

Behandling av hypertoni riskfaktor för koronarsjukdom?

Terapirelaterad triglyceridökning och diabetes ökar inte risken

Den primärpreventiva studien i Göteborg har följt behandlade medelålders män med hypertoni under 15 år. Resultaten ger inget egentligt stöd för att de metabola förändringar som ses under behandling med betablockare eller tiaziddiuretika har någon avgörande prognostisk betydelse för framtida insjuknande i koronar hjärtsjukdom.

Blodtryckssänkande behandling med tiaziddiuretika eller betablockare reducerar insjuknandet i slaganfall och kardiovaskulära sjukdomskomplikationer hos individer med etablerad

Författare

OLA SAMUELSSON

docent, njurmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg

KJELL PENNERT

chef för Biostatistik, Clinical Data Care, Lund

OVE ANDERSSON

docent, medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg

GÖRAN BERGLUND

professor, medicinkliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

THOMAS HEDNER

professor, klinisk farmakologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg

BENGT PERSSON

docent, medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg

HANS WEDEL

professor i epidemiologi och biostatistik, Nordiska Hälsovårdshögskolan, Göteborg.

LARS WILHELMSEN

professor, sektionen för preventiv kardiologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg.

hypertoni [1-4]. Det är dessvärre också välkänt att effekten på koronar hjärtsjukdom hittills varit något mindre uppmantrande [3, 4]. Ett flertal olika förklaringar till denna observation har förts fram. En av flera förklaringar är att den positiva effekten av blodtrycks-sänkningen i sig till viss del skulle motverkas av betablockerare och diuretika som negativa inverkan på metabola riskfaktorer [5-11].

För att studera den prognostiska betydelsen för koronar hjärtsjukdom av metabola förändringar som uppkommer under lång tids blodtryckssänkande behandling med diuretika eller betablockare har vi i populationen av patienter med högt blodtryck i den primärpreventiva studien i Göteborg relaterat nivåerna av metabola variabler under pågående långtidsbehandling till insjuknande i koronar hjärtsjukdom. De metabola riskfaktorer som studerats är total kolesterol, triglycerider samt nyinsjuknande i diabetes mellitus.

Som ett led i den primärpreventiva studien i Göteborg har vi på hypertoni-mottagningen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, följt 686 (initialt) hypertensiva män sedan första hälften av 1970-talet. Vid studiestarten hade de en ålder mellan 47 och 54 år [12, 13]. Dessa patienter har nu behandlats och följts på denna öppenvårdsmottagning i över två decennier. Den aktuella rapporten avser uppföljningen under de första 15 åren. Resultat från denna uppföljningsperiod presenterades första gången 1994 vid International Society of Hypertension, 15th Scientific Meeting.

Samtliga patienter har regelbundet kontrollerats med flera besök per år hos sköterska och med minst ett rutinmässigt årsbesök hos ansvarig läkare. Vid detta tillfälle inhämtades anamnestisk information avseende insjuknande i hjärt-kärlkomplikationer med hjälp av ett strukturerat frågeformulär. Dessutom utfördes ett standardiserat laboratoriediagnostiskt provtagningsprogram.

Den kardiovaskulära morbiditeten kontrollerades och registrerades dessutom dels genom insamling av samtliga dödsbevis, dels genom samkörning

med de hjärtinfarkt- och strokeregister som fördes i Göteborg under den aktuella observationstiden. Definitionen av koronar hjärtsjukdom var insjuknande i icke-letal hjärtinfarkt eller död i koronar hjärtsjukdom enligt sedvanliga WHO-kriterier [12]. Diabetes mellitus definierades som ett fastblodssocker-värde över 7,0 mmol/liter, i enlighet med de WHO-rekommendationer som rådde under 1970-talet [14]. Rökvanor registrerades och graderades enligt en femgradig skala [13].

Kolesterolnivå i serum och förekomst av diabetes mellitus registrerades vid studiens start och vid varje årskontroll. Under studiens första sju år mättes även triglycerider i serum vid årsbesöket.

Den blodtryckssänkande behandlingen gavs enligt den sk standard-triplet-terapi, dvs behandlingen baserades på betablockare eller tiaziddiuretika i monoterapi eller i kombination; som tredje tillägg gavs i första hand hydralazin. Behandlingsmålet var ett blodtryck under 160/95 mm Hg.

Medelblodtrycket i hela hypertoni-populationen var vid start av studien 169/106 (SD 21/13) mm Hg. Efter ett års uppföljning behandlades 73 procent med en betablockare, och motsvarande frekvenssiffror var vid 5-, 10- och 15-årskontrollerna 73, 74 respektive 72 procent. Tiaziddiuretika användes efter ett år av 48 procent av alla patienter; motsvarande behandlingsfrekvenser därefter var 48, 57 respektive 52 procent. Vid 5-årskontrollen fick 176 av 588 patienter, dvs ca 30 procent, en kombination av dessa två. Ungefär en tredjedel hade monoterapi med en likartad fördelning mellan dessa två läkemedel. Patienter med kombinationsterapi fick andra kombinationer baserade på antingen en betablockare eller ett tiaziddiuretikum. Endast under uppföljningens sista fem år användes ACE-hämmare eller kalciumantagonister hos enstaka patienter och då i mycket begränsad omfattning.

Statistiska metoder

För att utvärdera eventuella samband mellan olika patientvariabler och insjuknande i koronar hjärtsjukdom har vi

använt »Cox proportional hazard model» [15]. De olika potentiella riskvariabler som inkluderats i analyserna var kända riskfaktorer för koronar hjärtsjukdom, dvs rökning, S-kolesterol, S-triglycerider, diastoliskt blodtryck, diabetes mellitus, organengagemang – manifesterat som WHO's stadium II eller III, samt nu även de metabola variabler som kunde följas upp under observationstiden: S-kolesterol, S-triglycerider, nyinsjuknande i diabetes mellitus. Dessutom inkluderades det diastoliska blodtrycket under uppföljningen i denna nya analys.

För att väga in de metabola variablernas betydelse kontinuerligt under observationstiden har en uppdaterad covariat-modell använts enligt s k tidsberoende Cox regressionsmodell [16]. I denna modell vägs varje ny mätning in avseende den efterkommande risken att insjukna i koronar hjärtsjukdom fram till nästa mättillfälle av den aktuella riskvariabeln. De olika delperioderna sammanvägs sedan, och hänsyn tas sålunda inte enbart till det initiala värdet vid start av uppföljningen utan även till hur riskvariabeln förändras under observationstiden.

I samtliga analyser som utförts för att utvärdera de metabola variablernas betydelse under hela uppföljningen av den blodtryckssänkande behandlingen exkluderades 27 patienter med redan känd etablerad diabetes mellitus vid studiens start. Sålunda vägs endast nyinsjuknande i diabetes mellitus liksom förändringar i kolesterol och triglyceridnivåer in i dessa statistiska analyser.

Med hjälp av den tidsberoende Cox regressionsmodellen har sedan den relativa riskökningen att insjukna i koronar hjärtsjukdom för en given förändring i respektive riskfaktor beräknats i form av s k hazard ratios. De statistiska analyserna har utförts med hjälp av Statistical analysis system, PC-SAS-version 6,08 [17].

RESULTAT

Under de 15 behandlingsåren insjuknade 133 av de 686 behandlade hypertoni-patienterna i en icke-letal hjärtinfarkt eller avled i koronar hjärtsjukdom (dvs en total incidens på 19,4 procent).

Medelvärdet för S-kolesterol var vid start av studien 6,6 mmol/liter (SD 1,1). Under uppföljningen sjönk kolesterolnivån något, och de patienter som kom till hypertoni-mottagningen för sin 15-årskontroll hade då ett medelvärde på 6,2 mmol/liter (SD 1,2), vilket var en statistiskt signifikant reduktion med $P < 0,001$ i parad T-test. Däremot noterades en måttlig ökning av S-triglyceridnivåerna från initiala 1,7 mmol/liter (SD 0,9) till 2,1 mmol/liter (SD 1,6) vid

Tabell I. Relativa risken (»hazard ratio») för koronar hjärtsjukdom (icke-letal eller letal hjärtinfarkt eller plötslig hjärtdöd) förenad med förhöjning av kolesterol och triglycerider i serum och förekomst av diabetes mellitus hos medelålders behandlade manliga hypertoniker (n=686) följda under 15 år.

Riskvariabel	Relativ risk	95-procentigt konfidensintervall
S-kolesterol vid studiestart ¹	1,21	1,05–1,39
S-kolesterol under uppföljning ¹	1,07	1,02–1,13
S-triglycerider vid studiestart ¹	1,21	1,02–1,43
S-triglycerider under uppföljning ¹	1,04	0,96–1,10
Diabetes mellitus vid studiestart ²	2,12	1,11–4,07
Diabetes mellitus uppkommen under uppföljning ²	1,48	0,37–6,00

¹ + 1 mmol/liter
² ja/nej

den sista triglyceridkontrollen, dvs vid 7-årsbesöket (se ovan).

1,3 procent insjuknade i diabetes mellitus årligen

Vid det första besöket hade 27 patienter diabetes mellitus (3,9 procent). Under den 15-åriga uppföljningstiden insjuknade 91 av hypertonikerna i en manifest diabetes mellitus, vilket motsvarar ett årligt insjuknande på 1,3 procent. I Tabell I redovisas den relativa risken att insjukna i koronar hjärtsjukdom för S-kolesterol och -triglycerider vid start av studien samt den relativa riskökning som förelåg för de kolesterol- och triglyceridnivåer som uppmättes under hela behandlingstiden. Som framgår av Tabell I var såväl ökade S-kolesterolnivåer som -triglyceridnivåer före behandling förenade med en statistiskt signifikant ökad risk för koronar hjärtsjukdom vid univariat riskfaktoranalys. Den relativa riskökningen var dock markant lägre för de kolesterolnivåer som uppmättes under uppföljningstiden än för den initiala kolesterolnivån. Riskökningen som betingades av triglycerider under uppföljningstiden var marginell, dvs en ökning på hela +1 mmol/liter i serumnivån ökade risken för koronar hjärtsjukdom med endast 4 procent, vilket var en icke statistiskt säkerställd riskförhöjning (konfidensintervallet omfattar enhetsnivån 1,0).

Dubbel risk för diabetiker

Patienterna med etablerad diabetes mellitus vid start av sin blodtryckssänkande behandling (n = 27) hade en dubbel så hög risk som de övriga att insjukna i koronar hjärtsjukdom (Tabell I). Ef-

ter exklusion av dessa 27 patienter visade analysen av risksamband att de patienter som insjuknade i diabetes mellitus under den uppföljande behandlingstiden hade en riskökning på 48 procent jämfört med icke-diabetiker, dvs en relativ risk på 1,48. Denna riskökning för nyinsjuknande i diabetes mellitus var emellertid inte statistiskt säkerställd (konfidensintervall 0,37–6,0).

Tre oberoende riskfaktorer

I en multipel Cox regressionsmodell, där variablerna kolesterol, triglycerid, blodtryck och diabetes mellitus under uppföljningstiden tagits med i modellen tillsammans med rökvanor och organskada, föll endast rökning, kända organskador vid start av studien samt kolesterolförhöjning under uppföljningstiden ut som oberoende statistiskt signifikant associerade med en ökad risk för koronar hjärtsjukdom (Tabell II). Den sammanvägda diastoliska blodtrycksnivån under behandlingstiden var däremot inte signifikant förenad med en ökad koronar risk i denna tidsberoende Cox regressionsmodell.

DISKUSSION

Den blodtryckssänkande behandlingen av primär hypertoni har inte givit den från epidemiologiska studier fulla förväntade effekten avseende reduktion av koronar hjärtsjukdom [3, 4]. Detta har lett till att flera tänkbara bakomliggande orsaker diskuterats. En ofta framförd förklaringsmekanism har varit, och är fortfarande, de negativa metabola förändringar som observerats under blodtryckssänkande behandling med de äldre etablerade antihypertensiva läkemedelsgrupperna betablockerare och tiazid-diuretika [4-11, 18-22]. De metabola förändringar som observerats under lång tids behandling med dessa läkemedelstyper i plasmanivåer av total-kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglycerider och blodglukos

Tabell II. Relativa risken (»hazard ratio») för riskvariabler som var oberoende associerade med koronar hjärtsjukdom (icke-letal eller letal hjärtinfarkt eller plötslig hjärtdöd) i multipel tidsberoende Cox regressionsmodell hos medelålders behandlade manliga hypertoniker (n=686) följda under 15 år.

Riskvariabel	Relativ risk	95-procentigt konfidensintervall
Rökning ¹	1,48	1,26–1,73
Organskada ²	2,27	1,53–3,37
Serumkolesterol under uppföljning ³	1,06	1,01–1,12

¹ Rökningsskada 1–5

² WHO-stadium II eller III

³ + 1 mmol/liter

har emellertid visat sig vara av relativt måttlig omfattning [4].

Några säkra belägg för att läkemedelsinducerade förändringar av metabola variabler också har samma biologiska effekt som spontana, endogena, metabola förändringar saknas idag. Resultatet av de 15 årens uppföljning av den primärpreventiva studiens hypertoni-population ger inte stöd för att måttliga förändringar av kolesterol och triglycerider i serum och eventuellt trigiggande av ett insjuknande i diabetes mellitus i samband med blodtrycksbehandling med betablockerare eller tiazider har någon avgörande betydelse för den kardiovaskulära prognosen hos medelålders män med behandlad hypertoni.

Inga exklusionskriterier

Denna prospektiva observationsstudie skiljer sig i väsentliga aspekter från de kontrollerade hypertoni-studierna. Vår patientpopulation representerar bättre hela hypertoni-populationen eftersom den primärpreventiva studien inte hade några exklusionskriterier. Följaktligen utgjorde hypertoni-populationen 9 procent av samtliga screenade patienter, vilket är en betydligt högre procentsiffra än vad utfallet har varit efter screening av populationer till de stora hypertoni-studier som rapporterat motsvarande bakgrundsunderlag [23-25]. Dessutom är observationstiden i vår studie betydligt längre. Eftersom den sk inkubationstiden för koronar hjärtsjukdom är lång [26] är det viktigt att inte enbart studera ett stort antal individer under kort tid utan att även varje individ får en lång observationstid. Den aktuella patientgruppen har följts i 15 års tid med noggrann uppföljning av insjuknandet i kardiovaskulära komplikationer. Detta bör möjliggöra en analys där metabola förändringar under långtidsuppföljning kan relateras till nyinsjuknande i koronar hjärtsjukdom.

»Cox proportional hazard regression model» är en statistisk analysmetod som använts mycket inom den medicinska biostatistiken under de senaste 10-15 åren. Vanligen har man då endast relaterat patientkaraktäristika vid start av en observationstid till utfallet under den efterföljande tidsperioden. Vid denna analysteknik utnyttjas inte de observerade förändringar i aktuella riskvariabler som kan uppträda under observationstidens gång. Om sådan information finns kan ett utnyttjande av denna till och med leda till felaktiga slutsatser, vilket nyligen har diskuterats av ledande biostatistiker [27]. Genom att använda en tidsberoende Cox regressionsmodell där varje studerad variabel uppdateras till sitt nya värde under uppföljningen kan man bättre relatera föränd-

ringar i en studievariabel i relation till den beroende variabeln (här detsamma som insjuknande i koronar hjärtsjukdom) [16, 27].

Sänkt kolesterolnivå under uppföljningstid

Att kolesterolvärdet i serum är en viktig kardiovaskulär riskfaktor hos behandlade hypertoniker kunde ånyo verifieras i denna studie. Observationen att även kolesterolnivån under pågående blodtrycksbehandling har prognostisk betydelse överensstämmer med resultaten i andra studier [24, 28-30]. Den relativa riskökningen som är förenad med varje enhetsökning i kolesterol (här +1 mmol/liter) var emellertid lägre i den analys som väger in kolesterolnivåerna under hela studiens observationstid än risken som var förenad med kolesterolnivån vid studiestarten. Diskrepansen mellan dessa två kolesterolvariablers prediktiva styrka kan vara ett uttryck för slumpvariationer men skulle också kunna förklaras av att de kolesterolnivåer som observeras under hela studien utgör en mer precis bedömning av risken för lång tids exponering för en kolesterolförhöjning. Det är intressant att notera att kolesterolnivån i serum faktiskt sjönk något under uppföljningstiden (vilket inte förklaras av de patienter med höga initiala nivåer som fallit bort under uppföljningen).

Även om vi i denna studie inte har haft tillgång till LDL-kolesterol- och HDL-kolesterolbestämningar är det ändå väsentligt att poängtera att varken betablockerare eller tiaziddiuretika har visat sig påverka dessa lipoproteinnivåer på något uttalat sätt i behandlingsstudier som sträcker sig över tolv månader eller längre [4, 22].

Den aterosklerotiska processen är komplex och involverar ett flertal patofysiologiska mekanismer [31, 32]. Det är inte klarlagt om de förändringar i t ex LDL-kolesterol som ses i anslutning till behandling med t ex betablockerare har någon patofysiologisk betydelse för denna process. Mot att så skulle vara fallet talar djurexperimentella studier där betablockerare visat sig kunna reducera utvecklingen av ateroskleros [20]. Att betablockerare kan ha en betydande kardioprotektiv effekt hos »metabolt belastade» patienter är dessutom klart visat i behandlingsstudier av diabetiska posthjärtinfarktpatienter [33]. Det är sålunda fortfarande svårt att klart avgöra rollen för de lipoproteinförändringar som ses på grund av antihypertensiv medicinering och deras eventuella samverkan med andra aterogena faktorer.

Oklar association med metabola syndromet

Under det senaste decenniet har

mycket intresse riktats mot det metabola syndromet och kopplingen mellan insulinresistens, hypertoni och kardiovaskulär sjukdom [9, 34-39]. Såväl hyperinsulinemi som hyperglykemi har föreslagits kunna spela en väsentlig roll för utveckling av ateroskleros hos hypertensiva individer [40, 41]. Dessa patofysiologiska samband har emellertid ifrågasatts [42]. Såväl betablockerare som tiaziddiuretika har i relativa, korta studier rapporterats kunna minska insulin-känsligheten, utlösa diabetes mellitus och höja triglyceridkoncentrationen i serum [6, 10, 11, 44-46]. Om dessa »iatrogen» triggade, metabola förändringar i sig också innebär en sämre kardiovaskulär prognos med ökad risk för insjuknande i koronar hjärtsjukdom är emellertid ännu oklart. Den ökade kardiovaskulära risk som har associerats med det metabola syndromet kanske är mer baserad på underliggande fundamentala störningar, som i sig predisponerar för en accelererad aterosklerosutveckling, snarare än betingad av de plasmaförändringar i metabola variabler som kan observeras i samband med blodtryckssänkande behandling med vissa läkemedelsgrupper [35, 41, 47]. Detta synsätt stöds av observationen i denna studie där triglyceridnivåerna, en av det metabola syndromets »markörer», trots lång tids exponering inte hade något prognostiskt värde, trots att koncentrationerna i serum till och med ökade marginellt under den långa uppföljningstiden.

Olika grad av riskvalör vid diabetes mellitus

Den ökade risken att insjukna i koronar hjärtsjukdom hos våra hypertoniker med redan etablerad diabetes mellitus vid start av blodtrycksbehandling var av samma storleksordning som rapporterats från andra observationsstudier [50-53]. Till skillnad från denna initiala riskökning var nyinsjuknande i diabetes mellitus under lång tids blodtryckssänkande behandling inte förenat med samma storlek av risk. Det bör dock observeras att konfidensintervallet kring riskvariabeln »nyupptäckt diabetes mellitus» är relativt stort och avsaknaden av ett statistiskt säkerställt samband kan vara uttryck för ett sk typ II-fel. Det aktuella resultatet ger dock inget starkt stöd för att diabetes mellitus som uppkommer under lång tids blodtrycksbehandling har samma grava prognostiska riskvalör som en spontant, »endogent» utvecklad diabetes mellitus förefaller att ha. Det är uppenbart att ytterligare klagörande studier krävs för att adekvat utvärdera den prognostiska betydelsen av läkemedelsinducerade glukometabola förändringar [52, 53].

Denna analys i den primärpreventiva

studien i Göteborgs hypertoni-population var en retrospektiv post hoc-analys. Som diskuterats ovan ger dessa resultat inget egentligt stöd för att de metabola förändringar som ses under behandling med betablockerare eller tiaziddiuretika, i form av förhöjda triglyceridnivåer eller nyinsjuknande i diabetes mellitus, har någon avgörande prognostisk betydelse för framtida insjuknande i koronar hjärtsjukdom. Orsakerna till att blodtryckssänkande behandling med betablockad- eller tiazidbaserad terapi inte resulterat i den förväntade effekten på koronar hjärtsjukdom är fortfarande inte identifierade. Vi ser med spänning fram emot resultaten av de kontrollerade hypertoni-studier som för närvarande pågår, i vilka metaboliskt neutrala antihypertensiva läkemedel jämförs med betablockerare- eller tiaziddiuretikabaserade blodtryckssänkande behandlingsregimer [54-56]. I avvaktan på dessa studieresultat finns därför skäl att även i fortsättningen använda betablockerare och tiaziddiuretika som förstahandsmedel vid behandling av primär hypertoni [4].

Referenser

- Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fiebich NH, Eberlein KA et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
- SBU – The Swedish council on technology assessment in health care. Moderately elevated blood pressure. 1995; 238(Suppl 737): 1-128.
- Risks of antihypertensive therapy [editorial]. *Lancet* 1986; 2: 1075-6.
- Altman DG, De Stavola BL. Practical problems in fitting a proportional hazards model to data with updated measurements of the covariates. *Stat Med* 1994; 13: 30 1-41.
- Weber MA, Laragh J. Hypertension: Steps forward and steps backward. The Joint National Committee 5th report. *Arch Intern Med* 1993; 153: 149-52.
- Freis ED. The efficacy and safety of diuretics in treating hypertension. *Ann Intern Med* 1995; 122: 223-6.
- Rose G. Incubation period of coronary heart disease. *BMJ* 1982; 284: 1600-1.
- Wolfe RA, Strawderman RL. Logical and statistical fallacies in the use of Cox regression models. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 124-9.
- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-94.
- Frayn KN, Coppock SW. Insulin resistance, adipose tissue and coronary heart disease. *Clin Sci* 1992; 82: 1-8.
- Wingard DL, Barrett-Connor EL, Ferrara A. Is insulin really a heart disease risk factor? *Diabetes Care* 1995; 18: 1299-304.
- Skarfors ET, Selinus I, Lithell HO. Risk factors for development of non-insulin dependent diabetes mellitus in middle aged men. Results from a 10 year follow-up of

participants in an Uppsala health survey. *BMJ* 1991; 303: 755-60.

- Moser M. Current hypertension management: separating fact from fiction. *Cleve Clin J Med* 1993; 60: 27-7.

Fullständig referenslista kan erhållas från Ola Samuelsson, Njurmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, S-413 45 Göteborg.

Detta är en svensk bearbetning av artikeln »Diabetes mellitus and raised serum triglyceride concentration in treated hypertension – are they of prognostic importance? Observational study» i British Medical Journal 1996; 313: 660-3.

Summary

Antihypertensive treatment a coronary disease risk factor? Neither triglyceride increase nor diabetes onset during treatment an added risk factor

Ola Samuelsson, Kjell Pennert, Ove Andersson, Göran Berglund, Thomas Hedner, Bengt Persson, Hans Wedel, Lars Wilhelmsson

Läkartidningen 1998; 95: 1120-3.

In an observational study designed to determine whether metabolic changes during long-term antihypertensive drug treatment are associated with an increased risk of coronary heart disease (CHD), 686 middle-aged hypertensive men recruited from a random population screening sample were followed up for 15 years. Antihypertensive treatment predominantly consisted of β -adrenoceptor blockers and/or thiazide diuretics. CHD and diabetes mellitus were checked for at annual examinations. Time-dependent Cox regression analysis was used to determine correlation between the incidence of CHD and entry characteristics, the monitored serum levels of cholesterol and triglyceride concentrations and the development of diabetes mellitus.

Univariate analysis showed the presence of diabetes mellitus at entry to the study and increased baseline serum concentrations of cholesterol and of triglycerides each to be a significant predictor of CHD, the respective relative risks (RR) being 2.12, 1.21 and 1.21. However, analysis of monitored levels of metabolic variables during follow-up showed only an increased serum cholesterol concentration to be significantly and independently associated with CHD (RR 1.07). Although serum triglyceride concentrations increased slightly during follow-up, they were unrelated to the incidence of CHD; nor was onset of diabetes mellitus during follow-up significantly associated with an increased risk of CHD (RR 1.48).

Thus, the study showed the presence of metabolic disturbances such as diabetes mellitus and hyperlipidaemia before the start of antihypertensive treatment to be of positive predictive value in middle-aged hypertensive men, and an increase in the monitored serum cholesterol level to be an independent predictor of CHD, whereas neither drug-related diabetes nor an increase in the monitored serum triglyceride concentration seemed to be associated with the occurrence of CHD.

Correspondence: Ola Samuelsson, Dept of Nephrology, Sahlgrenska University hospital/Sahlgrenska, S-413 45 Göteborg.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

KORTKLIPP



Vena cava-filter tycks ge ökad trombosrisk

Önskan om att förebygga lungemboli hos patienter med proximal djup ventrombos har i USA ökat användningen av vena cava-filter och sannolikt vidgat indikationerna utöver de strikta, dvs då antikoagulantia är kontraindicerade eller inte ger effekt. Nu publiceras i *New England Journal of Medicine* (1998; 338: 409-15, 463-4) den första randomiserade studien av 400 patienter med djup ventrombos och risk för lungemboli, där hälften fick filter. Samtliga behandlades med antikoagulantia i tre månader. Studien visar att filter visserligen minskade risken för lungemboli under de första tolv dagarna – men ökade risken för ny djup ventrombos sedan man upphört med antikoagulantia. Efter två år var dödligheten lika i båda grupperna, drygt 20 procent.

Ärftlig blödningsrubbing vanlig vid menorrhagi

En av 20 medelålders kvinnor söker läkare för menorrhagi, men hos mindre än hälften finner man en specifik orsak. Hos 17 procent av 150 screenade kvinnor med menorrhagi avslöjade brittiska forskare emellertid ärftlig blödningsrubbing, oftast von Willebrands sjukdom och faktor XI-brist (*Lancet* 1998; 351: 485-9). De flesta hade haft menorrhagi sedan sin första menstruation och fått svåra blödningar vid tandutdragning, operation eller förlossning. Före invasiva ingrepp är det motiverat att undersöka om kvinnor med menorrhagi har von Willebrands sjukdom, anser forskarna.

Avgiftning med naltrexon under anestesi ifrågasätts

Sedan en heroinmissbrukare dött efter snabbavgiftning på ett brittiskt privata sjukhus kritiserades proceduren, som patentsökts av en spansk organisation, Cita. Patienten hålls sövd i sex till åtta timmar medan man administrerar opiatantagonisten naltrexon, som därefter ges som underhållsbehandling. I svåra fall kan modellen vara användbar, enligt artiklar i *BMJ* (1998; 316: 170) och *Lancet* (1998; 351: 218), men enklare och billigare metoder är oftast tillräckliga. Cita anklagas för att sprida metoden på ett oetiskt sätt genom att överdriva effekten och manipulera journalister. Yngve Karlsson, *Läkartidningen*