycket sevärt. Här kan man bland annat studera en staty av Hermes.

Den första Olympiaden hölls år 776 f Kr, till guden Zeus ära. Därefter hölls spelen vart fjärde år och atleter från alla stadsstater deltog i spelen. Då spelen pågick var det förbjudet att strida. Staterna var ständigt i krig med varandra och spelen var ett sätt att uppnå vapenvila. Det var en stor ära att vinna tävlingarna och segraren hylades i sin hemstad. Att fuska, däremot, var en stor skam. Målet med tävlingarna var att helga gudarna och uppnå balans mellan kropp och själ. Deltagarna tävlade i olika grenar, bland annat boxning, brottning, spjutkastning och löpning. De moderna olympiska spelen började först år 1896 genom den franske historikern Pierre de Coubertin. Vart fjärde år tänds den olympiska elden och löpare forslar den runt om i världen. Den olympiska tanken bygger på fred och allt fler nationer deltar.

Efter en fantastisk vecka var det dags att återvända. Vi stannade då till vid Korint-

kanalen. Denna kanal består av en smal passage, Isthmus, som förbinder den Saroniska och Korintiska viken. Kanalen sammanlänkar det grekiska fastlandet med Peloponnesos. Med sitt geografiska och strategiska läge var platsen viktig redan under antiken. Staden Korint var ett centrum för sjöfart och handel. Redan under romartiden påbörjades kanalbygget, år 67, av kejsar Nero, men Pelopenessos blev en ö först i slutet av 1800-talet, då kanalbygget färdigställdes. Idag utgör den 21 meter breda kanalen en viktig transportled för sjöfarten.

Sammantaget var det en utmärkt kurs som vi varmt rekommenderar alla kollegor som är intresserade av hypertoni. Vi vill särskilt tacka Svenska Hypertonisällskapet och ESH som gav oss möjligheten att delta.



ANDREAS JEKELL,
ST-läkare, Hjärtkliniken,
Danderyds sjukhus

MAGNUS WIJKMAN,
ST-läkare, Medicinkliniken,
Vrinnevisjukhuset i Norrköping

Varför används inte nitrater vid arteriell hypertension?

Gunnar Nyberg, docent, Klin Fys Avd, Sahlgrenska Universitetssjukhuset SU/S, Göteborg

Historik och bakgrund

1844 syntetiserades den första nitroförening som fick medicinsk användning. Det var amylnitrit (AMN). I England blev skotten T Lauder Brunton, sedermera lärare i 'therapeutics' vid St. Bartholomew's Hospital i London, intresserad av AMN när student Mr Gamgee fann att "amyl nitrite reduced the arterial tension in man as measured by the sphygmograph". (Om denna tidiga apparat för noninvasiv registrering av radialispulsvägens utseende, se Nyberg 2007 (1).) Brunton kunde bekräfta detta med egna försök och beslöt att använda det mot angina pectoris (2). På 1870-talet blev AMN mer allmänt använt mot angina bland engelska kardiologer.

Nitroglycerin, eller glyceryltrinitrat (GTN), syntetiserades 1864 av A. Sobrero. William Murrell, fysiologiprofessor vid University College Medical School i London publicerade sphygmographregistreringar som visade att GTN hade samma effekt på pulsen som AMN (3). Även Brunton studerade GTN mot angina men upphörde för att han fick svår huvudvärk. Han förutsåg emellertid det potentiella värdet av framtida långverkande vasodilatorer för behandling av "hypertension of chronic renal disease and heart failure" (4). Någon allmän spridning fick dock aldrig denna idé. GTN kom framdeles att användas endast mot angina, först i form av lösning som droppades på en sockerbit, senare i form av lättlösliga sublinguetter. Från 1930–40-talen kom så de långverkande, oralt aktiva ämnena (isosorbiddinitrat = ISDN, pentaerithritolte-tranitat = PETN m fl).

Hypertonibehandlingens utveckling

Varför diskuterades då inte nitroföreningar på allvar när essentiell hypertoni blev allmänt uppmärksammat som behandlingsbar. Smirk visade på 50-talet hur risken för stroke kunde minskas med hexamethoniumbehandling av gravt hypertona patienter (5). Med 60-talet kom tiaziderna och den första vasodilatorn, apressolin. De två stora grundläggande s.k. Veterans Administration Studies 1967 och 1970 (6,7) visade att även måttlig hypertoni behövde behandlas.

En orsak är säkert att hypertension sågs som en sjukdom i kärlbädden som gav förhöjt diastoliskt blodtryck (DBP). Det var där som angreppet skulle sättas in, och där visar nitraterna föga effekt. Det systoliska blodtryckets (SBP) betydelse för cardiovascular (CV) morbiditet och mortalitet började mer allmänt uppmärksammas först på 1980-talet, trots att Kannel redan 1971 kunde rapportera från Framinghamstudien att SBP var betydelsefullt för CV-risk från 45-årsåldern uppåt (8).

Vidare har nitraterna ej haft tillräckligt stort kommersiellt intresse för läkemedelsbolagen eftersom de var generiska. Utvecklingen av nyare läkemedel med nya verkningsmekanismer och hög effekt var mer intressant och har också givit mycket värdefulla, idag oundgängliga bidrag till skötseln av hjärtpatienter, inklusive hypertonierna: β -blockerarna, calcium-antagonisterna, ACE-hämmarna och ARB-antagonisterna. Inte förrän på 1980-talet när ISDNs långverkande huvudmetabolit 5-isosorbidmononitrat (5-ISMN) bestämdes kunde man göra patenterbara retardberedningar, lämpliga för en-gång-om-dagen-dosering, t.ex. Imdur[™] och Ismo Retard[™], men fortfarande ansågs de lämpliga bara för behandling av angina pectoris och i någon mån hjärtinsufficiens (9).

Patofysiologi, humanexperimentella och kliniska studier

Professor Michel Safar, Hopital Broussai, Paris, är en föregångsman vad gäller forskning på artärstelhet och nitrater. Hans grupp kunde 1982 (10) visa att GTN-infusion intravenöst ökade diameter och compliance i a. brachialis hos hypertoniiker. (År 2001 kunde Kinlay et al (11) även visa att endogent NO kunde åstadkomma detta). 5-ISMN i retardform visades 1995 kunna minska stiffness index i a. carotis hos unga friska män (12).

Redan 1980 föreslog Safar i ett diskussionsinlägg i NEJM (13) att nitrater kunde användas för isolerad systolisk hypertension, speciellt hos äldre. Hans grupp följde upp detta med en dubbelblind placebo-kontrollerad studie på 40 patienter (medelålder 80 år!) som fick 20–40 mg ISDN

oralt var 12:e timme under 12 veckor (14). Från åttonde veckan var skillnaden mot placebo signifikant (ISDN sänkning med 27 mmHg, med placebo 13 mmHg). Liknande resultat sågs i en annan studie med nitroglycerinplåster, medelåldern var där 60 år (15). Diastoliskt tryck förändrades ej.

Safar sammanfattade 1990 det fysiologiska underlaget till nitraternas verkan vid systolisk hypertension (16). Där förklarar han hur ett ökat pulstrycket påverkas av andra faktorer än medelartärtrycket: det ökar med minskat artärcompliance, ökar med minskad tid för den reflekterade tryckvägens återkomst, och ökar vid ökad utflödes hastighet i vänster kammare. Han postulerar att en sänkt pulsvågshastighet innebär en ökad compliance hos stora artärer, och omvänt. Sedan 1970-talet var det känt att GTN har större effekt på stora artärer och vener än på arterioli och venuli. (17,18). Slutsatsen ger sig själv: nitrater borde genom sin effekt på stora artärer kunna minska SBP, pulstryck och pulsvågshastighet. Detta utredes och sammanfattas föredömligt av Safar tillsammans med Smulyan 1997 (19).

Författaren kunde 1995 tillsammans med medarbetare från Klin Fys Avdelningen vid Sahlgrenska Sjukhuset visa i en kontrollerad studie att Imdur 60 mg i singeldos kunde minska stiffness index i a. carotis hos unga friska män (12). Detta fick professor Gordon Stokes, Sydney, Australien, att intressera sig för att använda Imdur som tilläggsmedel till gamla välinställda hypertoniiker som börjat visa stigande SBP. Förutom att mäta blodtryck använde han också pulsvägsanalys med Sphygmocor-metoden (närmare beskriven i *Blodtrycket* nr 2, 2005, ref. 20). Med denna metodik erhålles i första hand mått på pulsvägsförstärkningen och centralt systoliskt blodtryck, något som efter CAFE-studien har börjat tillmätas avgörande betydelse för påverkan på hjärtat och därmed CV-händelser. (21,22). Även mätning av pulsvågshastighet förespråkas alltmer, då denna variabel har visats vara en oberoende riskfaktor och användbar prognosfaktor för CV-händelser (1,23). ►

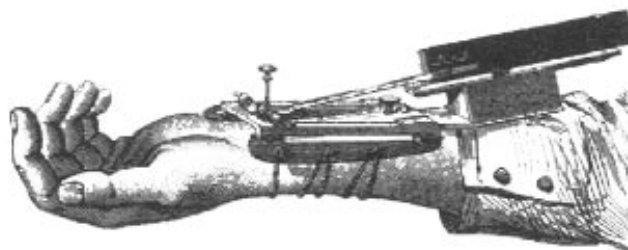
Stokes visade i flera eleganta placebo-kontrollerade studier att Imdur 60–120 mg en gång dagligen på morgonen sänkte perifert och centralt SBP och även puls-vågsförstärkningen, (det s.k. augmentation index, AIx) hos gamla hypertoniker (medelålder > 70 år) med mångårig (och bibehållen) medicinerad med 2–4 läkemedel. (24,25). Han kunde vidare visa att hos dessa patienter under kronisk medicinerad med samma dos Imdur under 16–109 (medel 48) månader bestod effekten oförminskat (26). Detta gällde i synnerhet AIx (som hos gamla mer än hos unga reflekterar puls-vågshastigheten. Dessa resultat talar mot att en toleransutveckling skall ha skett. Att nitrateffekten på artärer består utan tolerans stöds av experimentella studier, t.ex. av Jeserich et al (27) som visade att en kontinuerlig 48-timmars infusion av GTN hela tiden dilaterade a. radialis hos människa med oförminskad effekt.

Nackdelar och kontraindikationer

Vad finns då för tänkbara nackdelar eller kontraindikationer? Den nästan enda "lindriga" biverkningen av nitrater är huvudvärk, vilket dock minskar eller försvinner i de flesta fall efter 1–4 veckors behandling. (Det skulle kunna tala för att det är en venös effekt i hjärnan, då känsligheten för nitrat i venerna avtar med åldern, ref 28).

En mer allvarlig invändning kan diskuteras utifrån en retrospektiv analys av två långtids-postinfarktstudier där utfall av konventionell terapi (MSMI) resp. diltiazem (MDPIT) studerades (29). Där befanns just nitraterapi vara behäftad med en ökad mortalitet under uppföljning under 6–43 (medel 26) månader efter. Medelåldern hos dessa ca 2800 patienter var under 60 år, hypertoni förelåg hos 41% och angina hos 45%, och nitrat förskrevs till 45%. Den största begränsningen hos studien, vilket författarna själva medger, är att analysen inte ger upplysning om till vilka patienter nitrater gavs. Det kan mycket väl ha varit de svårast sjuka, och att utfallet i själva verket visar att nitrat-förskrivning är ett mått på sjukdomens svårighetsgrad. Thadani och Ripley (30) drar också slutsatsen att denna studie inte ger ett entydigt svar, och anför att stora randomiserade postinfarktstudier (ISIS-4, GISS-3) där nitrater ingick inte har visat någon negativ effekt under den första postinfarkttiden.

Av större betydelse kan möjligen vara om nitrater kan ge upphov till ökad bildning av fria radikaler, något som rappor-



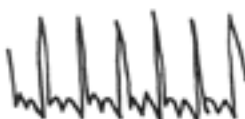
The sphygmograph by Marey, 1860

William Murrells sphygmographregistreringar

Influence of Nitrite of Amyl on the Pulse.



No. 1.—Before inhalation.



No. 2.—One minute after inhalation.



No. 3.—Two minutes after inhalation.



No. 3.—Eight minutes after dose.



No. 4.—Nine minutes after dose.



No. 5.—Ten minutes after dose.

Influence of Nitro-Glycerine on the Pulse.



No. 1.—Before dose.



No. 2.—Two minutes after dose.

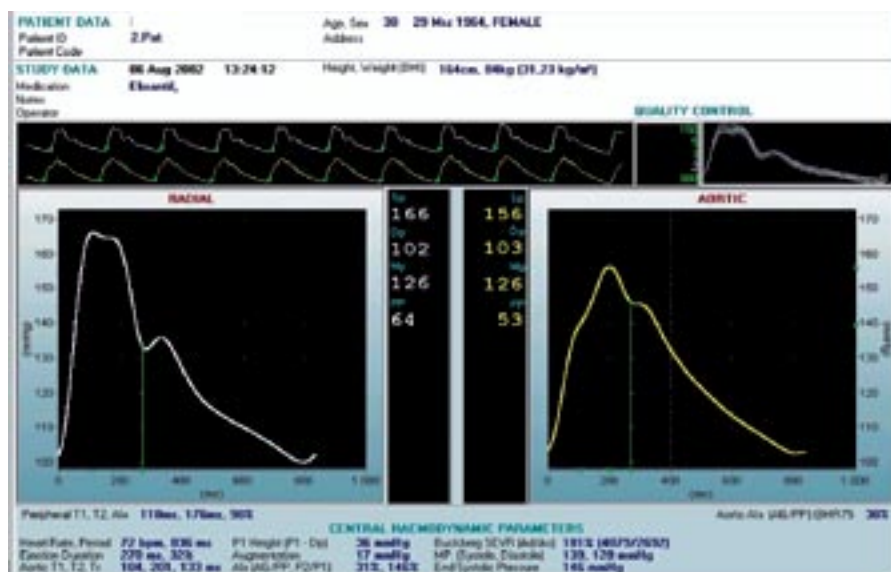


No. 6.—Twenty-two minutes after dose.



No. 7.—Twenty-six minutes after dose.

The Lancet 1:80-81, 642, 1879



terats i in-vitro-försök (31). Dock torde det idag vara så väl inarbetat att acetylsalicylsyra, ASA, har en skyddande effekt i sekundärprevention, och risken för negativa effekter av ev. fria radikaler bör minska vid samtidig ASA-behandling eftersom ASA har anti-radikaleffekter (32). Vidare har ASA även en additiv effekt till GTN i form av trombocyt-antiaggregatorisk effekt (33). Det har även föreslagits att NO kan vara en viktig faktor för att motverka den ökade tromboxan/prostacyklinkvot som NSAID-medel har visats ge (34), och en kombination av en NO-donator och ASA har föreslagits skulle vara ett idealiskt medel ur den synpunkten.

En klar kontraindikation är kombinationen nitrater och PDE-hämmare, såsom sildenafil m fl, då livshotande hypotension kan uppkomma (35). Det kan dock vara så att den NO-frigörelse som systemisk nitraterapi ger även skulle kunna förbättra NO-tillgången i penis och bidra till en förbättrad erektion per se. Detta har veterligen aldrig undersökts systematiskt.

Sammanfattning och förslag

Det finns goda fysiologiska skäl till att använda nitrater i behandling av systolisk hypertension som beror på ökad artärstelhet, dvs framförallt hos äldre. Möjliga nackdelar och biverkningar förefaller hanterbara. Även om många av våra vanliga hypertoniemedel påverkar endogen NO-bildning, och därmed även stora artärs compliance, förefaller effekten vara otillräcklig i många fall. Små studier finns som talar för att bestående effekt finns över lång tid och att toleransutveckling inte är ett problem.

Ett förslag till en utfallsstudie skulle omfatta patienter med isolerad systolisk hypertension i ålder minst 60 eller 65 år, företrädesvis med tidigare pågående behandling med konventionella medel. Lämpligast skulle ACE-hämmare och/eller ARB-antagonist, ev. med tillägg av calci-umantagonist, samt i förekommande fall (postinfarkt, arytmier) β -blockerare. Vidare skall ASA ingå. Förutom morbiditet-mortalitet skall blodtryck, pulsvågshastighet och augmentation följas, liksom även något mått på bildning av fria radikaler. Pulsvågshastighet och Alx följes numera bäst med Arteriograph™-metoden, som närmare beskrivs i *Blodtrycket* nr 2, 2007 (1). I den metoden bestäms den perifera pulsvågen från pulsationerna i en blodtryckskuff och såväl pulsvågshastighet som augmentation index erhålles genom blodtryckstagnation och ytterligare en kuff-upplåsning med total tid av 5–6 minuter.

Referenser:

- Nyberg G. Modern cirkulationsdiagnostik – pulsen åter till heders. *Blodtrycket* 2007;23 (2):45-48.
- Lauder Brunton T. On the use of amyl nitrite in angina pectoris. *Lancet* 1867;2:97-98.
- Murrell, W. On the use of nitroglycerin in angina pectoris. *Lancet* 1, 1879:80-81.
- Lauder Brunton T. On the action of nitrite of amyl on the circulation. *J Anat Physiol* 1871;5:92.
- Smirk FH. Results of methonium treatment of hypertensive patients. Based on 250 cases treated for periods up to 3.5 years including 28 patients with malignant hypertension. *BMJ* 1954;1:717-21.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity; results in patients with diastolic blood pressure 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967;202:1028-36.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension II; results in patients with diastolic blood pressure 90-114 mmHg. *JAMA* 1970;213:1143-51.
- Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of cardiovascular heart disease. *Am J Cardiol* 1971;27:335-46.
- Nyberg G. Current status of isosorbide-5-mononitrate therapy. In Rezaković D & Alpert JS (Eds): Nitrate therapy and nitrate tolerance. Current concepts and controversies. Basel Karger 1993:358-96.
- Simon AC, Levenson JA, Levy BY, Bouthier JE, Peronneau PP & Safar ME. Effect of nitroglycerin on peripheral large arteries in hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14:241-46.
- Kinlay S, Creager MA, Fukumoto M, Hikita H, Fang JC, Selwyn AP & Ganz P. Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo. *Hypertension* 2001;38:1049-53.
- Nyberg G, Bech-Hansen O, Volkmann R, Hedner T. *Thérapie* 1995, Conference Suppl. EACPT abstract no. 379.
- Safar ME. Reply: Management of hypertension in the elderly. *NEJM* 1980;303:786.
- Duchier J, Iannascoli F, Safar M. Antihypertensive effect of sustained-release isosorbide dinitrate for isolated systolic systemic hypertension in the elderly. *Am J Cardiol* 1987;60:99-102.
- Simon G, Wittig VJ, Cohn JN. Transdermal nitroglycerin as a step 3 antihypertensive drug. *Clin Pharmacol Ther.* 1986;40:42-5.
- Safar ME. Antihypertensive effects of nitrates in chronic human hypertension. *J Appl Cardiol* 1990;5:69-81.
- Winbury MM, Howe BB, Hefner MA. Effect of nitrates and other coronary vasodilators on large and small coronary vessels, an hypothesis for the mechanism of action of nitrates. *J Pharmacol Exp Ther* 1969;168:70-95.
- Bassenge E. Coronary vasomotor responses: role of endothelium and nitrovasodilators. *Cardiovasc Drug Ther* 1994;8:601-10.
- Smulyan H & Safar ME. Systolic blood pressure revisited. *JACC* 1997;29:1407-13.
- Nyberg G. Noninvasiv pulsvågsanalys – nygammal metod för karakterisering av Hjärtkärlsjukdom, atheroskleros och endotel-funktion. *Blodtrycket* 2005;21, nr 2: 51-54.
- Williams B et al for the CAFE investigators. Differential impact of blood-pressure lowering drugs on central aortic pressures and clinical outcome: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213-25.
- Agabiti-Rosei E, Mancina G, O'Rourke MF, Roman MJ, Safar ME, Smulyan H, Wang JG, Wilkinson IB, Williams B, Vlachopoulos C. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy. A consensus document. *Hypertension* 2007;50:154-60.
- Laurent S, Cockcroft J, v Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588-2605.
- Stokes GS, Ryan, M, Brnabic A, Nyberg G. A controlled study of the effects of isosorbide mononitrate on arterial blood pressure and pulse wave form in systolic hypertension. *J Hypertension* 1999; 17:1767-1773.
- Stokes GS, Barin ES, Gilfillan KL. Effects of isosorbide mononitrate and AII inhibition on pulse wave reflection in hypertension. *Hypertension* 2003; 41:297-301.
- Stokes GS, Bune AJ, Huon N, Barin ES. Long-term effectiveness of extended-release nitrate for the treatment of systolic hypertension. *Hypertension* 2005; 45:380-384.
- Jeserich M, Münzel T, Pape L, Fischer C, Drexler H, Just H. Absence of vascular tolerance in conductance vessels after 48 hours of intravenous nitroglycerin in patients with coronary artery disease. *JACC* 1995;26:50-6.
- Gascho JA, Fanelli C, Zelis R. Aging reduces venous distensibility and the venodilatory response to nitroglycerin in normal subjects. *Am J Cardiol* 1989;63:1367-70.
- Nakamura Y, Moss AJ, Brown MW, Kinoshita M, Kawai C. Long-term nitrate use may be deleterious in ischemic heart disease: a study using the databases from two large-scale postinfarction studies. *Am Heart J* 1999;138:577-85.
- Thadani U, Ripley TL. Side effects of using nitrates to treat heart failure and the acute coronary syndromes, unstable angina and acute myocardial infarction. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:385-96.
- Parker JD. Nitrate tolerance, oxidative stress, and mitochondrial function: another worrisome chapter on the effects of organic nitrates. *J Clin Invest* 2004;113:352-54.
- Shi X, Ding M, Dong Z, Chen F, Ye J, Wang S, Leonard SS, Castranova V, Vallyathan V. Antioxidant properties of aspirin: characterization of the ability of aspirin to inhibit silica-induced lipid peroxidation, DNA damage, NF-kappaB activation, and TNF-alpha production.
- Karlberg K-E, Ahlner J, Henriksson P, Torfgård K, Sylven C. Effects of nitroglycerin on platelet aggregation beyond the effects of acetylsalicylic acid in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1993;71:361-4.
- Bing RJ, Lomnicka M. Why do cyclo-oxygenase-2 inhibitors cause cardiovascular events? *JACC* 2002;39:521-2.
- Thadani U, Rodgers T. Side effects of using nitrates to treat angina. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:667-74.



Vad skall man äta, hur skall man leva?

Och är det rödvin som gäller? Dessa är frågor som Blodtrycket kommer att fortsätta att försöka besvara framöver, med hjälp av aktuella undersökningar och forskning. Få saker engagerar så mycket som mat och livsstilens betydelse för kardiovaskulär sjukdomsrisk. Anders Himmelmann lämnar nu över redaktörskapet helt till undertecknad och detta sker samtidigt som jag just avslutat den omtalade, och omdebatterade "Snabbmatsstudien" som läsare av *Blodtrycket* av och till fått förhandsinformation om. Den första vetenskapliga artikeln från denna svenska "Fast Food Study" har just blivit accepterad i tidskriften "Gut" med gastroenterologen Stergios Kechagias som första namn. Temat för denna första artikel var nämligen de uttalade stegringarna av ALAT som vi fann – högsta uppmätta värde var 7,5 μ kat/l! Lagom när detta nummer av Blodtrycket kommit hem till dig bör hela artikeln finnas fritt tillgänglig via Pubmed, för den som vill fördjupa

sig i hur det kan gå om man äter väldigt mycket på kort tid och kombinerar detta med fysisk inaktivitet. Just nu håller vi annars på att avsluta en undersökning av eventuella skillnader mellan att äta stora mängder smågodis eller jordnötter, och till våren startar vi en undersökning om ifall styrketräning höjer basmetabolismen genom att öka muskelmassa. Vi fann nämligen i snabbmatsstudien att det som absolut starkast korrelerade med förbränningen av kalorier i vila, basmetabolismen, var hur mycket muskler man har. Detta kan ju innebära att man skulle kunna minska sin fettmassa genom att öka muskelmassan, som då låter kroppen bränna kalorier också i vila. Vi får se om det stämmer! Iden till "Smågodisstudien" föddes också ur snabbmatsstudien då vi fann att det framförallt var kolhydrater och sockerintaget som korrelerade med stegringarna av ALAT. Det visade sig också att de som åt mest mättat fett i "The Swedish Fast Food Study" var de som fick klart

bäst stegring (du läste rätt, *stegring*) av det nyttiga HDL-kolesterolet, så niotarmen i uppföljningsstudien blir intressant att studera i detta avseende. Som du märker, kära läsare, finns det ett outtömligt hav av utforskade livsstilsundersökningar runt omkring oss!

Bilden visar vad jag uppfattar som franskinspirerade kost och råvaror. Vinet är också franskt, förstås. I nästa nummer kommer en rapport med tankar om den så kallade "franska paradoxen" som numer snarare anses handla om de positiva effekterna av rödvin än särskilt mycket om dieten förövrigt. Alkoholens effekter på metabolismen, blodfetter, blodtryck och kärlfunktion är just vad jag och Stergios Kechagias tänker ta itu med senare, det är alltså dags att snart lämna in ansökan till Etiska Kommittén om det med...

FREDRIK NYSTRÖM



SVENSKT KARDIOVASKULÄRT VÅRMÖTE 2008
HÅLLS 23-25 APRIL, I MALMÖ

Vårmetet har en egen hemsida. Adressen är: www.malmo-congress.com



Svenska Hypertonisällskapets kurs om Hypertoni och Hypertonibehandling

Svenska Hypertonisällskapet anordnar två dagars internatkurs för sjuksköterskor 31/1–1/2 2008 på Friiberghs herrgård, vackert belägen vid Mälaren mellan Uppsala och Stockholm.
Mer information finns på hemsidan www.friibergh.se

Torsdagen den 31 januari

Kl. 09.00: Ankomst, introduktion.

Kristina Björklund Bodegård, Lisa Kurland

Hypertoni:
diagnos, utredning, behandling, uppföljning

Thomas Kahan

Lunch

Workshops

- Praktisk blodtrycksmätning
- Riskbedömning
- 24-timmars blodtryck

Inger Norrvinsdotter Borg

Lisa Kurland

Kristina Björklund Bodegård

Middag

Fredagen den 1 februari

Hypertoni och det metabola syndromet
– icke-farmakologisk behandling och
riskfaktorintervention

Arvo Hänni

Kaffe

Det motiverande samtalet

Lena Insulander

Lunch

Kvinnohjärtat

Nina Johnston

Sammanfattning och avslutning

Kristina Björklund Bodegård, Lisa Kurland

Kl. 15.00: *Kaffe*, avfärd.

Kursavgift (hjälpension exkl moms) 5 000 kr, (tillkommer moms 1 250 kr). Deltagarantalet är begränsat till 30 st
Anmälan insändes senast 2007-12-20 till Inger Norrvinsdotter-Borg, Klin Farm Lab, Vita Stråket 11,
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg eller e-post inger.norrvinsdotter.borg@vgregion.se

Anmälan är bindande. Då antalet platser är maximerat kommer kursplatser att tilldelas i den ordning anmälningar inkommer.



Anmälan

Hypertoni och hypertoni behandling 31/1–1/2 2008 Friiberghs herrgård, Örsundsbro

Namn

Fakturaadress

Postnr/Postadress

Telefon





Lennart Hanssons Minnesfonds forsknings- och utvecklingsstipendier

Lennart Hanssons minnesfond har som ändamål att ekonomiskt stödja kliniska forskningsprojekt av långsiktig karaktär. Såväl enskilda forskare som forskargrupper kan stödjas huvudsakligen inom området ny forskning relaterad till riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom, speciellt hypertoni, diabetes och hyperlipidemi men även nya riskfaktorer relaterade till det s.k. metabola syndromet. Medel skall tilldelas i Sverige verksamma forskare eller grupper.

Skriftlig ansökan ska göras på engelska. För ändamålet avsedd blankett ska åtföljas av curriculum vitae, publikationslista, kortfattat forskningsprogram omfattande rubrikerna sammanfattning, bakgrund, målsättning, metoder och betydelse. Vidare ska bifogas en rekommendation av institutions- eller klinikchef vid institution eller klinik där verksamheten kommer att bedrivas. Komplet ansökan insändes i 10 exemplar till:

Professor Thomas Hedner
Avdelningen för kliniska prövningar och entrepenörskap
Sahlgrenska Akademin vid Göteborgs universitet
Box 418
405 30 Göteborg

Sista ansökningsdag 31 december 2007

Stadgar för Lennart Hanssons Minnesfonds forsknings- och utvecklingsstipendier finns tillgängliga på Svenska hypertonisällskapets hemsida www.hypertoni.org

APPLICATION

Lennart Hansson Memorial Fund for Research and Development

Must be accompanied with curriculum vitae, publications list, a short description of the research program comprising of the main headings, background, goals, methods and the significance of the program.

A recommendation from the institute or clinical head of the institute or clinic where the research is based should also be provided. Ten (10) complete copies of all documentation should be provided.

Deadline for application is December 31, 2007

Name	Title
Address	E-mail
Project title	
Summary (aims, methods, project significance)	
_____	_____
City and date	City and date
_____	_____
Applicant signature	Institute or clinical head signature

2008

Februari 19–22

2008 Stroke Conference
New Orleans, USA
<http://strokeconference.americanheart.org/portal/strokeconference/sc/>

Februari 7–10

The International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension and Dyslipidemia
Budapest, Ungern
www.paragon-conventions.com/fixed/

Februari 27–29

X International Forum for the Evaluation of Cardiovascular Care ESH/ISH
Monte-Carlo, Monaco
<http://www.aisc.it/2008/ifecc/index.html>

Mars 11–18

Joint Conference – 48th Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention -and - Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Conference 2008
The Broadmoor Hotel
Colorado Springs, USA
<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3046690>

Mars 29–april 1

American College of Cardiology (57th Annual Scientific Session)
Chicago, USA
<http://acc08.acc.org/>

April 9–12

Prehypertension and Cardiometabolic Risk
Prag, Tjeckoslovakien
www.kenes.com/prehypertension/

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 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 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
<http://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>

September 17–20

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

Oktober 30–November 2

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



**Kardiovaskulärt Vårmöte
2008
23–25 april
i Malmö**

www.malmo-congress.com/skv/



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



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