

Subklinisk tyreoidasjukdom predicerar förmaksflimmer men inte annan hjärtsjukdom

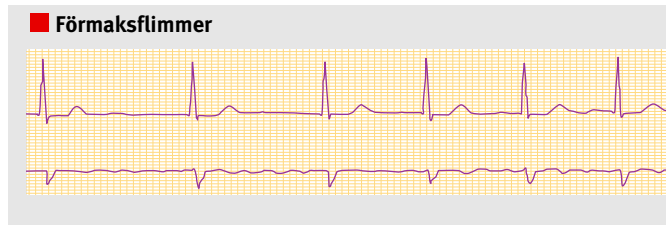
Det har länge varit oklart om subklinisk tyreoidafunktionsrubning är en riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom [Läkartidningen. 2005;102:30-5]. En aktuell rapport i JAMA redovisar en prospektiv populationsstudie med start år 1989-1990 av 3 233 personer i åldern 65 år eller över. Syftet var att värdera kardiovaskulära riskfaktorer hos äldre.

Utvärdering skedde till och med 2002, dvs uppföljningstiden var i medeltal 12,5 år. Deltagarna rekryterades från ett ålders- och könsstratifierat, slumpmässigt urval av befolkningen från fyra delstater. Samtliga var uppegående, självständiga och hemmaboende personer, som kunde ge informerat samtycke och som inte erhöll aktiv behandling mot tumörsjukdom. Exklusionskriterier var känd tyreoidasjukdom, behandling för tyreoidafunktionsrubning och behandling med läkemedel med känd påverkan på tyreoidahormoninsöndring och/eller omsättning.

TSH mättes med immunkemiluminometrisk metod («funktionell känslighet» 0,008 mIE/l) och fritt T4 med kompetitiv radioimmunometod. Inga mätningar gjordes av antikroppar mot tyreoperoxidas. Deltagarnas tyreoidastatus klassificerades som subklinisk hypertyreos (S-TSH <0,10 mIE/l och fritt S-T4 inom referensintervallet, alternativt S-TSH 0,10-0,45 mIE/l; prevalens 2 procent), eutyroidism (S-TSH 0,45-4,5 mIE/l; 82 procent), subklinisk hypotyreos (S-TSH 4,5-20 mIE/l, fritt S-T4 inom referensintervallet; 15 procent), respektive manifest hypotyreos (TSH >20 mIE/l, alternativt S-TSH 4,5-20 mIE/l och fritt S-T4 under referensintervallet; 1,6 procent).

Effektmått var incidens av förmaksflimmer, kranskärlssjukdom (angina, hjärtinfarkt, kranskärlskirurgi), stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA), subklinisk kardiovaskulär sjukdom (bedömt bl a från ultraljudsundersökning

.....
»Tyvärr saknas fortfarande det sista steget i den kausala beviskedjan – nämligen att i en randomiserad och kontrollerad studie visa att normalisering av tyreoidafunktionen förhindrar utveckling av förmaksflimmer.«



Frånsett ökad risk för förmaksflimmer ger studien inget stöd för att odiagnostiserad subklinisk tyreoidasjukdom är en riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom eller död.

av a carotis samt av hjärtfunktion genom EKG och ekokardiografi, dock ej diastolisk funktion, och anamnestiskt rörande claudicatio och angina pectoris) samt kardiovaskulär och total mortalitet. Aktiv uppföljning skedde vartannat år, och EKG kontrollerades årligen. Incidenta fall av kardiovaskulär sjukdom och död verifierades i en oberoende granskningsgrupp.

Deltagarna var i snitt 73 år vid studiens start. Kvinnor uppvisade subklinisk hypotyreos i större utsträckning än män. Vid manifest hypotyreos fann man de högsta koncentrationerna av S-kolesterol och högst andel med lipidsänkande läkemedel. De som däremot hade subklinisk hypertyreos hade lägst S-kolesterol. Grupperna skiljde sig inte åt avseende förekomst av förmaksflimmer, koronarsjukdom, stroke eller subklinisk kärlsjukdom.

Personer med subklinisk hypertyreos hade ökad incidens av förmaksflimmer, 67 händelser per 1 000 personår jämfört med 31 hos de eutyroida. Hazard-kvot (HR) justerad för traditionella riskfaktorer för förmaksflimmer var 1,98 (95 procenta konfidensintervall, CI, 1,29-3,03). I gruppen med S-TSH-nivå på 0,10-0,45 mIE/l inträffade 59 händelser per 1 000 personår (HR 1,85, CI 1,14-3,00). I övrigt sågs inga statistiskt signifikanta samband mellan tyreoidastatus och kardiovaskulär morbiditet, inte heller med total eller kardiovaskulär mortalitet.

Efter tio år noterades en antydd, men inte signifikant, ökning av total mortalitet i gruppen med subklinisk hypotyreos, HR justerad för traditionella riskfaktorer var 1,14 (CI 0,98-1,32). Eftersom ingen motsvarande ökning skedde avseende insjuknande i stroke eller infarkt bedömer forskarna detta som antingen ett slumpfynd eller en möjlig ökning av icke-vaskulär sjukdom.

Frånsett den ökade risken för förmaksflimmer ger resultaten således inte något stöd för att odiagnostiserad subkli-

nisk tyreoidasjukdom hos personer i åldern 65 år eller äldre skulle vara en riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom eller död.

Tyroxinbehandling sattes in hos 27 procent av personerna i gruppen med subklinisk hypotyreos. Inga hållpunkter erhöles för att insättning av tyroxinbehandling påverkade risken för kardiovaskulär sjukdom eller död.

Att studien är stor och mycket välgjord, med lång uppföljningstid och aktivt infångande av nya sjukdomsfall, ger fynden hög validitet.

Resultaten stöder de av oss tidigare kommenterade systematiska översikterna och stödjer att vi inte bedriver screening av tyreoidafunktionsrubning hos äldre. Den är en påminnelse om att man kan överväga att kontrollera S-TSH vid kolesterolstegringar. Däremot är det uppenbart att upprepade fynd av TSH-koncentration <0,45 mIE/l hos en frisk uppegående individ bör föranleda vidare utredning och ett individualiserat ställningstagande till behandling.

Tyvärr saknas fortfarande det sista steget i den kausala beviskedjan – nämligen att i en randomiserad och kontrollerad studie visa att normalisering av tyreoidafunktionen förhindrar utveckling av förmaksflimmer. Med tanke på att de tre behandlingsmodaliteterna alla har sina biverkningar och problem (granulocytopeni, hypotyreos, operationskomplikationer) bör en sådan studie genomföras.

Varför inte som en multicenterstudie i Sverige?

**Göran Lindstedt
Mats Eliasson**

professor emeritus, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet; docent, överläkare i endokrinologi, Sunderby sjukhus, Luleå, medicinsk redaktör, Läkartidningen

Cappola AR, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. JAMA 2006;295(9): 1033-41.

Självrapporteringsstest bra för identifiering av skadlig alkoholkonsumtion

För att genomföra alkoholscreening av skadlig och riskabel alkoholkonsumtion inom sjukvården krävs markörer som är sensitiva, specifika, snabba, enkla och billiga. Med avseende på dessa krav jämfördes vanliga biologiska markörer (GGT, ASAT, CDT och MCV) med Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT), som är ett självrapporteringsstest på tio frågor [1].

Patienter vid sex primärvårdsmottagningar i Wales ombads fylla i ett allmänt livsstilsformulär där AUDIT ingick. Av 1 794 män som fyllde i testet var 24,9 procent alkoholpositiva enligt AUDIT. Av dessa accepterade 25 procent noggrann alkoholundersökning, och av dem som testade negativt accepterade 18 procent noggrann undersökning.

AUDIT visade signifikant högre sensitivitet, specificitet och positivt prediktivt värde än någon av de biologiska markörerna för fyra olika grader av alkoholproblematik: 1) riskabel konsumtion, 2) tillfälligen med berusningsdrickande per vecka 3) och per månad samt 4) alkoholberoende. Formuläret visade också lägst kostnad per sant positivt upptäckt fall.

Forskarna drar slutsatsen att AUDIT är en effektiv, kostnadseffektiv och lämplig metod för att identifiera patienter med skadlig och riskabel alkoholkonsumtion inom primärvården.

Den höga kvaliteten och användbarheten av AUDIT för systematisk screening av olika grader av alkoholproblem bekräftas i denna välgjorda studie, som genomfördes i rutinsjukvården. Testet togs fram av WHO för ca 15 år sedan och visar också hög relevans i olika kulturer.

Emellertid har situationen som psykologiska test används i visat sig betydelse för validiteten, vilket inte diskuteras av författarna, fastän de, klokt nog, lade in testet i ett allmänt livsstilsformulär, vilket ger en annan inramning av alkoholfrågorna än bara AUDIT. Författarna tycks medvetna om att inramningen av testet påverkar utfallet.

Vid läsning av studien är det lätt att dra slutsatsen att AUDIT ensamt är ett optimalt test för identifiering av alkoholproblematik. Det har emellertid visats att screeningens validitet vad gäller psykologiska test påverkas av om patienten informeras om att ett psykologiskt test

kombineras med biologiska markörer [2]. Detta är en fråga som bör diskuteras i relation till användning av psykologiska test som bygger på självrapportering. Det är ett argument för att kombinera psykologiska och biologiska markörer.

Ett annat argument för att kombinera de olika slagen av markörer är att t ex AUDIT och CDT identifierar olika personer med riskabel och skadlig konsumtion [3]. Det beror på att olika markörer oftast mäter helt olika saker, omfattar olika tidsperspektiv m m, något som författarna också noterar.

Lars Forsberg

med dr, psykolog, leg psykoterapeut, Beroendecentrum, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

1. Coulton S, et al. Opportunistic screening for alcohol disorders in primary care: comparative study. *BMJ*. 2006;332:511-7.
2. Cooney N, et al. Screening for alcohol problems and at risk drinking in health care settings. In: Hester R, et al, editors. *Handbook of alcoholism treatment approaches. Effective alternatives*. Boston: Allyn and Bacon; 1995.
3. Hermansson U, et al. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) and carbohydrate-deficient transferrin (CDT) in a routine workplace health examination. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000;24:180-7.

Hollywood ger felaktig bild av koma

I en mängd storfilm visas patienter som befinner sig i koma. Men den bild som förmedlas, och som kraftigt påverkat allmänhetens bild av komapatienter, är felaktig. Forskare i USA har undersökt vilken bild Hollywood ger av komapatienter. De har gått igenom 30 filmer från perioden 1970–2004. Neurologer och intensivvårdssjuksköterskor med lång erfarenhet av komapatienter har fått bedöma hur realistiskt tillståndet presenteras på film.

Resultatet är nedslående för dem som inte söker ren science fiction. Bland annat kritiserar att patienter vaknar upp plötsligt och med till synes helt intakta kognitiva funktioner.

Dessutom vänder sig experterna mot att läkarna ofta presenteras som karikatyrer. Bara filmerna »Dream of angels« och »Reversal of fortune« gav en bild av komapatienterna som var hyfsat realistisk, anser forskarna.

En mindre tittarundersökning som gjorts i samband med studien visar att närmare 40 procent av tillfrågade baserade delar av sin uppfattning av koma på



Verklighetens komapatienter har inte många likheter med Hollywoodfilmernas.

Foto: IBL Bildbyrå

vad de sett på film och sa att detta dessutom kunde påverka eventuella framtida beslut om anhöriga skulle hamna i tillståndet.

Anders Hansen

AT-läkare,
Stockholm

anders.hansen@sciencecap.se

Neurology. 2006;66:1300-3.

Är du helt säker på var du står politiskt? Kolla med Valkompassen www.lakartidningen.se

Läkartidningen

Utmanande saklig

Restless legs kopplat till flera allvarliga tillstånd

Restless legs syndrome (RLS) är ett vanligt sjukdomstillstånd som röner allt större uppmärksamhet.

Den amerikanska epidemiologen Barbara Phillips och medarbetare har nyligen publicerat data från en årlig återkommande telefonintervjuundersökning av slumpvis uttagna amerikaner, »Sleep in America 2005 Poll«, som är sponsrad av National Sleep Foundation. Av undersökningen framgår att tidigare redovisade epidemiologiska data i USA konfirmeras – således tycks ca 10 procent av vuxna amerikaner lida av symtom som tyder på restless legs. Undersökningen redovisar en signifikant koppling till sjukdomstillstånd som hypertoni, artrit, depression, ångest och – något överraskande – gastroesofageal reflux.

Att dessa personer har problem med sin sömn och sina dagliga sociala funktioner är väl känt sedan tidigare, men vad som är nytt i denna undersökning är att personer med restless legs har problem med sömnhet i samband med bilkörning och att detta har koppling till sömnapné.

Undersökningen bekräftar att RLS kan vara associerat till bl a hypertoni och diabetes, två tillstånd som i sin tur kan vara orsakade av den bristfälliga sömn som patienter med RLS lider av.

Sömnstörning, oavsett genes, kan ge upphov till blodtrycksökning och perifer insulinresistens. Att personer som lider av restless legs kan uppvisa ett farligt beteende under bilkörning är också lätt att



Foto: IBL Bildbyrå

Ett nytt fynd i studien är att personer med restless legs har problem med sömnhet och visar ett farligt beteende i samband med bilkörning.

förstå, eftersom sömnen hos dessa patienter är mycket bristfällig. Kopplingen till sömnapné och därmed möjligen till snarkning är ett intressant observandum, dock är det svårare att se den bakomliggande mekanismen här.

Vi har tillgång till framgångsrik behandling av RLS i dag, t ex pramipexol och ropinirol. Identifiering och behandling av RLS kan sannolikt förbättra ett flertal av de reducerade dagfunktioner och möjligen den komorbiditet som redovisas hos dessa patienter, men det är inte helt givet, eftersom frågan om eventuell kausalitet inte är besvarad ännu.

Jan Ulfberg

docent, överläkare, sömnlaboratoriet, Lasarettet, Avesta

Phillips B, et al. Prevalence and correlates of restless legs syndrome. Results from the 2005 National Sleep Foundation poll. CHEST. 2006;129:76-80.

Dilaterade venoler i retina markör för strokerisk

Blodkärl i ögats retina kan ge viktig information om eventuell cerebrovaskulär patologi; detta då retinakärlen har flera likheter med kärlen i hjärnan.

Kvoten av diametern mellan arterioler och venoler i retina har sedan tidigare visat sig vara korrelerad med risken att drabbas av stroke. En låg kvot innebär ökad risk. Det är dock inte känt om det är de mindre arteriolerna eller de dilaterade venolerna som främst förklarar riskökningen.

I en studie från Nederländerna har diametern av arterioler och venoler mätts hos 5 540 personer över 55 års ålder som inte tidigare haft stroke. Mät-

ningen gjordes i början av 1990-talet. Vid en uppföljning 8,5 år senare hade 411 av studiedeltagarna haft en stroke, och det visade sig då att det var dilaterade venoler som utgjorde en bättre prediktiv markör än liten diameter på arteriolerna.

Resultaten stod sig även efter det att man justerat för kön, ålder och andra riskfaktorer. Forskarna tror att de dilaterade venolerna i retina kan vara ett tecken på hypoxi i retina.

Anders Hansen

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

Neurology. 2006;66:1339-43.

Akupunktur bättre placebo än piller för smärtlindring

BMJ Det finns flera sätt att fastställa huruvida placeboeffekter förekommer i terapisituationer vid olika åkommor. I den här studien utförd på Harvard Medical School deltog 270 vuxna patienter med armsmärtor (ansträngningsorsakade) av minst tre månaders duration. De randomiserades till två parallella studier: den ena med amitriptylinbehandling (en kapsel dagligen), den andra med akupunktur (två gånger per vecka).

I båda studierna lottades patienten till antingen aktiv terapi eller placebobehandling – kapslar respektive simulerad akupunktur. Efter två veckors behandling (inkörningsperiod) skedde en ny randomisering inom varje studie till aktiv respektive placeboterapi under sex veckor i kapsel- och fyra veckor i akupunkturstudien.

Som primärt effektmått användes en smärtskala, som sekundära mått en annan symtomsvårighetskala, en armfunktionskala och vidare handstyrka (dynamometer). Före start fick försökspersonerna information om studiernas uppläggning och möjliga biverkningar.

Vid jämförelse av resultaten mellan placebogrupporna efter inkörningsperioden erhöles en liten men signifikant (P=0,04) skillnad i armfunktionen till kapselgruppens fördel. I motsats till detta fick gruppen som erhöles simulerad akupunktur även under den andra perioden signifikant lägre smärtpoäng (P <0,001) och symtomsvårighetsgrad (P=0,02) än placebokapselgruppen.

Effekterna var små, men i och med att man erhöles en terapiskillnad mellan de två placebogrupporna talar detta för att en placeboeffekt har åstadkommit och att pseudoakupunkturer till synes var »effektivare« än kapslarna. Vissa invändningar kan anföras mot försöksuppläggningsgruppen, bl a hade akupunkturgruppen mer kontakt med personal, men å andra sidan var den andra fasen kortare för denna grupp. Kanske än intressantare var att biverkningarna (noceboreaktioner) i de båda placebogrupporna helt följde sin grupp av aktiv terapi, ett tidigare välkänt faktum.

Erik Hägg

överläkare, medicinska kliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Kapchuk TJ, et al. Sham device v inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments. BMJ. 2006;332:391-7.