

Jag ska prata om riskfaktorer och det metabola syndromet. Eftersom det är olika ämnen har jag delat upp det i 2 halvor. Vi börjar med riskfaktorer. Man kan fundera på vad är normalt med dom olika saker vi möter inom sjukvården? Då finns det litet olika sätt att definiera vad som är normalt. Om vi tar t ex S-kolesterol, som är en vanlig riskfaktor, så kan man ju titta på den på litet olika sätt. Det första sättet att definiera normalt brukar jag kalla för kliniska kemisters metod. Vad man gör då, det är att man mäter kolesterolnivåer hos ett antal personer i normalbefolkningen, ofta är det friska blodgivare som man mäter på, och så ritar man upp ett sånt här histogram som jag har visat i den här bilden. Man får ett medelvärde, och sen längst till höger i distributionen, så kapar man där någonstans, antingen + 2 standarddeviationer uppåt från medelvärdet, eller vid 95:e percentilen. Det är litet olika hur man brukar göra, beroende på om det är en normalfördelad variabel, eller om den är skevt fördelad, och på det där sätter blir det då några få procent som man kallar är onormala. I det här fallet, med kolesterol, de som ligger högst upp i distributionen. Om vi fortsätter med exemplet kolesterol, så skulle det här sättet att definiera onormalt värde ligga någonstans vid 8. Det var det värdet som man hade som cut-off-nivåe för att definiera normalt när jag började läsa medicin på 70-talet. Det andra sättet att definiera vad som är normalt brukar jag kalla för epidemiologernas metod. Då tittar man inte bara på distributionen, som kemisterna ofta gör, utan man tittar också: vad har man för risk associerad med en viss nivå? I den här bilden har vi serumkolesterolnivåer på X-axeln. På y-axeln har vi risk, i det här fallet definierat som odds ratio, vilket är en slags relativ risk.

När det gäller riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom brukar man säga att en ordentlig riskfaktor, (en riskfaktor att räkna med så att säga), den ska i alla fall fördubbla risken att få hjärtkärlsjukdom. Om vi skulle använda det som definition, att vi har ett odds ratio på 2, då kan man (precis som jag har gjort i den här figuren) dra ett sträck inåt tills man träffar den här linjen med olika värden på, och sedan ett sträck rakt ner. Då kan man läsa av vid vilken kolesterolnivå man får en fördubblad risk. Om man gör på det viset med kolesterolnivåer, då hamnar man på litet drygt 5. Så det är väl ungefär vad man anser idag är den övre gränsen för S-kolesterol.

Sen finns det ytterligare en tredje metod, som man skulle kunna kalla evolutionsmedicinarnas metod, som kanske är litet mer filosofisk än de 2 andra, men väl värt att tänka på. Då ställer man sig frågan: hur låg kolesterolnivåerna hos människorna som levde på stenåldern? På den tiden när vi var jägare-samlar-människor och inte levde med ett överflöd av mat som många av oss gör här i västerlandet. Man kan också titta på hur det ser ut hos olika djurarter, t ex

babianer och schimpanser o s v, som är våra närmaste kusiner så att säga i evolutionsträdet. Om vi tittar längst ner på den här bilden så ser vi hur en vuxen amerikan ligger, och det här är amerikanskt mått: mg/dl. Då ligger en amerikansk man i medeltal på strax över 200, vilket motsvarar strax under 6 mmol. Om vi istället tittar högst upp i figuren, på de 5 olika naturbefolkningar man någon gång på 60- eller 70-talet kom åt att mäta kolesterolnivåer på, innan de blev civiliserade, eller västerländska till sin natur. Vi har t ex inuiterna, eller eskimåerna där, vi har pygméerna o s v, och vi ser att dom hamnar på ungefär runt 100 mg /dl vilket motsvarar strax under 3, 2,7-2,8 där nånstans. Så ligger även babianer och andra typer av apor som finns med i den här figuren, som våra tidiga förfäder hade och som naturbefolkningarna har nu. Så man kan säga att människan egentligen är tillverkad, eller evolutionsmässigt framsprungen med att ligga på kolesterolnivåer som är strax under 3, vilket är alltså hälften så höga som medelamerikanen ligger på i den här bilden, och vi svenskar ligger ungefär som amerikaner gör, så det är ingen dramatisk skillnad. Så att helt klart är det någonting vi gör med vår västerländska livsstil som gör att kolesterolnivåerna är ungefär dubbelt så höga.

Om man då definierar vad som är normalt, att det skulle vara som stenåldersmannen, strax under 3 i kolesterol, så är det väldigt klart att nästan alla i västerlandet har för höga kolesteroler, och att nästan ingen har en normal kolesterolnivå. Det är nästan litet skrämmande att tänka sig på det viset.

OK, när vi har tittat nu på vad som är normalt, så ska jag gå igenom några av de vanligaste riskfaktorerna som vi definierade för hjärt-kärlsjukdom. Många av bilderna som jag kommer att visa kommer ifrån en stor amerikansk undersökning som heter Framingham Heart Study. Den startade strax efter andra världskriget, jag tror det var 1948. Man undersökte några tusen invånare i en förort till Boston som heter Framingham, Sen har man nu följt den här gruppen i många decennier. Man har undersökt deras barn. Man håller just nu på att undersöka deras barnbarn. Den studien har legat till grund för mycket av vad vi känner till om vad vi kallar de klassiska riskfaktorerna. De har även hittat många nya riskfaktorer, riskmarkörer, som jag kommer tillbaks till. Om vi börjar med de 2 starkaste riskfaktorerna för att få hjärtkärlsjukdom så är det ålder och kön. Den här figuren visar just det att ju äldre man blir, desto större coronarisk (hjärtinfarktsrisk). Man har delat upp risken på både män och kvinnor och man kan se att kvinnorna ligger betydligt lägre i sin risk inom varje åldersgrupp. Det är välkänt att kvinnor får färre hjärtinfarkter vid en speciell ålder. Det här är ju 2 riskfaktorer som det inte går att göra så mycket åt, men som är väl värda att ha i bakgrunden.

Vi går vidare och tittar på en annan av de klassiska riskfaktorerna och det är blodtrycket. Den här bilden visar en sammanslagen analys av 61 olika studier man har gjort runt om i världen och omfattar nästan en miljon människor. Om vi tittar på den vänstra delen av figuren, där vi har det systoliska blodtrycket, så kan vi se att risken stiger med stigande blodtryck. Här har man delat in det i olika ålderskategorier, och man ser att det gäller om man skulle va en 40-åring såväl som om man skulle vara en 80-åring. Risken för död i coronarsjukdom stiger med ett ökande blodtryck. Vi ser en likartad bild om vi tittar till höger, det diastolisk blodtrycket. Här är en litet likartad bild med kolesterolnivåern. Om man har högre kolesterolnivåer så har man en ökad risk. Någoting som man ska notera angående risken, som i det här fallet är uttryckt som ett hazard ratio: skalan på y-axeln är logaritmisk. Det beror på att risken ökar exponentiellt med ökande kolesterolnivåer. Om man tar och loggar y-axeln så får man en rät linje mellan kolesterolnivåerna och risken . En annan sak att notera är om ni tittar på lutningen av kurvorna, så är lutningen mycket brantare för 40-åringar, om ni jämför med äldre. Vad det betyder i praktiken är att kolesterolnivåerna är inte lika viktiga som riskfaktor när man blir äldre, jämfört med om man är medelålders. Just det är litet speciellt för kolesterolnivåerna. Så är det nämligen inte för blodtrycket. Men riskfaktorn kolesterol förlorar i styrka när man blir äldre.

En annan av de klassiska riskfaktorerna är rökning. I det här fallet har man delat in i hur många cigaretter man röker per dag. Ni ser samma sak här, att det blir ett linjärt samband mellan antalet cigaretter om man på y-axeln sätter risken (i det här fallet uttryckt som odds ratio) på en logaritmisk skala. Det betyder att det egentligen är en exponentiell funktion, d v s att risken stiger snabbare när man börjar komma upp i dom höga cigarettnivåerna.

En fjärde klassisk riskfaktor som är identifierad är diabetes. I den här studien från slutet av 90-talet hade man litet drygt tusen patienter med diabetes som jämfördes med personer utan diabetes. Man tog också in uppgift om huruvida man har haft en hjärtinfarkt tidigare eller inte i analyserna. I det här fallet har vi 7-års-risken att få en ny hjärtinfarkt på y-axeln. Om vi tittar på stapeln som är längst till vänster så har vi de patienter som inte har diabetes och som inte har haft hjärtinfarkt tidigare. Dö låg på 4%. Tittar vi på de som inte har diabetes, och som hade haft en hjärtinfarkt tidigare, som är nästa stapel till höger, då ser vi att risken ökar nästan 5 gånger jämfört med om man inte hade haft hjärtinfarkt. Om vi tittar på nästa stapel, som visar de som har diabetes men som inte haft ngn hjärtinfarkt tidigare, så ligger den på ungefär samma nivå som om man tidigare hade haft en hjärtinfarkt. Men om vi tittar längst till höger, om man både har diabetes och har haft en hjärtinfarkt, då blir risken att få en ny hjärtinfarkt

dramatiskt mycket högre än vid de andra tillstånden. Så det här är ett sätt att titta där man kan se att ha diabetes är ungefär lika farligt som att ha haft en hjärtinfarkt tidigare. Det ligger bakom resonemanget att man faktiskt betraktar diabetes som en kardiovaskulär sjukdom, inte bara som en metabol sjukdom. På det här sättet kan man definiera riskfaktorer.

Det finns mängder av riskfaktorer identifierade. Här har jag listat ett antal faktorer, till vänster ett antal riskfaktorer som går att mäta i blodet, och till höger ett antal riskfaktorer som man kan mäta på olika sätt med hjälp av olika metoder som ofta finns på klinfysavdelningar, eller på kardiologavdelningar. Om man ser till vänster, så finns det några andra typer av lipider än kolesterol. Vi har olika markörer för inflammation, och vi har andra markörer som går att mäta i blodet. Så det finns många riskfaktorer identifierade, och det finns ännu fler än dem jag har listat på den här listan. En annan studie för att identifiera riskfaktorer som kom för några år sedan och heter Interheart-studien med ungefär 15 tusen patienter som hade haft hjärtinfarkt, och ungefär lika många kontrollpersoner som inte hade haft hjärtinfarkt. Det som är unikt med den här studien, det är inte bara att den är otroligt stor. Det är att man samlade ihop de här personerna från olika sjukhus, i olika världsdelar, så att både Afrika, Australien, Europa, och båda amerikanska kontinenterna, liksom Asien blev representerat. Det är en väldigt väl genomförd studie på det sättet att man kan säga att den är representativ för hela världens befolkning. Man samlade in en massa riskfaktorer, men det var 9 stycken som visade sig i analyserna som var viktiga, och viktiga oberoende av varandra. Om vi tittar högst upp, så har vi apolipoprotein B/apolipoprotein A. Det är ett litet modernare sätt att mäta kolesterolmetabolismen. Det liknar kolesterolvärdet, men är litet exaktare än det vi brukade mäta. Vi har rökningen, diabetes, högt blodtryck. Vi har abdominell obesitas (en ordentlig kula på magen). Psykosociala faktorer var viktiga. Det fanns 3 skyddande riskfaktorer också. En skyddande faktor var att man åt rikligt med vegetabilier och frukter, en var att man motionerade regelbundet, och den tredje var att man hade ett måttligt intag av alkohol jämfört med dem som var helnykterister.

Man kan också titta på Interheart-resultatet på det här sättet. När vi på y-axeln sätter risken, även här då på en logaritmisk skala, som odds ratio, då ser ni att SMK som betyder smoking ger en relativ risk på strax under 3, diabetes, 2,4, hypertoni ungefär 2, och att ha höga lipidvärden: drygt 3. Skulle vi lägga ihop rökning, diabetes och hypertoni, dvs  $1+2+3$ , som står där på x-axeln, då helt plötsligt skuttar vi upp i vår relativa risk till 13. Läger vi till dåliga lipider (dåligt ApoB-ApoA-ratio), då hoppar vi från en risk på 13 till 43. Läger vi sen till obesitas så hamnar vi på 68, och lägger vi också till psykosociala riskfaktorer så hamnar vi

på 182, Så om man har alla de här faktorerna ihop med psykosocialstatus och övervikt, abdominell övervikt, så har man alltså en risk som är 182 gånger större än om man inte skulle ha någon av de här riskfaktorerna.

Vad det här visar är att de här riskfaktorerna adderar sig till varandra. I vissa fall får man till och med en multiplikativ effekt när man har flera riskfaktorer. Man måste därför alltid ta med i bedömningen inte bara en riskfaktor, utan även hur många olika riskfaktorer patienten har. Ett sätt att göra en sådan skattning i praktiken är att man använder sig av score sheets. Det är utvecklat i Framingham. Där får man vissa poäng för hur gammal man är, vad man har för kolesterolvärden, om man är rökare eller inte, diabetiker eller inte, och vad man har för blodtryck. Och sen kan man utifrån den poängen man får när man summerar allt komma fram till vilken risk man har att utveckla en hjärtinfarkt under de närmaste tio åren.

Nu har jag pratat om riskfaktorer, men det finns någonting som man kallar för riskmarkörer också. Vad skillnaden? Jo en riskmarkör, den är relaterad till sjukdomen på ett kvantitativt sätt. Kolesterol, blodtryck, ålder som jag har pratat om hittills är riskmarkörer. Ju högre nivåer man har av den här riskmarkören, desto högre risk har man för hjärtkärlsjukdomar. Men en riskmarkör kan också vara en riskfaktor. Skillnaden är att förutom det här med att den här variabeln ska vara relaterad till sjukdomen på det här kvantitativa sättet, så krävs det för att det ska vara en riktig riskfaktor att man har visat att en förändring av den här riskfaktorn (antingen uppåt eller nedåt) leder till en förändring av risken att få sjukdomen. Oftast, när det är kolesterol och högt blodtryck är det frågan om att man med mediciner eller andra livsstilsfaktorer har sänkt nivåerna. Då ska man kunna visa att en sänkning av de här nivåerna leder till att man får mindre hjärtkärlsjukdomar för att man ska kunna kalla att det är en riskfaktor.

Den kanske mest studerade och dokumenterade riskfaktorn är kolesterolnivåerna. I den här figuren ser ni det uttryckt som LDL-kolesterol. Längst ner i bilden summeras sju stora behandlingsstudier som man har gjort med olika typer av statiner. De röda pluttarna visar hur placebogrupperna ligger i LDL-kolesterolnivåer efter 4-5 års behandling. Ni ser med de gröna pluttarna hur behandlingsgruppen (de som fått aktiv statinbehandling) ser ut. Man kan se två saker i den här figuren. Den ena är att om man plottar alla dom här pluttarna i diagrammet så kan man lägga en ganska rät linje genom dem. Ju lägre kolesterolnivåer, desto lägre antal "events" (hjärtinfarkt, stroke, död i hjärtkärlsjukdom). Vad man ser också är att jämfört med dom röda pluttarna (de som fått placebo) är dom gröna pluttarna (motsvarande behandlingsgrupper) förskjutna nedåt vänster i figuren. De har lägre kolesterolnivåer och

lägre antal events (framtida sjukdomar). Det är typiskt för bevisföringen när man vill visa att det är en riktig riskfaktor. När man med behandling kan sänka riskfaktorn, så minskar antalet hjärtkärlsjukdomar.

Den här bilden visar ungefär samma sak när det gäller blodtryck. I det här fallet är det en sammanställning. Man har använt medelvärden från väldigt många olika studier som har sänkt blodtrycket. Om vi tittar till vänster i figuren ser vi att om vi sänker det systoliska blodtrycket med 8 mm Hg hamnar vi på en relativ risk på ungefär 0,6, vi sänker vår risk att få ett stroke med ungefär 40%. Tittar vi till höger i figuren: CHD, coronary heart disease (hjärtinfarkter) Om vi tittar på motsvarande sänkning av systoliskt blodtryck: 8 mm Hg, så hamnar vi på en relativ risk på 0,75: Vi sänker vår risk med 25% när det gäller framtida hjärtinfarkt. I det här fallet är det faktiskt så att det är mer lönsamt att sänka blodtrycket med avseende på stroke än med avseende på hjärtinfarkt (men det är viktigt i båda avseendena). Blodtryck är en riskfaktor. Om vi sänker blodtrycket så får vi färre framtida stroke och hjärtinfarkter.

Här är exempel på några riskmarkörer där man hade förhoppning att man skulle kunna förhindra hjärtinfarkt och stroke om man behandlade riskfaktorn. Den första är ventrikulära arytmier, som man kan se på EKG:t. Det gjordes en studie på postinfarktpatienter där man såg att de hade mycket ventrikulära extraslag efter sin hjärtinfarkt. Hälften fick behandling i den studien som tog bort antal VES, i stort sett helt. De andra fick placebo. Trots att man i den aktivt behandlade gruppen tog bort alla VES (som man visste var en prediktor för en ny framtida hjärtinfarkt och död) visade det sig att den gruppen avled i större omfattning än de som bara fick placebo. Det talar för att VES är ingen bra risk faktor, för att när man tar bort den leder det inte automatiskt till att man lever längre. I det här fallet var det tvärtom. Det berodde antagligen på att de läkemedel som användes för att ta bort VES i sig var proarytmogena, och därför i sig kunde leda till framtida hjärtinfarkt och död. Ett annat exempel är homocystein. Det finns många studier som har visat att höga nivåer av homocystein är relaterat till ökad risk att få framtida hjärtkärlsjukdomar. I två olika studier har man behandlat patienter med folsyra för att få ner homocysteinnivåerna. I någon studie var det även kombinerat med något B-vitamin. I båda studierna kunde man visa att homocysteinnivåerna gick ner dramatiskt, men i ingen av studierna kunde man visa att det påverkade insjuknande i hjärtkärlsjukdom. Samma resultat när det gäller östrogennivåer hos kvinnor, som ju går ner dramatiskt hos kvinnor vid klimakteriet. Det finns ett par stora studier där man har behandlat med östrogen efter klimakteriet hos kvinnor, och jämfört med placebo.

I båda studierna höjer man upp östrogennivåerna igen med mediciner, men ingen av studierna kunde man vis att man får en ökad överlevnad i hjärtkärlsjukdom.

Så både VES, homocystein och östrogennivåerna är alltså riskmarkörer, men man kan inte påvisa, att om man förändrar dem i gynnsam riktning får man minskning av hjärtkärlsjukdomar. Så de är bara riskmarkörer och inte riktiga riskfaktorer.

Hur ska man göra när man ska behandla folk som har en riskfaktor? Jo, man får ta väldigt många aspekter i beaktande här. Om vi tittar högt upp, på den figur som är högst upp i bilden så har vi serumkolesterolnivåer där. Här man använt den metoden som kliniska kemister använde förr i världen, att man lade cut-off-nivån på 8, och då har vi 2 distributioner inritade här. Den som ligger litet mer till vänster, det är de personer som inte dog av hjärtkärlsjukdom, i det här fallet ischemisk hjärtsjukdom (hjärtinfarkt) under uppföljningstiden. I den distributionen som är litet till höger, har vi de som dog. Vi ser då att om vi använder 8 som cut-off-nivå för normalt, att av dom som dog i hjärtinfarkt hade 15% över den här nivån. Men av dom som fortsatte att leva, så hade så många som 5% också över den här nivån. Samma gäller för diastoliskt blodtryck, längst ner här, att det finns en ordentlig överlappning mellan de som får hjärtkärlsjukdomen, och de som inte får den, med avseende på diastoliskt blodtryck. Det är inte som så att en hög nivå på en riskfaktor med automatik leder till att man får hjärtkärlsjukdom.

Om vi tänker tillbaks på de här diagrammen ser vi att de flesta av hjärtinfarkterna som skedde, (86%) skedde hos personer med normala värden (i det här fallet under 8 i serumkolesterol) Om vi behandlar de här personerna med höga värden (över 8) då kan vi bara rädda några få personer eftersom dom flesta hade nivåer som ansågs vara normala.

En annan konsekvens av det här är att om vi skulle sänka nivåerna, t ex till 5 i kolesterol, vilket vi anser vara en bra gräns just nu, det innebär att vi kommer att få behandla väldigt många personer i onödan, som inte kommer att få hjärtkärlsjukdomar. I det här fallet: om vi skulle dra gränsen vid 5, så skulle vi få behandla ungefär hälften av alla svenskar, och vi vet att det är långt ifrån alla svenskar som kommer att få en hjärtinfarkt. Så sänker vi nivåerna på våra riskfaktorer, och behandlar alla som ligger över den nivån, så kommer vi att behandla väldigt många i onödan så att säga, vilket kan vara både dyrt, och leda till olika komplikationer av behandlingen, så det är ganska grannlaga att välja de här gränserna, för det får väldigt stora konsekvenser, både ekonomiskt och sjukvårdsmässigt.

Det här är ett sätt hur man skulle kunna räkna på det hela och resonera. Det här är patienter som har haft hjärtinfarkt. Om man inte ger dem några mediciner efter hjärtinfarkten, då har vi på 2 år, så kommer 8% att få en ny hjärtinfarkt. Om vi lägger till aspirin, d v s

acetylsalicylsyra, som oftast kallas Trombyl i Sverige, så får vi en relativ riskreduktion på 25%, d v s vi hamnar på 6% nya hjärtinfarkter över 2 år. Läger vi till betablockare till aspirinet, så får vi ytterligare 25% riskreduktion och hamnar på 4,5 %. Läger vi till kolesterolsänkande medicin, som statiner, så får vi på det 30% riskreduktion och hamnar på 3%. Om vi lägger vi till ACE-hämmare så får vi ytterligare 24% riskreduktion och hamnar på litet drygt 2%. Så på det här viset kan man gå från 8% till 2% incidens av en ny hjärtinfarkt över 2 år genom att addera 4 mediciner, och det är ju väldigt bra att kunna få ner det på det här sättet. Men det leder till att vi medicinerar våra post-infarkt-patienter väldigt hårt, och man måste alltid funder på när man adderar ytterligare en medicin om det är värt priset, både det ekonomiska, och priset för patienten, som måste ta, i det här fallet då, en femte medicin. För om vi säger att vi hittar på en 5:e medicin och adderar här, som reducerar risken med ytterligare 25%, så innebär det att vi bara kommer att hamna strax under 2 %.

Så för varje ny medicin vi lägger till här, så blir det i absoluta tal inte så stor förbättring. Det här är också något att hålla i bakhuvudet när man diskuterar riskfaktorer och medicinering. En idé som har framförts av 2 engelsmän som heter Walt och Law, dom skrev om det här i British Medical Journal 2003 var att när vi ser att man kan addera behandlingar för olika riskfaktorer, så borde man baka in 5 olika ingredienser i ett enda piller, ett polypill. De tycker att man skulle ge det till alla som är över 55 år, oberoende av vad dom har för kolesterolnivåer, oberoende av blodtrycksnivåer, och innehållet i det här pillret skulle vara acetylsalicylsyra, en statin och även ganska låga koncentrationer av 3 olika blodtryckssänkare: tiazider, betablockare och ACE-hämmare. De har gjort teoretiska resonemang runt det här och räknat på det och redovisar att på så sätt så skulle man reducera risken med mer än 80% om alla skulle få det här polypillret. Om det här håller eller inte i praktiken är det ingen som vet, för det är inte testat. Man måste testa det emot placebo, och den typen av studier är rent tekniskt ganska svår att göra för ett läkemedelsföretag som ska stoppa in 5 olika ingredienser i ett enda piller, men det är en fascinerande tanke. Vi får väl se om det blir så i framtiden,. Som en uppföljning på den här föreläsningen har jag gjort iordning några olika fall när ni ska få ta och räkna fram den risken som finns i de olika falken och för att kunna göra på ett bra sätt så går ni in på kurswebben.