

# Dålig intrauterin tillväxt ger risk för hjärtinfarkt

Ett antal studier har visat att barn som föds med låg födelsevikt löper ökad risk att i vuxen ålder drabbas av ischemisk hjärtsjukdom. En vanlig förklaringsmodell för detta är att intrauterin svält kan leda till både tillväxthämning och bestående förändringar av bl a insulinmetabolism och kärllfunktion. Låg födelsevikt kan dock orsakas av två saker: dålig intrauterin tillväxt respektive för tidig födsel. Men om sambandet mellan låg födelsevikt och ischemisk hjärtsjukdom beror på tillväxthämning eller på för tidig födsel är oklart.

Genom att gå igenom samtliga journaler vid fyra förlossningsavdelningar i Stockholm, Uppsala och Sundsvall för perioden 1925–1949 kunde vi identifiera de barn som fötts för tidigt eller med för låg födelsevikt och en lika stor jämförelsegrupp. På så vis fick vi en kohort av 6 425 individer, varav knappt 3 000 var födda före vecka 37 och drygt 2 000 hade en födelsevikt under 2 500 gram. Dessa kunde sedan följas upp i slutenvårds- och dödsorsaksregistren beträffande risken för hjärtinfarkt.

Under studieperioden inträffade 617 fall av hjärtinfarkt, och vi fann ett starkt samband mellan låg födelsevikt och risken att insjukna i hjärtinfarkt. Vidare fann vi ett starkt samband mellan fetal tillväxt och risken för hjärtinfarkt. Barn med en födelsevikt som var mer än 2 standardavvikelse för låg hade drygt 60 procent ökad risk jämfört med barn



**Sambandet mellan låg födelsevikt och risk för ischemisk hjärtsjukdom beror helt och hållet på dålig fostertillväxt.**

Foto: Edelmann/SPL/IBL

med normal födelsevikt i förhållande till graviditetslängd. Att vara född för tidigt ökade däremot inte risken för infarkt.

Vår studie visar att sambanden mellan låg födelsevikt och risken för ischemisk hjärtsjukdom helt och hållet beror på dålig fetal tillväxt. Varför dålig fetal tillväxt ökar risken kan vi inte uttala oss om, men studien tyder på att gängse förklaringsmodeller kan vara riktiga.

**Magnus Kaijser**

med dr, ST-läkare, röntgenkliniken, Danderyds sjukhus; institutionen för medicin, Karolinska institutet, Stockholm

Kaijser M, et al. Perinatal risk factors for ischemic heart disease: disentangling the roles of birth weight and preterm birth. *Circulation*. 2008;117(3):405-10.

# Ökad dödlighet vid melanom i skalpen

Individer med melanom avlider i större utsträckning om det ursprungliga melanomet finns i skalpen eller på halsen. Författarna till den aktuella studien har tittat på data från drygt 50 000 patienter med melanom som behandlats vid cancercentra i USA och följt fem- och tioårsöverlevnaden hos patienterna. Dessa har delats in i grupper med utgångspunkt i melanomets lokalisering. Det visade sig att vid melanom i skalpen eller på halsen sågs en överdödlighet på 1,84 gånger jämfört med lokaliseringer som bål, bröstorg, extremiteter, ansikte och öron. Resultaten står sig även efter att författarna justerat för kön, ålder, tumörtjocklek och ulceration.

Författarna anser att det faktum att melanom i skalpen och på halsen ofta upptäcks senare än melanom i tex ansiktet inte förklarar hela riskökningen. De konstaterar att bara en liten grupp patienter, sex procent av alla med melanom, har dessa lokaliseringar i skalpen eller på halsen men att patienterna i den gruppen svarar för tio procent av alla dödsfall i sjukdomen. Vårt att notera är att patienter med tumör i skalpen och på halsen var äldre, genomsnittsåldern var 59 år, vilket ska jämföras med 55 år bland patienter med tumör med annan lokalisering. Vidare var män överrepresenterade i gruppen med melanom på skalpen eller halsen.

**Anders Hansen**

läkare, frilansjournalist  
anders.hansen@sciencecap.se

*Arch Dermatol*. 2008;144(4):515-21.

# Knölar i sköldkörteln kan ofta lämnas kvar

10–30 procent av medelålders kvinnor i Europa har en eller flera palpabla knölar i sin sköldkörtel (struma). Ultraljudsundersökningar talar för att de flesta av dessa knölar växer sakta med åren. Den höga frekvensen av struma gör att varje kirurgmottagning får ett stort antal remisser på patienter, i de flesta fall kvinnor, som behöver bedömas för eventuell operation. I Europa råder inte konsensus om vilka patienter som bör opereras.

I den här studien följdes 261 patienter med kliniskt och cytologiskt benign struma prospektivt under i genomsnitt 130 månader efter det att patient och doktor gemensamt beslutat att inte operera. Medianåldern vid diagnostillfället

var 56 (14–88) år. Under uppföljningstiden återkom en dryg tredjedel av patienterna för ny kirurgisk bedömning, framför allt på grund av tillväxt av struman och/eller lokala obehag. Sammanlagt 57 patienter (22 procent) i studiepopulationen opererades. I 52 fall var struman benign, och i fem fall visade PAD på tyreoideacancer. Tre äldre kvinnor utvecklade aggressiva, dödliga maligniteter 8, 84 respektive 144 månader efter beslut om expektans, och två medelålders kvinnor hade ofarliga mikrocancer i stora nodösa strumror.

Vid en telefonintervju vid studiens slut uppgav 95 procent att de var nöjda med det primära beslutet om expektans.

Många patienter med benign struma kan behandlas konservativt med goda resultat. Undersökningen stöder även iakttagelsen att den enkla kombinationen av klinisk undersökning och cytologi på ett pålitligt sätt kan skilja ut de patienter som inte primärt behöver opereras. Med tanke på den höga frekvensen av struma i befolkningen är en återhållsam attityd till kirurgi inte heller oviktigt ur samhällsekonomisk synvinkel.

**Johannes Järhult**

professor, överläkare, kirurgiska klinikerna i Eksjö och Jönköping

Winblad A, et al. Fate of the non-operated, non-toxic goitre in a defined population. *Br J Surg*. 2008;95:338-43.

## EVAR eller öppen operation vid aortaaneurysm?

Nyligen utbröt en diskussion om värdet av endovaskulär behandling av aortaaneurysm (EVAR) i dessa spalter [Läkartidningen. 2007;104:3625-6; 2008;105:143-4; 2008;105:142-3]. Diskussionen handlade huvudsakligen om befintlig evidens för åtgärderna respektive vad som skulle kunna förväntas i framtiden [Läkartidningen. 2008;105:231-2].

I en stor observationsstudie publicerad i New England Journal of Medicine redogjordes för resultaten från totalt 61 598 patienter upptagna i Medicare-programmet och elektivt behandlade för infrarenal aortaaneurysm. Efter »propensity-matching« (en teknik att minimera urvalspåverkan) analyserades resultaten hos 22 830 patienter i vardera gruppen öppen kirurgi respektive EVAR.

**I korthet fann man** att den perioperativa mortaliteten (30 dagar) var cirka tre gånger lägre i EVAR-gruppen och att mortalitetsminskningen ökade med åldern och var fyra gånger lägre för patienter över 85 år. Överlevnaden upp till fem år var likartad i de båda grupperna. Tre år därefter återförenades överlevnadskurvorna. Rupturrisken var dock efter fyra års uppföljning tre gånger högre i EVAR-gruppen (1,8 vs 0,5 procent), medan frekvensen aneurysmrelaterade re-interventioner var drygt fem gånger högre (9 vs 1,7 procent). Å andra sidan var efter fyra år risken för kirurgi med anledning av laparotomirelaterade komplikationer mer än dubbelt så hög efter öppen rekonstruktion, likaså risken för vårdtillfällen för ileus eller bukväggsbräck.

Författarna konkluderade att EVAR är associerad med lägre morbiditet och mortalitet på kort sikt och att denna för-

del kommer framför allt äldre patienter till del. Sena aneurysmrelaterade re-interventioner är vanligare efter EVAR, men detta balanseras av det ökade behovet av laparotomirelaterade re-interventioner och vårdtillfällen efter öppen kirurgi. Efter 3–4 år var överlevnaden likartad i de båda grupperna.

**Trots att studien** är både stor och välgenomförd ur ett metodologiskt perspektiv kvarstår flera oklarheter. Även om berömvärda ansträngningar gjorts för att renodla de båda grupperna vad gäller bl a komorbiditet (»medicinsk risk«) är det fortfarande i allt väsentligt en retrospektiv studie av registerdata – om än med ett beaktansvärt antal patienter. Författarna kan inte presentera några data avseende aneurysmstorleken, vilket i en studie som denna måste betraktas som anmärkningsvärt.

Man har dessutom begränsat sig till att inkludera bara elektivt åtgärdade infrarenala aortaaneurysm utan behov av visceral eller renal rekonstruktion eller åtgärd, dvs de enklaste aneurysmen. Övriga urvalskriterier för den ena eller andra gruppen måste betecknas som grumliga. Uppföljningstidens längd är inte heller redovisad i detalj – bara att patienten är opererad mellan 2001 och 2004. Då

**»Undersökningen skulle därmed bättre avspegla vad som faktiskt och praktiskt görs på sjukhusen. Några tungt vägande fakta som talar emot EVAR på (medel)lång sikt har inte framkommit, snarare tvärtom.«**

överlevnadskurvorna tycks mötas efter cirka tre år måste en kvarstående orsak till ökad dödlighet i den ena gruppen (EVAR) bestå, vilket gör att kontrollerade långtidsstudier trots allt är befogade.

Något försök till hälsoekonomisk analys har man inte givit sig in på, även om det konstateras att den primära vårdtiden är 3,4 dagar i EVAR-gruppen mot 9,3 i den öppet opererade och att tre gånger så många patienter skrevs ut direkt till hemmet efter EVAR som efter öppen kirurgi.

**Hur ska man** då förhålla sig till studiens resultat? Trots alla (och det finns flera) berättigade vetenskapliga förbehåll kan med visst fog hävdas att studiekohorterna troligen var mindre selekterade än i de randomiserade, kontrollerade studierna på området, framför allt avseende åldern. Undersökningen skulle därmed bättre avspegla vad som faktiskt och praktiskt görs på sjukhusen. Några tungt vägande fakta som talar emot EVAR på (medel)lång sikt har inte framkommit, snarare tvärtom. Den här studien innebär visserligen inte att slutevidens har levererats men utgör i mina ögon ett argument som är rimligt övertygande om EVAR-behandlingens fördelar under väntetiden, åtminstone upp till fem år efter åtgärdandet av okomplicerade aortaaneurysm med okänd storlek hos främst äldre patienter i en blandad nordamerikansk försäkringspopulation.

**Thomas Mätzsch**

docent, överläkare, kirurgiska kliniken, Kärn sjukhuset, Skövde

Schermerhorn ML, et al. Endovascular vs. open repair of abdominal aortic aneurysms in the Medicare population. N Engl J Med. 2008;358:464-74.

## Deprimerade är oftare somatiskt sjuka

Individer med återkommande depressiva episoder är i större utsträckning än andra drabbade av somatiska sjukdomar såsom rinit, hypertoni, astma, artros och ulkus. Det visar en studie presenterad i tidskriften British Journal of Psychiatry. Författarna har tittat på data från drygt 1 500 individer från Storbritannien med återkommande depressiva besvär och jämfört dessa med närmare 900 icke-deprimerade friska kontroller. Somatisk sjukdomshistoria har rapporterats av studiedeltagarna.

Det visade sig att depressiva besvär var korrelerat med ökad risk för 14 olika so-

matiska sjukdomar, men efter att författarna rensat för faktorer som ålder, BMI och kön återstod ökad risk bara för ulkus, rinit, artros, tyreoidesjukdom, hypertoni och astma. Till de sjukdomar där ökad risk noterades bland deprimerade men där riskökningen försvann efter att man rensat för BMI, ålder och kön återfanns bl a epilepsi, diabetes, hjärtinfarkt, stroke och reumatoid artrit.

**Värt att notera** för övrigt är att runt var fjärde deprimerad individ, både män och kvinnor, uppfyllde kriterierna för fetma (BMI  $\geq 30$ ), något som i sig ökar risken

för bl a typ 2-diabetes och kardiovaskulär sjukdom. Mekanismerna genom vilka depression kopplas till ökad risk för nämnda somatiska sjukdomar är inte helt klarlagda. Författarna tror att höjda kortisolnivåer, till följd av depression och stress samt defekter i hypotalamus-hypofysaxeln, skulle kunna vara två av flera potentiellt bidragande mekanismer.

**Anders Hansen**

läkare, frilansjournalist

Br J Psychiatr. 2008;192:351-5.

## Osäkra fördelar med laparoskopisk appendektomi

Laparoskopisk kirurgi för appendicit anses ge kortare vårdtid men ökad risk för postoperativ bukabscess. Vid en omorganisation av sjukvården i den engelska regionen Lothian centraliserades patienter med akuta kirurgiska besvär, särskilt kvinnor, till ett av två sjukhus. Samtidigt koncentrerades den laparoskopiska kompetensen till detta sjukhus.

I denna studie jämförs handläggningen av akut appendicit i regionen före och efter omorganisationen. Efter omorganisationen ökade andelen laparoskopiskt påbörjade appendektomier från 30 till 39 procent. Andelen laparoskopiskt fullbordade operationer ökade för kvinnor från 39 till 54 procent men var oförändrad för män, ca 11 procent, på grund av ökad andel konverteringar. Andelen med perforerad appendicit var 19 procent och skilde sig inte mellan könen. Andelen med histologiskt konfirmerad appendicit var dock större för män (85 mot 76 procent för kvinnor) och vid öppen appendektomi. Laparoskopisk operation var vanligare bland de yngre kvinnorna och de äldre männen.

De laparoskopiskt opererade kvinnorna hade kortare total vårdtid, men för männen sågs en skillnad enbart i postoperativ vårdtid. Patienter som opererats laparoskopiskt för icke-perforerad appendicit eller icke-inflammerad appendix hade kortare postoperativ vårdtid, men den totala vårdtiden skilde sig inte. För de patienter som opererats för

perforerad appendicit sågs ingen skillnad i vårdtid mellan operationsmetoderna. I en multivariat analys sågs ingen skillnad mellan operationsmetoderna i risken för vårdtid längre än tre dagar. Frekvensen återinläggningar och infektiösa komplikationer skilde sig inte mellan de laparoskopiskt opererade och de öppet opererade. Orsaken till återinläggning var oftare buksmärta för de laparoskopiskt opererade och oftare adherensileus för de öppet opererade patienterna. Författarna konkluderar att laparoskopisk appendektomi ger kortare vårdtid utan ökad risk för postoperativ intra-abdominell infektion.

Vårdtid och risk för postoperativa komplikationer är relaterade till många faktorer med komplexa samband, som sjukdomstillstånd, ålder, kön, komorbiditet och lokala traditioner. Om dessa faktorer i sin tur påverkar valet av operationsmetod kommer de att resultera i skenbara skillnader mellan operationsmetoderna. Dessa störfaktorer kan till viss del kompenseras för genom att man använder multivariata analysmetoder. I denna studie noteras att operationsmetoderna skilde sig med avseende på sjukdomstillstånd, ålder, kön och sjukhus.

De presenterade skillnaderna i vårdtid är därför kraftigt missvisande. En indikation på detta framkommer i den multivariata analysen av risk för vårdtid längre än tre dagar, där man inte fann någon skillnad mellan operationsmetoderna.

»Detta underliga förhållande minskar studiens trovärdighet ytterligare.«

Studiens resultat kan därmed inte tas till intäkt för att laparoskopisk appendektomi resulterar i kortare vårdtid. En annan viktig princip är att analysera resultaten enligt »intention to treat«. Skillnaderna mellan operationsmetoderna avseende orsaken till återinläggning relateras till enbart antalet återinlagda.

Om man i stället analyserar dessa resultat i förhållande till det totala antalet opererade finner man att de laparoskopiskt opererade har signifikant ökad risk för återinläggning på grund av buksmärta medan man inte ser någon skillnad i risken för postoperativ adherensileus. Studien sägs vara populationsbaserad och baserad på alla appendektomier från upptagsområdet. Detta förefaller osannolikt, eftersom incidensen appendicit kan beräknas till 36/100 000 invånare och år, vilket är en tredjedel av incidensen i de flesta länder i västvärlden. Detta underliga förhållande minskar studiens trovärdighet ytterligare.

Roland E Andersson  
överläkare, kirurgkliniken,  
Länssjukhuset Ryhov

Paterson HM, et al. Changing trends in surgery for acute appendicitis. Br J Surg. 2008;95:363-8

## Genvariant ökar risken för stressorsakad kardiell ischemi

Forskare från USA har identifierat en gen som ökar risken för att individer med koronarsjukdom ska drabbas av kardiell ischemi till följd av mental stress. Det visar en studie presenterad i Archives of Internal Medicine.

Författarna har utgått från 148 patienter med känd koronarsjukdom, 45 kvinnor och 103 män, vilka i genomsnitt var 64 år gamla då studien genomfördes. Studiedeltagarna stressades mentalt genom en övning där de fick hålla en presentation inför en grupp människor. Under tiden mättes kardiellt blodflöde. En mätning gjordes även då studiedeltagarna var i vila. Därefter togs ett blodprov, och forskarna studerade studiedeltagarnas gener för de adrenerga receptorerna beta-1 och beta-2. Fem kända former av generna studerades, kodonerna 49 och 389 för beta-1-receptorn och kodonerna

16 och 27 samt nukleotid 523 för beta-2-receptorn. En fjärdedel av studiedeltagarna drabbades av kardiell ischemi till följd av den mentala stressen. Det visade sig att en viss form av beta-1-receptorn (Ser49-allelen) var korrelerad med ökad risk för stressinducerad kardiell ischemi. Förekomst av receptorn (på båda kromosomerna) i den aktuella formen ökade ischemirisken tre gånger.

Varför en viss form av receptorn ökar risken för kardiell ischemi vid mental stress är inte känt. Författarna tror att mekanismen kan vara kopplad till att receptorn, i den aktuella formen, orsakar vasospasm i mindre artärer som förser hjärtat med blod, men detta är än så länge bara spekulationer. Den aktuella varianten av betareceptorn är en genetisk markör som kan användas för att identifiera individer som löper ökad risk

att drabbas av kardiell ischemi till följd av mental stress, skriver författarna.

Forskarna meddelar också att de påbörjat studier kring hur behandling kan skraddarsys för patienter med den aktuella formen av genen. Många studier har visat att kraftig mental stress, t ex vid naturkatastrofer, terrorattacker och finansiellt kaos som vid börskrascher [Läkartidningen 16/2008], leder till att fler individer avlider av kardiovaskulära orsaker. De aktuella rönerna kan ses mot bakgrund av detta, och den identifierade formen av beta-1-receptorn skulle kunna ligga bakom ökad kardiellt orsakad dödlighet vid mental stress.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist

Arch Intern Med. 2008;168:763-70.

## Rökförbud avskräcker ungdomar från att börja röka

Rökförbud på restauranger infördes i Sverige under sommaren 2005. Nu visar en studie från USA i Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine att rökförbud på restauranger har avskräckande effekt på unga när det gäller att börja röka. Författarna har tittat på delstaten Massachusetts, som har rökförbud på restauranger. Hur rökförbudet efterlevs – om det råder totalförbud på hela restaurangen, om det finns särskilda ytor där rökning tillåts eller om restaurangen helt enkelt inte följer reglerna – skiljer sig dock mellan olika områden och olika restauranger i delstaten.

Författarna har utgått från 3 800 ungdomar mellan 12 och 17 år som följts genom intervjuer med frågor kring rökning, t ex om de prövat att röka eller om de rökte regelbundet. Resultaten visar att sannolikheten för att ungdomar som bodde i områden där rökförbudet följdes strikt av restaurangerna skulle börja röka var 40 procent mindre än för ungdomar i områden där restaurangerna inte följde rökförbudet. När det gällde att pröva på tobaksrökning noterades inga större skillnader mellan ungdomar i olika delar av delstaten. Däremot var det färre ungdomar av dem som prövat på rökning som sedan blev regelbundna rökare i områden där restaurangerna efterlevde rökförbudet.

Författarna konstaterar att rökförbud på restauranger är ett effektivt sätt att signalera att samhället inte accepterar tobaksrökning på offentliga platser.



Rökförbud på restauranger tycks ha större effekt när det gäller att hindra unga från att börja röka än tobaksskatter och antirökkampanjer.

Foto: Anders Good/IBL

Runt hälften av alla stater i USA har i dag infört rökförbud på restauranger.

Till pionjärerna bland delstaterna hör Kalifornien, som redan 1998, sju år före det svenska förbudet, införde rökförbud på samtliga restauranger och barer i delstaten. Allra tidigast ut var staden San Luis Obispo i Kalifornien med ca 50 000 invånare, som redan 1990 totalförbjöd tobaksrökning på alla stadens restauranger och barer. Författarna uppger i en kommentar till den aktuella studien att de tror att rökförbud på restauranger har större effekt när det gäller att hindra unga från att börja röka än till exempel beskattning av tobak och antirökkampanjer i medier.

**Anders Hansen**  
läkare, frilansjournalist

Arch Pediatr Adolesc Med. 2008;162(5):477-83.

## Kunskap om patienten viktig vid bröstsmärta i primärvården

Patienter med bröstsmärta är vanliga i primärvården. Från tidigare studier vet vi att 8–18 procent av dessa patienter har koronarkärlssjukdom. I primärvården betraktas patientens sjukhistoria som ett viktigt diagnostiskt hjälpmedel, men det finns inte så många undersökningar som beskriver de diagnoskriterier som specialister i allmänmedicin använder i sitt vardagsarbete. Syftet med denna studie var att titta närmare på de diagnoskriterier som kommer till användning när patienten söker för bröstsmärtor.

Författarna intervjuade 23 specialister i allmänmedicin i tyska Hessen om vilka kriterier de använt för att ställa diagnos på de två senaste patienterna

som sökt för bröstsmärta. Materialet analyserades med kvalitativ metodik. Totalt identifierades 39 patienter med bröstsmärta, av vilka 17 bedömdes ha koronarkärlssjukdom och/eller indikation för akut omhändertagande på sjukhus. Ett återkommande diagnostiskt kriterium som användes var om det förelåg någon skillnad mellan patientens aktuella och tidigare utseende och/eller beteende. Även riskfaktorer för koronarkärlssjukdom och hur patienten hade reagerat i samband med tidigare sjukdomar användes som kriterier.

Detta är en relativt liten intervjustudie som finner att allmänmedicinare använder sig av subjektiva intryck från tidi-

## Minskat prefrontalt blodflöde föregår misstag

Amerikanska och norska forskare har med hjälp av funktionell magnetkameraundersökning identifierat mönster i hjärnan som föregår att en individ begår misstag. Författarna, som presenterar sina rön i tidskriften Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, har låtit friska försökspersoner genomföra enklare monotona uppgifter. Samtidigt har blodflödet i hjärnan följts med MR.

Det visade sig att när individerna begick misstag föregicks dessa av minskat blodflöde i prefrontala kortext, ett område i hjärnan som är centralt vid bl a planering och organisation. Det minskade blodflödet noterades upp mot 30 sekunder innan individen gjorde misstaget. Forskarna tror att hjärnan »spar på resurser« genom att reducera prefrontalt blodflöde då uppgiften är enkel och att detta leder till att misstag begås.

Författarna hoppas att rönen kan användas som hjälpmedel för individer som utför enklare monotona arbetsuppgifter och där misstag kan få svåra konsekvenser. Ett konkret exempel skulle kunna vara personal som kontrollerar pass på flygplatser. En kontinuerlig funktionell MR-undersökning av dessa individer skulle kunna skvallra om när de löper ökad risk att begå misstag. Det sistnämnda låter onekligen lite som science fiction, och författarna uppger också att de tror att det kommer att ta minst ett decennium innan apparatur baserat på de aktuella rönen kan se dagens ljus.

**Anders Hansen**  
läkare, frilansjournalist

Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105:6173-8.

gare konsultationer när det gäller att bedöma bröstsmärta. I vad mån detta diagnoskriterium verkligen är effektivt återstår att visa. Men studien bidrar till ökad förståelse för arbetssättet i primärvården och lyfter fram betydelsen av patient-läkarkontinuitet.

**Gösta Eliasson**  
specialist i allmänmedicin, Falkenberg

Hani MA, et al. Different from what textbooks say: how GPs diagnose coronary heart disease. Family Pract. 2007;24:622-7.