

Kvinnor med diabetes har högre dödlighet i hjärt-kärlsjukdom än män med diabetes

BMJ Tidigare studier inklusive metaanalyser har inte entydigt kunnat ange om diabetikers ökade dödlighet i hjärt-kärlsjukdom skiljer sig åt mellan män och kvinnor. Detta försöker Huxley och medarbetare från University of Sydney i Australien besvara i en nyligen publicerad artikel, där huvudfyndet är att kvinnor med diabetes har ca 50 procent högre mortalitet i hjärt-kärlsjukdom än män med diabetes.

Detta baseras på en metaanalys av 37 prospektiva studier, inkluderande sammanlagt 447 064 män och kvinnor, diabetiker och icke-diabetiker. Studier publicerade fram till 2005 är inkluderade, inte minst ingår studier från Sydostasien. Frågeställning, sökstrategi, statistiska analyser och resultat är väl beskrivna,

och svagheter i individuella data, i studiekvalitet och i användning av justerade data framhålls korrekt.

Personer med diabetes hade signifikant högre risk för letal kranskärlssjukdom än icke-diabetiker (5,4 vs 1,6 procent), och kvinnor med diabetes hade betydligt högre risk än män med diabetes; relativ risk 3,5 (2,7-4,5) vs 2,1 (1,8-2,3). Dessa risker reduceras mer hos kvinnor vid justering för multipla riskfaktorer, 3,1 (2,3-4,2) vs 2,0 (1,7-2,4), men överrisken hos kvinnor är fortfarande signifikant högre än hos män, 1,5 (1,1-1,9).

Möjliga orsaker anses vara högre nivåer av riskfaktorer hos kvinnliga diabetiker än hos manliga, större skillnad i riskfaktorer mellan kvinnliga diabetiker och kvinnliga icke-diabetiker än mellan manliga diabetiker och icke-diabetiker

samt sämre primär och sekundär prevention.

Detta fynd är samstämmigt med det i INTERHEART, som visade att diabetes var en signifikant större riskfaktor hos kvinnor än hos män och bör uppmuntra alla som arbetar med diabetiker till att än bättre verka preventivt och behandla riskfaktorer som rökning, blodtryck, lipider och glukos till målvärden. Något annat är inte försvarbart!

Stefan Söderberg

med dr, institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, kardiologi, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Huxley R, et al. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 2006;332:73-8.

Nivåer av autoantikroppar mot CRP samvarierar med sjukdomsaktiviteten vid SLE

Systemisk lupus erythematosus (SLE) är en autoimmun sjukdom som karakteriseras av produktion av ett brett spektrum autoantikroppar, multipelt organengagemang och lokal bildning och vävnadsdeposition av immunkomplex i drabbade organ. Till skillnad från många andra systeminflammatoriska tillstånd och trots höga nivåer av proinflammatoriska cytokiner avspeglas sällan skov i SLE-sjukdomen genom förhöjda nivåer av C-reaktivt protein (CRP).

CRP är en höggradigt evolutionärt konserverad akutfasreaktant hos människa, med motsvarighet hos både ryggradsdjur och ryggradslösa djur. Som en del av det medfödda immunsystemet binder CRP till särskilda strukturer som exponeras på döende celler, apoptotiskt cellmaterial och på ytan av vissa patogener, för att därigenom mediera eliminering via det retikuloendoteliala systemet (RES). CRP binder även till IgG-innehållande immunkomplex i sur miljö, liksom till Fc-receptorer, och aktiverar komplement-systemet genom att fixera C1q.

Total avsaknad av CRP finns inte beskriven hos människa och är sannolikt oförenlig med liv. Polymorfismer i CRP-genen, som påverkar genprodukten, pre-disponerar för SLE.

CRP-substitution till möss med SLE-liknande sjukdom reducerar anti-DNA-

antikropps-nivåer, minskar proteinuri och förlänger överlevnaden.

Möjligheten att antikropps-bildning mot CRP förorsakar den uteblivna CRP-stegringen vid SLE studerades. Autoantikroppar mot den monomera formen av CRP visade sig förekomma hos ca 40 procent av SLE-patienter och hos enstaka individer med primärt Sjögrens syndrom men inte vid närbesläktade tillstånd som reumatoid artrit eller inflammatorisk tarmsjukdom.

Anti-CRP-antikropps-nivåerna visade signifikanta samband med de flesta kliniska och laboratorieparametrar som rutinmässigt används för att bedöma SLE-aktivitet. Även njurengagemang var starkt associerat med anti-CRP-positivitet. Varken förekomst av anti-CRP eller autoantikroppar mot proinflammatoriska cytokiner verkar dock förklara utebliven CRP-stegring vid SLE-skov. Nivån av antikroppar mot TNF α var emellertid lägre vid hög sjukdomsaktivitet vid SLE, medan nivån av antikroppar mot TGF β var högre hos SLE-patienter än hos friska. Detta fynd är intressant mot bakgrund av den komplexa roll som TNF α verkar spela i SLE-sjukdomen.

Fyndet att CRP aktiverar komplement redan i nivåer omkring 4 mg/l har intressanta implikationer för hjärt-kärlsjukdom. CRP och komplement har under se-

nare år lyfts fram som viktiga faktorer i aterosklerosprocessen. och CRP-nivåer över 3 mg/l hos hjärtinfarktpatienter vid utskrivning från medicinavdelning har visat sig vara en stark riskfaktor för ytterligare kardiovaskulär händelse inom ett år. Flera nya studier har visat att antikroppar mot CRP och andra akutfasproteiner förekommer vid reumatisk sjukdom. Vid SLE skulle antikroppar mot CRP kunna vara av patogenetisk vikt, t ex genom att binda monomert CRP på cell- och vävnadsytor och därigenom öka risken för extrahepatisk deposition av apoptotiskt material och in situ-bildning av immunkomplex.

Denna avhandling visar att anti-CRP-autoantikropps-nivåer samvarierar med sjukdomsaktivitet vid SLE. Framtiden får utvisa om autoantikropparna kommer att kunna användas kliniskt för att bedöma sjukdomsaktivitet, prediktera skov eller utgöra en markör för njurengagemang.

Christopher Sjöwall

leg läkare, IMK, avdelningen för reumatologi, Hälsouniversitetet, Linköping

Avhandling. Sjöwall C. C-reactive protein (CRP) and anti-CRP autoantibodies in systemic lupus erythematosus - a study on the occurrence and clinical implications of anti-CRP antibodies and CRP-mediated complement activation. Linköping: Linköpings universitet; 2006. Linköping University Medical Dissertation No 931.

Inte läge för tromboprofylax till akut sjuka medicinpatienter

BMJ Venös tromboprofylax är en väletablerad och effektiv behandling vid ortopediska och kirurgiska ingrepp med signifikant reduktion av venös tromboembolisk sjukdom (VTE). Den osäkra effekten av profylax vid internmedicinska sjukdomar, med akut försämring och sjukhusvård, beskrevs i SBU-rapporten från 2002. Resultaten är inte lika lätta att överföra i klinisk praxis som för de opererande specialiteterna.

Cohen studerade effekten av tromboprofylax med fondaparinux, en syntetisk selektiv faktor Xa-hämmare, hos medicinpatienter över 60 år som behöver akut sjukhusvård med sängläge i minst fyra dagar. Primär effektvariabel var flebografiskt verifierad trombos dag 6–15 och symtomatisk VTE före dag 15. VTE sågs hos 5,6 procent i fondaparinuxgruppen mot 10,5 i placebogruppen. Inga tromboter var symtomgivande, endast flebografiskt verifierade. Fem letala lungembolier förekom i placebogruppen. Ingen

ökad blödningsrisk noterades. Författarnas slutsats var att fondaparinux är effektivt i preventionen av både asymtomatisk och symtomatisk VTE i denna patientgrupp. Att använda resultaten från denna och andra profylaxstudier av VTE hos sjukhusvårdade medicinpatienter är inte lätt.

I Sverige har vi idag korta vårdtider. År 2004 var medelvårdtiden fem dagar för medicinpatienter. Ytterligare få patienter är sängliggande mer än något dygn. Diagnostiken av lungemboli var osäker, då endast två var verifierade med obduktion, och de tre övriga klassades som letal lungemboli utan säkert stöd. För patienter med hög risk för VTE som vårdas på våra medicinkliniker ska vi naturligtvis överväga profylax. Tydliga riktlinjer för vilka medicinpatienter som behöver profylax mot VTE behöver tas fram, men för det behövs studier under förhållanden som motsvarar svensk sjukvård.

Peter J Svensson

docent, medicinkliniken,
Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Cohen AT, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2006;332:325-9.

.....
»... riktlinjer för vilka medicinpatienter som behöver profylax mot VTE behöver tas fram ...«

Europa väl förberedd för fågelinfluensan

De europeiska länderna är överlag väl-förberedda för ett utbrott av pandemisk influensa, exempelvis om fågelinfluensan börjar spridas mellan människor. Det visar en studie som presenteras i *Lancet*.

Det är forskare från Storbritannien som har gått igenom nationella handlingsplaner över hur en eventuell pandemi ska hanteras. Forskarna har tittat på nationella planer från 21 olika länder inom EU samt Norge, Schweiz, Bulgarien och Rumänien. Dessa har sedan jämförts mot en checklista från WHO, som fastslår vad som ska vara uppfyllt i handlingsplanerna. De nationella handlingsplanerna som studerats har skapats någon gång under perioden 1 januari 2001 till 30 november 2005. Man konstaterar att beredskapen överlag är god men att luckor finns hos vissa länder. Bland annat har endast ett fåtal länder beskrivit hur de tänker samarbeta internationellt för att begränsa effekterna av en eventuell pandemi. Detta trots att WHO varit mycket noga med att uttrycka att beredskap för internationellt samarbete krävs.

Anders Hansen

AT-läkare, Stockholm
anders.hansen@sciencecap.com

Lancet. 2006;367:1405-11.

Tvillingfödslar under en aprilvecka i Storbritannien

De senaste åren har en ökad insikt om de medicinska riskerna vid tvilling- och multipelgraviditeter gjort att man i Sverige alltmer gått över till att överföra bara ett embryo åt gången vid provrörsbefruktning (IVF). Resultaten har inte låtit vänta på sig, och tvillingfrekvensen efter IVF har sjunkit dramatiskt.

Det är emellertid inte känt hur många multipelgraviditeter som uppkommer efter andra fertilitetsbehandlingar. I andra länder har man inte (ännu) anammat policyn med ett embryo åt gången, och mot bakgrund av detta valde forskare i Leeds att under en vecka år 2003 studera konceptionssätt för alla barn födda i Storbritannien.

Alla förlossningsavdelningar i Storbritannien tillfrågades, och 73 procent valde att vara med. Alla kvinnor som födde barn den aktuella veckan på dessa centra tillfrågades av förlösande barnmorska om de genomgått någon form av fertilitetsbehandling före innevarande graviditet (6 913 förlossningar från 178 cent-

ra). Knappt 2 procent av graviditeterna hade uppkommit efter någon form av fertilitetsbehandling. Resultatet visar att 98,54 procent var simplexgraviditeter, 1,45 procent duplex och 0,01 procent triplex (en). Den enda tvillinggraviditeten i materialet var spontan.

Tvillinggraviditeterna hade i mycket stor utsträckning uppkommit efter fertilitetsbehandling (17 procent stimulering med klomifencitrat, 72 procent IVF-behandling, 6 procent superovulation med insemination), endast ca 5 procent av tvillinggraviditeterna var naturliga.

Man fann en tvillingfrekvens på 26 procent av alla IVF-behandlingar, vilket

.....
»Man fann en tvillingfrekvens på 26 procent av alla IVF-behandlingar, vilket kan jämföras med de svenska resultaten från 2004 på ca 4 procent!«

kan jämföras med de svenska resultaten från 2004 på ca 4 procent! 98,2 procent av simplexgraviditeterna resulterade i födsel av ett levande barn jämfört med endast 93,6 procent av multipelgraviditeterna.

Arbetet är en intressant spegel av hur det ser ut i England idag och hur det till alldeles nyligen såg ut i Sverige. Den visar att multipelgraviditeter är ett signifikant problem och bekräftar det rationella i den förändring som sker i Sverige.

Förhoppningsvis kan man, om studien upprepas om några år, finna att multipel-frekvensen är sänkt för både IVF och andra behandlingar så att frekvensen flerbörd närmar sig den naturliga.

Barbro Fridén

med dr, Fertility Center Scandinavia,
Stockholm

Bardis N, et al. Modes of conception and multiple pregnancy: a national survey of babies born during one week in 2004 in the United Kingdom. *Fertil Steril*. 2005;84(6):1727-32.