

# Nedbrutna lärandemål - BV5 - Del II

## Innehållsförteckning

<b>Innehållsförteckning</b>	<b>1</b>
<b>Homeostas</b>	<b>2</b>
Arbetsfysiologi	2
Temperaturreglering	13
Perinatalfysiologi	15
Omgivningsfysiologi	17
Syra-bas	18
<b>Viktökning och viktninskning</b>	<b>21</b>
Diabetes Mellitus	28
Metabola Syndromet	35
<b>Cancer och inflammation</b>	<b>44</b>
GI kanalen	47
Lever, gallvägar och pankreas	52
Bröst	60
Hud	64
Ben och brosk	66
Neuro	67
<b>Kardiovaskulära sjukdomar</b>	<b>70</b>

# Homeostas

## Arbetsfysiologi

### **Redogöra för skelett -och hjärtmuskelnens metabolism och energiförråd och betydelsen av kreatinfosfat, anaerob och aerob nedbrytning av glykogen och fettnedbrytning; oxidativ fosforylering.**

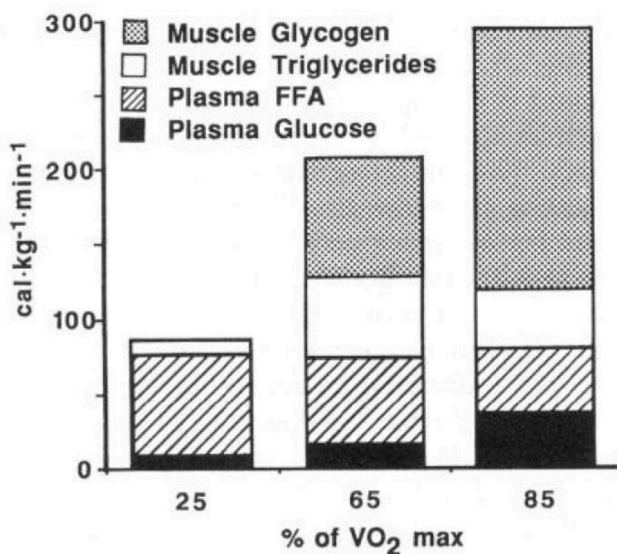
Energiåtgång är beroende på intensitet och hur många muskelgrupper som involveras. Fler ATP molekyler kommer då att produceras och det kräver att mer syrerikt blod tar sig till de arbetande vävnaderna. Substratanvändningen kommer skilja sig åt beroende på intensiteten av arbetet:

- **Låg intensitet** (när vi är ute och går) använder vi främst fria fettsyror.
- **Vid submax** eller vid 85% av maxarbetet så fortsätter förbränningen av fria fettsyror, men vi ser även en ökad förbränning av glykogen, Vi bryter ned glukos samt triglycerider.

Vid har två aneroba system:

- **Kreatinfosfat (CrP) nedbrytning**, också kallad **kreatinfosfatbufferten**.
  - Bryts ner till kreatin och fosfat vilket frigör energi. Denna energi används för att fosforylerar ADP + Pi till ATP. ATP kan sedan används i korsbryggecykeln. Snabbt sätt att generera energi men räcker bara i 10 sekunder.
- **Anaerob glykolys**
  - Glukos bryts ner i frånvaro av syre vilket genererar 3 ATP per glukosenhet. Producerar även mjölksyra (laktat) som biprodukt. Räcker i ca 1-2 minuter.

**Aerob metabolism:** glykogennedbrytning i närvaro av syre genererar 32-39 ATP molekyler per glukosenhet. Vid nedbrytning av fria fettsyror och triglycerider genereras 150 ATP molekyler per fettsyra. Glykogennedbrytningen räcker i ca 1,5 timme medan fett kan användas som energikälla hur länge som helst. Det behövs dock 4 gånger så mycket O<sub>2</sub> för att förbränna fett jämfört med glukos. Detta betyder att man måste jobba vid lägre intensitet (springa långsammare) för att fortsätta arbeta aerobt. Hjärtat använder främst fettsyror som energisubstrat då energiåtgången aldrig tar slut. Hjärtat är därav känsligt för syrebrist.



En ökning i intensitet från vila till en submaximal intensitet såsom jogging hade resulterat i att den absoluta fett- och kolhydratförbränningen ökar.

Som vi ser på bilden ovan så använder vi till störst del *fria fettsyror* på energikälla vid låg intensitet → 25% av VO<sub>2</sub>-max (typ ute och går).

Om vi sedan ökar intensiteten till submax eller riktigt högintensivt arbete på 85% av max så ser vi att förbränningen av fria fettsyror fortsätter till viss del men vi ser att vi får en ökad **förbränning av glykogen**. Med högre intensitet så förbränner vi mer glykogen, dvs vi bryter ner glykogen till glukos och använder glukos som energikälla. Glykogenet kan förbrännas både i närvaro (aerob metabolism) eller i frånvaro (anaerob metabolism) av syre. Vi bryter även ned triglycerider som vi använder som energikälla tillsammans med de fria fettsyrorerna som finns i plasma.

Skelettmuskler har olika muskelfibertyper:

- **Typ 1:** uthålliga, hög mitokondrietäthet för oxidativ metabolismen men myosin-ATPase aktiviteten är lägre → långsamma kontraktioner. Håller kroppen upprätt och motverkar tyngdkraften.
- **Typ 2A:** mitt emellan de två andra som vi nämnt.
- **Typ 2B/X:** snabba och explosiva. Anaerob metabolism. Högre myosin-ATPase aktivitet vilket leder till snabbare kontraktioner. Musklerna tröttnas dock ut snabbare.

## **Redogöra för orsaker till muskeltrötthet vid normal fysiologisk ansträngning.**

Ansträngning/tränings-inducerad trötthet (fatigue) = varje ansträngning/träningsinducerad minskning av muskelns förmåga att producera kraft/styrka. Det finns två typer av trötthet vid normal fysiologisk ansträngning:

1. **Central trötthet** → processer kopplat till nervsystemet. *Vi lägger ej fokus på dessa.*

2. **Perifer trötthet** → muskeltrötthet orsakat av processer vid motoriska ändplattan eller inuti muskeln.

### **Orsaker till perifer trötthet:**

#### **I. Inte tillräckligt med syretillförsel till vävnaden.**

Leder till lägre ATP produktion (anaerob metabolism) → arbeta på lägre intensitet (kortare löpsteg, långsammare stegfrekvens etc).

#### **II. Inte tillräckligt med glykogen i vävnaden**

Leder till att man "går in i väggen". Man måste då växla till fettförbränning vilket kräver mer syre → arbeta på lägre intensitet (kortare löpsteg osv.).

#### **III. Beror på tre processer inuti muskeln kopplat till kraftutveckling.**

Detta leder till en ansamling av fosfat och ADP från intensiv konsumtion/nedbrytning av kreatinfosfat och ATP vilket resulterar i:

- a. Troponin får minskad kalciumkänslighet → färre korsbryggor aktiveras då troponin-tropomyosin komplexet inte kommer flytta på sig → minskad kraft.

*Trolig orsak:* intensiv nedbrytning av kreatinfosfat leder till en ansamling av fosfatjoner som är negativt laddade. Den positiva kalcium jonen attraheras av den negativa fosfatjonen vilket gör kalcium mindre benägen att binda till troponin → troponin får en minskad kalcium känslighet.

- b. Minskad förmåga att genomföra steg 1 och 2 i korsbryggecykeln → minskad kraft.

*Trolig orsak:* Ansamling av fosfat och ADP vid korsbryggorna från snabb nedbrytning av ATP. Leder till en ansamling av dessa metaboliter vilket påverkar jämvikten lokalt runt korsbryggorna. Jämvikten förskjuts och fosfat respektive ADP vill inte släppa från myosinhuvudet → minskad kraft.

- c. Minskad förmåga att frisätta kalcium från SR → mindre mängd kalcium som kan binda troponin (som dessutom har minskad kalciumkänslighet) → minskad kraft.

*Trolig orsak:* Hög SERCA aktivitet leder till ansamling av fosfatjoner vid SR. Vissa fosfatjoner tar sin in i SR → positiv laddade kalciumjoner attraheras av negativt laddade fosfatjoner → kalcium hålls fast i SR vilket betyder att mindre kalcium släpps ut.

## **Integrera kunskap om skelettmuskel-, kardiovaskulär-, andnings-, njur- och endokrin fysiologi för att förklara det akuta fysiologiska svaret som sker vid aerobt och anaerobt arbete, intervallträning samt styrketräning.**

### **Akut svar på arbete?**

Skillnaden i homeostas (kroppens aktivitetsgrad) är att när jag är ute och springer så får jag en ökad muskelkontraktion → ökat behov av ATP och därmed behövs mer syrerikt blod till den arbetande vävnaden. Vi vill helst undvika mycket anaerobt arbete för att inte få acidosis och massa mjölksyra. Muskeln blir inte trött men det gör ont. Svaret på arbetet är beroende på intensiteten. Mycket av svaret är förberedande, puls och andning kommer gå upp långt innan jag behöver det för att undvika brist vid aktiviteten.

Max inom arbetsfysiologi (kondition) =  $\dot{V}O_2$ . Detta är ett mått på hur mycket syresatt blod som kroppen kan använda sig av under fysisk aktivitet.

Formel:  $\dot{V}O_2 = \text{HMV} * (\text{a-v}) * O_2 * \text{dif}$

De faktorer som påverkar  $\dot{V}O_2$  är således **HMV** eftersom ju snabbare hjärtat pumpar desto mer blod pumpas ut totalt per minut vilket resulterar i att mer syre levereras till muskler. Skillnaden i mängden syre mellan det *arteriella* och *venösa* blodet (**A-V differensen**) är också en viktig faktor. A-V-differensen visar hur effektivt musklerna och andra vävnader kan extrahera syre från blodet. Ju större differensen är, desto mer syre har vävnaderna tagit upp från blodet. Detta är avgörande för att upprätthålla en hög arbetskapacitet vid maximal ansträngning.

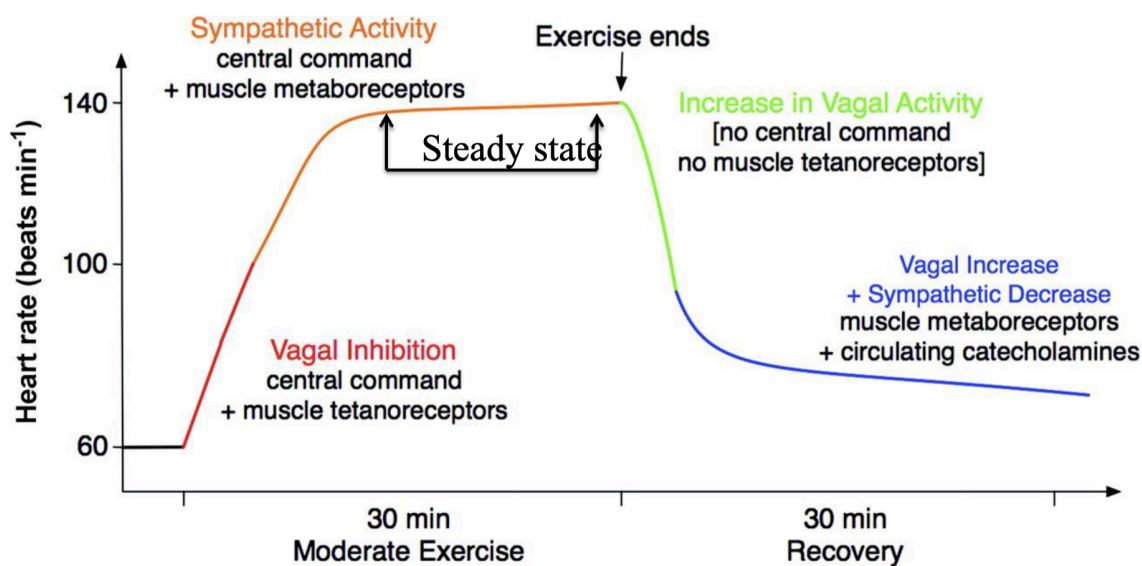
*Vad är det då som orsakar denna skillnad i det arteriella och venösa blodet?*

**a: arteriellt blod (RBK).**

- Påverkas av ventilationen. Om man andas mindre → mindre tillgång till syre i artärblodet → minskad skillnaden mellan det arteriella och venösa (då det venösa är "syrefattigt blod").
- Mängden erythrocyter (påverkar hur mycket syre vi kan bära i det arteriella blodet samt hur mycket vi kan leverera).

**v: venöst blod (användning i muskler från mitokondrier).**

- Påverkas av hur väl blodet distribueras.
- Syrebehovet (bestämmer hur mycket som avges till vävnaden).
  - Om massa blod tar sig till fettvävnaden som inte har hög aktivitet så kommer det venösa blodet ha ganska hög syrehalt, t.sk från bloddistributionen till skelettmuskler där det behövs mycket syre.

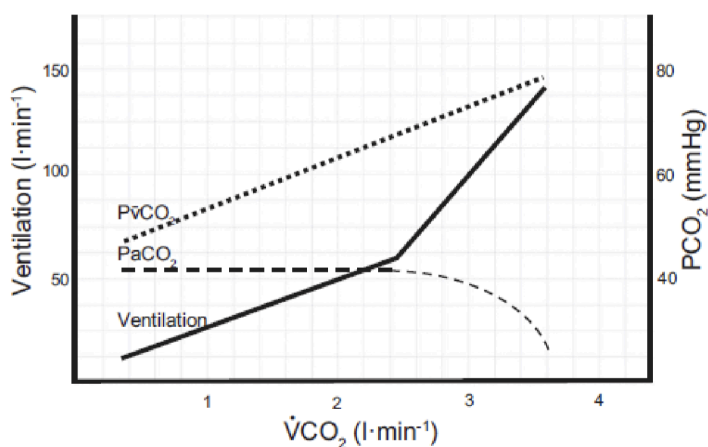


Ovan ser vi hur hjärtfrekvensen regleras före och efter arbete. Hjärtfrekvensen ökar linjärt med ökat aktivitet. Hjärtfrekvensen ökar pga att **tetano-** eller **mekanoreceptorer** (golgissenorgan eller muskelspolen) skickar proprioceptiva signaler till det kardiovaskulära

centret i förlängda märgen. Detta inhiberar PNS. För att en muskel ska kunna röra på sig så skickas signaler från *central command*, dvs från motorkortex till muskeln och därav räcker det men tanke om rörelse för att HF ska öka. **Metaboreceptorer** utanför muskeln reagerar på en ökad mängd koldioxid eller vätejoner (metaboliter) vilket också signalerar till det kardiovaskulära centret att vi måste öka HF. När aktivitet minskar så minskar signalering från storhjärnan och mekanoreceptorerna i musklerna vilket ökar vagussignaleringen och därmed sker en aktivering av PNS. Den snabba minskningen av HF direkt efter träning, vilket är den gröna delen av grafen, beror därav på att man avslutat aktiviteten. Vi ser att HF inte återgår till dess ursprungliga värde i grafen och detta beror på att vi fortfarande har metaboliter kvar i muskler och cirkulerande katekolaminer (noradrenalin och adrenalin). HF kommer därav vara lite högre än normalt tills dessa stabiliseras.

### Reglering av blodflöde vid arbete:

Muskeldilatation i den aktiva muskeln möjliggör att blodet kommer till organsystem som behöver det via B<sub>2</sub>-adrenerga receptorer som binder noradrenalin. Men det är huvudsakligen den **lokala regleringen via metaboliter** som är viktigast för vasodilatation. Det centrala svaret ser till att BT inte faller för mycket. Blodet styrs bort från inaktiv vävnad och upprätthåller  $MAP = HMV \cdot TPR$ . Detta ansvaras av SNS och adrenalin som orsakar en ökad vasokonstriktion till inaktiva muskler öka blodflödet till de aktiva istället. En ökad HMV är också viktigt för att öka blodflödet till den aktiva muskeln.



### Reglering av ventilation vid arbete:

Förutom det kardiovaskulära centret som regleras av den förlängda märgen så påverkas även ventilationen av kärnor belägna där. Tidalvolym och andningsfrekvensen ökar vilket betyder att vi får både djupare och frekventa andetag. Metaboreceptorer i muskeln kommer också påverka andningen. Vi kan bibehålla normala blodgaser under fysisk aktivitet genom att svara på rörelse. Vid den **ventilatoriska tröskeln** sammanfaller en drastiskt ökad nivå av laktat i blodet vilket kompenseras med en ökad ventilation. De *perifera kemoreceptorerna* reagerar således på acidosen och därmed sker en kompensation. Den ventilatoriska tröskeln orsakas av *mekanoreceptorerna*.

**RER** är ett mått på vilket typ av energisystem vi främst prioriterar (kolhydrater eller fett) under fysisk aktivitet. RER beräknas genom att mäta mängden producerad koldioxid dividerat med den förbrukade syren →  $RER = VCO_2/VO_2$ . Vi förbränner aldrig enbart ett substrat men om det skulle vara så blir värdet på RER = 1.

Vid förbränning av kolhydrater har vi ett RER värde som är lika med 1.

Vid förbränning av fett är  $RER < 1$  eftersom vi behöver mer syre än koldioxid. Detta innebär att ju högre intensitet vi arbetar desto mer behöver vi använda oss av snabba energikällor (undantagsfall då vi inte har tillgång till syre för att förbränna fett → förbränner kolhydrater istället). När vi enbart sitter ner så använder vi oss främst av fett. Som vi minns sedan tidigare så krävs det mer syre för att förbränna fett än kolhydrater.

Vid en respiratorisk kompensation då man har en metabol acidosis så ligger värdet över 1 då vi kommer producera mer koldioxid.

$$RER = VCO_2/VO_2$$

- Fett: 0,71
- Protein: 0,83
- Kolhydrat: 1,0
- Respiratorisk kompensation vid metabol acidosis: >1,0

En stor ökning i intensitet kommer att resultera i att vi måste jobba anaerobt innan HF, blodflödet och metabolismen är tillräckligt bra för att vi ska övergå till aerobt arbete. Detta är vår **syre deficit** som vi måste betala tillbaka. När vi sedan kan övergå till aerobt arbete har vi en *steady state* där syrekonsumtionen matchar behovet. Efter arbetet måste vi betala tillbaka syre deficiten vi hade i början, detta är vår **syreskuld**. Vi måste fylla myoglobin, rensa bort laktat, öka temperatur, bygga upp ATP och kreatinfosfat. Efter ett träningspass kommer vi därav att förbränna MER kalorier än vid vila.

### **På systemisk och cellulär nivå förklara fysiologiska adaptation av kardiovaskulär, andning, vätskebalans/temperaturreglering/ syra-bas-reglering och muskelfunktion vid uthållighetsträning (aerob kapacitet) och styrketräning (hypertrofi).**

All typ av träning ger en ökad förmåga att generera ATP, helst aerobt. Vi får *centrala* förändringar av hjärta och blodvolym. Vi får även *perifera* förändringar av muskel och blodkärl. Ökad intensitet (muskelkontraktioner) ger ett ökat behov av:

- syrerikt blod till vävnaden
- att kunna skapa ATP

- korsbryggeinteraktion

Upprepade tillfällen av stress = träning. Adaptationen är beroende av intensitet, duration, frekvens och typ av aktivitet.

### Uthållighetsträning (aerob kapacitet):

Handlar om att öka den aeroba kapaciteten. En bättre tränad person har ett högre  $VO_{2\max}$ . Träning kommer leda till att hjärtats struktur kommer förändras → fysiologisk hypertrofi som består av en **ökad innerdiametern** (insidan av kammaren) och **hypertrofi av vänsterkammare**. Uthållighetsträning leder även till **ökad antal** och **storlek av mitokondrier** samt en **ökad blodvolym** pga en ökad plasmavolym och en ökad mängd RBK.

Först sker en ökning av **plasmavolym** mha två mekanismer:

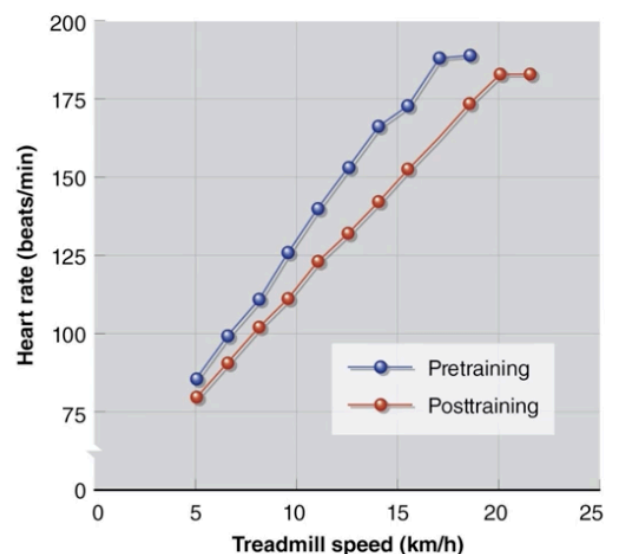
1. Ökad mängd plasmaproteiner → ökat kolloidosmotiskt tryck i kapillären pga en ökad albuminsyntes i levern.
2. Träning ökar ADH + aldosteron vilket är vätskesparande hormon → behåller vatten och salt.

Träning leder till ökad mängd RBK vilket ger en ökad syrebärande förmåga. Orsaken bakom detta är ännu inte helt klarlagt.

*Pga den ökade volymen + ett starkare hjärta sker följande:*

- ↑ Slagvolym (i vila och arbete)
- ↑ Preload
- ↑ Fyllnadstid (pga lägre HF på samma intensitet)
- ↑ Ventrikelmassa (leder till en ökad kontraktilitet och minskad ESV). Detta förstärks då den totala perifera resistansen hos en tränad person är lägre.

**OBS:** Det sker en *minskning* av **hematokriten** med träning vilket gör att blodet får en minskad viskositet vilket gör det lättare för blodet att ta sig igenom kapillärerna. Detta är trots den ökade mängden RBK och detta är på grund av den relativa ökningen av plasmavolymen.



Notera att de fysiologiska mekanismerna adapterar olika vid **submaximal uthållighetsträning** kontra uthållighetsträning vid **maximal intensitet**.

**Hjärtfrekvensen minskar** i vila och på submaximala intensiteter till följd av en adaptation till uthållighetsträning. Detta beror på en ökad SV. Att SV ökar kan bero på en ökad blodvolym, ökad innerdiameter i vänster kammare samt vänsterkammars hypertrofi. Trolig förklaring till den minskade HF är en starkare stimulering av vagusnerven och därmed ökad PNS. Vid maximal intensitet är HF densamma pga slagvolymen ökar då  $VO_{2\max}$  ökar.



**Blodtrycket** under arbetet minskar också på en given submaximal intensitet. Viloblodtrycket sänks hos lätt eller medel hypertensiva individer. Detta förklaras av minskad perifer resistans och lägre sympatikustonus. Det sker även en inducerande NOS (= ett enzym som är viktigt för regleringen av blodtrycket. När blodtrycket ökar, frigörs kväveoxid från endotelet (det inre lagret av blodkärlen) genom aktivering av NOS). Detta resulterar i vasodilatation och agerar även trombocythämmande → minskad risk för blodproppar.

**HMV** kommer inte ändras på samma sätt då SV ökar och HF minskar på samma submaximala nivå. HMV ökar i max och är den begränsade faktorn i en ökning av  $VO_2$  - max.

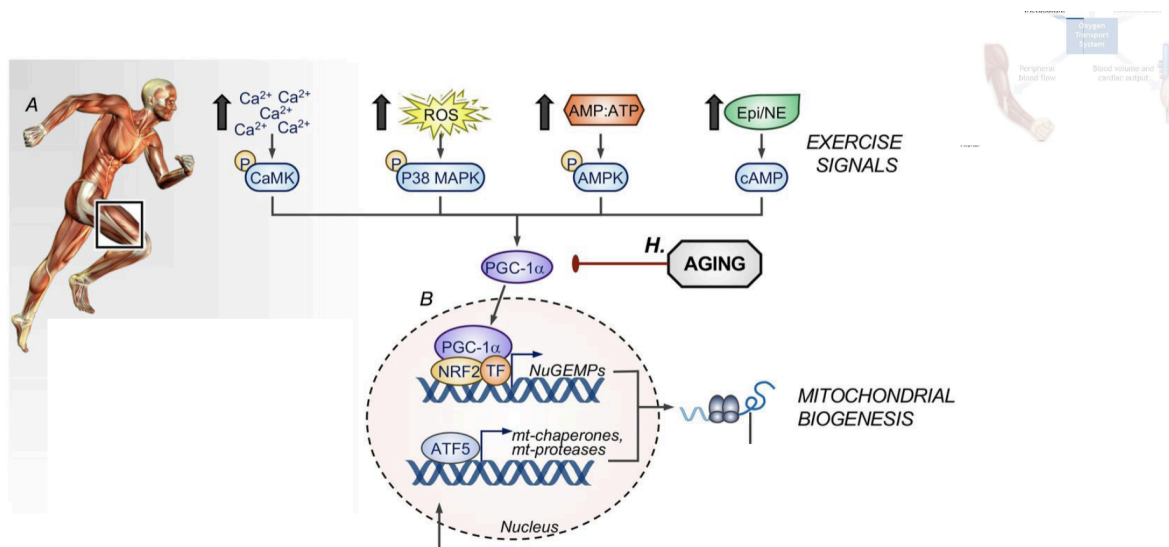
**Ventilationen** påverkas men man talar enbart om små effekter på lungans struktur. Det är därmed inte en begränsad faktor hos friska.

#### **Perifera cirkulationens adaptation:**

- Förbättrad förmåga till vasodilatation.
- Mer effektiv vasokonstriktion i inaktiv vävnad → ex bättre sympatisk svar i GI-kanalen.
- Ökad kapillarisering i aktiv muskulatur → ökad utbytesyta mellan blod + muskel.
- Ökad oxidativ kapacitet i ffa typ I fibrer.

#### **Substrat blir mer lättillgängliga och används mer effektivt vid uthållighetsträning:**

- Kolhydrater
  - Ökad förmåga att lagra glykogen i tränade muskler
- Fett
  - Fler triglycerider i tränade muskler
  - Flera enzymer i beta-oxidationen → mer effektivt fett-oxidation
  - Ökad frisättning av fria fettsyror till blodet → sparar glykogen
- RER minskar på samma submaximal intensitet
  - Ökad andel av förbränningen från fett
  - Minskad anaerob ATP-produktion



**Mitokondriell biogenes** är ytterligare en adaptation av uthållighetsträning. Generellt är muskelns, eller mitokondriens, förmåga att använda syre större än det kardiovaskulära systemets förmåga att förse vävnaden med syre. Det är alltså inte mitokondrieinnehållet som begränsar  $VO_2$ -max. Uthållighetsträning kan fördubbla mitokondrieinnehållet i muskeln genom att syntesen av mitokondriella enzymer och andra proteiner stimuleras. Träning leder till en ökning av  $Ca^{2+}$ , ROS, hydrolys av ATP och en ökning av katekolaminer. Alla dessa faktorer kommer sedan aktivera **PGC-1-alfa** som i sin tur stimulerar nybildningen av mitokondrier. Detta ger i sin tur upphov till en ökad (a-v) $O_2$  diff.

### **Styrketräning (hypertrofi)**

Vid styrketräning stimuleras muskler och nervsystemet till att producera mer kraft. Detta sker dels mha en *neural komponent* och dels mha *hypertrofi*.

#### → Neural komponent

Synkronisering av motor neuron och flera aktiva motorenheter. Vi får även en minskad autogen inhibition, vilket är de inhibitoriska mekanismer i det neuromuskulära systemet som hämmar muskler från att generera skadlig kraft. Vid styrketräning kan denna inhibering minska → mer kraftproduktion. Förbättrad antagonishämning, vilket gör att agonistens kraft blir högre. Inläring av rörelsemönster ger en förbättrad kraftutveckling utan att muskeln nödvändigtvis blir större.

Vid styrketräning finns även en spill-over effekt. Styrketräning med höger biceps ger en liten nervsignal till vänster biceps vilket aktiverar den. Om man då bryter ena benet så kan det vara bra att träna det andra benet så de motorneuron som går till det immobiliserade benet kommer att aktiveras trots att man tränar det andra benet.

#### → Hypertrofi

Innebär en tillväxt av de enskilda muskelfibrerna (typ IIa-fibrer). Notera att vi inte talar om *hyperplasi* som istället hade inneburit ett större antal muskelfibrer. De större fibrerna kommer från att man fått **fler myofibriller**, mer aktin + myosin, mer sarkoplasma samt mer bindväv. En muskel kan bli större direkt efter ett träningspass → **transient hypertrofi**. Detta beror på

en svullnad av muskler och intensitet kring den som svarar på en ökning av metaboliter i den tränade vävnaden med ett vätskeinflux.

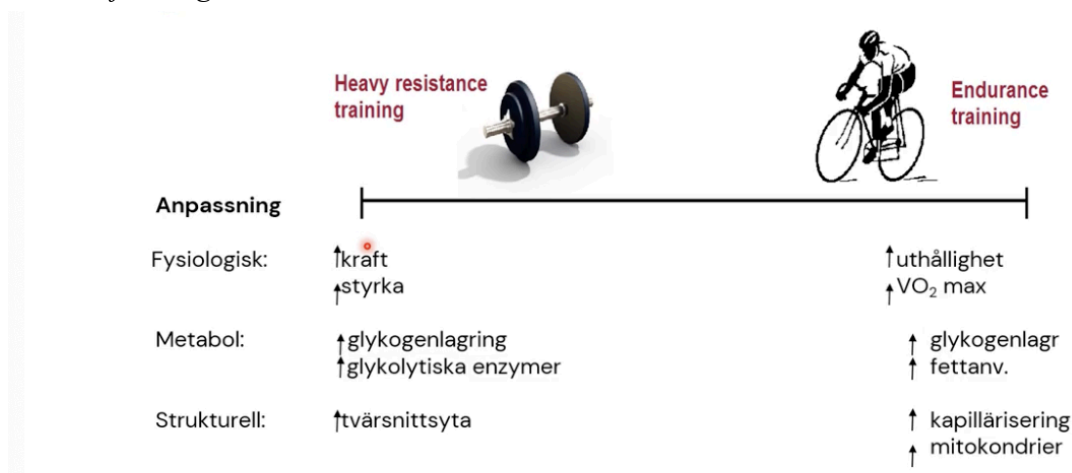
För att en muskel ska bli större pga en hypertrofi, måste balansen mellan **proteinsyntes** och proteinnedbrytning skifta. Syntesen måste således övervinna nedbrytningen.

*Hur sker då detta?*

1. Stimuli kommer från träning, dvs **beta-2-agonist, testosteron, IGF-1** och **mekaniskt stimuli**.
2. Detta aktiverar **mTOR** och **AKT signalering** vilket ger en ökad syntes och en inhibering av proteinnedbrytningen.

**Satellitceller** är myogena stamceller som ligger vilande i vävnaden nära muskelcellerna. Som svar på hypertrofa stimuli (*nämnt ovan*) eller små skador som aktiverar makrofager som i sin tur frisätter tillväxtfaktorer, aktiveras satellitcellerna. När dessa aktiveras så prolifererar och differentierar de för att sedan slå samman med de muskelfibrer som finns vilket gör att varje muskelfiber får fler cellkärnor. Detta resulterar i att de får en ökad möjlighet till syntes av kontraktila proteiner → mer yta → fler aktin och myosin som kan generera kraft.

*Sammanfattningsvis:*



## Förklara hur fysisk aktivitet kan påverka sjukdomsförlopp vid vanliga folksjukdomar

Fysisk aktivitet leder till minskad mortalitet och detta är ett dosberoende svar dvs, ju längre tid en person är aktiv per dag desto större är den positiva effekter.

### Påverkan på hjärt-kärlsystem:

- Förbättringar på hjärtat → förhöjd syreleverans
  - Ökad kapillärisering
  - Förhöjd utbyteskapacitet

- Förbättrad vasodilatation (NO- och adenosin-medierad)
- HDL ökar och LDL minskar → minskad risk för ateroskleros
- Minskad aggregbarhet hos blodplättarna då mer träning ger mer NO → minskad proppbildning.
- Minskar BT hos personer med hypertoni.
  - Responders och non-responders (svarar ej på fysisk aktivitet och behöver medicinering)
  - Post-exercise hypotension = BT kan vara sänkt även efter träning. Beror troligen på en påverkan på NTS vilket gör att svaret på baroreceptorreflexen inte blir lika starkt.
  - Förbättrad flödesmedierad vasodilation (ökat NOS-uttryck) → minskat TPR → BT sjunker
  - Minskad sympatikuspåslag.

Träning är positivt vid **övervikt** och **typ II diabetes**.

Vid övervikt/fetma får man med träning en minskad systemisk inflammation och en förbättrad blodfetsksprofil. Vid typ 2 diabetes får man med träning en GLUT4 uppreglering och aktivering vilket är ett insulinberoende glukosupptag. Måste kombineras med kostförändringar för att patienten ska kunna gå ner i vikt.

Flera sjukdomstillstånd kan påverkas av fysisk aktivitet:

- Cancer

Förbättrad immunfunktion. Minskar trötthet, bibehåller kondition och styrka, minskar (hos vissa) depression vid behandling.

- Osteoporos

Belastning stärker skelettet.

- Depression

Förbättrad självkänsla. Positiv effekt på dopamin, noradrenalin, serotonin och endorfiner.

- Reumatism

Ökad muskelstyrka och kapacitet.

**Käna till olika metoder för att mäta energiomsättning.**

**Direkt kalorimetri:** man kollar hur mycket koldioxid och värme en person producerar i en atwaterkammare.

**Indirekt kalorimetri:** mätning av energiomsättning. Mätning av respiratorisk kvot.

**Tillämpa respiratorisk kvot som mätvärde för substratanvändning vid olika fysiologiska och patologiska tillstånd.**

**Beskriva de för ämnesomsättningen viktigaste hormonförändringarna vid olika typer av arbete och dessas påverkan på lever, fettväv och skelettmuskulatur.**

Det finns en hormonell reglering av ämnesomsättningen under arbetet för att säkerställa att den aktiva muskeln har tillräckligt med substrat.

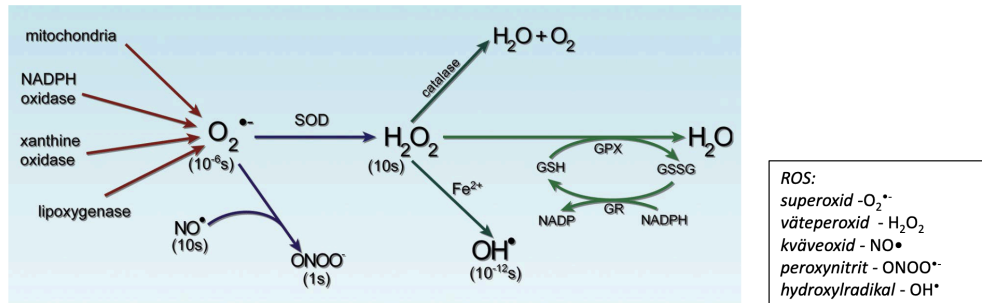
- **Levern** håller blodsockret stabilt vid arbete. Ökat glukagon, minskat insulin och ökat adrenalin kommer leda till glukoneogenes.
- **I fettväven** kommer SNS, dvs ökade nivåer av adrenalin, kortisol och GH att leda till en ökad cirkulationen av fria fettsyror. Dessa kan sedan användas i muskeln för att spara på glykogen vars förråd är mycket mindre.
- **I skelettmuskeln** kommer adrenalin att binda till sin receptor och aktivera glykogenfosforylaskinas som kommer leda till glykogenolys. Laktat från icke-aktiva muskler som frisätts av adrenalin kan aktiveras av aktiva muskler. Då sker en oxidation av laktat i aktiv muskel.

### Förklara skillnaden i adaptation och konsekvens av pulsatil respektive kronisk ROS-närvaro i muskeln.

**Reaktiva syreradikaler (ROS)** = en fri radikal = atom, molekyl eller jon med oparade valenselektroner. Detta gör de mycket reaktiva och instabila. Attackerar/reagerar med närliggande molekyl.

Vi presterar bäst när vi har ökade redoxreaktioner och därmed en ökad närvaro av ROS. Detta tillstånd föreligger då vi är lite stressade/nervösa.

Nedan till vänster ser vi olika källor till bildandet av superoxid ( $O_2^-$ ).



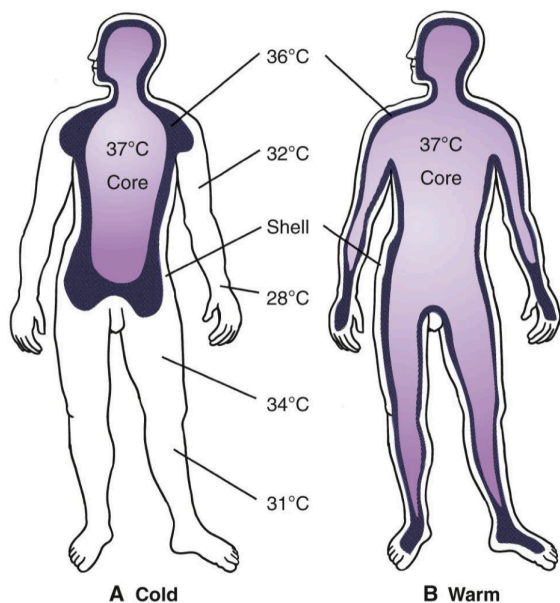
ROS är viktigt vid muskel adaptation. Vid träning vill vi ha en **pulsatil frisättning** av ROS i de arbetande muskeln för att förbättra vårt tränings svar eftersom transkriptionen av mRNA ökar. Detta beror på att ROS responsen agerar som en signalmolekyl för att påverka bildningen av protein, dvs produktionen av mRNA och därmed mitokondrier som sedan kan producera ATP. Detta betyder också att tillskottet av antioxidanter påverkar denna process negativt då signalmolekylen (ROS) blockeras.

Vid **kronisk ROS-närvaro** i muskeln kan vi drabbas av oxidativ stress. Oxidativ posttranslationella modifieringar orsakade av ROS bidrar till muskelsvaghet hos personer med reumatoid artrit (RA). Vid multiple sclerosis (MS) får man en ökad mängd ROS och därmed drabbas man av oxidativ stress då Nrf2 signaleringen (transkriptionen av antioxidanter) påverkas negativt.

## Temperaturreglering

### Redogör för temperaturreglering vid friska förhållanden och vid feber.

Människan är **homeoterm**. Vi klarar lägre temperaturer bättre då vi kan klä på oss. Dock kan vi få hjärtarytmier vid för kalla temperaturer för att alla reaktioner i kroppen saktar ner. Iskristaller kan även uppstå i kroppen då vi består till mestadels av vatten. Vid för varma temperaturer så denaturerar proteiner. **Core temperaturen** är viktigast för överlevnad och ligger kring 37 grader.

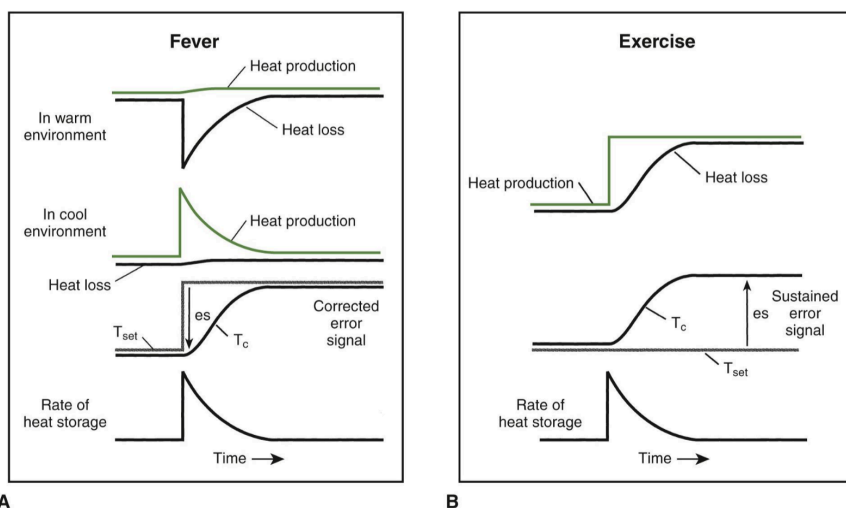


Vid varma temperaturer så sprider core temperaturen ut sig och fördelar sig jämnt utmed kroppen. Vid kalla temperaturer så behåller vi mer av core temperaturen vilket resulterar i att exempelvis fingrar och tår blir kalla och blåa.

Kroppstemperaturen varierar även med **dygnsrytmen**. Beror på vår biologiska klocka som påverkas av dagsljuset då det resulterar i att kroppen skickar signaler i en dygnsrytm.

Temperaturreglering vid feber ser annorlunda ut. **Pyrogena cytokiner** såsom **IL-1, IL-6** och **TNF-alfa** (= de som gör att vi blir varmare) kommer förändrar referenstemperaturen i

hypothalamus och höja den. I hypothalamus produceras **PGE2** (prostaglandin) som då ändrar *set temperaturen* (referenstemp.).



### Kroppens svar på kyla:

- Avbruten svettning
- Piloerection = gåshud som skapar ett skyddande lager.
- Vasokonstriktion

- Huttring = skakar tänder vilket gör att muskler måste röra på sig → genererar värme
- Non-shivering thermogenesis = brunt fett som kan skapa värme. Mitokondrierna är okopplade och skapar en massa värme. Öka ämnesomsättningen för att kroppen ska bli lite varmare.

#### *Sammanfattning:*

Med hjälp av central termoreceptorer + perifer som sitter i hypothalamus så kommer kroppen veta om jag är varm eller kall och därmed kommer kompensatoriska mekanismer dra igång.

### **Redogöra för värmeavgivande respektive värmeproducerande mekanismer i kroppen.**

Värme kan förloras eller lagras. Metabolismen och andra reaktioner skapar värme och vårt problem är oftast att vi har svårt att göra oss av med värme. Värmeproduktion är beroende av aktivitetsgrad. Ju större man är desto högre temperatur kommer man att skapa då det finns mer vävnad som kan skapa värme. Små barn genererar dock mycket värme eftersom de växer mycket. Kvinnor producerar mindre lägre än män eftersom de inte har lika stor muskelmassa.

#### **Värmeavgivande mekanismer:**

- **Strålning**
- **Evaporation** → tappar värme när vi andas. Svettning är en potent möjlighet att bli av med värme.
- **Konvektion** → det värmeutbyte som uppstår när gas eller vätska strömmar förbi en yta när luftströmmar går längst med huden. Vasodilation av huden.

#### **Värmeproducerande mekanismer:**

- **Hormoner** → katekolaminer + thyroideahormon.
- **Ämnesomsättningen** varierar baserat på kroppsytta + ålder.
- **Fysisk aktivitet**
- **Thermic effect of food.**

### **Redogöra för temperaturavkännande sensorer i kroppen samt hur denna information integreras centralnervöst och hur samt hur afferenta och efferenta system interagerar i temperaturregleringen.**

Temperaturreglering sker bland annat med vårt beteende. Det finns även en fysiologisk reglering där vi vid för mycket värme → svettas + vasodilatation till huden. Större effekt av att svettas då det kommer ta med sig värme. Vi behöver heller inte skicka lika mycket blod till huden vilket gör att vi kan "spara" lite blod. Svettning blir dock meningslöst om luftfuktigheten stiger då det inte finns någonstans för svettat att avdunsta till. Vid kalla temperaturer använder vi oss av huttring samt non-shivering thermogenesis.

**Termoreceptorer** i huden känner av kyla eller värme.....

# Perinatalfysiologi

## Redogör för den prenatala cirkulationen och de kardiopulmonella omställningarna vid födseln.

### *Hur får fostret näring via placentan?*

Fostrets blod kommer till placenta genom två artärer i navelsträngen. Sedan går de vidare till kapillärer i villi och tillbaka till en ven i navelsträngen. Samtidigt flödar mammans blod från artärer i livmodern till stora hålrum som omger villi och tillbaka i livmodersvener. Placentan har en liten yta men näringsämnen tar sig igenom med diffusion. För fostret är placentan nästan alla organ i kroppen.

### *Hur kan fostrets få syre från mamman?*

Skillnad i syres partialtryck är viktigt för transporten av syre mellan foster och mamman. Löst syre i mammans sinus passerar till det fetala blodet genom diffusion som drivs av en syregradient. Mot slutet av graviditet är trycket i mammans blod kring 6,6 kPa. Medan  $pO_2$  i navelsträngen (fetala blodet) ligger på 4kPa. Detta ger oss en tryckskillnad på 2,6 kPa (jmf. med en normal lunga där tryckskillnaden är 8 kPa). Det är således svårt för fostret att få syre från mamman pga den låga tryckskillnaden. Dessutom ska syret passeras en lång väg.

För att säkerhetsställa att syreutbytet ändå sker föreligger följande:

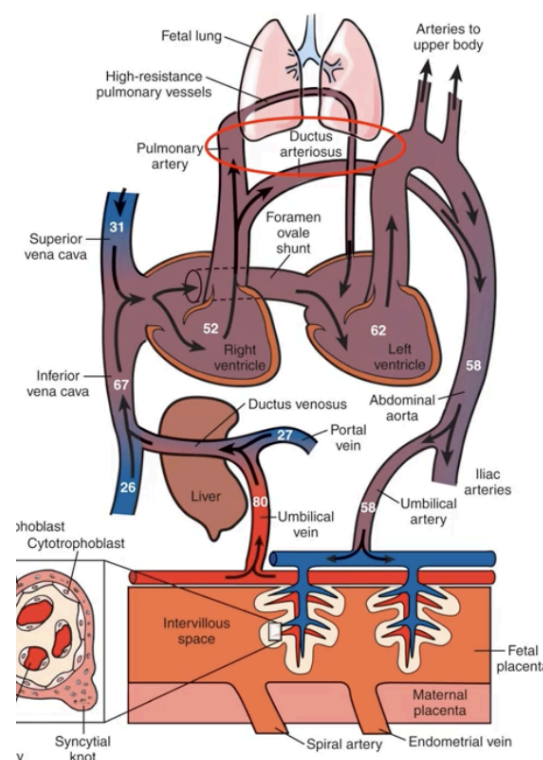
- Fostret en högre **hematokrit** än mamman. Hb koncentration på 180 - 200 g/L jämfört med en gravid kvinna som har ett hb på 120 g/L.
- Fosterhemoglobin har **större syrebindande kapacitet** än adult hemoglobin.
  - ◆ Fetalt hemoglobin har alfa och **gamma** subenhet istället för adult hemoglobin som har alfa och beta. Den funktionella skillnaden hos gamma subenhet är att **2,3 BPG** binder mindre till den → ökar affiniteten för syre.
- **Vänsterförskjutning** av hbs dissociationskurva
  - ◆ Alltså en högre affinitet för syre hos fostret. Beror på foster hemoglobinet och pga man får dubbla Bohr och Haldan effekter.
    - **Bohr** förklarar att hemoglobin kan bära mer syre vid låga koldioxidhalter. Det koldioxid som fostret producerar kommer att diffundera över till mammans blod istället.
    - **Haldan** säger att om man har låg syrehalt, kommer det bli lättare för hemoglobinet att bära mer koldioxid.

Fostret har många organ som är ofärdiga. Därav behöver blodet inte cirkulera till "ofärdiga" organ. Fostret använder sig av olika **shuntar**:

#### 1. Ductus venosus

Shuntar blod från placenta, genom navelsträngsvenen och förbi den ofärdiga *levern*.

#### 2. Foramen ovale





Shuntar blod från höger till vänster förmak. Blod som kommer från v.cava inf. går in i höger förmak och direkt in i vänster förmak för att passera förbi lungorna. Vi har en hög resistans i lungan vilket beror på att vi har en mekanisk kompression av lungan (kollapsad då den inte är fylld med luft utan vätska) samt en hypoxisk vasokonstriktion då fostret har ett lågt pO<sub>2</sub>. Stängs således av att lungan fylls med luft vid första andetaget.

### 3. Ductus arteriosus

Shuntar blod från v.cava sup. till lungartärerna vidare till aortan via ductus arteriosus. Ett sätt att shunta förbi *lungorna*. Blodet går alltså inte in i lungan utan tar sig direkt till aortan via denna shunt.

### 4. Placenta

Massivt blodflöde som förbipasserar *underkroppen* och *njuren*. Placenta har låg resistans vilket säkerställer ett högt blodflöde där det behövs.

**Surfaktant** minskar ytspänning i alveolerna vilket ökar lungans compliance. Lungan är inte öppen då fostret ej andas vilket betyder att surfaktant produceras vid v.24 av graviditeten i typ 2 cellerna.

### Det sker en cirkulationsomställningar vid födsel:

Anledningen till att ovanstående shuntar fungerar är den minskade resistans i lungan. Den beror i sin tur på en avsaknad av mekanisk kompression och hypoxi. Den låga resistansen resulterar i ett lägre tryck i lungan vilket minskar trycket i höger kammare och förmak. Lungan är kollapsad eftersom att den inte är fylld med luft utan vätska, så kapillärerna blir liksom. Man har också en hypoxisk vasokonstriktion i lungan eftersom fostret har ett ganska lågt pO<sub>2</sub>. Således är det mycket svårare för blodet att gå den "vanliga vägen" och föredrar därav att bara gå direkt över till vänster förmak och sen till vänster kammare där vi har en mycket lägre resistans och ett mycket lägre tryck.

Sedan sker en stängning av placenta shuntan på grund av vasokonstriktionen i navelsträngen. Detta leder till ett ökat BT i systemet (aorta). Öppningen av lungan kommer leda till ett lägre tryck i höger förmak vilket sammantaget ser till att det är ett lägre tryck på höger sida än vänster. Vänster förmak har således ett högre tryck vilket gör att **foramen ovale** (klaffen mellan hö och vä förmak) stängs. Om klaffen ej sluts så kommer tryckskillnaden ändå göra att klaffen hålls stängd.

**Ductus arteriosus** stängs inom 1-8 dagar efter födseln pga en kontraktion i kärlväggen vilket stimuleras av ett högre syretryck. Under fostertiden hålls denna shunt öppen mha PGE<sub>2</sub> och eftersom denna sjunker efter födseln → stängs shuntan. **Ductus venosus** sluts pga en vasokonstriktion inom 1-3 timmar efter födseln vilket möjliggör blodtillförsel till levern.

## Omgivningsfysiologi

**Förklara akut svar och kronisk adaptation till vistelse på hög höjd genom att integrera andningsfysiologi och reglering av syra-basbalans.**

### Akuta förändringar:

- **Minskat pO<sub>2</sub> pga minskat lufttryck**
  - I alveolen är 13 kPa medan det är 5,3 kPa i venöst blod vilket behövs för att diffusionen ska kunna ske. Vid hög höjd är trycket i alveolen lägre.
- **Blanding mellan hyper- och normal ventilation**
  - Hyperventilation vid hög höjd som drivs av perifera kemoreceptorer som detekterar lågt pO<sub>2</sub> → respiratorisk alkalos.
- **Ökad utsöndring av HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (vätekarbonat) i njuren som en kompensation på alkalosen.**

Inte bara ventilationen som påverkas utan även cirkulationen.

Det som sker tidigt är att man får en **ökad HF**. Pga hypoxin får vi ett **ökad blodflöde till hjärnan** vilket till viss del förklarar varför man får ont i huvudet → ökat tryck kring hjärnans kärl. **Utsöndringen av bikarbonat tar några dagar**. Till följd av detta tappar vi vätskevolym så får vi en **ökad hemokonzentration**, vilket betyder att man får en **mindre blodvolym**. Men RBK kommer ligga tätare vilket gör att man har mer RBK per enhet vilket ger en ökad hemokonzentration och därmed ökar det den syrebärande kapaciteten. En **ökad erytropoes** via EPO från njuren leder till en ökad syrebärande förmåga vilket kompenserar det låga trycket som föreligger vid hög höjd. Kvarstående hypoxisk pulmonell vasokonstriktion kan leda till lungödem. Vistas man på högre höjder får man även en **ökad halt 2,3 - BPG** vilket avlastar syre i musklerna.

## Syra-bas

### **Analysera och diskutera syra-bas status för en individ/patient utifrån kännedom om pH, pCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> och BE samt anjongap.**

**Anjongap** = Ett värde som uppskattar närvaron av främmande katjoner (+) vid olika tillstånd. Det finns flera typer av metaboliska acidoser. Dessa definieras utifrån deras effekt på anjongapet. Anjongapet ger en indikation om residuanjonhalten (= resterande anjoner utöver Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, och prot<sup>-</sup>). Enligt de fysiologiska principerna ska laddningen av katjoner (+) och anjoner (-) i kroppen ta ut varandra. Anjongapet definieras som övriga katjoner minus övriga anjoner enligt:

$$AG = (Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$$

Normalt anjongap ligger på 12 ± 2 mmol/l när vi inkl. K<sup>+</sup>.

Utan K<sup>+</sup> så ligger värdet på 8 ± 2 mmol/l istället.

Anjongapet kan exempelvis öka för att bikarbonat utsöndringen har minskat. Ökat anjongap i venöst blodprov ger indikation på metabol acidosis (pga syra) utan att man behövt göra en artär-blodprov analys. Vid förhöjt anjongap är det sannolikt att det förekommer ökad mängd av en stark "alternativ" anjon som till exempel förhöjd koncentration av laktat vid sepsis eller acetoacetat vid en ketoacidosis.

**OBS:** vi kan ha en respiratorisk alkalos vid ett ökat anjongap. Minskat anjongap i venöst blodprov ser vi vid en respiratorisk acidosis. Så vid ett tillstånd då vätekarbonat minskar samtidigt som de tre andra är konstanta så ökar anjongapet (fallet vi har vid respiratorisk alkalos). Så det är lite lurigt med anjongap. Man har nytta av att känna till anjongapet när man redan vet att metabol acidosis föreligger, men man är osäker på orsaken. Vid metabol acidosis som beror på ansamling av icke-flyktig syra ökar anjongapet, men vid metabol acidosis pga basförlust ändras inte anjongapet.

Skall kunna avgöra om rör sig om en:

- **Acidemi (acidosis) eller alkalemi (alkalosis)?**
- **Metabol eller respiratorisk syra-bas-störning (orsak)?**
- **Akut-, Akut kombinerad-, Partiellt kompenserad-, eller Fullständigt kompenserad syra-bas-störning?**

		Buffer base	Base					anjongap
		HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> prot	excess	Cl <sup>-</sup>	K <sup>+</sup>	Fritt Ca <sup>2+</sup>	Residual	[Na <sup>+</sup> ]+[K <sup>+</sup> ]-[HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ]-[Cl <sup>-</sup> ]
<b>Metabol acidosis</b>	Syratillskott laktacidosis ketoacidosis	↘ ↘	↘	—	↗	↗	↗	↗
	Basförlust diarré	↘ ↘	↘	↗	↗	↗	—	—
<b>Metabol alkalosis</b>	Bastillskott (ex primär hyperaldosteronism)	↗ ↗	↗	↘	↘	↘	—	—
	Syraförlust kräkning	↗ ↗	↗	↘	↘	↘	—	—
<b>Resp acidosis</b>	CO <sub>2</sub> -ackum	↗ ↘	—	—	—	↗	—	↘
<b>Resp alkalosis</b>	CO <sub>2</sub> -förlust	↘ ↗	—	—	—	↘	—	↗

- **Vid en metabol acidosis pga syra-tillskott**

Kan orsakas av *laktacidosis* (= generell syrgas brist vid cirkulatorisk chock, anaerob metabolism leder till att laktat ansamlas), *ketoacidosis* (= vid obehandlad diabetes typ 1), *njursvikt* (=dålig utsöndring av icke flyktig syra) eller *metanol* (ger myrsyra eller glykol). Mycket *acetylsalicylsyra* kan också leda till en metabol acidosis.

Leder till en ökad produktion av syror som protolyseras och lämnar ifrån sig en H<sup>+</sup> till buffrande baser (BB) såsom prot- och HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Detta leder till att mängden BB minskar då de blir ockuperade → BE (basöverskottet, vi har knappt några baser hur ska vi ha ett överkott) minskar. Dessutom har vi en del anjoner (såsom laktat och ketosyrornas anjoner) som ej blir buffrade vilket innebär att dessa ökar. Denna ökning beskrivs som ett residualvärde. Detta värde ökar lika mycket som BB minskar. Eftersom att residualvärdet ökar så ökar även *anjongapet*.

Det sker även en ökning av kaliumhalten eftersom den intracellulära kaliumkapaciteten minskar i samband med en acidosis → hyperkalemi. Kaliumhalten i blodet ökar eftersom vätejoner ( $H^+$ ) tas upp av cellerna i utbyte mot kaliumjoner ( $K^+$ ). Detta leder till en minskning av intracellulär kaliumkoncentration och en ökning av extracellulär kaliumkoncentration. Dessutom kan den sura intracellulära miljön hämma  $Na^+/K^+$ -pumpens aktivitet, vilket ytterligare bidrar till hyperkalemi.

Fritt  $Ca^{2+}$  ökar då graden av proteinbindning vid en acidosis minskar. Detta beror på att vätejoner konkurrerar med kalcium om bindningsstället på albumin. Vätejonerna binder således till de negativa laddningarna på albuminet, vilket minskar antalet tillgängliga bindningsställen för kalcium. Därav ökar mängden fritt  $Ca^{2+}$ .

- **Vid en metabol acidosis pga  $HCO_3^-$  - förlust**

Kan orsakas av *diarré* eller *diuretika* som hämmar sparandet av vätekarbonat i tubulus. Eftersom att koncentrationen av vätekarbonat minskar så ökar protonhalten. En del av protonöverskottet buffras av  $prot^-$  vilket gör att den minskar. Det gör i sin tur att BB minskar och BE blir negativt. Även här ser vi en ökning av kaliumhalten av samma anledning men inte lika uttalad som vid ovannämnda tillstånd.

Utöver kalium ökar även fritt kalcium (se ovan) och mängden kloridjoner. Detta sker genom att njuren sparar mer  $Cl^-$ . Orsaken till att  $Cl^-$  ökar är för att BB minskar vilket innebär att en annan anjon måste öka för att summorna av katjoner resp. anjoner ska vara densamma. Vid en metabol acidosis som orsakades av syretillförsel som vi diskuterade ovan har vi ju redan en tillförsel av anjoner och därmed är  $Cl^-$  oförändrad i det tillståndet.

Anjongapet ligger på ett ganska normalt värde. Ökar alltså inte vilket stämmer överens med att residualanjonhalten inte förändras.

*Man skiljer alltså på en metabol acidosis som orsakas av syransamling resp. förlust genom att kolla på anjongapet.*

- **Vid en metabol alkalosis pga bas-tillförsel eller förlust av syra**

Orsaken till den metabola alkalosen påverkar inte förändringarna som sker. *Överbehandling* med baser, ihållande *kräkning* (leder till en förlust av syra) och *primär aldosteronism*. Primär aldosteronism innebär ökade nivåer av aldosteron. Som vi vet sedan tidigare, gör aldosteron till ökad  $Na^+$  reabsorption. För att balansera detta natriumupptag, utsöndrar njurarna  $K^+$  och vätejoner. När fler vätejoner utsöndras får vi en alkalosis.

Extracellulärt  $K^+$  kan nu sjunka då den intracellulära kaliumkapaciteten har ökat.

Kloridjonerna minskar då BE är positiv. Detta resulterar i att BB för plasma har ökat. Det händer inget med residualanjonerna och därav måste kloridjonerna minska.

- **Vid en respiratorisk acidosis**

Akkumulering av koldioxid förskjuter vätekarbonat bufferten så att vätekarbonat ökar. I samma veva minskar  $prot^-$  vilket resulterar i en oförändrad BB vid en avsaknad av

kompensation. Resterande värden påverkas ej. Fritt kalcium ökar dock då bindningen av kalcium till proteinerna minskar.

- **Vid en respiratorisk alkalos**

Beror på förlust av koldioxid → hyperventilation. Vätekarbonat minskar och  $\text{prot}^-$  ökar. Resten av värdena är oförändrade förutom fritt kalcium som minskar.

**Skall kunna diskutera involverade organsystem, vad som är primär orsak till syra-bas-störningen och hur en kompensation eventuellt har skett.**

Positiva elektrolyter i ECV (plasma):

- $\text{Na}^+$
- $\text{K}^+$
- $\text{Mg}^{2+}$
- $\text{Ca}^{2+}$

Negativa elektrolyter i plasma:

- $\text{Cl}^-$
- $\text{HCO}_3^-$
- $\text{prot}^-$  (= övriga buffrande baser)
- residual 8 (anjoner)

$\text{prot}^- + \text{HCO}_3^-$  är buffert base (BB).

**Redogöra för hur koncentrationen av  $\text{K}^+$  och  $\text{Ca}^{2+}$  påverkas av syra-bas status**

Kika där uppe:)

## Viktökning och viktninskning

**Redogöra för fettvävens roll som endokrint organ och dess samspel med andra endokrina organ**

Fettvävnad består huvudsakligen av fettceller (adipocyter) och dessutom innehåller bindväv med bl. a. blodkärl och nerver. Dess fysiologiska uppgift är främst lagring av energi och värmeisolering. Det finns tre typer av fettceller; vita, beige "brite" och bruna fettceller.

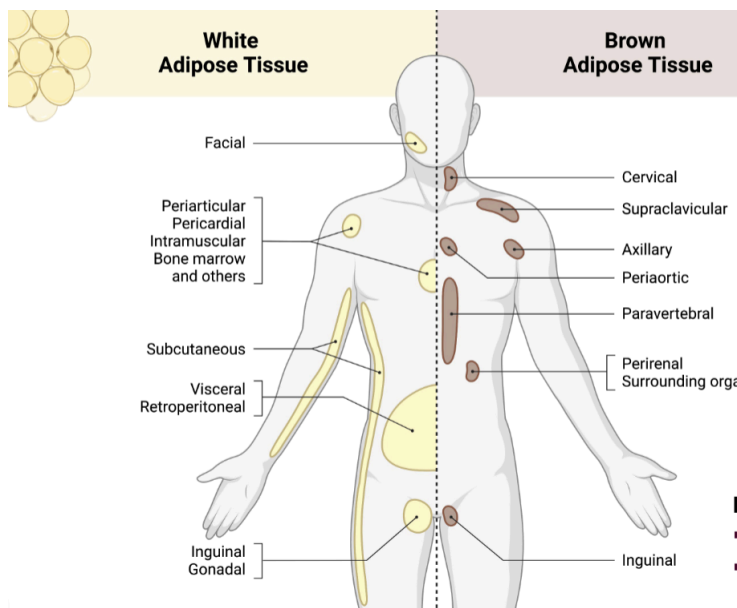
Hos kvinnor utgör andelen fett ca **30-40%** av den totala kroppsmassan.

- Vit fettvävnad motsvarar 20-30 kg av kroppsvikten hos kvinnor
- Östrogen är viktigt vid fettdistribution.
- Fertal ålder → fett kring lår, skinkor och byst
- Efter menopaus → mer bukfett.

Hos män utgör andelen fett ca **15-25%** av total kroppsmassa.

- Vitt fettvävnad motsvarar 10-20 kg av kroppsvikten hos män.

- Testosteron är viktigt vid fettdistribution.



### Vitt fett:

- Härstammar från mesoderm
- Både subkutant och visceralt fett utvecklas från andra trimestern
- Bukfetma → midjeomfång → bra markör för metabol ohälsa.
- Viktig för lagring av energi

### Reglering:

**Adipogenes** = processen där omogna pre adipocyter differentierar och mognar till mogna fettceller (adipocyter). Balansen mellan proliferation och differentiering avgör om det bildas få och stora eller många och små fettceller. Om adipogenesen är högre än den programmerade celldöden → expanderar fettmassan. **Lipid turnover** (= fettomsättning) är en dynamisk process som involverar lagring av fett i fettvävnad (lipogenes) och nedbrytning av fett för energi (lipolys). Graden av inlagring av triglycerider i fettväven (=  $K_{in}$ ) och graden av mobilisering av inlagrat fett genom lipolys av triglycerider (=  $K_{out}$ ) avgör *turn over* av inlagrat fett.

- Om  $K_{in} > K_{out}$  → ökad fettinlagring pga minskad turnover av triglycerider. Expansion sker och vi får större fettceller.
- Om  $K_{in} < K_{out}$  → minskad fettinlagring pga ökad turnover av triglycerider. Mindre fettceller.

### Brunt fett:

- Bildas av ett förstadium till skelettmuskelceller
- Utvecklas från slutet av andra trimestern
- Hjälper bebisar att hålla sig varma
- Hos vuxna → bidrar till att bibehålla kroppstemperatur i kalla förhållande för att de uttrycker *uncoupling protein 1*.

### Beigt "brite" fett

= ser ut som vitt fett men fungerar som brunt fett. Vita fettceller omvandlas till bruna-celler vid kyla.

**Leptin** är ett hormon som produceras i fettceller men även i mag-tarmkanalen, muskulatur och placenta. Receptorer för leptin finns på många ställen ex nucleus arcuatus i hypothalamus, tarm, fettceller och äggstockar.

**Funktion:**

- Står för **långsiktig mättnad** → utsöndras när vi ätit och talar om för hjärnan att vi är mätta.
- Leptinets primära funktion är att reglera metabolism → lägre nivåer hos smala.
- Låga nivåer → hunger och sänkt ämnesomsättning och kroppstemperatur.
- Även viktigt för **benmetabolism, immunfunktion och reproduktion**.
  - Kortisol ökar leptinnivåerna
  - Lågt leptin → låg aktivitet i thyroidea-axeln.
  - Modulerar HPG-axeln och ökar GH
  - Ökar IL-6 och IL-8
- Leptin ökar vid fetma → kan leda till **leptinresistens**.

**Adiponektin** är ett protein som primärt produceras i adipocyterna men även i skelett-, och hjärtmuskel-, och endotelceller. Adiponektin har två receptorer ffa i muskulatur och lever: **AdipoR1** och **AdipoR2**.

**Funktion:**

- **Ökar insulinkänsligheten** vilket kan minska risken för insulinresistens. Stimulerar även glukosupptag i muskler.
- **Minskar inflammationen** i kroppen vilket är kopplat till olika metabola sjukdomar och andra hälsoproblem.
- **Påverkar fettmetabolismen** genom förbränningen av fettsyror för energi (fettsyreoxidation) och genom att minska inlagringen av fett i lever och andra organ.
- **Vasodilaterar kärlen** vilket har en positiv effekt på blodtrycket och hjärt-kärlsystemet.

**Hur regleras adiponektin?**

Vid syntesen av adiponektin spelar insulin en viktig roll. **IGF-1** och **GH** reglerar sedan frisättningen från adipocyter. När leptin ökar minskar adiponektin vilket betyder att det sistnämnda även sjunker vid obesitas. Detta beror på att leptin och adiponektin har ett motsatts förhållande.

Fettvävens makrofager och även andra celler producerar cytokiner ex. **TNF-alfa**, **MCP-1 = CCL2** och **interleukiner**.

**Tumour necrosis factor (TNF-alfa)** är ett protein som produceras av makrofager i fettväv. Dessa aktiverar produktionen av olika cytokiner → pro-inflammatoriskt. Det finns en ökad produktion av TNF-alfa hos patienter med obesitas. Kan interferera med insulinreceptorsignaleringen och hämma den → insulinresistens kan utvecklas.

**Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)**, också känd som **chemotactic C-C motif chemokine ligand 2 (CCL2)** är en cytokin som produceras av adipocyter hos individer med BMI > 30. Dessa ökar infiltrationen av makrofager/monocyter i fettväven → inflammation. Viktigt för glukosmetabolismen i fettväven och matdistributionen.

**Interleukinernas** effekt på fettväv:

- Produktion ökad vid fetma → insulinresistens
- Cytokinnivåer korrelerar med insulinresistens
- Ökar lipolys och fettoxidation hos människa
- IL-6 ökar akut vid fysiskt aktivitet och ökar då glukosupptaget (positiv effekt)
- Möss som saknar IL-6 blir större

**Hur påverkar våra "klassiska" hormoner fettväven?**

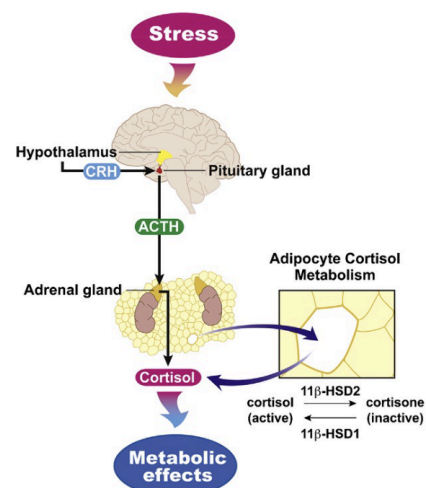
**Insulin** är ett fettuppsybyggande hormon. Därav bidrar insulin till minskad lipolys i fettväv och glukoneogenes i lever. Det främjar glukosupptag och lipogenes i **vit fettväv** → ökad inlagring av fett. Glykogensyntes i levern ökar också till följd av insulin.

**Adrenalin/noradrenalin** och **glukagon** är fettnedbrytande-lipolytiska hormoner. Dessa ökar lipolysen i fettväv samt stimuleras av hypoglykemi, proteinrik föda, svält, fysiskt arbete och träning.

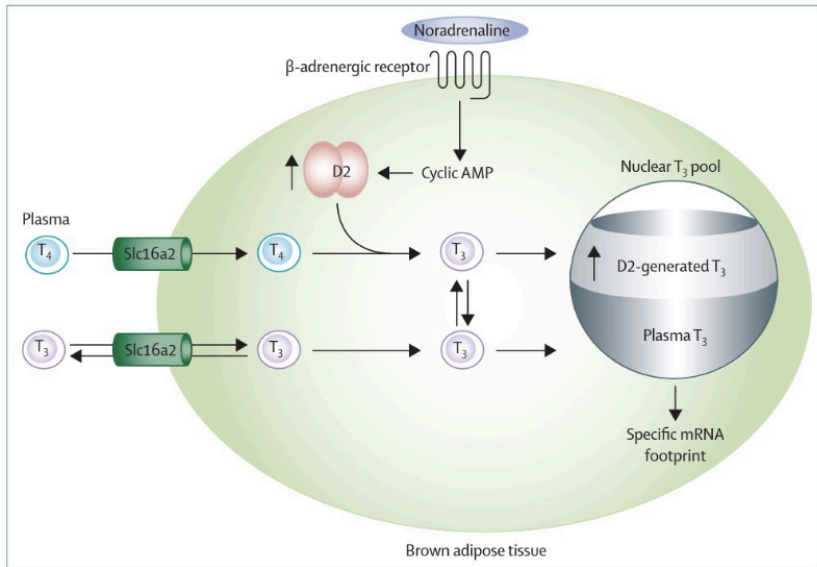
**Tillväxthormon (GH)** är också ett fettnedbrytande-lipolytiskt hormon. GH inducerar därmed lipolys vilket ökar cirkulerande fria fettsyror. Kopplat till antagonist effekt av GH på basalt och insulin-stimulerat glukosupptag. GH, adrenalin och noradrenalin aktiverar även hormon-sensitiv lipas (HSL) vilket ökar lipolys och därmed FFA. GH behandling leder till minskad fettmängd. GH stimulerar bildandet av IGF-I i levern som har tillväxteffekt på alla kroppens celler - även på tidiga fettceller.

**Kortisolets** effekt på fettväv är framförallt omfördelning av fett i kroppen. Dessutom främjar kortisol visceral fettansamling. Ökad 11-beta HSD1 aktivitet är kopplat till bukfetma. Kortisol stimulerar lipolysen genom interaktion med A/NA som resulterar i nedbrytning av fett till glycerol och fria fettsyror. Dessutom kan kortisol på längre sikt främja lipogenesen då överflödiga kolhydrater omvandlas till fett i levern och fettvävnaden.

Kortisol gör celler mindre känsliga för insulin, vilket innebär att cellerna inte svarar lika effektivt på insulinets signaler att ta upp glukos från blodet → Insulinresistens. Långvarig exponering av kortisol kan bidra till en inflammatorisk miljö.







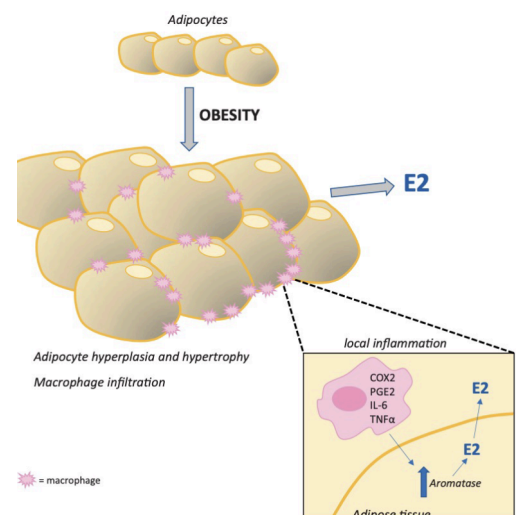
**Thyroideahormons** effekt på fettväven är dels att det stimulerar basalmetabolismen och modifierar katekolaminsvar. Exakt hur detta går till är ännu oklart men  $T_3$  och  $T_4$  verkar eventuellt öka lipolysen genom en direkt aktivering av HSL och monoglyceridlipas. Dessutom har den en fettinlagrande effekt då det bryter ner fett men påverkar även inlagring. Korrelerar till vikt och energiförbrukning. Thyroideahormon ökar även termogenesen (främst i BAT) och “beiging” av vita fettceller genom att öka expressionen av UCP1 och PPARGC1a samt betaoxidation. Den är dessutom involverad i reglering av insulinkänslighet och reglering av adipokiner.

Thyroideareceptorer på adipocyter medverkar i “browning” av vit fettväv. Hypothyroidism leder till minskad basalmetabolism, lipolys, glukoneogenes och viktökning.

Produktionen av **östrogen** i fettväv sker från cirkulerande prekursorer och aromatas i fettväven. Hos kvinnor är nästan 100% av cirkulerande östrogen postmenopausal från fettvävnad. Ca 50% av cirkulerande testosteron premenopausalt kommer från fettvävnad.

**Hos kvinnor:** östrogenets effekt är att det minskar visceralt fett vilket bl.a bidrar till minskad insulinresistens.

**Hos män:** lokal inflammation pga obesitas, dvs hypertrofa fettceller → makrofaginfiltration → frisättning av cytokiner vilket leder till en ökad produktion av transkriptionsfaktorer → uppreglera transkriptionsfaktorn för aromatas → mer östrogen.



**Testosteron** ökar basalmetabolismen hos fettväven. Det är dessutom antiinflammatorisk samt aktiverar lipolys. Testo har en hämmande effekt på adipogenes hos fettväven. Hos kvinnor kan höga nivåer av testosteron ha en motsatt effekt. Hos MÄN innebär låga testosteronnivåer

ökad aromatasaktivitet. Detta leder till ökad östrogen som i sin tur bidrar till en ökad fettmassa. Hypertrofierade fettceller är kopplat till insulinresistens samt minskad SHBG. Låga leptinnivåer och hög aktivitet i HPA-axeln (kortisol utsöndring → träning kan innebära stress för kroppen) stör GnRH-pulsatiliteten vilket är anledningen till varför en person med låg kroppsvikt och hög träningsintensitet har lägre testosteronnivåer. Hos KVINNOR sker det motsatta.

## Redogöra för CNS reglering av hunger/mättnad och samspel med de endokrina organen

Regleringen av **hunger**:

- **Adrenalin**
- **Kortisol**
- **GH**
- **Glukagon**
- **Ghrelin** → producerar i ventrikeln och pankreas där den kan reglera frisättningen av insulin och glukagon.
- **Vagus** → sympatisk dominerar då vi är hungriga men så småningom kommer detta skifta och aktiviteten hos vagusnerven kommer öka.
- **Insulin**

Regleringen av hunger/mättnad när vi **äter**:

- **CCK**
- **Gastrin**
- **VIP**
- **Serotonin**
- **GLP-1**
- **Leptin**
- **Insulin**
- **N.vagus**
- **CNS ökar frisättningen av dopamin och serotonin**

**Nucleus arcuatus** har en central del i regleringen av hunger/mättnad. Här finns två viktiga neuronpopulationer **CART/POMC** och **NPY/AGRP**.

**POMC/CART-neuronen** kallas för **anorexogena**, och det gör de därför att de inducerar mättnad. Neuronen kan stimuleras av både insulin och leptin.

**NPY/AgRP-neuronen** stimulerar istället aptit. Dessa neuron kallas för **orexogena** och hämmas av leptin och insulin. Förändringar i detta neuron pga en kromosomal mutation kan orsaka **prader-willi syndrom** som beror på höga ghrelin nivåer vilket inducerar hunger och tvångsmässighet.

**Redogöra för neuroendokrina tumörer med överproduktion av**

## **gastrointestinalkanalens och endokrina pankreas hormoner samt behandling av dessa**

Magtarmkanalen är kroppens största endokrina system som reglerar hunger, mättnad, och matsmältning. Här produceras massa peptider och en amin (serotonin). Vi ska prata om de endokrina tumörerna (**NET tumörer**) i mag-tarmkanalen samt pankreas som ger upphov till syndrom. De olika NET benämns olika (p-NET, ventrikel-NET osv).

1/3 av alla tumörer är inaktiva (produceras ej så mycket så patienten märker ej av) och de flesta är blandtumörer. Det finns olika typer av NET tumörer:

### **1. Carcinoid**

**Serotonin**producerande tumörer. Växer långsammare än vanlig cancer och kallas idag för **tunntarms-NET**. Det är den vanligaste formen av hormonproducerande tumör i GI och pankreas. Medelåldern vid insjuknande är ca 60 år. 2/3 metastaser vid diagnos och anledningen till att man märker av den så sent är för att det enbart ger symptom såsom magont och diarré så länge de växer lokalt. Så fort det sätts metastaser i levern så kan serotonin ta sig ut i blodbanan och ger upphov till symptom som man kallas carcinoid-syndrom.

**Serotonin** är viktigt för tarmmotorik och vasodilation. Vanligtvis har serotonin en vasokonstriktiv effekt men i tarmen så agerar den vasodilaterande istället för att öka blodflödet och stimulera tarmmotoriken när vi äter. OBS: det sker en vasokonstriktion i bronker och muskler → motsatt! Detta beror på att serotonin har 14-15 olika receptorer. 90% av dessa receptorer kommer från enterokromaffina celler.

5HT<sub>3</sub> - serotoninreceptorn stimuleras vid illamående.

#### ***Biverkningar:***

- Flush = man blir röd i ansiktet pga vasodilatationen.
  - Kan leda till *telangiectasier* som är ytliga blodkärl.
- Diarré = serotonin stimulerar tarmmotoriken.
- Hjärtsvikt → kan bero på klafffibros då serotonin kan stimulera olika tillväxtfaktorer i hjärtat.
- Bronkkonstriktion → astmalikanande tillstånd vid ökad serotoninfrisättning.
- Carcinoid kris = massiv frisättning med blodtrycksfall och bronkkonstriktion.

#### ***Behandling:***

**5HIAA** = en nedbrytningsprodukt av serotonin. Förekomsten av detta i blod och urin kan tyda på en tunntarms-NET. Man kan även mäta **kromogranin A** = peptid där förhöjda nivåer tyder på detta tillstånd. Dock inte uteslutande. Man utför radiologiska undersökningar för att ta reda på vart tumören är. Man behandlas sedan med kirurgi och **somatostatin** som hämmar frisättningen av serotonin. Man kan även behandla med **lutetium** som är somatostatin märkt med radioaktivitet. Detta somatostatin kan sedan bild till receptorer på tumören → tumören strålas sönder.

### **2. Gastrinom (Zollinger-Ellison)**

Tumör som producerar **gastrin**. Detta är en typ av **ventrikel-NET** (= utgår från G-celler eller ECL-celler, ex histamin). Gastrin kan orsaka magsår och diarré. Histamin kan orsaka klåda,

flush, bronkospasm och svullnad. Diagnosen ställs mha gastroskopi och genom att mäta gastrin, histamin och kromogranin. Gastrinom kan även uppstå i pankreas.

**Behandling:** somatostatin, antihistamin (om tumören utgår från ECL-celler), protonpumpshämmare, operation och cytostatika.

### 3. **VIPom** (Verner-Morrison)

VIPom orsakar överproduktion av hormonet *vasoaktiv intestinal peptid (VIP)* i både pankreas och tunntarmen, vilket kan leda till svåra diarréer. VIP dilaterar blodkärl, hämmar HCL-sekretionen och stimulerar tarmmotoriken.

### 4. **Insulinom**

Vanligaste formen av hormonproducerande tumör i pankreas (P-NET). Det är en insulinproducerande tumör från pankreas beta-celler. Runt 80% är godartade och tumören drabbar främst 40-60 åringar. Man får ej högt BT. Patienten får en del symptom främst vid nattetid och träning exempelvis:

**Adrenerga symptom** → kommer först och beror på den ökade adrenalinfriheten som sker som svar på hypoglykemin.

- Svettningar
- Svaghet
- Hunger
- Tremor
- Illamående
- Ångest
- Hjärtklappning

**Neuroglykopena symptom** → som beror på hypoglykemi i CNS.

- Dubbelseende
- Dimsyn
- Konfusion
- Onormalt uppförande
- Minnesförlust

Diagnosen ställs genom att mäta höga nivåer av insulin och C-peptid trots lågt blodsocker. Lokalisationen av insulinom sker mha endoskopiskt ultraljud .

**Behandling:** farmakologiskt med diazoxide, kortison samt operation. Majoriteten av alla NETs kan behandlas med somatostatin förutom insulinom då man istället ger kortison.

### 5. **Glukagonom**

Glukagonproducerande tumör från pankreas A-celler. Glukagonets funktion = höja blodsockernivåerna genom att stimulera levern att frisätta glukos i blodomloppet.

**Symtom:** diabetes mellitus typ 2, viktnedgång, nekrotisk exantem (hudutslag och hudrodnader), diarré och trombos. Man mäter glukagon, kromogranin A, hudbiopsi samt radiologiska undersökningar.

**Behandling:** somatostatin, kirurgi och cytostatika.

### 6. **Somatostatinom**

Somatostatin hämmar mycket: endokrina- & exokrina pankreas, hormon i GI, tarmmotorik, HCL-sekretion, gallsyra-sekretionen. Det hämmar dessutom utsöndringen av

tyreoideastimulerande hormon (TSH) och prolaktin. Därav kan ett somatostatinom ge många olika symtom.

### 7. Ektopisk Cushing

Malignt lungcancer som producerar ACTH. RÄknas som NET trots att den sitter i lungan.

## Diabetes Mellitus

### **Redogöra för olika typer av diabetes mellitus (typ 1 diabetes, typ 2 diabetes, LADA, graviditetsdiabetes, kortisoninducerad diabetes) och komplikationer samt farmakologisk behandling (antidiabetika och olika insulinsorter) och deras verkningsmekanismer**

**Diabetes mellitus (DM)** är ett tillstånd då kroppen inte producerar tillräckligt mycket insulin eller då kroppen inte svarar på insulin. För diagnos behöver man vid två tillfällen uppvisa ett **fastande p-glukos på  $\geq 7,0$  mmol/L** eller ett **slumpmässigt p-glukos på  $\geq 11,1$  mmol/L**. Vid en oral glukosbelastning är gränsen densamma som vid ett slumpmässigt prov. Man kan även ha ett **HbA1c  $\geq 48$  mmol/mol** (långtidsblodssockret) i kombination med något av de ovanstående p-glukos värdena.

#### **Utförande av glukosbelastning:**

- Efter 12 timmars fasta tas ett kapillärt p-glukos
- Patienten får sedan dricka 75 g glukos löst i 250 – 350 ml vatten på högst 5 min.
- Efter 2 timmar tas ett nytt p-glukos.

P-glukos efter 2 timmar  $< 8,9$  = frisk

*Symtom på DM:* törst, polyuri, trötthet, hunger, viktnedgång, dimsyn och muskelkramper.

#### **Typ 1 diabetes:**

Snabbt insjuknande och vanligt hos yngre patienter (10-14 år). 10-15% av alla med DM har typ 1 varianten som är en autoimmun sjukdom pga av destruktion av betaceller i pankreas. Detta orsakar en insulinbrist pga inflammationen i de langerhanska cellöarna. Kliniskt diagnos baserat på blodsockernivåerna i kombination med närvaron av vissa antikroppar → **GAD, IA2, ZnT8-Ak** och **låga c-peptidnivåer**. Dock saknar 20% av alla patienter med DM1 20% denn antikropp och därav kan det ej vara en uteslutande metod.

Patienten uppvisar även **höga P-glukos** och **HbA1c** (= hemoglobin med glukos) värden.

DM1 förekommer oftast i samband med andra autoimmuna sjukdomar.

Låg ärftlighet där det finns en 3-6% risk om en av föräldrarna har DM1.

DM1 + metabola syndromet kallas ibland för “dubbel diabetes”.

Behandlas alltid med insulin.

### **Typ 2 diabetes:**

Vanligaste DM med ett successivt förlopp. Börjar oftast som det metabola syndromet. Beror på nedsatt insulinkänslighet med eller utan defekt insulinproduktion/frisättning. 40% risk att få DM2 om en förälder har det.

### **LADA:**

= *latent autoimmune diabetes in adults*. Kallas också för diabetes mellitus typ 1, 5.

Debuterar lite senare och är oftast inte akut. Samma antikroppar förekommer som vid DM1. Ca 10% av alla som får DM efter 35 års ålder har LADA. Studier pekar på att man ska börja ge insulin tidigare för att man kan klara sig längre med lägre doser (man klarar sig egentligen utan insulin i början).

### **Graviditetsdiabetes:**

= debut (eller upptäckt) av diabetes eller nedsatt glukostolerans under graviditet. Detta beror på att insulinbehovet ökar under graviditeten pga tillväxt av foster och moderkaka och om modern inte förmår öka insulinproduktionen tillräckligt → förhöjt blodsocker. Drabbar 1-2% av alla graviditeter.

### **Kortisoninducerad diabetes:**

Vid farmakologiska behandlingar av andra sjukdomar kan man använda sig av kortisol. Höga doser kan höja blodsockret. *Prednisolon* 5 mg motsvarar exempelvis hela dygnsbehovet av kortisol.

### **Komplikationer vid DM:**

#### • **Hypoglykemi**

Lågt blodsocker (p-glukos under 3,5 mmol/L) till följd av att man tagit för mycket insulin eller om man tagit insulin utan att ha ätit något. Leder till adrenerga- och neuroglykopena symtom där det förstnämnda orsakas av adrenalin och ett sympatisk påslag (kommer därav först) och det sistnämnda beror på en glukosbrist i hjärnan. *Nedan följer massa symtom:*

- Svettningar, darrningar och hjärklappning
- Blekhet
- Hunger
- Oro och ängslan
- Sänkt uppmärksamhet, sluddrigt tal
- Förvirring, minnesstörningar, oro
- Avvikande beteende, aggression
- Svaghet
- Akut synstörning
- Fokala neurologiska bortfall - kan te sig som stroke med t ex halvsidig förlamning
- Kramper
- Koma

Hypoglykemi definieras som ett p-glukos värde under 3,5 mmol/L. Viktigt att få i sig något såsom druvsocker, glukagon (injektions spruta som ges intramuskulärt och subkutant) eller glukos (intravenöst).

#### • **Hyperglykemi**

Symtom vid hyperglykemi är törst, polyuri, trötthet, hunger, viktnedgång, dimsyn och muskelkramper.

- **Diabetesketoacidosis**

= otillräcklig insulintillgång som leder till en produktion av ketonkroppar och acidosis. Drabbar främst patienter med DM1. P-glukos 11 mmol/L eller högre. B-ketoner > 3 mmol/L och ett lågt pH på mindre än 7,3. Kan bero på infektion, för lite insulin (fel på pumpen) eller en hjärtinfarkt. Drabbas av illamående, kräkningar, buksmärtor och trötthet. Sänkt medvetande, snabb andning (*kussmaul-andning* = hyperventilation med djupa, ganska långsamma andetag som kan ses vid grav metabol acidosis). Behandlas med vätska, insulin och kalium (pga man ofta får en kaliumbrist i samband med acidosen).

- **Långtidskomplikationer**

Delas in i mikrovaskulära resp. makrovaskulära komplikationer. De mikrovaskulära komplikationer drabbar de små kärlen vilket kan ge upphov till:

- **Retinopati:** skador på små kärl i ögonbotten
- **Nefropati:** njursjukdom
- **Neuropati:** känselbortfall och domningar

Nedan följer de makrovaskulära komplikationerna:

- **Hypertoni**
- **Ischemisk hjärtsjukdom**
- **Stroke**
- **Perifer kärlsjukdom** (syrebrist i benen)

**HbA1c** ska hållas lågt, ca < **52 mmol/mol** för att risken för komplikationer minskar.

### **Farmakologisk behandling**

Som vi vet sedan tidigare tar glukos sig in till betacellerna via GLUT2 receptorer från blodet. Via oxidativ fosforylering får vi sedan ATP. Den ökade mängden ATP påverkar de ATP-känsliga kaliumkanalerna i betacellen som då stängs. Kalium (positiv jon) stannar således kvar inne i cellen vilket i sin tur leder till en depolarisering som öppnar spänningskänsliga kalciumkanaler. Kalcium tar sig in i cellen och triggar igång frisättningen av insulin till blodet.

→ **Typ 1 diabetes** behandlas alltid med **insulin**.

Administreras subkutant mha injektion eller insulinpump. Kan ej ges i tablettform då det är ett protein som bryts ner i magsäcken och tunntarmen innan det når blodet. Det finns två olika former av insulin: **måltidsinsulin** (snabbare effekt och ges före måltider) och **basinsulin** (ändrad insulinstruktur för att den ska ha en längre effekt). I de flesta fall kan insulinbehandlingen startas med *traditionell 4-dosregim*: kortverkande insulin före frukost, lunch och middag samt medelverkande insulin vid sänggåendet. Insulinets maximala effekt varierar beroende på insulinort, insulinmängd och injektionsplats.

Olika insulinpreparat:

- **Direktverkande (måltidsinsulin)**

Inte samma molekyl eller effektduration som mänskligt insulin. Några av aminosyrorna har andra positioner i insulinmolekylen. Effekten av denna sätter in 5-10 min tidigare men durationen är lika långt. Patienten tar insulinet 0-15 min innan hen ska äta.

Ex: apidra, humalog, novorapid, lispro (här är lysin och prolin ändrade i insulinmolekylen) och fiasp.

- **Kortverkande (måltidsinsulin)**

Kortverkande insulin är identiska med mänskligt insulin. De verkar snabbt och har något längre effekt än direktverkande insulin. Patienten behöver ta det här insulinet ungefär 15-30 minuter innan måltid.

Ex: actrapid, humulin regular och insuman rapid.

- **Medelverkande (basinsulin)**

Humaninsulin blandat med protamin eller zink. Insulinet är likvärdigt men tar lite längre tid att verka eftersom det är en kombination → depåeffekt och därav lite längre tid att absorberas till blodet.

- **Långverkande (basinsulin)**

Längre duration och kan ges i en dos per dygn. Ändringar i aminosyror i insulinkedjan vilket ändrar den isoelektriska punkten av insulinet och det blir således svårslösligt vid neutralt pH. När det injiceras bildas därav kristaller vilket fördröjer absorption och ger kontinuerlig frisättning av små mängder insulin.

- **Blandinsulin (måltidsinsulin + basinsulin)**

Blandinsulin är en blandning av direkt och medel/långverkande (mest medelverkande) insulin. Vi kan injicera det och få 2 peaker som vi har med endogent insulin.

### ***Biverkningar av insulin:***

- Hypoglykemiattack
- Kallsvettning
- Nervositet
- Hjärtklappning
  - Dessa tre beror på SNS påslag vid hypoglykemi
- Medvetslöshet → kopplat till hypoglykemi

### **→ Typ 2 diabetes**

- ◆ **Metformin (Biguanider)**

Okänd verkningsmekanism. Idag är metformin förstahandsvalet vid farmakologisk behandling av DM2 då det verkar genom att öka insulinkänsligheten i kroppens celler. Ges peroralt och verkar efter 6 timmar.

Följande effekter har klarlagts:

- Stimulerar glukosupptag i muskler
- Fördröjer absorption av glukos i tunntarmen samt hämmar leverns glukosproduktion.
- Stimulerar inte insulin frisättning (låg risk för hypoglykemi)

### ***Biverkningar:***

- Illamående
- Diarré
- Kräkningar



- Nedsatt absorption av vitamin B<sub>12</sub>
- Metabol acidosis

#### ◆ Sulfonylureas

Har varit dominerande läkemedel för DM2 i länder med dålig ekonomi.

Stimulerar insulinfrisättningen genom att blockera beta cellens kaliumkanaler. Kalium samlas således inne i celler vilket depolariserar cellerna och ökar kalciumflödet → inducerar insulinfrisättning. Sulfonylureas minskar också den perifera insulinresistensen, sannolikt sekundärt till en förbättrad glukosmetabolism, vilket innebär att kroppens känslighet för insulin ökar → vilket förbättrar dess förmåga att reglera blodsockernivåerna.

Ges peroralt och verkar efter 18-24 timmar. Effekten är oftast god under 10-15 år, men sedan minskar effekten pga att B-cellerna tröttnas ut.

#### **Biverkningar:**

- Hypoglykemi
- Viktuppgång
- Illamående
- Diarré
- Kräkningar

#### ◆ Metaglinider

Verkningsmekanismen är densamma som ovanstående. Har kort verkningsstid och intas till måltiderna 1-4 gånger dagligen. Mindre risk för hypoglykemi på grund av kortare halveringstid.

#### **Biverkningar:**

- Hypoglykemi → försiktig vid behandling av äldre
- Viktuppgång

#### ◆ Akarbos (alfa-glukosidashämmare)

Hämmer *alfa-glukosidas* i tarmen. Detta fördröjer absorptionen av glukos, vilket leder till en långsammare och lägre ökning av blodsockernivåerna efter måltider. Kan användas som monoterapi eller kombineras med tex metformin, sulfonureider eller insulin. Inte många i Sverige som använder akarbos vid DM2.

#### **Biverkningar:**

- Flatulens
- Diarré
- Magknip

#### ◆ Glitazoner

Deras effekt utövas sannolikt genom minskad insulinresistens. De fungerar genom aktivering av **PPAR-gamma-receptorer**, vilket leder till en aktivering av olika gener som ansvarar för insulinkänslighet i lever-, fett- och skelettmuskelceller. Behandling reducerar glukosproduktionen i levern och ökar perifert omhändertagande av glukos vid insulinresistens. Läkemedlet kan även leda till en translokation av GLUT4 (= vesiklarna som innehåller GLUT4 förflyttas till cellmembranet, där GLUT4 kan interagera med ytan av cellen och underlätta upptaget av glukos från blodet in i cellen). Glitazoner kan påverka hjärtat och är därav kontraindikation för diverse sjukdomar.

#### **Biverkningar:**

- Vätskeretention och viktuppgång (ökar subkutant fett)
- Ökad frakturrisk och minskad bentäthet.

#### ◆ **GLP-1 (glukagonlik peptid 1) analoger**

GLP-1 analoger stimulerar insulinfrisättningen dels via GLP-1 receptorer på betaceller. De hämmar även glukagonfrisättningen, ökar mättnadskänslan, minskar aptiten samt bromsar ventrikeltömningen. Ges subkutant 1-2 gånger / dygn. Finns även som depåberedning som ges 1 gång/vecka.

##### **Biverkningar:**

- Illamående
- Kräkningar
- Diarré
- Spontan pankreatit

#### ◆ **GLP-1 och GIP-1 (glukosberoende insulintropisk polypeptidreceptor) dubbelanaloger → Tirzepatid**

Tirzepatid förbättrar den glykemiska kontrollen genom att sänka den fastande och det postprandiella (= syftar på något som sker efter en måltid) glukosvärdet hos patienter med typ 2 diabetes. Det ges subkutant 1 gång per vecka. Detta ökar känsligheten för glukos i bukspottkörtelns beta celler samt ökar insulinkänsligheten. Det fördröjer även magtömningen vilket kan fördröja absorptionen av glukos efter måltiden. **GLP-1** är en inkretin (= hormon som utsöndras av tarmen som respons på intaget av mat). När glukos kommer till tunntarmen kan inkretiner frisättas som en signal till betaceller att börja frisätta insulin.

##### **Biverkningar:**

- Illamående, kräkningar och diarré
- Hypoglykemi

#### ◆ **DPP4 - (dipeptidyl peptidas 4) hämmare**

Hämmar enzymet DPP4 som är ansvarig för nedbrytning av GLP-1 med likadana effekter som endogen inkretiner och GLP-1 analoger. Ges peroralt och har relativt få biverkningar. Det ökar inte risken för hypoglykemi men kräver att patienten har egen insulinproduktion. Biverkningar observerades oftare med kombinationsbehandling (GLP-1 analog och DPP4-hämmare).

#### ◆ **SGLT2 (sodium-glucose linked transporter 2) hämmare**

Hämmar SGLT2 transporter i nefronet vilket hämmare glukosåterresorptionen i proximala tubuli. Det ökar glukosutsöndringen i urinen vilket minskar plasmaglukosen. Läkemedel verkar oberoende av insulin vilket minskar risken för hypoglykemi. Blodtrycket minskar med 3-4 mmHg. HDL förbättras. Mikroalbuminuri och proteinuri minskar.

##### **Biverkningar:**

- Diuretisk effekt (diuretika kan behöva reduceras med 20-30% av dosen)
- Ökad urinvägsinfektion

#### ◆ **Insulin**

Vid typ 2-diabetes kan insulininjektioner bli nödvändiga om andra läkemedel inte ger tillräcklig kontroll över blodsockret. Insulin kan ges som snabbverkande, långverkande och mellanverkande.

*Sammanfattning:*

**Tabell 2. Dokumenterad effekt och egenskaper för glukossänkande läkemedel**

Läkemedelsgrupp	HbA1c	Viktförändring	Risk för hypoglykemi	Användning vid nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min)	Visad riskreduktion för kardiovaskulär sjukdom (CVD) och/eller mortalitet
Metformin	↓↓	→		Nej	CVD, mortalitet
SU	↓↓	↑	↑	Nej	
Meglitinider (repaglinid)	↓↓	↑	↑	Försiktighet	
Akarbos	↓	→		Nej	
Glitazoner (pioglitazon)	↓↓	↑		Försiktighet	CVD* (dock ökad risk för hjärtsvikt)
DPP-4-hämmare	↓(↓)	→		Ja	
GLP-1-RA	↓↓	↓		Nej	CVD, mortalitet (liraglutid)
SGLT-2-hämmare	↓↓	↓		Nej	CVD, mortalitet** (empagliflozin, kanagliflozin)
Insulin	↓↓↓	↑	↑↑	Ja	

## Metabola Syndromet

### Redogöra för metabola syndromet, riskfaktorer och prevention

**Metabola syndromet** är ett kluster av riskfaktorer som omfattar insulinsekretionen och glykosregleringen. International Diabetes Federation (IDF) definierar metabola syndromet utefter nedanstående kriterier:

**1. Ökat midjeomfång = Central obesitas**

- a. > 102 cm (man)
- b. > 88 cm (kvinna)

*Sedan ska man uppfylla minst två av nedanstående krav:*

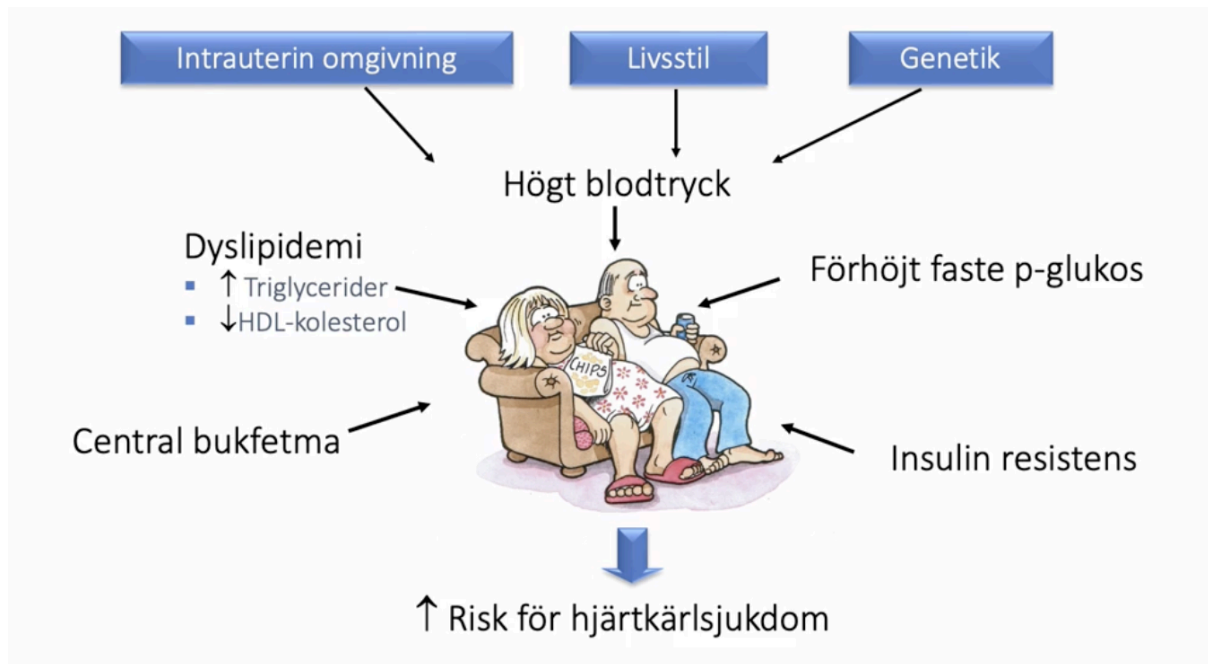
**2. Förhöjda triglycerider > 1,7 mmol/L**

**3. Lågt HDL-kolesterol → "det goda kolesterolet"**

- a. < 1,03 mmol/L (man)
- b. < 1,29 mmol/L (kvinna)

4. **Högt blodtryck**  $\geq 130/ \geq 85$  alternativt att man medicineras mot högt blodtryck.
5. **Plasma glukos** (fastande)  $\geq 5,6$  mmol/L eller om man har diagnostiserad typ 2 diabetes.

:



**Risikfaktorer** = rökning, stillasittande, övervikt, ålder, hereditet, PCOS

### Insulinresistens (IR) och dess utsaga:

1. Insulin minskar egentligen lipolysen i adipocyter men vid IR så ökar lipolysen istället och man får en ökad mängd fria fettsyror (FFA).
2. FFA stimulerar produktionen av triglycerid-och ApoB produktionen i levern vilket ökar VLDL produktionen och minskar clearance.
3. Triglyceriderna i VLDL överförs till LDL och HDL.
4. Det triglycerid berikade HDL:et ökar frisättningen av leverlipas vilket rensas snabbt ur cirkulationen och HDL nivåerna minskar.

Hyperglykemi och hyperinsulinemi aktiverar renin-angiotensinsystemet (RAS) som då ökar nivåerna av angiotensinogen, angiotensin II och AT1-rc vilket bidrar till utvecklingen av insulinresistens. De aktiverar även det sympatiska nervsystemet som i sin tur ökar HVMV och den arteriella vasokonstriktionen vilket resulterar i **hypertoni**.

**Dyslipidemi** är associerat med IR då konsekvensen av IR blir en ökad VLDL utsöndring i levern och minskat HDL-kolesterol. Insulin minskar lipolysaktiviteten (nedbrytningen av FFA) vilket innebär ökade triglycerider (FFA). De fria fettsyrorerna, dvs FFA cirkulerar i blodet bundna till albumin och stimulerar sedan produktionen av triglycerider (lagrat fett i kroppens fettceller). Dyslipidemi är nära relaterat till oxidativ stress och endotel dysfunktion.

**Distribution av fettvävnad** är viktigt. Vid bukfetma kollar man på följande kriterier:

- **Bukfetmans placering** → visceralt eller subkutant?

- **Adipocytstorleken** → hypertrofa fettceller (= är större än förväntat vid ett givet BMI) är kopplat till insulinresistens + ökade glukosnivåer som driver det metabola syndromet. Detta är oberoende av BMI.
  - Hypertrofa fettceller leder även till minskad blodtillförsel → hypoxi → infiltration av makrofager.
- **Lipolytiska defekter** → ökning av lipoproteinlipas (LPL) aktiviteten.
- **Låggradig inflammation** → Vid ökad fettinlagring i fettväven (speciellt i buk fettet) attraheras immunceller, främst makrofager. Dessa makrofager fagocyterar döda fettceller och frisätter inflammatoriska signalsubstanser som tumörnekrosfaktor-alfa (TNF-alfa) och IL-6 = **makrofaginfiltration**.
  - Fettväven hos patienter med obesitas kan även öka produktionen av inflammatoriska cytokiner, såsom TNF-alfa och IL-6. Dessa cytokiner kan utlösa en kaskad av inflammatoriska händelser och bidra till systemisk inflammation.
  - Överskott av fett i fettväven kan leda till ökad fettnedbrytning vilket resulterar i en frisättning av fria fettsyror. Dessa fettsyra kan fungera som signalmolekyl och aktivera inflammatoriska processer. Ackumuleringen av överskottsfett i fettväven vid obesitas skapar en mikromiljö som främjar inflammatoriska processer.

*Konsekvenser av ovanstående:*

- ↑ glycerol
- ↑ Fria fettsyror (FFA)
- ↑ Proinflammatoriska markörer (ex. IL6, TNF $\alpha$ )
- ↑ Plasminogen aktivator inhibitor (PAI-1)
- ↑ C-reaktivt protein (CRP)
- ↑ Leptin
- ↓ Adiponektin

**Insulinresistens** och **typ 2 diabetes** är starkt kopplat till typ det *metabola syndromet*. Normala insulinivåer ger inte ett normalt insulinsvar i perifer vävnad vid insjuknande. Lever, muskel och fettvävnad är viktiga för vår glukoshomeostas. Beta cellerna i pankreas frisätter därmed massa insulin vilket resulterar i hyperinsulinemi. Men till slut räcker inte det och vi har fortfarande otillräcklig insulin produktion vilket leder till hyperglykemi → förstadium till typ 2 diabetes. Detta ger oss ett onormalt svar på glukosbelastning (OGTT) eller när vi mäter med euglykemisk hyperinsulinemisk clamp. Vid det sistnämnda ger man en konstant infusion av insulin samtidigt som man ger massa glukos. Man tar sedan ett blodprov var femte minut och analyserar svaren.

## Endokrina störningar och det metabola syndromet:

↑ Insulin

↑ kortisol pga ökad 11β-HSD1 aktivitet

↑ androgennivåer hos kvinnor (polycystiskt ovariesyndrom, PCOS)

↓ androgennivåer hos män (ökad fettmassa)

↑ aromatasaktivitet - ↑ östrogen – infiltration av makrofager i fettväv – lokal inflammation

↓ GH, T3/T4 (kopplat till fetma)

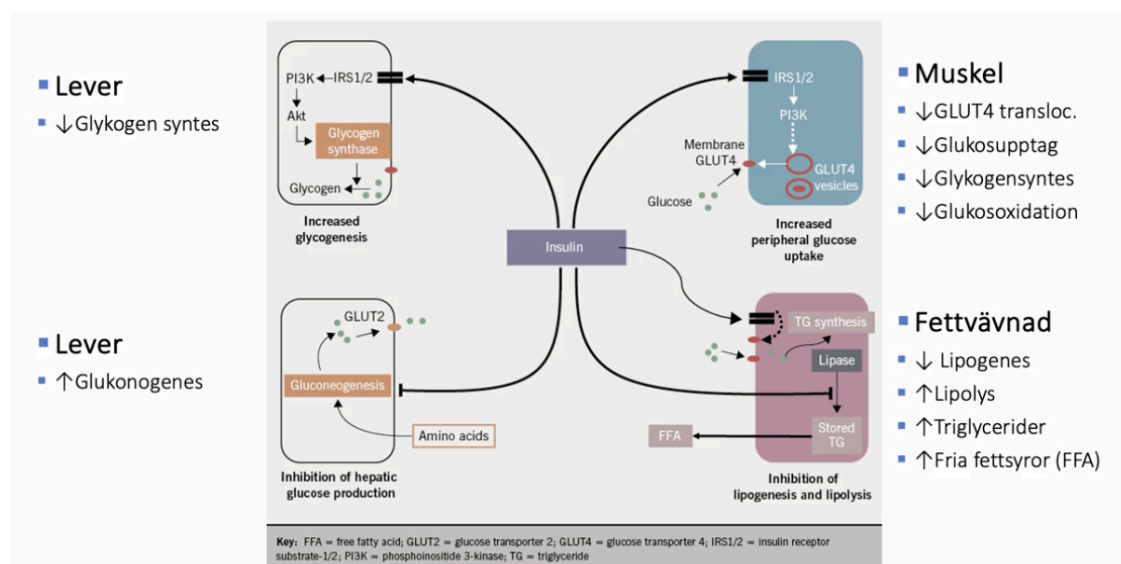
## Associerade sjukdomar:

- Hjärt- och kärlsjukdomar
- Fettlever → *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)* = ansamling av fett i levercellerna. Många är asymtomatiska. Hepatomegali = förstörd lever vanligt.
  - Såhär ser förloppet ut:

Frisk lever (< 5% fett i hepatocyter) → NAFL → NASH mycket mer fett i hepatocyterna och det blir en inflammation + fibros → Cirrhos (ej reversibelt och man behöver en transplantation) → Hepatocellulär carcinom.

- Protrombotiska tillstånd ex höga nivåer av cirkulerande:
  - Fibrinogen
  - **Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)** är starkt kopplat till IR.
- Proinflammatoriskt tillstånd ex höga nivåer av:
  - Högknskligt C-reaktivt protein (hsCRP)
- Sömnapnesyndrom
- Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) = kvinnliga metabola syndromet

## Insulinresistens i perifera målorgan:



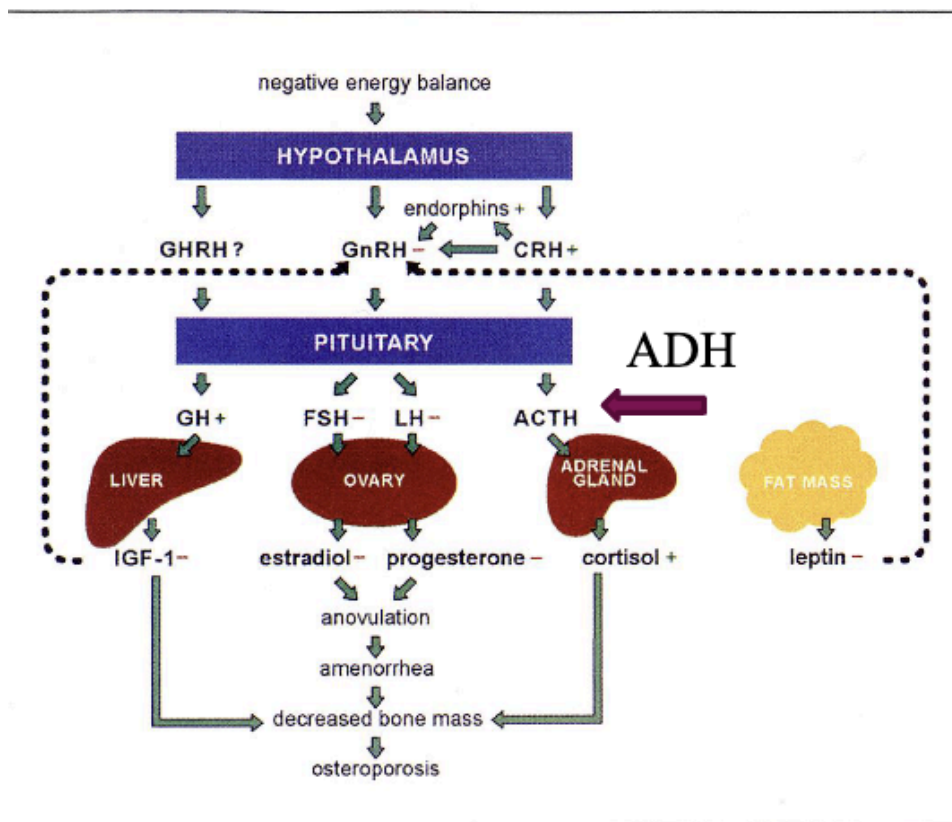
### Behandling av det metabola syndromet:

- Rökstopp
- Kostomläggning
- Motion
- Läkemedelsbehandling

### **Redogöra för hormonella, reproduktiva, och metabola förändringar vid olika former av övervikt/fetma och undervikt (ex anorexia, bulimi, ortorexi).**

**Anorexi** = aptitlöshet medan **anorexia nervosa** = självsvalt genom nerverna.

Ökad PNS trots att svält orsakar en stress för kroppen. I hypothalamus kan man få en förändras set-point i temperaturregleringen → man får då lägre kroppstemperaturer. Man får även en nedreglering av gonadaxeln och ingen menstruation. Som man får man lägre testosteronnivåer. Magtarmkanalen jobbar långsammare → förstoppad då man dricker mindre. Mindre muskelmassa pga hypokalemi. Mindre underhudsfett, håravfall, man kan få lägre blodtryck och en långsammare hjärtfrekvens. Ökad frisättning av ADH pga en förändrad osmolalitet i kroppen. Detta kan sedan leda till en frisättning av kortisol. Vid anorexia blir man lättare benskör pga näringsbrist och hormonella förändringar som ökar risken för osteoporos. Lanugohår bildas för att kunna upprätthålla temperaturen vid svält.



**Bulimi** = oxhunger.

Hetsätning tillsammans med återkommande sk. olämpligt kompensatoriskt beteende för att inte gå upp i vikt.

**Ortorexi** = ingen vedertagen diagnos men det karaktäriseras av en tvångsmässighet kring kost, träning och livsstil.

Vid dysfunktion i hypothalamus kan patienten drabbas av störningar i aptitreglering, reproduktion, temperaturreglering och vätskereglering.

### **Redogöra för koppling mellan fetma, glukokortikoider, könshormoner och metabola tillstånd, könsskillnader, samt behandling.**

**Hypothalam obesitas** kan uppstå pga av en kraniofaryngeom, dvs en skada av hypothalamus till följd av ex operation i det området. Kan bero på störningar i hunger/mättnad/homostasen eller störningar i det autonoma nervsystemet. Patienten drabbas då av en kraftig viktuppgång och hunger samt en minskad basalmetabolism. Det kan också orsakas av hyperinsulinemi med ökad lipogenes eller förändringar i ghrelin och alfa-MSH. Störningar i temperaturreglering eller förändrad dygnsrytm och melatoninfrisättning är även orsakar till denna form av obesitas.

### **Redogöra för behandling av fetma inkluderat livsstilsbehandling (kost, fysisk aktivitet), farmakologisk behandling och kirurgi**

#### **Behandling av obesitas:**

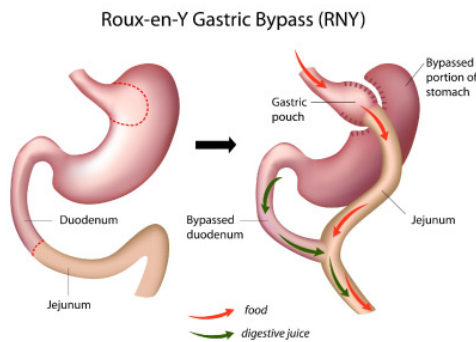
Basen i behandlingen av fetma är hälsosam mat, fysiskt aktivitet (ev stegräknare) samt beteendeförändringar. Vid behovs, använder man sig av farmakologisk behandling eller obesitaskirurgi (**metabol bariatrisk kirurgi**).

Nedan följer de nuvarande kraven i de flesta regioner för att en sådan kirurgi skall övervägas:

- BMI > 35 under mer än fem år
- Ålder > 18 år
- Tidigare seriösa bantningsförsök
- Stabil psykosocial situation
- Förståelse för ingreppets konsekvenser och begränsningar
- Motivation att genomgå ingreppet och delta i uppföljningsprogrammet
- Acceptabel operationsrisk



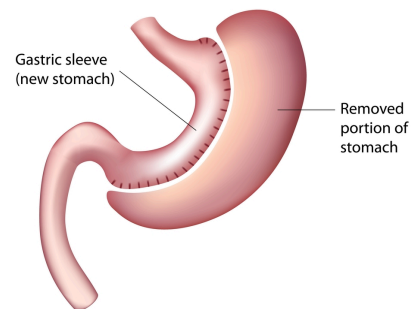
Det finns två olika typer av operationer: **gastric bypass** och **gastric sleeve resektion**.



Vid en **gastric bypass** kopplas en stor del av magsäcken och första delen av tunntarmen bort. Detta innebär att maten når tunntarmen snabbt. Den del av magsäcken som kopplas bort och första delen av tunntarmen kopplas ihop med tunntarmens mellersta del. Där tillförs bukspott och galla som bryter ned maten. Särskilt stark indikation vid reflux, insulinkrävande typ 2 DM och vid revision efter tidigare restriktiv kirurgi. Finns risk för att patienten får brist på järn, D-vitamin och B<sub>12</sub>.

Vid en **gastric sleeve resektion** opereras ungefär  $\frac{2}{3}$  av magsäcken bort. Magsäcken blir mindre och patienter blir mätt snabbare. Lägre risk för postoperativ inre herniering problematik. Patienten kan få ett försämrat vitaminupptag och därav behöver de ta en del vitaminer. Det finns även en risk för förvärrad eller debut av gastroesofagul reflux. Därav ges protonpumpshämmare profylaktiskt den första månaden.

Vertical Sleeve Gastrectomy



### **Läkemedelsbehandling:**

- **Olistast** = lipashämmare

**Verkningsmekanism:** Hämmar GI-lipas, det inaktiva enzymet kan ej spjälka triglycerider vilket ger minskat fettupptag. Verkar lokalt i tarmen och tas ej upp. Bör kombineras med kalorifattigare kost.

**Biverkningar:** buksmärtor, gaser, fettrik/oljig avföring (steatorré), flytande avföring.

- **GLP-1 analog = Liraglutid**

**Verkningsmekanism:** Liraglutid binder till och aktiverar GLP-1 receptorn. GLP-1 är en fysiologisk regulator av aptit och matintag som leder till mättnad signaler och minskade hunger signaler. Kan även användas vid behandling av obesitas då de kan binda till GLP-1 receptorer i hypothalamus för att aktivera en mättnadssignal. Det injiceras subkutant en gång per dag.

Läkemedlet minskar utsöndringen av glukagon genom att binda till receptorer hos pankreas alfaceller. Att hämma utsöndringen av glukagon leder till förbättrad blodsockerreglering. Därav kan det användas vid DM2.

**Biverkningar:** Illamående och förstoppning eller diarré.

- **Bupropion/naltrexon**

Utövar sin effekt i CNS och verkar aptithämmande.

**Verkningsmekanism:** Läkemedlet består av två komponenter: naltrexon, en my-opioidantagonist och **bupropion**, en svag dopamin- och noradrenalinåterupptagshämmare. De verkar i arkuatuskärnan i hypothalamus och det mesolimbiska dopaminerga belöningsystemet. Tabletten tas morgon och kväll.

**Biverkningar:** huvudvärk, illamående, förstoppning, kräkning, yrsel och muntorrhet.

## **Redogöra för tillämpning av kost- och näringsrekommendationer (inklusive under graviditet och amning), basbegrepp såsom energiprocent och näringsstäthet samt vanligt förekommande bristtillstånd i relation till prevention och behandling av övervikt och fetma**

### ***NNR 2023***

Näringsrekommendationer är det vetenskapliga underlaget som ger upphov till kostrekommendationer. Kostråd är en "översättning" av näringsrekommendationer till mat, dvs hur man ska äta i praktiken:

- Minskat intag av rött och processat kött.
  - Rekommendationen för rött kött sänks till 350 gram/vecka.
- Minskat intag av salt och socker
- Öka intag av fullkorn
- Öka intag av frukt och grönsaker.

## **Redogöra för orsaker till undernäring, riskbedömning för undernäring samt fysiska och psykiska symptom på undernäring**

**Undernäring** = näringsrubbnings i form av brist på näringsämnen som orsakar sjukdom eller försämring av kroppssammansättning, funktionsförmåga eller sjukdomsförlopp.

**Orsaker** till undernäring → försämrat intag av mat som kan bero på:

- **Nedsatt aptit**
  - Sjukdom
  - Smärta
  - Illamående, kräkningar
  - Depression, oro, nedstämdhet, ensamhet
  - Läkemedelsbiverkningar, drogberoende → muntorrhet
  - Behandlingsbiverkningar
  - Ålder
  - Nedsatt funktion
- **Oförmåga att äta**
  - Nedsatt medvetandegrad
  - Förvirring

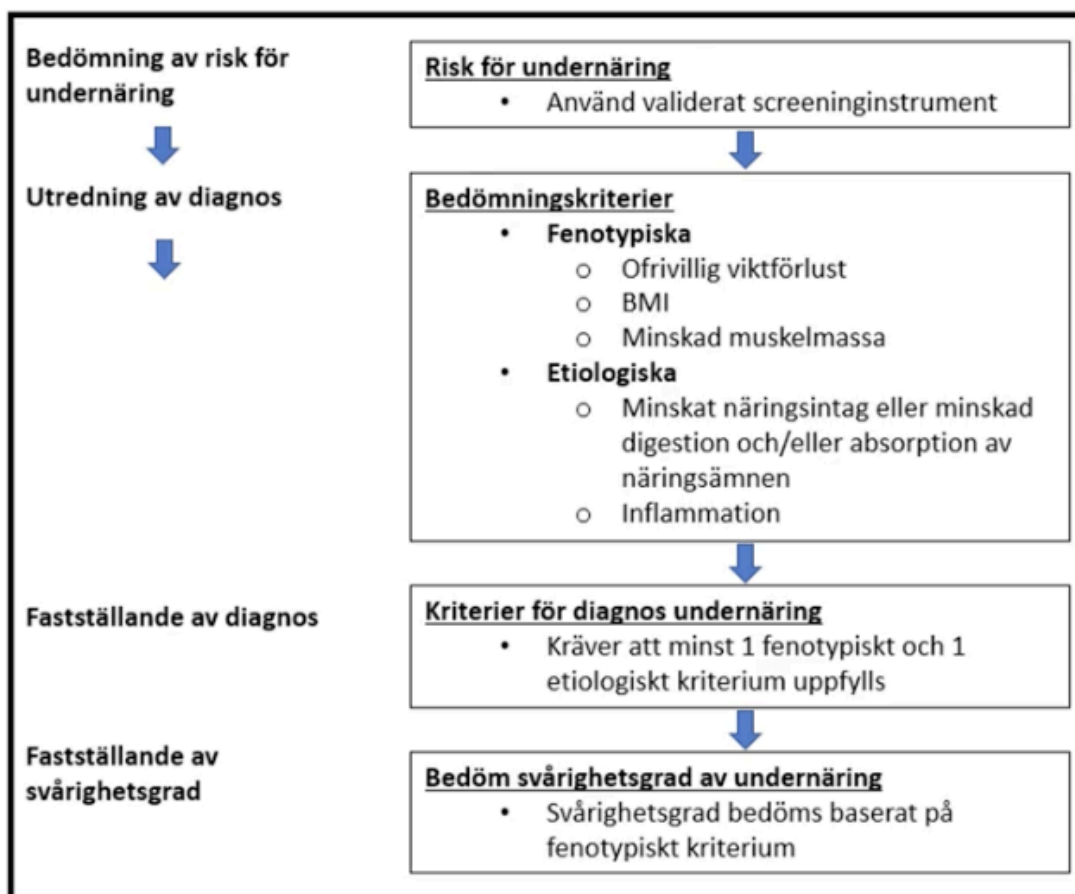
- Oro
- Svaghet i armar, händer
- Svårtighet att föra maten till munnen
- Tugg- och sväljproblem
- Smärtor i munnen
- Nedsatt mun och tandstatus
- **Bristande tillgång på mat**
  - Fattigdom
  - Svårigheter att handla eller tillaga mat
  - Dålig kvalitet på maten i hemmet på boende eller sjukhuset.

**Orsaker** till undernäring → förändringar i kroppens funktioner som kan bero på:

- **Försämrat upptag eller försämrade nedbrytning av mat**
  - Medicinska eller kirurgiska problem eller behandlingar som påverkar funktion av magtarmkanalen.
- **Förändrade behov**
  - Ökade eller förändrade behov i relation till ålder, sjukdom, organdysfunktion, kirurgi eller annan behandling.

Tre faktorer som man kollar på vid en **riskbedömning för undernäring**:

- Ofrivillig vikt förlust, tecken på negativ energibalans.
- Ätsvårigheter, tex aptitlöshet eller tugg- och sväljproblem
- Undervikt
  - BMI mindre än 20 för patienter under 70 år
  - BMI mindre än 22 för patienter över 70 år



## Redogöra för hur faktorer relaterade till kost, genetik och fysisk aktivitet bidrar till uppkomst av undervikt, övervikt och fetma

Försämrade matvanor → lågt frukt-och grönt intag leder till ohälsosamma vanor. Övervikt och obesitas har även ökat både hos vuxna men även hos små barn. Det finns även en ojämlikhet bland ohälsa där det finns en påtaglig socioekonomisk gradient för övervikt och obesitas redan hos små barn.

## Cancer och inflammation

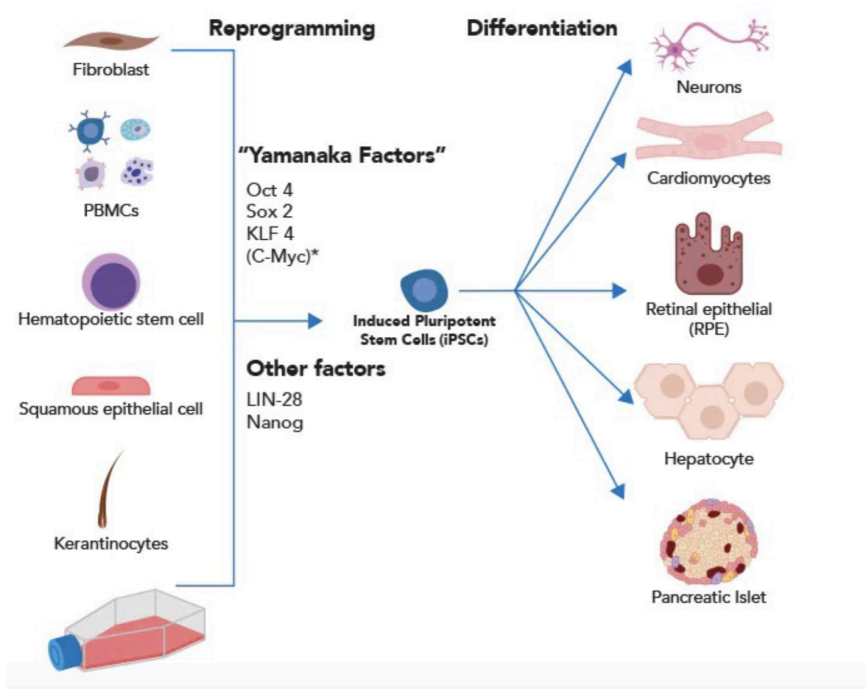
### Redogöra för samband mellan inflammation och cell plasticitet i tumörmikromiljön och hur detta påverkar invasion och metastasering (live föreläsning & handouts)

Cancer hos vuxna utkommer främst från **epitelceller**. Cancer hos barn utgår från **mesenkymala** celler.

**Akut inflammation** fortlöper i ordnade faser dvs, snabbt, reglerad och klingar av och avslutas när läkningen sker. Det är således kroppens svar på något vi utsätts för. Tex akut hudsår eller en infektion. Ibland kan akuta inflammationer övergå i kroniska inflammationer, som ej läker.

**Kronisk inflammation** underhålls i huden av en hämmad läkningsprocess dvs är långsam, oreglerad, persisterar och klingar av. Tex kroniskt hudsår.

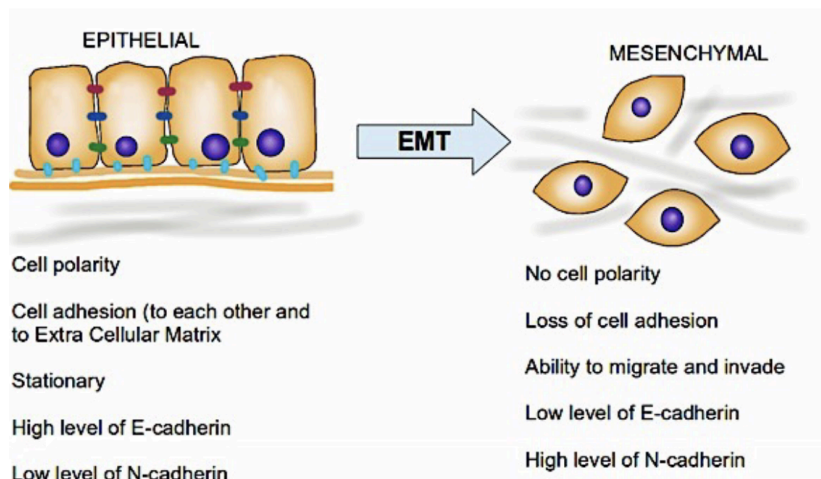
Stamceller kan bli specialiserade till vilka celler som helst men specialiserade celler kan också utgå till ett stamcellsstadie (enligt senaste forskningen).



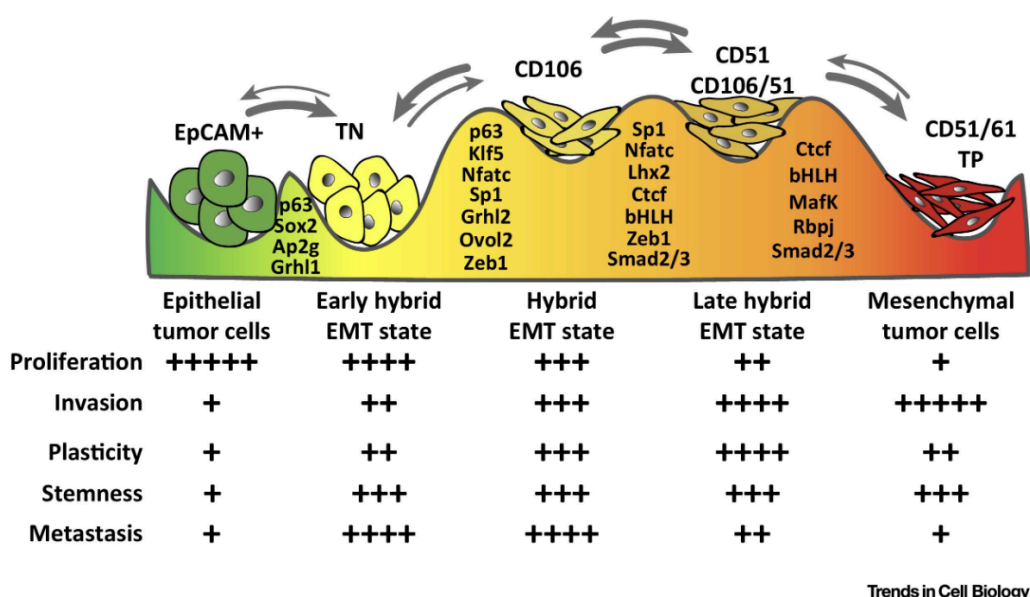
**Yamanaka faktorer** (exempelvis Oct 4, Sox 2 och KLF4) är transkriptionsfaktorer som kan användas för att reprogramera celler till att bli stamcells liknande för att sedan differentierar de vidare till någon annan typ av cell. Dessa kallas iPS celler. Viktigt för den regenerativa medicinen och cellterapi.

**Cell plasticitet** är förmågan hos cancerceller att adaptera sig till omgivningen på ett sätt som normala celler inte kan. När cancer bildas sker det en mutation i några få celler som sedan prolifererar ohämmat → invasivt. Vissa cancer blir invasiva redan i början och vissa tumörer växer sig stora utan att bli invasiv. Man talar om att cell plasticitet är cellens förmåga att ändra fenotyp.

**Epithelial-mesenchymal transition (EMT)** är den process som ger upphov till cell plasticitet då det bidrar till att tumörcellerna får fördelaktiga egenskaper för att kunna metastasera. Processen induceras av inflammatoriska signaler såsom **TGF-beta** (cytokin). Tumörcellerna måste även vara mottagliga för att genomgå EMT genom att exempelvis genomgå drivande mutationer som leder till överaktivering av vissa signalvägar såsom Ras och Wnt. EMT betyder att cellerna går från epitheliala till mesenchymala celler. EMT är även kopplat till utvecklingen av kemoresistens, immunosuppression och förändringar i stroma som tex angiogenes och lymfangiogenes. Denna process är normal under fosterutvecklingen. *Dessa celler har vissa gemensamma karaktäristika:*

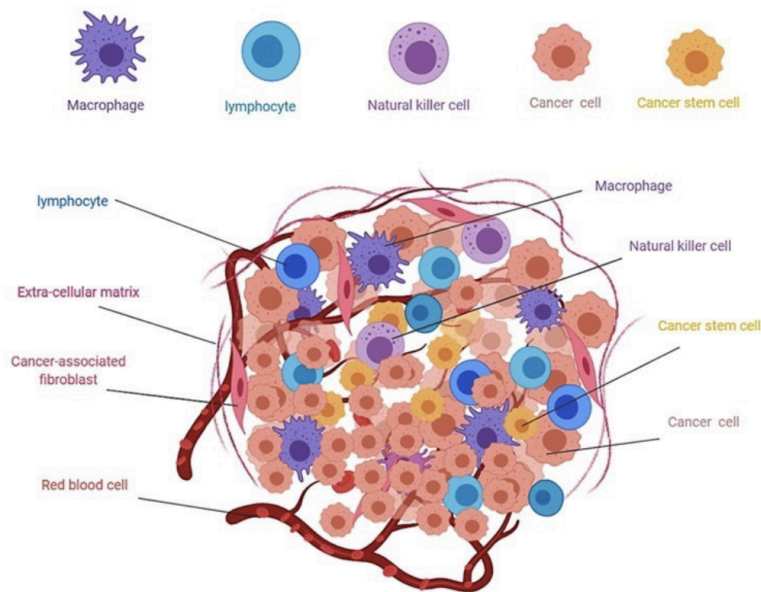


Processen är gradvis och cellerna kan anta olika skepnader av EMT = hybrid EMT.



Celler som genomgår EMT, blir mer aggressiva och genomgår bl.a angiogenes. De uttrycker även högre nivåer av PD-L1 vilket innebär att det finns en koppling mellan EMT och immunsuppression. PD-L1 fungerar genom att binda till PD-1-receptorn på immuncellerna, som T-celler, och skickar en signal som hämmar deras förmåga att attackera tumörcellen. På så sätt fungerar PD-L1 som en "broms" på immunförsvarets respons mot tumörcellen. EMT processen kan leda till att tumörceller blir mer invasiva och metastaserar → ta sig in i blodkärl och sprida sig vidare. Vissa faktorer är kända för att driva på EMT processen däribland, TGF-beta, IL-6, IL-8 och TNF-alfa. EMT processen ser likartad ut även hos olika typer av cancer. Detta är ett sätt som tumörcellerna utövar *immunosuppression*.

## The inflammatory tumor microenvironment



Mikromiljön hos tumörer består av en mängd olika immunceller kopplade till prognos. Cancervävnad beskrivs som en sår-läkningsprocess som inte läker.

*Immunsvaret på cancer:*

1. Antigenpresenterande celler (APC) såsom dendritiska celler känner igen något kroppsfrämmande.
2. APC tar sig till lymfknutor för att presentera antigenet vilket aktiverar T celler.
3. T-celler aktiveras och tar sig ut i vävnaden för att ta död på cancercellerna.
4. Finns tumörceller som uttrycker PD-L1 vilket kan göra att aktiveringen av T-celler inte sker.

Myeloida celler såsom makrofager rekryteras till TMM och kan reglera T cellsvar leder till inflammation. Makrofager som är en del av immunförsvarets celler kan skicka signaler såsom cytokiner till cellerna för att de ska kunna dela sig → läker såret. Men cancercellerna kan också ta emot dessa signaler vilket leder till att de också delar på sig och växer. Det finns olika typer av makrofager. M1 känner igen den främmande antigenen som cancercellerna bär med sig vilket för att de utsöndrar cytokiner för att aktivera immunförsvaret. M2 skickar ut cytokiner som ger en antiinflammatorisk reaktion och hjälper då cancercellen att växa. Cancercellernas tillväxt utnyttjar myeloida cellerna då de kan producera inflammatoriska

mediatorer såsom IL-6, IL-10, IL-4, TNF-alfa och TNF-beta. Detta leder till att T-cellerna inhiberas och cancercellerna genomgår EMT.

**Redogöra för patologiska förändringar och diagnostik, sjukdomsmekanismer och i förekommande fall samband mellan inflammation och utveckling av premaligna och maligna tillstånd i följande organsystem:**

## **GI kanalen**

Följande lärandemål ska vi kunna:

- **Esofagus: esofagit, reflux, Barrets esofagus, esofaguscancer**

**Esofagit** = inflammation i esofagus.

**Symtom:** dysfagi, värk vid sväljning, sväljningssvårigheter, vid svår esofagit kan bröstsmärta, blödning och eventuellt perforation förekomma.

*Finns olika former av esofagiter:*

**Kemisk esofagit:** alkohol, syra/lut, extremt varm vätska,

**Tablettinducerad esofagit:** doxycyklin, bifosfonat, m.fl.

**Iatrogen esofagit:** kemo- eller radioterapi

**Infektiös esofagit:** virus, bakterier, svamp

**Eosinofil esofagit**

**Refluxesofagit:** Vanligaste formen av esofagit

**Andra sjukdomar:** morbus Crohn, hudsjukdomar

Den vanligaste esofagiten är **refluxesofagit** = Symtomatisk esofagit = **GERD** (gastroesophageal reflux disease). Skivepitel har motståndskraft mot mekanisk påverkan men är känsligt mot syra.

**Symtom:** halsbränna, dysfagi

**Patogenes:** Reflux av magsaft (viss reflux är normalt men frekvent och utdragna episoder orsakar esofagit).

**Orsaker:** Minskad tonus i nedre esofagussfrinktern (alkohol, choklad, fet mat, läkemedel), ökat intraabdominellt tryck (graviditet, obesitas), hiatusbråck.

**Behandling:** protonpumpshämmare.

Långvarig refluxesofagit kan leda till **Barretts esofagus** (=metaplasi).

**Barretts esofagus** = metaplastisk körtelepitel i distala esofagus. Normalt sätt är det skivepitel i matstrupens slemhinna men vid Barretts ersätts det med körtel epitel, vilket liknar slemhinnan i tunntarmen.

**Orsaker:** GERD.

**Symtom:** samma som vid GERD.

Risk för malign transformation: Intestinal metaplasi → dysplasi → adenocarcinom.

### Esofaguscancer:

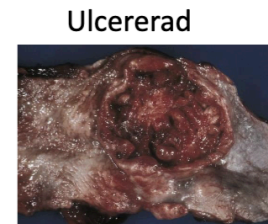
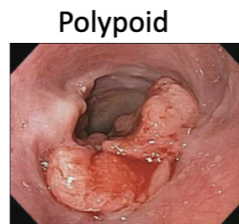
**Adenocarcinom:** ökar i västvärlden

**Skivepitelcancer:** vanligast globalt

M > K

#### **Symtom:**

- Viktnedgång, avmagring
- Dysfagi (vid 30-50% lumenreduktion)
- Värk vid sväljning
- Kräkningar
- Blödning
- Aspiration vid trakeoesofageal fistel



#### **Makro:**

- Polypoid - kan obstruera lumen
- Ulcererad - kan blöda
- Diffust infiltrerande - gradvis förträngning och motorikstörning

Risikfaktorena för **adenocarcinom** i esofagus är Barrets esofagus, tobak och obesitas.

Risikfaktorer för **skivepitelcancer** är alkohol, tobak och strålbehandling.

### • **Magsäck: gastrit, carcinom i magsäcken**

**Gastrit** = inflammation + slemhinneskada.

**Symtom:** värk i epigastriet, illamående, kräkningar, matleda (=förlorad matlust), vid svår inflammation kan erosioner, ulceration och blödningar förekomma.

**Patogenes:** obalans mellan skadliga och skyddande faktorer

- Hypersekretion av saltsyra, direkt frätande ämnen, alkohol, ischemisk skada
- Minskad slemproduktion, minskad produktion av bikarbonat och/eller prostaglandiner, p.g.a. t.ex. NSAID, aspirin
- Minskad epitelregeneration, t.ex. cytostatika

Vid aktiv (akut) gastrit → förekommer neutrofiler.

**Kronisk gastrit** kan bero på helicobacter pylori, autoimmun gastrit eller NSAID.

## Helicobacter pylori-associerad gastrit

**Incidens:** 10 – 80%, varierar med geografi, ålder och socioekonomiska faktorer

**Akut infektion** – subklinisk

#### **Kronisk infektion**

Drabbar antrum först, senare kan även drabba corpus och fundus

- Antral gastrit → ökad HCl → peptiskt ulkus
- Spridning till corpus/fundus → färre parietalceller
  - minskad HCl → hypergastrinemi
  - skada/regeneration → intestinal metaplasi → ökad risk för adenocarcinom



**Tester:** biopsi, serologi (antikroppar mot H.pylori), feces (H. pylori), urea utandningstest



En kronisk inflammation av denna typ kan leda till cell plasticitet och utvecklingen av cancer enligt: *H.pylori* → *skivepitel-kolumnepitel metaplasi* → *magcancer*.

## Autoimmun atrofisk gastrit

< 10% av kronisk gastrit

≈ 60 år, K > M

- associerad till andra autoimmuna sjukdomar, men ej till specifik HLA

- drabbar corpus/fundus, är antrumspärande



Karakteriserad av

- antikroppar mot parietalceller och intrinsic faktor

- minskad pepsinogen I serumnivå

- hyperplasi av endokrina celler i antrum

- vitamin B12 brist

- minskad saltsyrautsöndring

**Patogenes:** immunmedierad – autoreaktiva T-celler

### Carcinom i magsäcken:

Här talar man om **polyper** vilket man också kan återfinna i tarmen (*se nedan*). Det finns benigna ventrikelpolyper (inflammatorisk/hyperplastisk polypi och fundukörtlpolyp), premaligna (adenom) och maligna (adenocarcinom, extranodalt lymfom, GIST, NET).

Adenocarcinom: står för 90% av alla ventrikeltumörer.

**Symptom** vid tidigt adenocarcinom är dyspepsi, dysfagi och illamående. Vid avancerat adenocarcinom förekommer vikttnedgång, anorexi, anemi, blödning. Adenocarcinom delas in i en **diffus** och en **intestinal** typ.

Vid den diffusa typen talar man sedan om familjär magcancer som beror på en mutation som kodar för E-cadherin (CDH1). Den intestinala typen → familjär adenomatös polypos (FAP) beror istället på en APC-mutation. Dessa kan även bero på andra mutationer såsom mutationer i p53 eller HER2 genen.

### • Tarm: celiaki, inflammatorisk tarmsjukdom (IBD; Crohn's sjukdom, ulcerös kolit), polyper, adenocarcinom

**Celiaki** = immunmedierad enteropati (=sjukdom i tarmen) utlöst av exponering för gluten (vete, råg, korn).

**Symtom**: trötthet, diarré, malabsorption, anorexi, tillväxthämning hos barn, förstoppning.

Extraintestinal manifestation: dermatit herpetiformis.

**Diagnos**: Serologi (antikroppar mot transglutaminas och gliadin), biopsi, genetik (HLA-typ).

**Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD)** = kroniskt inflammatorisk tillstånd utlöst av kroppens immunsvär mot tarmmikrober hos genetisk predisponerade individer. Crohns sjukdom (CD) och ulcerös kolit (UC) är två typer av IBD. Båda är kopplade till en ökad risk för dysplasi och cancer. Risken ökar markant efter 8-10 års sjukdom. Större risk vid pankolit, frekvent skov och kraftigare inflammation. Viktigt med övervakningsprogram (screening) med koloskopi och biopsier.

**Vad är skillnaden mellan CD och UC?**

CD vs UC

CROHN DISEASE

Skip lesions

Transmural inflammation  
Ulcerations  
Fissures

ULCERATIVE COLITIS

Continuous colonic involvement, beginning in rectum

Pseudopolyp  
Ulcer

	Crohns sjukdom	Ulcerös kolit
Lokalisation	Ileum ± kolon	Endast kolon
Rektalt engagemang	Ibland	Alltid
Distribution	Skip lesioner	Diffus, kontinuerlig
Strikturer	Ja	Sällsynt
Tarmväggen	Tjock	Tunn
Inflammation	Transmural	Mucosa + submucosa
Pseudopolyper	Måttlig	Riklig
Sår	Djupa, sprickformade	Ytliga, breda
Lymfoid reaktion	Riklig	Måttlig
Fibros	Riklig	Mild till ingen
Serosit	Ja	Nej
Granulom	Ja (~35%)	Nej
Fistlar	Ja	Nej
Perianal fistel	Ja (vid kolonsjukdom)	Nej
Malign potential	Ja	Ja
Återfall efter operation	Vanligt	Nej
Toxisk megakolon	Nej	Ja

**Kortfattat:** Utbredningen av **Chrons** sker både i tunntarmen och tjocktarmen. Det är en transmural inflammation och har *skip lesioner* (inflammationen i tarmen inte är kontinuerlig, utan istället förekommer i diskreta, intermitterande områden längs tarmen).

**Polyper** = onormal vävnadstillväxt som buktar in i lumen. Ventrikelpolyper kan vara benigna vilket betyder att de är inflammatoriska/hyperplastiska. De kan även vara premaligna (adenom) eller maligna (adenocarcinom, neuroendokrin tumör → carcinoid, GIST, lymfom). Inflammatorisk/hyperplastisk polyp är vanligaste (75%) och beror oftast på kronisk gastrit som orsakar skada och reaktiv hyperplasi. Om associerad till H.pylori kan polyper regrediera efter helicobacter-eradikering.

**Adenocarcinom** = 90% av alla ventrikeltumörer är adenocarcinom. Den tredje vanligaste cancerformen i västvärlden är **kolorektalt adenocarcinom** som oftast beror på en mutation i APC genen.

**Symtom:** tidigt adenocarcinom → dyspepsi, dysfagi och illamående. Avancerat adenocarcinom → vikttnedgång, anorexi, anemi och blödning.

**Patogenes:**

**Mutationer:**

Diffus typ:

- Familjär magsäckscancer: CDH1 (E-cadherin) mutation i germinalceller
- Sporadisk: 50% mutation i CDH1-genen, resten minskat uttryck av E cadherin (methylering av CDH1 promotor)

Intestinal typ:

- FAP: APC-mutation i germinalceller
- Sporadisk ventrikelscancer:  $\beta$ -catenin, mismatch repair (MMR) gener, hypermetylering av olika gener

**Andra mutationer:**

- Andra ärftliga cancersyndrom: Lynch, juvenil polypos, Peutz-Jeghers syndrom
- p53 mutationer – majoritet av sporadisk adca oavsett histologisk typ
- Överuttryck av Her2 (EGFR = epidermal growth factor receptor) - behandling

**• Appendix – inflammation, carcinoid**

**Appendicit** = inflammation i appendix. Neutrofiler infiltrerar muscularis propria. Slemhinneulceration, väggödem, blödning och nekros.

**Följande lärandemål ska vi bara känna till:****• Neuroendokrina tumörer, GIST**

Utvecklas från neuroendokrina celler i magtarmkanalen (*cajal celler*). 40% i tunntarmen. I ventrikeln är den associerad med kronisk atrofisk gastrit och endokrincellshyperplasi. Kan producera hormoner och ge upphov till s.k **karcinoidsyndrom** (svettningar, flusher, diarré, bronkospasm, buksmärta, hjärtklappning). Carcinoid i tunntarmen → "first-pass effekt" i levern → carcinoidsyndrom är ofta associerat med metastaser.

## Gastrointestinal stromacellstumör (GIST)

- Vanligaste mesenkymala mag-tarmtumören, > 50 % i ventrikeln
- Högst incidens kring 60 år
- Utgår från Cajals interstitiella celler i lamina muscularis propria (del av det autonoma nervsystemet)
- Växer i väggen, symtom p.g.a. storlek eller ulceration

**Mutationer:**

- C:a 80 % har aktiverande mutation i c-KIT-genen (tyrosinkinasreceptor)
- 8 % i PDGFRA = platelet derived growth factor receptor A
- Sällsynt mitokondrial SDH = succinate dehydrogenase gen

**Specifik behandling** med tyrosinkinasinhibitorer, t.ex. imatinib

**• Familjära syndrom (Lynch, FAP)**

Familjära syndrom är genetiska tillstånd som är ärftliga och som kan påverka flera medlemmar i en familj. Dessa syndrom kan uppstå på grund av förändringar eller mutationer i gener som överförs från en generation till nästa

**Lynch syndrom** = hereditär nonpolyposis kolorektal cancer (HNPCC). Lynch-syndrom orsakas vanligtvis av mutationer i gener som är involverade i DNA-reparationsprocessen. De vanligaste generna som är associerade med Lynch-syndrom är MLH1, MSH2, MSH6 och PMS2.

**FAP** = familjär adenomatös polyposis är en ärftlig sjukdom som kännetecknas av utvecklingen av många polyper i tjocktarmen och en ökad risk för tjocktarmscancer. Det är ett autosomt dominant ärftligt tillstånd.

Lever, gallvägar och pankreas

**Följande lärandemål ska vi kunna:**

• **Lever: hepatiter, cirrosutveckling, levercancer**

Levern består av **lobuli** (hexagon strukturerna) med en **centralven** i mitten som för blodet till vena cava. I varje hörn av lobuli finns det en **gallgång**, en **artär** och **portavenen**. Varje lobuli består i sin tur av **acini** som är triangulära strukturer som representerar blodflödet i leveren. Acini delas upp i tre olika zoner där det *lägst* oxygenerade blodet återfinns i zon 3.

Skadade hepatocyter reagerar på olika sätt: fettinlagring (**steatos**) eller bilirubinlagring (**kolestas**). Reversibla skador. Hepatocyterna kommer till slut att bilda cirros (fibros/ärrbildning) till följd av akut eller kronisk skada.

*Ärrbildningen sker på följande vis:*

1. Hepatocyterna dör → underliggande **retikulín** kollapsar och hepatocyterna kan inte regenerera.
2. Aktivering av **stellatceller** (återfinns perisinusoidalt) → omvandlas till fibrogena myofibroblaster.
3. De fibrogena myofibroblasterna bildar en fibrös septa som omger överlevande regenererade hepatocyter = cirros.

**Cirros** = diffus utveckling av levern till regenerativa parenkymala noder (saknar centralven men ser i övrigt normalt ut) med omgivande leverfibros som är åtskiljda av fibrotiska septa. Hepatit B och C, NAFLD samt alkoholrelaterade leversjukdomar är vanliga orsaker till cirros globalt. I Sverige är även PSC och PBC vanliga orsaker. Man kan gå länge med kompenserad levercirros utan att man vet om det. Alla **kroniska leversjukdomar** resulterar inte i cirros och all cirros resulterar inte i en end-stage leversjukdom. Kan botas (vid tunna fibrotiska stråk som fragmenterar och regenerativa noduli smälter samman). En ductulär reaktion.....

**Symptom:** 40% asymtomatiska. Anorexi, svaghet, viktnedgång, portal hypertension och leversvikt.

### Akut leversvikt

= akut leversjukdom som ger hepatisk encefalopati inom 6 månader från initial diagnos. Kan bero på läkemedel eller **virial hepatit**. Histologiskt ser man massiv nekros. Levern är först svullen men skumpnar sen. Det finns även stora zoner av destruktion som omger öar av regenererande hepatocyter (vid akut förlopp) hinner ej ärrbildning utvecklas. Levern är den största producenten av koagulationsfaktorer vilket betyder att koagulationen kan påverkas markant vid en akut leversvikt.

### Virala hepatiter:

Det finns en del olika hepatotropa (trivs i levern) virala autoimmuna hepatiter (inflammation) och de namngavs utifrån när de upptäcktes:

#### • Hepatit A

Vanligen benign och självbegränsande RNA-virus. Replikerar i hepatocyter (sker även viss replikation i tarmceller). Ger aldrig kronisk hepatit och man blir ej kronisk bärare av viruset. Fekal - oral eller närkontakt (kan uppstå epidemier). Utsöndringen sker i avföring men man kan detektera viruset i serum och saliv. Inkubationstid → 2-6 veckor och man brukar först kunna mäta **IgM** antikroppar i blod och senare även **IgG** antikroppar. Vaccination ger ett långvarigt skydd.

**Symtom:** Många är symptomfria eller får influensaliknande symptom → feber, ikterus, trötthet, aptitförlust.

#### • Hepatit B (HBV)

Kronisk infektion av ett DNA-virus. 1/3 av världens befolkningen har varit infekterade och 350 miljoner är kroniska bärare. Ffa en perinatal transmission av hepatit B (förlossning) hos mer än 8% av befolkningen i delar av Afrika. Barnet smittas alltså redan vid födseln av sin mor (s.k vertikal eller horisontell smitta). I Västeruropa, Nordamerika och Australien sker transmissionen via oskyddat sex, intravenöst eller pga tidigare blodtransfusioner (innan man skaffade screening för det). Finns vaccin för hepatit B. Inkubationstid → 2-6 veckor. Risk för **kronisk hepatit** är högt när man får det som nyfödd/spädbarn och risken minskar med ökande ålder. Vid sjukdom är det CD8<sup>+</sup> T-celler som attackerar infekterade hepatocyter. Finns ingen botande behandling men det kan minska risken för fortsatt leverskada.

**HCC**/senkomplikationer och även smittsamheten.

*Finns en del olika utfall:*

- Akut med återhämtning och viss negativ
- Icke-progressiv kronisk typ
- Progressiv kronisk typ → cirros → (HCC)
- Fulminant hepatit med massiv levernekros
- Asymtomatisk "friskt" bärarskap

*Det finns 4 st olika "open reading frame" som kodar för olika proteiner:*

- Nucleocapsid "core protein" som man kan utnyttja vid blodprov (HBcAg = epitop på viruset), HBeAg)
- Envelope glykoprotein (HBsAg)
- Polymeras

- HBx protein (replikation) → måltavla för läkemedel

**Behandling:** interferon-alfa, antivirala LM

- **Hepatit C**

Hepatit C är ett enkelsträngat RNA-virus. Finns inget vaccin pga det finns en genetisk instabilitet vilket innebär att det genererar en mängd olika varianter. Men det finns effektiva behandlingar som är riktade mot ex viralt proteas, RNA polymeras och 95% blir botade. Det är en blodburen smitta och intravenöst missbruk är en riskfaktor. Inkubationstiden är 4-26 veckor och de flesta är asymtomatiska när de insjuknar. På 20-30 år så utvecklar 20% av de cirros (**HCC risk**). Episodiskt förhöjda ASAT och ALAT. Man kan även göra HCV-RNA test för att påvisa hepatit C. Hepatit C är en vanlig orsak till kronisk hepatit, cirros och HCC.

- **Hepatit D**

RNA virus som är beroende av HBV virus. Kan inte isolerat infektera. Antingen får man det samtidigt som Hepatit B = co infektion eller så får man Hepatit D då man redan är HBV infekterad (= superinfektion). Ca 5% av patienterna med HBV får också HDV och risken för progress till cirros och HCC ökar därmed. HBV-vaccin ger skydd mot HDV.

- **Hepatit E (HEV)**

RNA virus med 4-5 veckors inkubationstid. Nyligen upptäckt och liknar hepatit A en del. I länder runt ekvatorn är viruset epidemiskt. Fekal-oral/vattenburen spridning. Vanligen självbegränsande. HEV = zoonotisk sjukdom med reservoar i apor, katter, grisar och hundar. Farligt för gravida (>20% mortalitetsrisk).

Akut virushepatit liknar **autoimmun hepatit** då → portalt och lobulär inflammation av lymfocyter, plasmaceller och eosinofiler. Nekros (som kan konfluera) eller apoptos → om massiv: leversvikt.

**Kronisk viral hepatit:**

- Portal lymfocytär eller lymfoplasmocytär inflammation med fibros.
- Ofta “interfashepatit” = inflammatoriska celler korsar limiting plate och skadar periportala hepatocyter (som i AIH).
- Fibros (först portal/periportal) → fibrös septa portoportalt överbryggande
- Ev. ground glass i HBV (svullet endoplasmatiskt retikulum av HBsAg).
- I kronisk hep C ofta stora lymfoida aggregat och kan gå med gallgångsskada “fatty change”

**Autoimmun hepatit = AIH**

Kronisk → progressiv. Associerad till andra autoimmuna sjukdomar. Vanligare hos kvinnor (¾). En del patienten är asymtomatiska med förhöjda ASAT och ALAT, andra utvecklar akut och kroniskt hepatit. *Finns två olika typer:*

**Typ 1:** antinukleära antikroppar (ANA, dock är dessa inte specifikt för AIH). 65% uppvisar glattmuskelantikroppar (SMA-ak) vid autoimmun hepatit. 25-53% anti-SLA7LP (anti soluble liver antigen/liver pancreas antigen) antikroppar.

**Typ 2:** Vanligare hos barn/tonåringar. Anti-LKM- 1 antikroppar förekommer samt Anti-SLA/LP antikroppar.

**OBS** → finns seronegativa AIH, dvs utvecklas ej antikroppar. Förutom andra antikroppar förekommer ofta IgG-stegring. Kan överlappa med PSC eller PBC. Immunsuppressiv behandling (ex kortisonpreparat) → 90% når remission trots cirros vid diagnos. Vid endstage sjukdom så kan transplantation vara den enda lösningen.

**Symtom:** trötthet, illamående, ikterus, obehag undre höger arcus, ledbesvär, hepatomegali, splenomegali, symtom på dekompenenserad leversjukdom.

## **Levercancer**

→ **Hemangiom** (blodkärlstumör)

Den vanligaste benigna tumören i levern.

→ **Hepatocellulära adenom (HCA)**

Sker oftast i en icke-cirrotisk lever. Ses ofta hos kvinnor i reproduktiv ålder. Benign monoklonal proliferation av hepatocyter. Skarp gräns/väldefinierad mot omgivningen. Kan ha förfettning. Vanligen närmast ingen atypi men kan ha något bredare trabekler.

Genotyp/klinisk fenotyp indelning.

**Risikfaktorer:** metabola syndromet och obesitas.

→ **Hepatocellulärt carcinom (HCC)**

Malign tumör som utgörs av 5% av alla cancrar globalt sätt. Ibland har den en karakteristiskt radiologi där radiologen kan se arterliasering.

*En mängd lika orsaker till HCC såsom:*

- Hepatit B och C
- Steatohepatit
- Medfödda sjukdomar (hemokromatos, alfa-1-antitrypsinbrist)
- Aflatoxin B1 (mögelgift), (särskilt stor risk tropiskt/subtropiskt) samt i kombination med Hepatit B.
  - Återfinns i nötter, majsprodukter, ris, torkad frukt
- Ibland kan hepatocellulära adenom gå över till HCC

Sannolikt är det den kroniska inflammation (kronisk leversjukdom) som driver processen.

Leder till mutationer i tumörsuppressorgener/onkogener

**Symtom:** viktnedgång, smärta höger övre kvadranten, försämring av symtom vid levercirros, ascites och ikterus.

**Behandling:** Ablation (radiofrekvens), TACE (transarteriell kemoembolisering), kirurgi, transplantation.

→ **Kolangiokarcinom**

Efter HCC är detta den vanligaste levercancer. Drabbar intrahepatiska och extrahepatiska gallvägar och därav finns det två olika typer.

**Risikfaktorer:** kroniska inflammation och kolestatisk leversjukdom (PSC), parasiter, intrahepatiska gallstenar, Hepatit B och C, NAFLD.

→ **Levermetastaser**

Bara för förtydligandets skull är metastaser den vanligaste formen av tumörmanifestation i alla typer av organ.

• **Ikterus, kolestas**

**Metabola leversjukdomar:** hereditär hemokromatos, Wilsons sjukdom & alfa-1-antitrypsinbrist.

→ **Hereditär hemokromatos**

Leder till ökat järnupptag från tarm som deponeras i lever, pankreas, hjärta, leder och endokrina organ. Detekteras oftast som ett förhöjt serumjärn. Kan ge micronodulär cirros (HCC risk ökar), diabetes och abnormal hudpigmentering. Om det är en primär hereditär hemokromatos så beror det på en mutation i **HFE-genen**. Järn är direkt toxisk mot hepatocyter. Pga menstruation visar sig symtomen senare hos kvinnor än hos män.

→ **Wilsons sjukdom**

= kopparinlagring pga försämrade utsöndring med gallan samt misslyckad inkorporering av koppar till apoceruloplasmin (för att bli ceruloplasmin som via blod utsöndras med urin). Beror på loss of functions mutationer i **ATP7B-genen** vilket leder till att koppar ackumuleras i hjärnan, lever och ögat. Detta leder till en minskad mängd ceruloplasmin samt ökad mängd koppar i urin och blod. Patienterna brukar ha *kayser-fleisher ringar* vilket är brunfärgade ringar i periferin i corneo-sklerala junctions. Symtomdebut i allt ifrån 6-40 års ålder.

→ **Alfa-1-antitrypsinbrist**

Medfödd leversjukdom som inte bara drabbar levern utan även lungorna. Det är en autosomal recessiv sjukdom som beror på mutationer vilket leder till felveckade och sämre fungerande alfa-1-antitrypsin. Det är proteashämmare i lungan som främst bildas av hepatocyter. Om alfa-1-antitrypsin har en sämre funktion så kan de elastiska fibrerna i lungan förstöras av proteaser → emfysem och KOL. Viktigt med rökstopp för att hämma utvecklingen av lungsjukdomen. I levern ackumuleras de felveckade alfa-1-antitrypsiner vilket skapar en stress på ER och sedan en apoptos av hepatocyter.

**Kolestatiska leversjukdomar och ikterus:** Defekt hepatocellulära bilirubinmetabolism & kolestas (neonatal/autoimmun → PSC = primär skleroserande cholangit, PBC = primär biliär kolangit som innebär destruktionen av små intrahepatiska gallgångar).

*Vad var bilirubin nu igen?*

**Bilirubin** = slutprodukt i heme degenerationen som är ett resultat av nedbrytningen av RBK i mjälte, lever och benmärg. Hem (intracellulärt) → biliverdin → okonjugerat bilirubin (som är vattenolösligt och toxiskt om det ej binder albumin). Okonjugerat bilirubin tar sig till levern där det konjugeras med glukuronsyra (blir nu icke-toxiskt och vattenlösligt). Konjugerat



bilirubin **glukuronider** utsöndras med gallan. Sedan degraderas bilirubin-glukuronid av bakterier till urobilinogener som kommer ut med avföringen.

*Sammanfattning av ovanstående process:*

1. Heme → biliverdin → bilirubin
2. Binding till serumalbumin (toxiskt bilirubin)
3. Upptag av levercellerna → konjugering med glukuronsyra
4. Ut i gallan

### **Ikterus (jaundice) = gulsot**

Innebär gul hud och sklera. Okonjugerat bilirubin är olösligt pga ej bundet till albumin och kan därav inte lämna kroppen med urin. Ikterus karakteriseras av ökade bilirubinnivåer (> 35 mikromol/L).

**Orsaker:** Ökad bilirubinproduktion pga hemolytisk anemi, ineffektiv erytropoes (talassemi, pernicios anemi) eller defekt konjugering (ärfdig eller omogen) resulterar i **okonjugerat hyperbilirubinemi**. För mycket okonjugerat bilirubin ut i vävnader exempelvis till hjärnan kan vara toxiskt. Minskad bilirubinkonjugering kan i sin tur bero på läkemedels toxiska effekter, generell leverskada (hepatiter, cirros) eller gilbert syndrome (UGT) där glukuronid bilirubin transferas är nedsatt.

### **Kolestas:**

**Orsaker:** Hos nyfödda talar man om biliär atresi (= gallvägarna är avstängda) pga missbildning i gallväxt systemet som medför en avsaknad av gallgång eller blockage. Hos vuxna kan det bero på gallstenar eller tumörer. Sepsis, PBC eller PSC kan orsaka inflammatorisk obstruktion(destruktion av gallvägarna. Det kan dessutom finnas metabola rubbningar i gallutsöndringen.

### **• Gallvägar: obstruktion, kolestas, kolecystit, cancerutveckling**

#### ***Funktionen hos galla?***

**Galla** = detergent vilket betyder att den hjälper till att lösa upp fetter. Det hjälper även till att eliminera bilirubin, överskott av kolesterol, xenobiotika, spårämnen (koppar) & andra icke-lösliga avfallsprodukter. Det produceras i levern och lagras i gallblåsan.

**Kolestas** uppstår vid långvarig gallgångsobstruktion antingen extra/intrahepatiskt eller pga defekt i hepatocyternas gallsekretion, dvs transporten av galla från hepatocyterna till kanalikuli. Detta resulterar i ökade koncentrationer av gallsyra i serum vilket kan leda till ikterus, klåda (pruritus), hudxanthom (kolesterolinlagring) och symtom som är relaterade till intestinal malabsorption (även vitaminer). Det kan även orsaka leverskador som i sin tur kan leda till cirros. Kan ses vid förhöjt ALP och GT. Histologiskt kan man se gallpigment i leverparenkymet (i hepatocyterna och canaliculi).

Kolestas kan delas upp i extrahepatisk och intrahepatisk kolestas baserat på storleken av de påverkade gallgångarna. Vid en stor gallgångsdjukdom talar man om en **extrahepatisk** och brukar bero på gallvägsobstruktion → PSC (*se lärandemål längre ned*). Kan orsaka bakteriell

kolangit eller sepsis. Vid en liten gallgångssjukdom talar man istället om en *intrahepatisk* sjukdom som orsakas av primär biliär cirros (PBS) och PSC.

**Kolelitiasis** (gallstenar) är en sjukdom i gallblåsan som till en början är asymtomatisk. Men när dessa konkrement tillfälligt kan obstruera *ductus cysticus* eller passera in i *ductus choledocus*, kan man få symptom såsom *biliär kolik* (= smärta i övre högre bukkvadrant). Det finns två typer av gallstenar; *kolesterolstenar* som beror på galans egenskaper (= litogenisk galla med ökade nivåer av kolesterol och minskade nivåer av gallsalter) och gallas lokala faktorer. Sedan finns det också *pigmentstenar* (delas upp i svarta och bruna sådana) som innehåller kalcium bilirubinater.

**Kolecystit** är en diffus inflammation av gallblåsa som vanligen är sekundärt till obstruktion av ductus cysticus. Då kan även en sekundär bakteriell infektion förekomma där *emphyem* (uppfyllnad av purulent vätskan) och perforation (peritonit, abscess). Detta beskriver en akut kolecystit. Sedan finns det även kronisk kolecystit som karaktäriseras av ständig inflammation av gallblåseväggen. Orsakas av gallstenar eller upprepade attacker av akut kolecystit.

**Gallväggscancer** drabbar främst patienter runt 70-års åldern. Det debuterar i form av ikterus och kolestas, dvs stopp i gallgången. Det upptäckts ofta vid ett avancerat stadie och behandling är kirurgi samt kemo-och radioterapi. 5-års överlevnaden hos dessa patienter är dock väldigt låg. PSC är den vanligaste orsaken till cancer i västvärlden. I Asien är "liver fluke" den vanligaste orsaken vilket är en parasitisk maskinfektion i biliär tract.

#### • **Pankreas: pankreatit (akut vs kronisk), pankreascancer**

**Akut pankreatit** definierar de lokala, regionala och systemiska rubbningar som uppstår till följd av aberrant utsöndring av pankreatiska enzymer. Det beror alltså på acinär cellskada eller duktal obstruktion som leder till extracellulär läcka av aktiverade matsmältningsenzymer. Detta framkallar autodigestion av pankreatisk och extrapankreatisk vävnad. Sjukdomen allvarlighetsgrad varierar där akut haemorrhagisk pankreatit kan vara dödlig. Det kan orsaka massiv nekros som har systemiska manifestationer såsom chock, akut respiratorisk distress, akut njursvikt och disseminerad intravaskulär koagulation.

**Risikfaktorer**: gallstenar, kronisk alkoholism, idiopatisk (okänd faktor), obesitas, iatrogena (orsakad av läkares åtgärder såsom kirurgi) eller trauma (seat belt injury).

**Kronisk pankreatit** innebär progressiv förlust av pankreasparenkym som ersätts av fibros och variabel grad av kronisk inflammation. Kan leda till cell plasticitet och utvecklingen av cancer.

**Kronisk pankreatit** → *acinär-duktal metaplasi* → *pankreascancer*.

**Orsaker**: kronisk alkoholism, upprepade episoder av akut pankreatit, autoimmun pankreatit (IgG4 associerad sjukdom) eller cystisk fibros.

**Symptom**: epigastrisk smärta, svårt radierande till ryggen, malabsorption, diarré, steatorré, vikttnedgång och diabetes mellitus.

**Pankreascancer (PDAC)** kan utvecklas i pankerashuvud, corpus eller svansen. Uppstår från premaligna lesioner (mikroskopiska eller makroskopiska). De mikroskopiska premaligna lesionerna är de **pankreatiska intraepitelial neoplasi (PanIN)**. De makroskopiska eller cystisk mucinösa beror bl.a på **intraduktal papillär mucinös neoplasi (IPMN)** som karaktäriseras av proliferation av papillärt konfigurerat neoplastiska epitel som bildar slem. Dessa växer från pankreatisk duktalt system och orsakar gång dilatation.

Dålig prognos där upptill 90% inte kan opereras pga symtomen är diffusa och det saknas verktyg för tidig diagnos.

*Utvecklingen av pankreascancer tros ske via en rad olika vävnadsförändringar:*

K-Ras mutation → **acinär-duktal metaplasi** → pankreatiskt intraepiteleial neoplasi → PDAC

**Riskfaktorer:** rökning, alkoholmissbruk, kronisk pankreatit och exponering mot vissa kemikalier.

**Symtom:** allmän och ospecifika. Smärtfritt ikterus, buksmärtor och viktnedgång.

**Följande lärandemål ska vi bara känna till:**

### • **Icke-alkoholorsakad fettleversjukdom (NAFLD)**

**Fettleversjukdom NAFLD** = (oavsett om det är orsakat av alkohol eller metabola sjukdomar) har en liknande histomorfologiskt bild: steatos, steatohepatit och steatofibros (cirros). NAFLD är en systemisk metabol dysfunktion (insulinresistens, metabola syndromet, typ 2 diabetes, obesitas, dyslipidemi och cirros).

*Mekanismen bakom NAFLD:*

- Ökad frisättning av fria fettsyror.
- Minskad oxidation av fria fettsyror i muskulatur.
- Fria fettsyror tas upp i hepatocyter och lagras som triglycerider.
- Proinflammatoriska cytokiner (ex IL-1) frisätts från hepatocyter = "inflammasome" aktivering.

**Steatohepatit** innebär hepatocyt *ballonering* vilket betyder att cellerna blir uppsvällda. Man ser då även mallory hyalina kroppar som är ihoptrasslade intermediära filament ex CK18. Steatohepatit är en typ av inflammation vilket innebär en samling av neutrofil (+ lymfocyt, makrofag) inflammation i ffa lobuli

**Steatofibros** är en ärrbildning som börjar centrilobulärt i zon 3. Man ser även en centralvenskleros → sprider sig perisinusioudlas i Disses space mot portazoneen. Ska ge intrycket av ett "höns-nät mönster".

### • **Alkoholleversjukdom**

60% av kroniskt leversjukdom. Många får steatos men färre får steatohepatit och ännu färre får cirros. Cirros ökar risken för hepatocellulär cancer (HCC). För cirros behövs ca 15-20 år

av alkoholkonsumtion. Total abstinens är den viktigaste behandlingen av akut steatohepatit. ASAT/ALAT kvoten ligger över 2 vid alkoholrelaterade fettlevversjukdom.

Alkoholmetabolismen genererar NADH → fettsyra prekursorer shuntas från katabolismen till lipidbiosyntes. Ökad mängd av NADH leder alltså till att Krebs cykeln avstannar och en hel del av dessa substanser, bla acetyl-Coa, kommer att skyfflas över till bl.a. fett-leversyntes. Etanol försämrar lipoproteinbiosyntes och sekretion vilket är mekanismen bakom steatos.

### • **Portal hypertension, leversteatos, steatohepatit**

**Leversteatos** = ökad ansamling av lipider (triglycerider) i levercellerna. Mer än 5% steatos i levern är gränsen för leversteatos (finns lätt och uttalad steatos). En subgrupp av dessa pat med leversteatos kommer utveckla en inflammation i en förfettad lever, vilket kallas steatohepatit.

**Steatohepatit** = Kännetecknas av att man får en hepatocytiskada och nekros. Inflammation och fibros som utvecklas till cirros. Vid intag av stora mängder alkohol under lång tid kan **mallorykroppar** bildas. Det är aggregat av cytokeratinmaterial i delvis degenererade hepatocyter. Man har aggregat av neutrofiler runt leverceller och man kommer successivt få en omgivande bindvävsbildning.

### • **Primär skleroserande kolangit**

**Primär skleroserande kolangit (PSC)** är en autoimmun kolangit, dvs gallvägssjukdom. Det kan vara i samsjuklighet med IBD ffa i ulcerös kolit, men även IgG4 sjukdom och autoimmun pankreatit. Drabbar oftare män vid 30 års åldern. Vid PSC kan man se förhöjda nivåer av antineutrophil cytoplasmatiska antikroppar p-ANCA eller ALP stegring. Lätt stegring av IgM, ofta i kombination med lätt stegring av IgG och IgA. Förekomst av periduktal **obliterativ fibros** och inflammation som involverar större gallgångar både intra-/extrahepatiska gallgångar. Detta brukar bero på en kronisk inflammation som kan resultera i cirrosutveckling. Variabel skada av små gallgångar. Sjukdomen är segmentell vilket betyder att vissa partier drabbad av den trånga fibrosen medan andra partier inte drabbas. De partier som inte drabbas blir dilaterade och ser karaktäristiskt ut på röntgen som "beads on a string". Risk för dysplasi → kolangiokarcinom (gallgångscancer).

Bröst

### **Följande lärandemål ska vi kunna:**

#### • **Grundläggande bröstcancerepidemiologi**

Bröstcancer är vanligast i industrialiserade länder. Bröstcancer ses mer vid ökade ålder. Det är kopplat till miljöfaktorer och genetik.

10 359 nya bröstcancerfall i Sverige (2017). 1/9 kvinnor drabbas medan 40-50 män drabbas per år. Ca 85% 5-års överlevnad. Minskad mortalitet idag pga behandling och screening (sekundärprevention), bättre kirurgi och diagnostik.

Bröstkörtlar är uppbyggda av lobulära strukturer som då tömmer sig i mjölkgångarna (ducts). Finns mycket fettväv runtomkring. Strukturerna är hormonkänsliga; östrogen (mjölkgångarna) och progesteron/prolaktin (bröst lobuli). Bröstkörtlarna byggs upp av ett **duktalt** epitel i gångarna och ett **acinärt** epitel längst ut i körteln s.k **TDLU** (terminal ductal lobular unit). Cancer som uppkommer i körtelepitelet kallas **adenocarcinom**.

Finnålspunktion (cytologi) och biopsi (histologi) är två exempel på diagnostiska metoder av bröstcancer.

**Benigna tumörer i bröst:** fibroadenom, phyllodes tumör och intraduktalt papillom.

**Fibroadenom** är vanligaste brösttumörer. Mixad tumör med både en epitelial och en stromal komponent. Upp till ca 3 cm, rund och välavgränsad lesion.

**Phyllodes tumör** har stromalt ursprung men kan förekomma som både borderline och malign.

**Intraduktalt papillom** kan vara solitär eller multipla lesioner. Symptom såsom blodig/klar sekretion från bröstvårtan utan en palpabel knöl i bröstet. Växer som papillom, dvs som välavgränsade strukturer.

### • **Klinisk handläggning av bröstcancer inkl. trippeldiagnostik.**

Man kollar **status** vid klinisk undersökning av en misstänkt bröstcancer. Detta innebär att man kollar på ytliga lymfkörtlar samt inspekterar och palperar bröstet.

*Man håller utkik för dessa saker:*

- Knöl i bröstet
- Hudnappning, nytillkommen indragning av bröstvårtan
- Sekretion från bröstvårtan
- Eksem i bröstvårtan - *Mb Paget?*
- Nytillkommen form - eller missfärgning
- Värmeökning, rodnad
- Apelsinhud
- Oklar ömhet som inte är premenstruell

**Trippeldiagnostik** är den metod som används för utredning av knölar i bröstet.

*I*

*trippeldiagnostikern ingår följande:*

1. Klinisk undersökning
2. Bilddiagnostik (mammografi, ultraljud, MR)
3. Punktion (finnål för cytologi, via palpation eller ultraljud, biopsi)

**TILs** (tumor infiltrating lymphocytes)/ tumörinfiltrerande lymfocyter, dvs lymfocyter och plasmaceller är en viktig analys innan neoadjuvant behandling (behandling innan den riktiga

behandlingen) vid trippelnegativa brösttumörer. Högre nivåer av TILs är associerat med en fördel vid behandling med anti-HER2 (en form av *immuncheckpoint terapi*).

Morfologiskt graderar man all invasiv bröstcancer mha NHG systemet baserat på andel körtelstrukturer, kärngrad och mitosgrad.

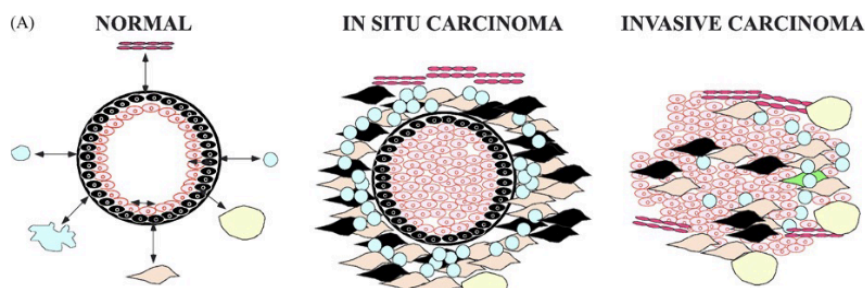
### • Skillnaden mellan cytologi och patologi

**Cytologi** = läran om celler. Innebär diagnostik av cellmaterial, framför allt tumörer, men även infektioner och inflammationer.

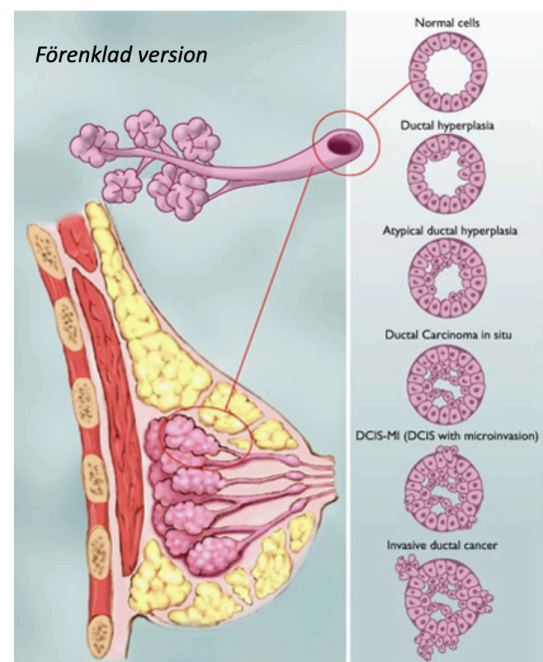
**Patologi** = sjukdomslära, dvs läran om de sjukliga förändringarna i kroppen.

### • Kunskap om etiologi; de morfologiska och molekylära skillnaderna mellan normal bröstkörtel, DCIS och invasiv cancer.

#### Bröstcancerutveckling:



1. **Luminala** celler (cellerna mot lumen) och **myoepiteliala** celler (längst med kanten) hos en bröstkörtel med normal duktgång.
  - a. Cancer av **luminal** typ karaktäriseras av att vara **ER positiv, HER2 negativ** samt ha **god prognos**.
2. Utvecklar **duktal hyperplasi** som sedan omvandlas till **atypisk duktal hyperplasi** där vi ser en förändring av cellkärnan.
3. Vi får således **duktal carcinom in situ (DCIS)**. Många av mutationerna som vi ser i den invasiva cancers finns redan i detta stadiet.
4. Som sedan blir DCIS med “micro invasions”.
5. Till sist har vi en utvecklad cancer → **invasiv duktal cancer**.



Myoepitelet agerar som en naturlig barriär mot invasion.

**Cancer in situ** = pre-invasiv cancer förekommer i alla subtyper av bröstcancer. Kan vara palpabla eller icke palpabla. Börjar ofta med atypiska mjölkgångar och mjölkörtlar. Den vanligaste formen av in situ cancer är **DCIS** (=duktal cancer in situ) och **LCIS** (=lobulär cancer in situ). Dessa utgör mer än 85% av samtliga bröstcancerfall.

## • De viktigaste morfologiska typerna av bröstcancer

**Sammanfattning:** Utvecklingen av bröstcancer sker från *TDLU* i normal bröstvävnad via *DCIS* och till invasiv bröstcancer.

**Morbus Paget** = adenocarcinom där cellerna infiltrerar huden vid bröstvårtan. Ulcererande eller eksematös bröstvårta. Anses som en typ av *DCIS*. Ungefär 70-90% av patienterna har en underliggande *DCIS* eller invasiv tumör i bröstet.

**Invasiv lobulär cancer (ILC)** är en småcellig tumör, diffust infiltrerande och omgiven av ett acellulärt stroma. Multifokal och/eller bifokal. Svårt att diagnosticera både mammografiskt och cytologiskt. Morfologiska karakteristika: enstaka rader av celler och **signetringceller** (= epiteliella celler, men till skillnad från de flesta andra typer av epitelceller, håller de inte ihop). Liknande prognos som invasivt carcinom NST ("no special type"). Kan metastasera till andra lokaler som tex magsäck.

## • De vanliga biomarkörerna i bröstcancer

I klinisk praktik finns en del biomarkörer (molekylära markörer) vid bröstcancer:

### → ER (östrogen receptor)

Nukleär receptor som uttrycks i ca 75% av all bröstcancer. ER uttrycks mest i de luminala subtyperna. Prognostiskt fördelaktig faktor för endokrinbehandlade patienter.

### → PR (progesteron receptor)

Hormonreceptor som är kopplat till prognos. Ett tecken på att de är en någorlunda väl differentierad cancer. Prognostisk markör vilket betyder att det inte finns en behandling där man använder progesteron receptorn som ett target.

### → Ki67 = proliferation-associated marker

Uttrycks i alla faser av cellcykeln förutom i G0. Därav är det bra att använda som en prognostisk markör vid primär bröstcancer hos patienter som är över 20 år. Svårt att avgöra hur viktigt markören är vid bedömning så den är svårt att standardisera. Ingen riktig konsensus i guidelines men möjligtvis kan det bli bättre med AI och digital bildanalys.

### → HER2 (human epidermal growth factor receptor 2)

Transmembranreceptorer involverad i celltillväxt, proliferation och överlevnad. Det finns en subtyp av bröstcancer som överuttrycker HER2 mer än andra tumörer, ca 10-15% av alla bröstcancer. Kan användas vid behandling då det finns målinriktad HER2 behandling (ex trastuzumab). Prognostisk markör för aggressiva tumörer och en prediktiv markör för behandlingsrespons.

Det finns olika molekylära subtyper av bröstcancer baserat på genuttrycksmönster och närvaron av specifika receptorer på cancercellernas yta: **Basal-like, Luminal A, Luminal B** och **HER2-E**. PAM 50 används för klassificering av olika subtyper av bröstcancer.

**Luminal A:** Denna subtyp är vanligtvis hormonkänslig och har receptorer för östrogen och/eller progesteron. Vanligaste formen av bröstcancer. Uttrycker ER men är HER2-negativ.

Dessa cancerceller liknar normala celler i bröstkörtlarna och tenderar att ha en låg grad av aggressivitet.

**Luminal B:** Liknar Luminal A, men har vanligtvis högre grad av aggressivitet och snabbare tillväxt. Uttrycker ER men är HER2-negativ.

**HER2-positiv:** Dessa cancerceller överuttrycker ett protein kallat HER2/neu. De tenderar att vara mer aggressiva och har en tendens att växa snabbare än andra subtyper.

**Trippelnegativ (också kallad Basal-like):** Denna subtyp saknar receptorer för östrogen, progesteron och HER2. Det är vanligtvis mer aggressivt och svårare att behandla eftersom de vanliga hormonella behandlingarna inte är effektiva. Vanligare bland yngre än hos äldre.

**Följande lärandemål ska vi bara känna till:**

- **Digitaliseringen av patologi och möjligheter med AI-bildanalys**

Det finns många olika metoder där bildanalys kan förbättra biomarkörbedömningen i rutinpatologi. AI kan hjälpa till med det som är bortom rutinpatologins kapacitet.

Hud

**Följande lärandemål ska vi kunna:**

- **Inflammatoriska sjukdomar: eksem, psoriasis**

*Saknas material om dessa och kommer inte på vår tenta enligt föreläsaren.*

- **Tumörer & premaligna tillstånd: aktinisk keratos, skivepitels cancer, basalcellscancer, nevus, melanom**

Aktinisk keratos är ett premaligna tillstånd med en störning i utmognaden av skivepitel.

**Malignt melanom:**

Den dominerande lokaliseringen för melanom hos kvinnor är nedre extremiteterna, medan bålen är den vanligaste hos män. Melanom i huden utvecklas genom malign transformation av melanocyter i överhudens basala cellager. Flera typer av genmutationer är vanliga vid melanom ex aktiverande mutationer i gener som **BRAF** och **NRAS**. Aktivering eller förlust av tumorsuppressorgener som CDKN2A och PTEN.

**Riskfaktorer:** Förekomsten av melanom hos förstagrads släktingar, tidigare melanom, melanocytär nevi, tidig hudcancer eller skattad hög solexponering.

*De kliniska kriterierna för **melanom** följer ABCDE:*

Asymmetri

**B** oregelbundna kanter (**B**order irregularity)

**C** oregelbunden färg (**C**olour variation)

**D**iameter > 6 mm

**E**volution/förändring över tid



OBS: viktigt att kunna skilja på *nevus* och *melanom*. Använd ovanstående kriteri + “the ugly duckling sign” vilket är ett nevus som sticker ut när man inspekterar hudkostymen. **Pagetoid uppvandring** av melanocyter (vandrar upp från stratum basale upp mot stratum granulosum) är också ett tecken på melanom. Vid diagnostik gör man först en resektion med 2 mm marginal för handläggning innan man tar sig an andra åtgärder.

**Dermatoskopi** kan användas för att förbättra diagnostiken för tränade användare och kan därmed användas vid misstänkta förändringar för konsultation. **Teledermatoskopi** kan användas vid misstänkta förändringar för konsultation på distans.

**Behandling**: perorala kinashämmare och immuncheckpointhämmare (= man blockerar signalen som hämmar T-cellers förmåga att attackera tumörceller).

**Lentigo maligna melanom** uppstår på kroniskt solskadad hud hos äldre.

**Superficiellt spridande melanom (SSM)** kan uppstå varsomhelst på kroppen och drabbar alla åldrar. Utbrett pagetoid spridning.

**Nodulärt melanom** kan också uppstå varsomhelst på kroppen och är en upphöjd hudtumör. Kan orsaka blödning, ulceration och klåda.

**Basalcellscancer** är den vanligaste hudcancer. Den är långsamt växande malign tumör. Uppträder oftast på solexponerade kroppsdelar på ljus pigmenterade personer. Beror på UV-exponering och en mutation i **PTCH1** = tumörsuppressor som reglerar Hedgehog-signalvägen (*Gorlins syndrom*). Cancern metastaserar sällan men kan vara lokalt aggressiv och destruerande. Uppträder som en upphöjd förändring med vidgade kärl, eksemliknande fläck eller ett sår som inte läker.

**Skivepitelcancer** är efter basalcellscancer den vanligaste hudcancer. Det är även en av de snabbast ökande cancerformen i Sverige. Det är en malign tumör som uppstår från de keratiniserade cellerna i epidermis eller hudadnexa.

Vanligast hos män och äldre personer. Beror på en kronisk exponering av solljus (UV).

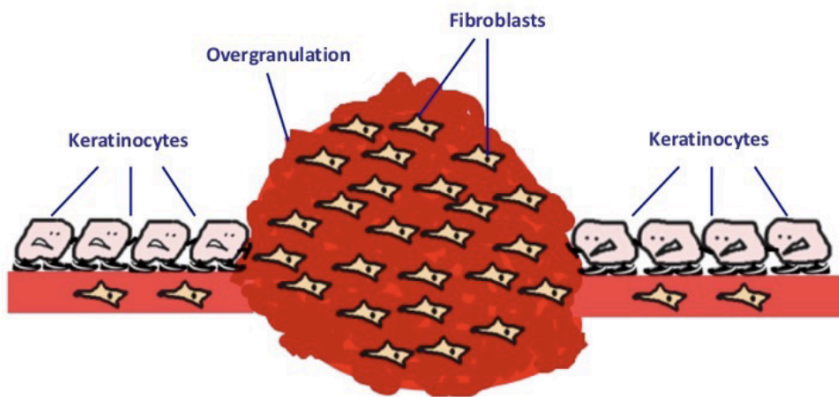
**Risikfaktorer**: Brännskadad hud, kroniska sår och icke solexponerad hud.

Kan också uppstå i kombination med **aktinisk keratos** som är ett premaligna tillstånd med en störning i utmognaden av skivepitel.

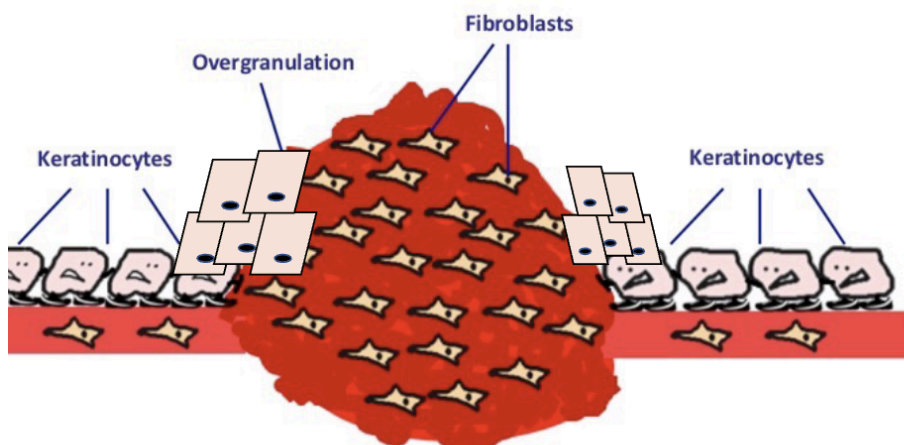
*Föreläsaren skrev följande i vår diskussionstråd:*

“Vi har inte listat just bensår i lärandemålen då det inte är en sjukdom i sig och vi ställer därför inga specifika frågor om bensår på tentamen”.

**Kroniskt bensår** är ett sår som inte visar någon läkningstedens efter 6-12 veckor trots adekvat behandling → tex kompressionsbehandling, kirurgi, lokal behandling, smärterapi och antibiotika. Kan bero på olika saker där **venösa bensår** (majoriteten av alla sår) beror på venös insufficiens där venklaffarna inte fungerar som de ska. Trycket i de venösa systemet stiger för mycket och trycker ut blodet. Ett **arteriellt bensår** är ischemiskt betingat. Vissa sår är primära hudtumörer som döljer sig bakom ett kroniskt sår.



En fördröjd, försvårad eller avsaknad läkning leder till att såret blir större och djupare vilket beror på att **granulationsvävnaden** blir för mycket. Det täcker sårbedden vid normal läkning och består av fibroblaster och endoteliala celler och inflammierade celler. Skör vävnad med ill röd färg. Problem uppstår vid *övergranulering*. Det växer då över kanterna av sårbedden och hindrar läkningen. Överväxt av fibroblaster som leder till ett svampigt utseende. Ses ofta på sår som inte läker eller läker långsamt.



Epiteliaseringen sker från sårkanten då keratinocyterna prolifererar och migrerar horisontellt. För mycket granulationsvävnad är som en barriär och hindrar reepitaliseringen vilket gör att sårkanten blir upphöjd då det inte vet vart det ska ta vägen. Keratinocyterna prolifererar/staplar sig vilket leder till epitelhyperplasi och sedan *pseudoepiteliomatös hyperplasi*. Ju längre processen pågår desto större blir risken för malignifiering.

Ben och brosk

**Följande lärandemål ska vi kunna:**

- **Benigna: Jättecellstumör (GCT), Osteochondrom**

**Jättecellstumör (GCT)** representerar 5-10% av alla bentumörer och är benign. Drabbar ofta vuxna och är lokalt aggressiv. Destruerar skelettet. Morfologiskt består tumören av stromala celler och jätteceller eftersom tumören utsöndrar RANK L som attraherar jättecellerna. Orsakas av mutationer i **H3F3A** och **H3F3B** gener.

**Osteochondrom** är en benign tumör som är vanlig bland lårbenen eller proximala tibia. Beror på en mutation i **EXT 1 eller 2 genen**.

• **Maligna: Chondrosarkom, Osteosarkom, Ewing sarkom**

**Chondrosarkom** är maligna **broskbildande** tumörer. Drabbar patienter över 40 år. Bär punktmutationer i isocitrat dehydrogenas (IDH 1 eller 2) eller COL2A1. Enbart kirurgisk behandling. Den benigna varianten kallas *enchondrom* (små och bryter ej genom benvävnad).

**Osteosarkom** är en **benbildande** tumör som drabbar patienter mellan 15-30 år. Subtyper baseras på lokalisering och cellbild. Kan bero på genetiskt chromotripsis vilket innebär att kromosomerna har fått massa brottpunkter i sig och konfigureras i nya kromosomer. Behandlas med kraftig cellgiftsbehandling och kirurgi. Ovanligt.

**Ewing sarkom** är en cancertumör som växer inuti skelettet. Ewing sarkom kan även utvecklas direkt i mjukdelar och drabbar enbart barn och vuxna (kaukasier specifikt) under 30 år. Påminner om osteomyelit (inflammation i benet) med smärta svullnad och värmehöjning. Högaggressiv och beror på en fusionsgen. Beror på en mutation på Ewing genen.

**Följande lärandemål ska vi bara känna till:**

- **Aneurysmalbencysta (blodfylld cysta)**
- **Fibrös dysplasi (fibrös vävnad ersätter benvävnad)**
- **Enchondrom (godartad brosktumör)**
- **Enkel bencysta**
- **Chondroblastom (broskliknande tumör hos unga)**
- **Hemangiom (kärltumör)**
- **Osteoidosteom (benbildande tumör)**
- **Chordom**

Neuro

**Följande lärandemål ska vi kunna:**

- **Meningit, encefalit, hjärnabscess**

CNS infektioner sprids via blodet, traumatisk implantation, lokal spridning från närliggande strukturer samt retrograd spridning genom nerver (ex rabier och herpes).

**Meningit:** inflammation av leptomeningerna. Farligaste är bakteriella infektioner (ex E.Coli, S. Pneumonia, N. meningitis, H.influenzae) där behandlingen är antibiotika. Virala infektioner (ex enterovirus, influensa) är mindre farligt då dessa oftast är självläkande. Sällsynt är svampinfektion.

**Symtom:** feber, nackstelhet, huvudvärk och ljuskänslighet. Allvarliga komplikationer såsom död, hörselnedsättning, kramper och neurologiska bortfall.

**Encefalit** är en hjärninflammation (ofta med samtidig meningial inflammation). Orsakat av bakterier (tuberkulos, syfilis, borrelia) men det vanligaste är virala infektioner där herpesvirus (främst HSV1) är det mest kända exemplet.

**Symtom:** död, hörselnedsättning, neurologiska bortfall, kramper.

**Hjärnabscess** är en fokal nekros oftast sekundärt till en bakteriell infektion. Streptokocker, stafylokocker och bacterioider är vanliga orsaker.

**Riskfaktorer:** endokardit, sepsis, spridning från närliggande lokal mastoidit.

### • **Multipel skleros**

**Multipel skleros** är en demyeliniserande sjukdom i CNS som beror på myelinet är skadat, vilket betyder att oligodendrocyter drabbats (= är den typ av gliaceller som förser nervcellerna i hjärnceller med myelin). Detta leder till en dålig impulsöverföring trots att axonen är bevarade. Autoimmunitet och infektion kan vara orsaker till detta. Tillståndet kan även vara medfött.

**Patogenes:** Th1 och Th17 celler reagerar på epitopet hos myelin (ex MBP). De producerar IFN-gamma (makrofager) och cytokiner (neutrofiler/monocyter) som då skadar myelinet och oligodendrocyter (= myelinproducerande celler). Detta bildar ärr (= skleros) och plack i hjärnan.

**Symtom:** vanligaste är "relapse-remitting" som innebär att symtomen kommer och går. Symtomen beror på skovets lokalisering. Oftast drabbas synnerven (opticneurit) vilket är en ensidig plötslig synnedsättning, ofta med ögonsmärta. För diagnostik behövs minst två händelser. Endast en episod kallas clinically isolated syndrome (CIS).

**Behandling:** Kortison (vid akuta skov). Immunmodulerande (interferoner, monoklonala antikroppar osv).

### • **Meningiom, gliala tumörer, medulloblastom, hjärnmetastaser.**

Av de tumörer som uppstår ur CNS vävnad är majoriteten utgångna från gliavävnad. Endast en liten andel utgår från rena neuron. När en ny tumör upptäcks i CNS är det värt att komma ihåg att i över hälften av fallen är det en metastas från en då ännu upptäckt tumör på annan plats i kroppen. Beroende på lokalisering och tillväxt får man olika symtom. Dels generella symtom såsom huvudvärk och illamående samt kräkning men också fokala neurologiska symtom, både motoriska och sensoriska. Epilepsi är även vanligt.

Glioblastom är den mest vanliga hjärntumören hos vuxna. Trots fullständig resektion, strålning och cytostatika har den bara en medelöverlevnad på 15 månader.

## Meningiom

**Medulloblastom** är den mest vanliga maligna barnhjärtumören. Vanligast lokaliserad i medellinjen i cerebellum- Växer avgränsat men vanligt med spridning till andra delar av hjärnan och via likvorvätska.

**Hjärnmetastaser:** När en tumör i CNS upptäcks kommer mer än hälften vara metastaser från en annan plats i kroppen. Resterande är primära CNS tumörer dvs de utgår från celler i CNS.

**Riskfaktor:** tidigare genomgången malign tumör. De vanligaste tumörformerna att sätta metastaser till CNS är bröstcancer, njurcancer, lungcancer, kolorektal cancer och malignt melanom.

**Följande lärandemål ska vi bara känna till:**

- Digitaliseringen av patologi och möjligheter med AI-bildanalys
- Guillain-Barré-syndrom, myasthenia gravis inflammatorisk myosit

**Guillain-Barré-syndrom** är en immunologiskt medierad demyeliniserande **perifer** neuropati. Drabbar 1 av 100 000 per år.

**Patogenes:** immunmedierat angrepp mot myelin. Majoriteten följer efter en infektion.

**Myasthenia gravis (MG)** är en antikroppsorsakad dysfunktion av neuromuskulär transmission. Thymus är viktigt vid denna sjukdom är ett mediastinalt immunologisk organ som tränar T-celler. Kan bli antingen hyperplastisk eller tumöromvandlad vilket ökar risken för MG.

**Riskfaktorer:** thymom och thymushyperplasi.

**Symtom:** muskelsvaghet med uttrötthet (värre på kvällen eller upprepade aktiviteter). Leder till synproblem såsom ptos och dubbelseende.

**Diagnostik:** Anti-ACh-antikroppar, Anti-MuSK-antikroppar.

**Behandling:** Acetylkolinesterashämmare, tymektomi.

### • **Paraneoplastiska syndrom som påverkar nervsystemet**

**Paraneoplastiska syndrom** är en grupp av sjukdomar som uppstår som ett resultat av en underliggande cancer, men som inte direkt orsakas av tumörtillväxten eller metastaser. Istället är de ett resultat av indirekta effekter av tumören, såsom utsöndring av hormonliknande substanser eller immunologiska förändringar.

**Dermatomyosit** = systemisk autoimmun sjukdom som drabbar proximala muskler och hud.

**Patogenes:** autoantikroppar mot musklernas kapillärer → komplementkaskad → kärldestruktion → mikroinfarkter i muskler.

**Polymyosit** = idiopatisk muskelsjukdom. Drabbar 40 - 60 åringar.

**Inklusionskroppsmyosit** = innehåller cytoplasmiska inklusioner i muskler. Drabbar äldre (> 65 år).

- **Schwannom, neurofibrom**

**Schwannom** = drabbar kranialnerv 8. Mer än så.....

**Neurofibrom** = godartade bindvävstumörer som utgår från hudnervernas stödjevävnad.

## Kardiovaskulära sjukdomar

### Definiera kardiovaskulära sjukdomar

**Kardiovaskulär sjukdom (CVD)** klassificerar utifrån **ICD-10**. Det är viktigt att läkare använder det internationella systemet för klassificering av sjukdomar (ICD) vid dokumentation av information om patienter. Detta beror på att det är obligatoriskt att ange ICD-koder vid rapportering till Socialstyrelsens hälsodataregister. Under denna kurs ska vi gå igenom följande CVD diagnoser: essentiell hypertoni, angina pectoris och akut hjärtinfarkt, förmaksflimmer och förmaksfladder, hjärtinsufficiens och cerebral infarkt. CVD är en grupp sjukdomar relaterade antingen till hjärta eller kärl. Oftast avses ateroskleros- eller trombosrelaterade diagnoser och benämns atherosclerotic related CVD (ASCVD). Finns ytterliga etiologier som nämns i föreläsningen.

Atheroscleros utvecklingen sker gradvis och är den vanligaste orsaken till CVD. I Sverige har det noterats en sjunkande incidens av CVD under de senaste åren pga bl.a förbättrad primär- och sekundärprevention av CVD.

**SCORE-verktyget** har utvecklats för kliniskt bruk då läkaren behöver kunna göra en helhetsbedömningen av patientens kardiovaskulära sjukdomar.

**Redogör för följande kardiovaskulära sjukdomar/tillstånd: hypertoni: arteriell hypertoni (primär hypertoni, sekundär hypertoni [exv. renal hypertoni, endokrina orsaker], akut (maligna) och kronisk hypertension), ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt.**

**- Redogör för Kliniska fynd/symptom och definitioner**

**Tabell 1. Definition och klassifikation av blodtryck**

Kategori blodtryck	Systoliskt blodtryck (mm Hg)		Diastoliskt blodtryck (mm Hg)
Optimalt	< 120	och	< 80
Normalt	120–129	och/eller	80–84
Högt normalt	130–139	och/eller	85–89
<b>Grad I-hypertoni</b>	140–159	och/eller	90–99
<b>Grad II-hypertoni</b>	160–179	och/eller	100–109
<b>Grad III-hypertoni</b>	≥ 180	och/eller	≥ 110

## Arteriell hypertoni

**Essentiell hypertoni/primär hypertoni** är hypertoni utan specifik orsak.

- vanligast → ca 85% av alla hypertoni
- Ökar med ålder
- Symtomgivande efter många år
- Gradvis stegring
- Genetik
- Kopplad till ateroskleros, diabetes och njursvikt.

**Sekundär hypertoni** är hypertoni till följd av ett annat sjukdomstillstånd.

- Mindre vanligt → ca 15 % av alla hypertoni
- Symtomgivande tidigt
- Kan finnas i ung ålder
- Familjehistoria kan finnas
- Tex endokrina tumörer, njurartärstenos, njursvikt

**Akut (malign) hypertension** = mycket högt BT som kan leda till organskada eller blödning av mindre kärl. BT oftast högre än 180/110.

**Symptom** såsom lungödem, stroke, akut njursvikt, kraftig huvudvärk.

## Angina pectoris

= kärlkramp beror på en övergående ischemi i hjärtmuskeln. Till skillnad från hjärtinfarkten så leder angina pectoris inte till någon hjärtmuskelskada. Brukar utlösas vid fysisk ansträngning då hjärtats behov av syre ökar. Hjärtat måste då arbeta hårdare och pat. kan uppleva smärta.

**Orsak:** Förträngningar (stenos) i kranskärl är den vanligaste orsaken till angina. Stenosen utgörs av aterosklerotiskt plack som vuxit till sig och tränger ihop lumen. Detta gör att blodflödet minskar och vissa delar av hjärtat drabbas av ischemi. Kärlkrampen är inte konstant utan uppstår när behovet av syresatt blod ökar. Ökat myokardiellt arbete såsom SV, frekvens, afterload och preload är några exempel på sådana.

## Hjärtsvikt:

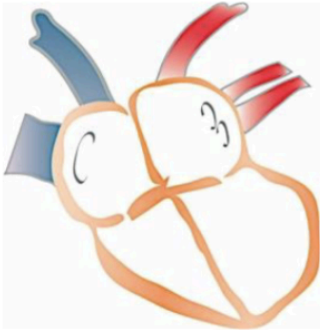
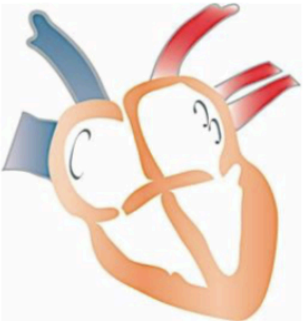
= otillräckligt HMV (= cardiac output CO) i förhållande till kroppens behov. Detta kallas för **framåtsvikt**. Fokus på hjärtats oförmåga att pumpa ut tillräckligt med blod till kroppens vävnader.

= vid tillräcklig HMV som endast beror på en kompensation med ökad preload/förhöjt fyllnadstryck har vi istället en **bakåtsvikt**. Blodet "backar upp" i venerna på grund av hjärtats oförmåga att pumpa effektivt. Detta leder till ökat tryck i de venösa systemen och kan resultera i vätskeansamling i kroppen. Bakåtsvikt fokuserar mer på konsekvenserna av det ökade venösa trycket och de efterföljande vätskeansamlingarna.

Det finns även kliniska fenotyper av hjärtsvikt. Vid **systolisk svikt** funderar man över hur hjärtat pumpar. Vid **diastolisk svikt** ifrågasätter man istället hur hjärtat fyller sig. Dessa kan

även förekomma samtidigt. Nedsatt kontraktilitet (systolisk svikt) och hypertroft stelt myokard som relaxerar dåligt (diastolisk svikt).





## HFrEF vs. HFpEF

<p><b>HFrEF=</b> Hjärtsvikt med sänkt EF (systolisk svikt)</p>  <p>Svaga, förtunnade hjärtväggar</p> <div style="border: 2px solid red; padding: 5px; display: inline-block;"> <p><b>Omfattande evidensbaserad behandling</b></p> </div>	<p><b>HFpEF= hjärtsvikt med bevarad EF</b> (Diastolisk svikt)</p>  <p>Stela, förtjockade hjärtväggar</p> <p><b>Lite evidensbaserad behandling</b></p>
---	---

Vid **systolisk svikt** talar man om en reducerad ejektions fraktion (EF) och hjärtsvikten kallas därav för Heart Failure reduced Ejection Fraction (**HFrEF**). EF ligger då på < 40%. Vid denna typ ser man svaga och förtunnade hjärtväggar.

Vid en **diastolisk svikt** talar man istället om en bevarad ejektionsfraktion och hjärtsvikten heter då Heart Failure preserved Ejection Fraction (**HFpEF**). EF ligger då på > 50%. Vid denna typ ser man istället stela och förtjockade hjärtväggar. Ökat fyllnadstryck i vänster kammare är även ett påtagligt problem vid HFpEF.

Finns även Heart Failure mid-range Ejection Fraktion (HFmrEF) och EF ligger då på 40-50%.

NYHA-klass	Klinisk bild
<p><b>NYHA I</b></p> 	Organisk hjärtsjukdom utan symtom.
<p><b>NYHA II</b></p> 	Lätt hjärtsvikt med andfåddhet och trötthet endast efter fysisk aktivitet av mer uttalad grad.
<p><b>NYHA III</b></p> 	<p><b>A</b> Medelsvår hjärtsvikt med andfåddhet och trötthet vid lätt/måttlig fysisk aktivitet, allt ifrån gång i lätt motlut till av- och påklädning. Kan gå &gt;200 m.</p> <p><b>B</b> Medelsvår hjärtsvikt med andfåddhet och trötthet vid lätt/måttlig fysisk aktivitet, allt ifrån gång i lätt motlut till av- och påklädning. Kan gå &lt;200 m.</p>
<p><b>NYHA IV</b></p> 	Svår hjärtsvikt med andfåddhet och trötthet redan vid vila. Ökande symtom vid minsta aktivitet. Patienten är ofta bunden till säng eller stol.

Här ser vi hur hjärtsvikt graderas utifrån funktionsklass enligt **NYHA-klass systemet**. Det är ett uttryck för hur mycket patienten orkar med under vardagen.

$$HMV = CO = SV * HF$$

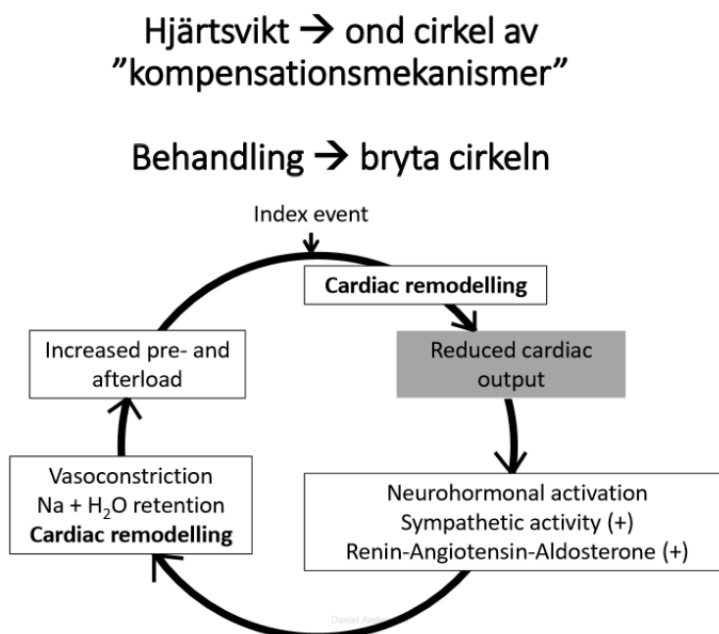
$$SV = SDV - SSV$$



Det normala fyllnadstrycket för vänster kammare ska ligga < 15 mmHg. Vid hjärtsvikt är den siffran förhöjd och ligger ungefär på > 15 - 20 mmHg.

Diagnostiseras kliniskt mha ultraljud eller MR för att se ev nedsatt systolisk och eller diastolisk funktion. Man kollar även på förhöjda nivåer av natriuretiska peptider (NT-proBNP eller BNP). BNP är en peptid med parakrin/systemisk verkan som produceras vid volymsbelastning och utsträckning av hjärtmuskeln. Det finns ett läkemedel som ges vid systolisk hjärtsvikt och som ökar mängden BNP i blodet → ARNI. Detta beror på att läkemedlet minskar nedbrytningen av BNP vid hämning av neprilysin.

**Symtom:** andfåddhet, trötthet, ödem (bensvullnad av pittingtyp).



**Orsak HFrEF:** ischemisk hjärtsjukdom/hjärtinfarkt eller hypertoni.

Beror även på en ond cirkel av kompensatoriska mekanismer som kan leda till **myokardiell remodellering**. Belastning på hjärtat ökar → hjärtat påverkas (av bromssystemet och sympatiska aktiveringen) → försämring av den diastoliska och systoliska funktionen → HMV minskar → kroppen försöker kompensera den nya försämringen av HMV → nivån av fysiologiska kompensationsmekanismer ökar men de resulterar istället i patologiska konsekvenser och skapar en ond cirkel.

**Exempel på cellulära förändringar vid myokardiell remodellering:**

- Förändringar i oxidativ stress → metabolismen
- Förändringar i ECM
- Förändringar i genexpression
- Kan leda till celledöd

**Exempel på förändringar på molekylärnivå vid myokardiell remodellering:**

- Fibrosutveckling

- Hypertrofi

## - Redogör för Etiologi, patofysiologi, morfologiska förändringar och kliniska konsekvenser

**Patogenes HYPERTONI** = endotelskada → läckage → inlagring av lipider och protein i intima → startar glattmuskelcellsproliferation och ECM-deponering.

BT = hjärtminutvolym (HMV) \* perifer resistans

### HMV påverkas av:

- Njure
  - njursjukdom → RAAS
  - Hyperaldosteronism Na<sup>+</sup> retention → ökad blodvolym
- Stress
  - Sympatisk aktivering → ökad frekvens + SV
- Feokromocytom → ökade katekolaminer (*se nedan*).
- Hypertyreos → ökat uttryck av beta-adrenerga receptorer.

### Vaskulär resistans (SRV):

- Stress
  - Sympatisk aktivering → vasokonstriktion
- Ateroskleros
- Njurartärsjukdom → RAAS → ökad angiotensin II → vasokonstriktion
- Feokromocytom (= godartad tumör som utgår från kromaffina celler i binjuremärgen, där katekolaminer (adrenalin och noradrenalin) produceras → vasokonstriktion → SRV
- Diabetes (stelhet av kärl leder till VK)

### Morfologiska förändringar

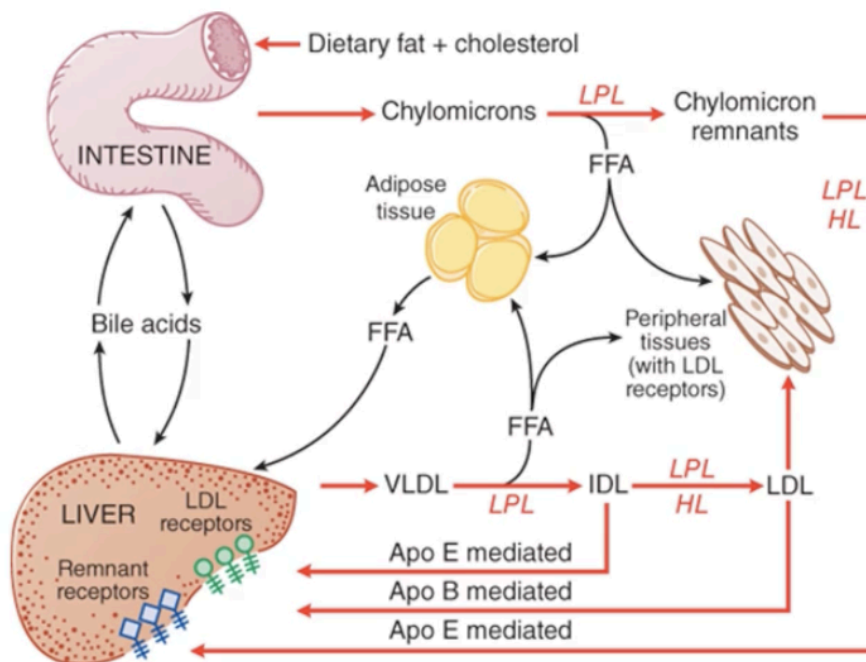
**Kärlförändringar** vid hypertoni är den vanligaste och viktigaste förändringarna man tänker på. Leder till lipidansamling i intima och förkalkning. Detta är en inflammatorisk process som är självförstärkande.

**Hyalin arterioloskleros (njure)** är hyalina (amorfa) inlagringar i intima /media hos arteriolerna i njuren - specifikt påverkar det de afferenta och ibland även de efferenta arteriolerna. Dessa inlagringar består av plasmaproteiner, lipider och ECM. Detta leder till en lumenminskning då det ansamlas kring kärlväggen. Detta resulterar bl.a i nedsatt perfusion vilket kan orsaka ischemisk skada på njurparenkymet → förlust av nefron. Orsakas till följd av *essentiell hypertoni*.

Man kan också se **hyperplastisk arterioloskleros (njure)** som ger artärer ett ”lökaktigt” utseende(?). Detta är kopplat till *malign hypertoni*. Här är intiman förtjockad i flera lager. Kan även leda till fibrinoid nekros.

**Cystisk media degeneration** kan vi se i de större kärlen såsom aortan. Det sker en ECM nedbrytning som är större än ECM syntesen vilken kan leda till kärldissektioner och aneurysm. Kan även ses vid *marfans sjukdom* (defekt fibrin) och *Ehler-Danlos* (defekta kollagena proteiner).

**Mönckeberg skleros** är förknippat till hög ålder. Det är en dystrofisk förkalkning i media av av mellanstora och stora artärer. T.sk från vanlig ateroskleros med fettilagringar och inflammation i det inre lagret av artärväggen, innebär Mönckeberg skleros kalciumdepositioner utan signifikant påverkan på artärens lumen.



**Hyperkolesterolemi:** kolesterol transporterar i blodet paketerade i lipoproteinpartiklar som kallas apoproteiner. Dessa består av fosfolipider, triglycerider och kolesterol. Lipoproteinpartiklarna delas in i HDL, LDL, VLDL och kylomikroner. LDL är det “onda kolesterolet” eftersom det är denna typ som kan tas upp i perifer vävnad och därmed bidra till ateroskleros.

**Behandling:** livsstil, statiner, ezetimib. I andra hand använder man PCSK9-hämmare (antikroppsbaseerad behandling). Leder alla till ett ökat uttryck av LDL receptorer i levern.

### **Hypertoni och hjärtat** ❤️

- Hjärtat måste vid hypertoni jobba mot ett högre afterload vilket ger upphov till en **koncentrisk hypertrofi** (= hypertrofi hela vägen runt kammaren).
  - Detta leder till ett ökat syrebehov.
    - Kan orsaka *ischemi* vilket triggar igång kompensatoriska mekanismer:
      - Fibrosutveckling
      - Minskad kammarvolym

- → diastolisk dysfunktion som i sin tur orsakar hjärtsvikt.
- Hypertoni är en riskfaktor för **ischemisk hjärtsjukdom** pga att det orsakar ateroskleros.

**Sekundär hypertoni** kan bero på:

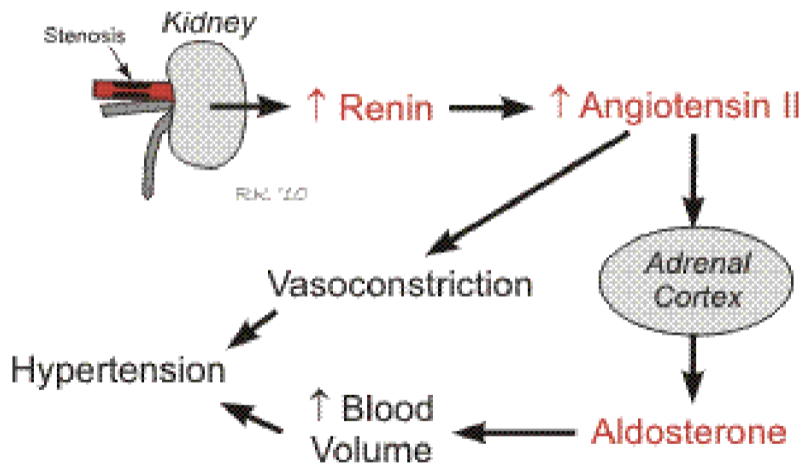
- Renala orsakar
  - ◆ Njurartärstenos (*se nedan*)
  - ◆ Parenkymal njurskada
- Endokrina orsakar
  - ◆ Hormonproducerande tumörer
    - **Binjurebarksadenom** (Conns syndrom) där det bildas aldosteron och kortisol.
      - Aldosteronism (= för mycket produktion av aldosteron, ett hormon som reglerar salt och vattenbalansen i kroppen. Överproduktion av aldosteron kan leda till högt blodtryck och låga nivåer av kalium i blodet).
    - **Pseudoaldosteronism**: lakrits innehåller glycyrrhizin
      - *Glycyrrhizin* hämmar enzymet 11 $\beta$ -HSD2, som normalt omvandlar aktivt *kortisol* till inaktivt *kortison* i njurarna. När detta enzym hämmas, ackumuleras kortisol och kan binda till mineralkortikoidreceptorer vilket i sin tur leder till aldosteronism.
    - **Hypofysadenom** kan leda till ett tillstånd som bildar GH (akromegali). Tumörer kan även producera ACTH vilket då kommer leda till en utsöndring av kortisol från binjuren (Cushings sjukdom).
    - **Feokromocytom** är en ovanlig tumör i binjuremärgen där det bildas adrenalin och noradrenalin, orsakar högre BT.
    - **NET** i tunntarmen och magsäck som kan leda till diverse hormoner som höjer BT.
  - ◆ Tyreotoxikos → ex. ökar metabolismen, vilket leder till takykardi och kontraktilitet. Detta resulterar i en högre HVM vilket kan öka blodtrycket.
  - ◆ Preeklampsi = blodtryck  $\geq 140/90$  mm Hg som utvecklas efter graviditetsvecka 20 med samtidig signifikant protein uri  $\geq 0,3$  g/dygn.
- Hjärtkärlrelaterade orsaker
  - ◆ Coarctatio aorta (= förträngning av aorta distalt om hjärtat)
- Metabolt syndrom

### Kliniska konsekvenser:

- 👎 **stenos** → det blir trångt och uppstår ischemi.
- 👎 **plackruptur** → ngt spricker och det läcker ut fettigt innehåll som startar koagulationskaskaden vilket kan orsaka en propp (trombos).
- 👎 **plackblödning** → blöder in i placket vilket leder till en lumen minskning och ischemi.
- 👎 **aneurysm** → ruptur.

→ 18% av alla dödsfall kan förklaras av hypertoni.

**- Redogör njurens roll för reglering av blodtryck och dess koppling till uppkomst/progrediering av kardiovaskulär sjukdom (hypertoni, hjärtsvikt, njursvikt).**

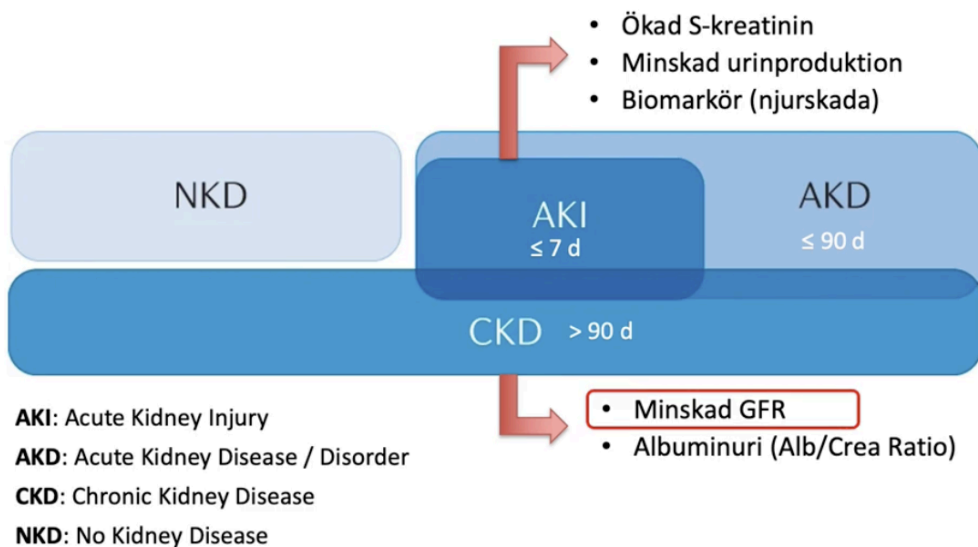


### Njurartärstenos:

**Patogenes:** fibromuskulär dysplasi i njurartären som kännetecknas av onormal tillväxt av celler i kärlväggen → leder till en förtjockad intima/media + fibros. Kan även bero på ateroskleros. Kopplat till sekundär hypertoni.

**Patofysiologi:** Nedsatt perfusion pga stenosen vilket leder till en renin utsöndring när njuren uppfattar att BT är för lågt. Aktivering av RAAS och högre BT som följd.

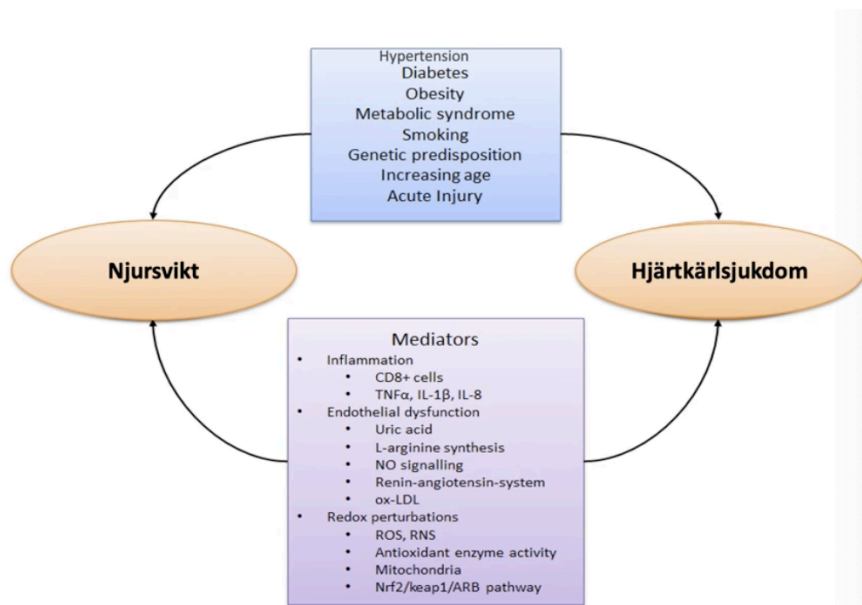
### **Samband mellan AKI, AKD, CKD**



## Akut njurskada AKI

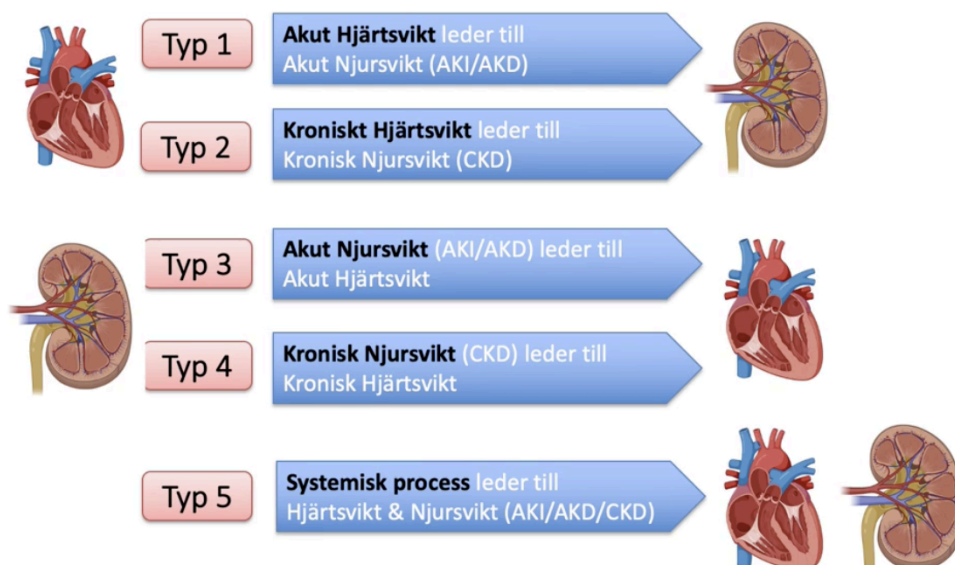
Definieras mha njurfunktionsmarkörer. Man kollar då på ökad S-kreatinin, minskad urinproduktion och andra biomarkörer för njurskada. Detta kan man ha upp till 7 dagar. AKI ingår i akut njursjukdom (AKD) som man kan ha upp till 90 dagar.

**Kronisk njursjukdom (CKD)** beskriver ihållande förändring av njurfunktion och har en varaktighet på mer än 90 dagar, Beskrivs som ett minskat GFR och albuminuri.



Risikfaktorerna nämns i den blåa rutan. Det finns även vissa mediatorer kopplade till det **kardiorenala syndromet**: Ökad sympatikusaktivitet, oxidativ stress, ökad RAAS aktivitet. **Det kardiorenala syndromet (CRS)** omfattar ett spektrum av störningar av både njure och hjärta. Akut eller kroniskt dysfunktion i ett organ kan inducera akut eller kroniskt dysfunktion i det andra organet. CRS delas in i olika typer beroende på om det är ett akut eller kroniskt förlopp samt i vilket organ störningen eller patologin utgår ifrån.

Nedan följer en klassificering av CRS:



Mechanism	Mediator	End-organ Outcome	
		Heart	Kidney
<ul style="list-style-type: none"> <li>Increased central venous and intra-abdominal pressures</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Increased salt/water retention</li> <li>Activation of RAAS/SNS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acute/chronic HF</li> <li>Adverse remodeling of heart and lungs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Renal venous congestion</li> <li>Reduced GFR</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduced cardiac output and cardiac index</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peripheral vasodilation/reduced vascular resistance</li> <li>Reduced perfusion pressure</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Activation of RAAS/SNS detrimental to heart</li> <li>Cardiac ischemia from reduced perfusion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduced renal perfusion</li> <li>Renal ischemia</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Neurohormonal dysregulation <ul style="list-style-type: none"> <li>RAAS activation</li> <li>SNS activation</li> <li>Adenosine/AVP</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Impaired baroreceptor reflexes</li> <li>Increased renin secretion</li> <li>Increased Ang II secretion</li> <li>Increased aldosterone secretion</li> <li>Increased ET-1 expression</li> <li>Oxidative stress</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Myocyte hypertrophy, left ventricular dysfunction</li> <li>Proinflammation, profibrotic effect</li> <li>Hypertension</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Arteriolar vasoconstriction</li> <li>Reduced GFR</li> <li>Enhanced reabsorption of sodium/water</li> <li>Proinflammation, profibrotic effect</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Oxidative stress</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Increased reactive oxygen species formation</li> <li>Ang II-enhanced NADPH-oxidase activity</li> <li>Uremic toxin-mediated cytokine release</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Left ventricular hypertrophy</li> <li>Accelerated atherosclerosis</li> <li>Endothelial dysfunction</li> <li>Inflammation</li> <li>Fibrosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Endothelial dysfunction</li> <li>Accelerated atherosclerosis</li> <li>Inflammation</li> <li>Interstitial fibrosis</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Inflammatory mediators</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TNF-<math>\alpha</math></li> <li>TWEAK</li> <li>Members of IL-1 family</li> <li>IL-6</li> <li>CRP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atherosclerosis</li> <li>Inflammation</li> <li>Left ventricular dysfunction</li> <li>Cardiac hypertrophy</li> <li>Myocardial cell death</li> <li>Fibrosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inflammation</li> <li>Fibrosis</li> <li>Atherosclerosis</li> <li>Glomerular damage by mesangial cell apoptosis</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Renal failure-disturbances</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PBUTs (indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate)</li> <li>Chronic inflammatory cytokines</li> <li>Oxidative stress</li> <li>FGF-23</li> <li>Calcium/phosphate-mediated inflammation</li> <li>Anemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Endothelial dysfunction</li> <li>Atherosclerosis</li> <li>Left ventricular dysfunction</li> <li>Cardiac hypertrophy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atherosclerosis</li> <li>Inflammation</li> <li>Increased interstitial and perivascular fibrosis</li> </ul>

## Redogör för samband mellan hypertoni och risken för hjärtsvikt, ischemisk hjärtsjukdom, hjärtinfarkt.

Vid hypertoni måste hjärtat jobba mot högre afterload. Detta kan leda till *pressure overload* vilket innebär en ökad belastning på hjärtat, särskilt på vänster kammare. Detta beror på det förhöjda blodtrycket som hjärtat måste arbeta mot för att pumpa blodet ut i systemkretsloppet. Den förtjockade och stela hjärtmuskeln kan ha svårigheter att slappna av under diastole (fyllnadsfasen), vilket leder till diastolisk dysfunktion. Detta innebär att hjärtat inte fylls ordentligt med blod mellan hjärtslagen, vilket kan leda till en minskad slagvolym och ökat fyllnadstryck i vänster kammare och vänster förmak.

Denna ökning av belastning kan leda till flera förändringar i hjärtats struktur och funktion. Hjärtat kan ex. bli hypertroft för att kompensera. Detta medför att hjärtat får ett större syrebehov och ökar risken för ischemisk hjärtsjukdom. Hypertoni kan dessutom bidra till arteriella skador och endotel-dysfunktion → ökad risk för ateroskleros → ischemisk hjärtsjukdom.

Oklart vilket lärandemål som denna info om FF ska besvara men det tas upp alldeles för mycket för att ducka tyvärr.

**Förmaksflimmer (FF)** är den vanligaste arytmien. Prevalensen ökar med åldern. Ofta takykardi (> 100 slag/min) men kan vara normofrekvent. Man skiljer på **paroxysmalt FF** som kommer och går, och **persisterande/permanent FF** som istället är ihållande.

Tillstånd som leder till dilatation av förmaken är riskfaktorer för FF. Det kan bero på bland annat hjärtsvikt, kardiomyopati samt vitier (klaffsjukdomar ffa mitralisklaffen).

Diagnostiseras mha EKG. Kännetecknas av att FF saknar p-våg före QRS samt att QRS-komplexen är oregelbundna. Elektrisk aktivitet oberoende av sinusnoden. Depolarisationen triggas ofta i anslutning till vänster förmak nära lungvenernas mynning. **Oregelbunden överledning i AV noden → oregelbunden QRS → oregelbundna hjärtslag.** Ingen kontraktion i förmaken → saknar förmakens bidrag till kamrarnas diastoliska fyllnad.

### **Risker med förmaksflimmer:**

#### **- FF ger ofta takykardi**

Snabb frekvens minskar den diastoliska fyllnaden → lägre SV → orkeslöshet vid effort. Vid ihållande takykardi tar hjärtat skada → hjärtsvikt.

#### **- Vid FF har förmaken nedsatt kontraktion (flimmer)**

Risk för stillastående blod i tex vänster förmaksrör. Risk för spontan koagelbildning (tromb pga det låga blodflödet). Risk för tromboembolism. Ex ischemisk stroke.

**Behandling:** Farmakologisk broms i AV-noden. Reglering av frekvens kan göras med ex betablockad, digoxin (påverkar ANS och minskar sympatikus) eller hjärtverkande kalciumflödeshämmare.

**OBS:** Man vill undvika ASA på grund av dess begränsade effektivitet och högre riskprofil jämfört med nyare antikoagulantia. ASA ökar även blödningsrisken.

## **Redogör för prevention och icke farmakologisk behandling av kardiovaskulär sjukdom**

### **Prevention:**

- Goda matvanor
- Arbetsmiljö
- Följsamhet till behandling är viktigt ur sekundärpreventivt perspektiv

### **Icke-farmakologisk behandling av hypertoni:**

- Viktminskning
- Rekommendera rökstopp, erbjud stöd.
- Vid riskbruk av alkohol erbjud rådgivande samtal.
- Regelbunden fysisk aktivitet.
- Korta pauser vid långvarigt sittande.



- Uppmärksamma och behandla obstruktiv sömnapné.
  - Perioder av lågt syre kan utlösa bla sympatisk nervaktivering.
- Råd om hälsosamma matvanor. Individanpassning genom distriktssköterska eller dietist.

## Redogör för farmakologisk behandling av kardiovaskulär sjukdom (hypertoni, ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt)

- Preparatgrupper

- Principiella användningsområden

- Kombinationsbehandling

- Verkningsmekanismer (farmakokinetik och farmakodynamik)

- Biverkningar

### Hypertoni:

- Diuretika
- Aldosteronantagonister (MRA)/Kaliumsparande diuretika
- Kalciumkanaler-blockare
- ACE-hämmare
- Angiotensin II-receptorblockerare (ARB)
- Beta-receptorblockerare

**Minnesregel:** Kasta Aldrig Din Baby - *ammadeus*

**Diuretika** (samlingsnamn men vi ska fokusera på *tiazider* och *loopdiuretika*)

**Tiazider** → vanligast vid behandling.

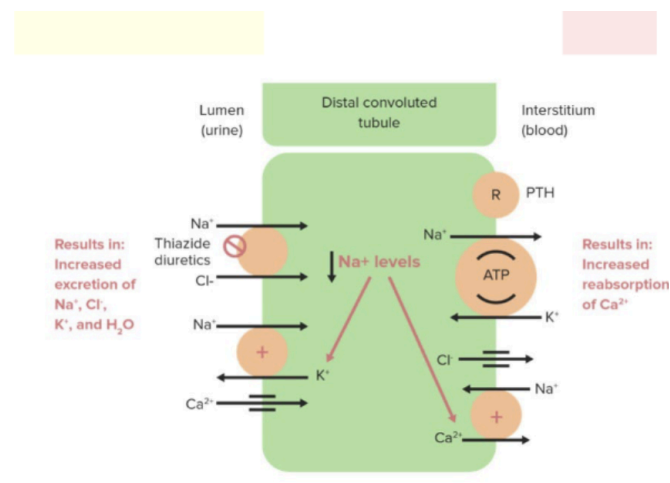
Bygger på att man **hämmer natriumklorid (NaCl)- symporten** s.k **NCC** i *distala tubuli* (ascenderande delen av Henles slynga). Detta leder till minskad återabsorption av NaCl (+ vatten) och istället ökad mängd natrium i lumen (dvs i primärurinen). Natrium nivåerna i blodet minskar således. Till följd av detta minskar den vaskulära vätskevolym och BT.

*För att fräscha upp minnet:*

Natrium drar till sig vatten och hjälper till att upprätthålla blodvolymen. När natriumet i blodet minskar → minskar vattenretentionen eftersom mindre vatten hålls kvar i blodkärlen. Minskad blodvolym → minskat BT. En lägre blodvolym leder också till ett minskat BT eftersom det minskar hjärtat slagvolym då mindre blod återvänder till hjärtat.

Kalium dras med ut (indirekt) då  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  exchangen är mer benägen att vilja skicka ut kalium pga den ökade  $\text{Na}^+$  koncentrationen (antiport system) i lumen.

Kaliumjonerna som är positivt laddade transporteras alltså från blodet och in i urinen för att balansera den negativa laddningen i lumen som orsakas av ökat natriumintag. Biverkningen blir då hypokalemi (lågt



kalium). Tiazider bidrar även till arteriell vasodilatation vilket minskar den perifera resistensen men mekanismen kring den effekten är okänd.

**OBS:** Risk för hypokalemi då man utsöndrar kalium.

### **Loopdiuretika** (*Furosemid* och *torasemid*)

Hämmer natriumkalium cotransporten (**NKCC2**) vilket påverkar natriumnivåerna i lumen. Denna ökade utsöndring av natrium, kalium och klorid i urinen resulterar i ett minskat återupptag av vatten, vilket leder till en ökad urinproduktion och minskad cirkulerande blodvolym. Minskat BT med en minskad preload. Används komplementärt när man har problem med ödem (hjärtsvikt, njursvikt) eller njuren för att öka diuresen. Annars är den ej så används.

**OBS:** Risk för hypokalemi då man utsöndrar kalium.

### **Mineralkortikoid (aldosteron) receptor antagonist (MRA)** → *Spironolakton* och *Eplerenon*

Är också en typ av diuretika. ADO-receptorer finns överallt spec i njuren. MRA hämmar dessa intracellulära receptorer (mineralkortikoidreceptorn/ADO receptorn) vilket gör att man hämmar nyproduktionen av natriumkanalerna som sitter epitelialt (ENaC) och därmed minskar man förmågan att ta upp natrium. Man får då minskat Na och vätska i blodbanan vilket leder till ett minskat BT. Denna process ökar mängden K i blodet och därav kallas de även för **kaliumsparande diuretika**.

Diuretiska effekten är måttlig. *Spironolakton* är en prodrug (levern). Kan användas tillsammans med loopdiuretika och tiazider → förebygger förlust av kalium.

**OBS:** Hyperkalemi

#### **Biverkningar:**

*Spironolakton* → Gynekomasti (= ökad bröstkörtelvävnad) hos män (androgenreceptorn).

*Eplerenon* (mer selektiv MRA) → mindre vanligt med gynekomasti.

### **Kalciumflödesantagonister:**

Blockerar L-typ kalciumkanaler i myokardiet och glatta muskler kring kärl. Finns två typer av kalciumflödesantagoniser både *kärlselektiva* och *hjärtspecifika*. Kärlselektiva är de som främst används idag. Dessa hämmar kalciuminflux vilket leder till en vasodilatation → minskar TPR → minskad afterload → minskat syrebehov → minskad angina.

Blockering via de hjärtselektiva preparaten leder till en minskning av hjärtfrekvens och kontraktilitet → minskad syrgaskonsumtion och därmed minskad angina.

**Biverkningar:** Flush, svimning (syncope), perifera ödem, obstipation (L-typ kanaler finns även i magtarmkanalen).

**OBS:** minskad inotropi vid användning av hjärtspecifika → leder till försämrad hjärtsvikt.

### **ACE (angiotensin converting enzyme) -hämmare Enalapril + ramipril:**

Angiotensin produceras i levern och omvandlas till angiotensin II mha ACE. Angiotensin kontraherar kärl och påverkar njurarnas perfusion. Hämmar man produktionen av angiotensin II genom att hämma ACE så har man ett blodtryckssänkande läkemedel då man har minskad perifer resistans pga arteriell vasodilatation samt minskad frisättning av aldosteron (diuretisk effekt).

**OBS:** bör inte ges till patienter med gastroenterit och akut njursvikt. Ska dock ges vid kroniskt njursvikt då det skyddar.

**Biverkningar:** kontraindicerat vid akut njursvikt (minskar GFR) → när man kontraherar den efferenta sidan ökar trycket bakom på glomerulus sidan då man kontraherar flödet vilket ökar GFR – angiotensin beroende. Vasodilatation av efferenta arteriolen och minskar GFR. Undviks hos patient med njurartärstenos. Man kan använda kreatininkoncentrationen i plasma som mått på njurfunktionen vid användning av ACE-hämmare. En ökning av kreatininkoncentrationen i plasma med upp till 30% under de första veckorna av behandling mot hypertoni ska vara fina.

Hosta är den vanligaste biverkningen då ACE hämmare klyver en del peptider såsom *bradykinin*. Den klyvs till en inaktiv metabolit och ökar då retbarheten och reflexerna för hosta.

Påverkar även aldosteron och därmed kan det ge upphov till hyperkalemi. Detta beror på att angiotensin II stimulerar frisättningen av aldosteron från binjurarna. Minskad produktion av angiotensin II leder till minskad frisättning av aldosteron. Vanligtvis främjar aldosteron reabsorptionen av natrium och utsöndringen av kalium i njurarna men vid en minskad produktion av aldosteron sker självklart det motsatta.

### **Angiotensin II - receptorblockerare (ARB)**

Man attackerar angiotensin II typ 2 receptorn för att minska angio II. Ej någon hosta som biverkning då det inte är ACE enzymet som vi hämmar.

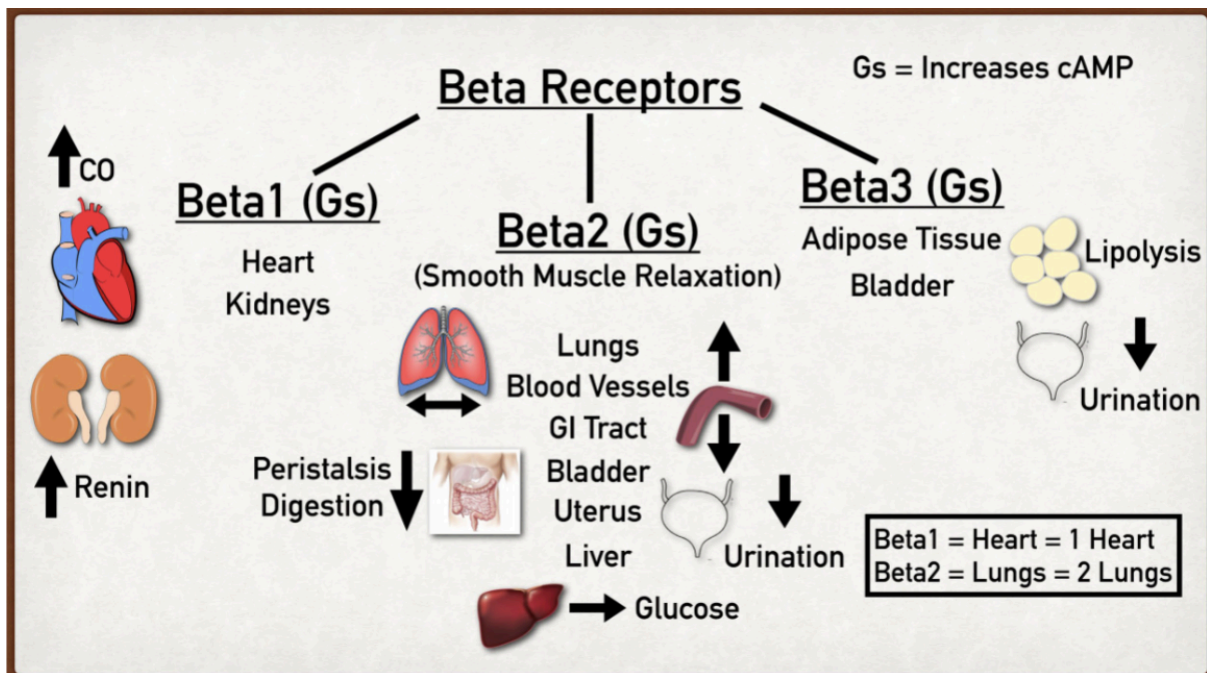
**Biverkningar:** samma som ACE-hämmare (-hosta).

**OBS:** Ska inte ges vid akut njursvikt då det minskar GFR men kan ges vid kronisk.

### **Betablockerare/ Beta-2 receptor antagonister:**

Används brett inom CVD. Tilläggsbehandling vid högt BT. Det är de **betaadrenerga receptorer som hämmas**. B1 i hjärtat och njurarna, B2 glatt muskel (bronkialträdet relaxation) tex i lungan, blodkärl osv och B3 har med fettfrisättning att göra. B1 selektiva för att minska HMV. Ökar kontraktiliteten i hjärtat. Finns även i de reninfrisättande cellerna i njuren och när dessa receptorer blockeras minskar således reninfrisättningen. B2 står för

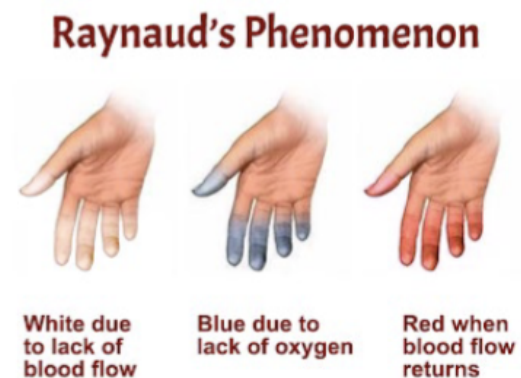
relaxation i glatt muskel (bronkioler).



Används vid hypertoni i samband med annan kardiovaskulär sjukdom. Inte förstahands behandling vid hypertoni men är första behandlingen patienten lider av andra andra sjukdomar.

**Biverkningar:** hypotoni, bradykardi, kalla händer och fötter s.k *Reynauds fenomen*, försämrad astma /KOL, centralnervösa effekter (slöhet, sömnstörningar, mardrömmar och depression) samt gastrointestinala biverkningar såsom illamående och diarré.

**OBS:** kan förvärra hypoglykemi hos insulinberoende diabetiker (hämmad glukoneogenes). Kan även ge hyperglykemi hos insulinresistenta diabetiker.

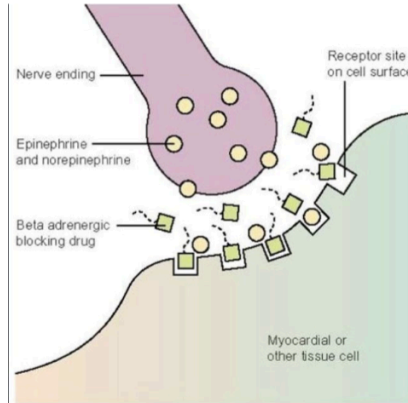


## Betablockerare



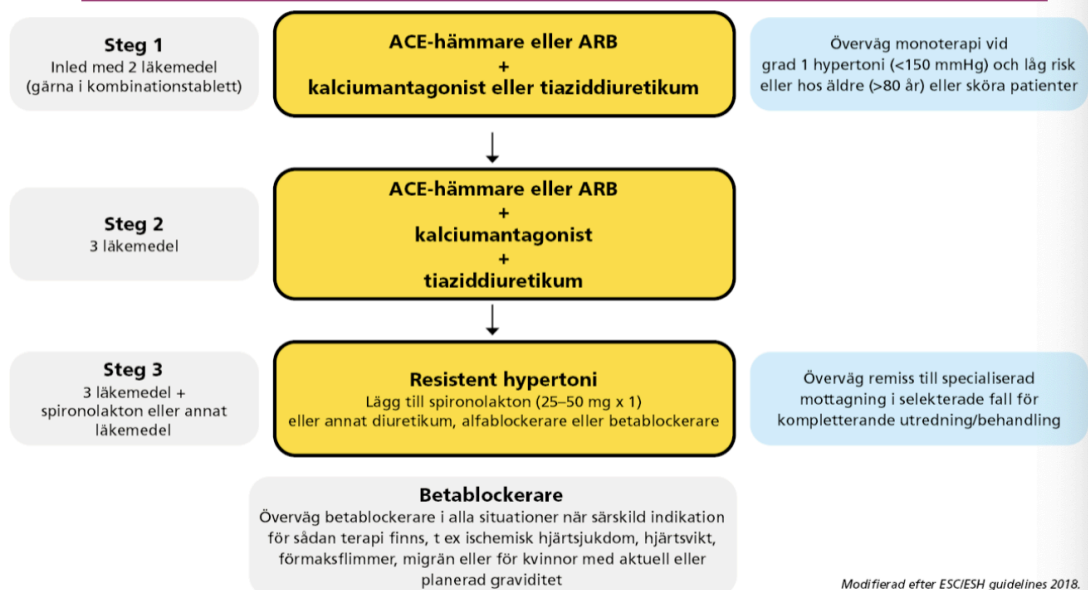
### Rebound fenomenen

- Efter plötslig utsättning vid långtidsbehandling
- Uppreglering och överkänslighet hos Beta-receptorer
- **Risk för takykardi, angina, arytmier och hypertensiv kris**



Uppreglering av betareceptorer pga blockad av betareceptorn. Intracellulärt känns som det ej blir ngt svar av betareceptorerna och därmed ökar man betareceptordensiteten i hjärtat under pågående betablockadbehandling. Om man snabbt tar bort betablockaden så sätts allt igång. Viktigt att vara medveten om detta och trappa ner för att betareceptorernas densitet ska minska. Detta kallas för reboundfenomen och det finns risk för takykardi, angina, arytmier och hypertensiv kris.

## Sammanfattning av antihypertensiva läkemedel



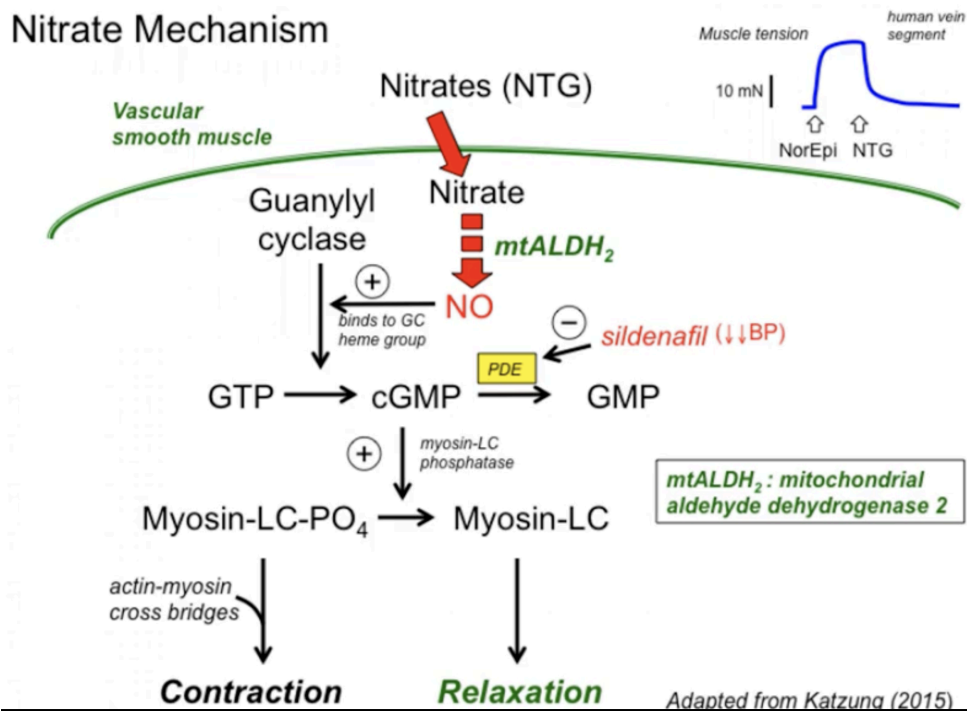
Modifierad efter ESC/ESH guidelines 2018.

Detta är en standardiserad behandlingstrappa för hypertoni.

## Angina pectoris:

### Minnesregel för LM vid angina pectoris:

- N – Nitroglycerin
- K – Kalciumantagonister
- B – Betablockerare
- A – Antitrombotika
- S – Statiner
- **Organiska nitrater (nitroglycerin)**



Prodrug för NO-bildning. Ökade mängden NO leder till aktivering av *guanylyl cyclase* och därmed ökar bildningen av cGMP. I glatta muskeln kommer cGMP via *myosin L(ight)-C-fosfatas* att defosforylera till bara myosin-L-C (=inaktiverar alltså detta enzym). Detta leder till en minskad aktin-myosin aktivitet och relaxation av den glatta muskelcellen. **Farmakokinetik:** administreras på flera olika sätt men vanligast är mha en sprej som man använder sublinguallt. Dock är biotillgängligheten inte så stor (39%).

Organiska nitrater har en dosberoende effekt på kärldilatationen:

- *Låga doser* → venös dilatation och minskat venöst återflöde till hjärtat (minskad preload). Huvudsakliga aktiveringen!
- *Höga doser* → arteriell och venös dilatation och reducerat kärlmotstånd (minskad afterload)

**Biverkningar:** hypotension, synkope (svimning), takykardi (reflektorisk) och risk för toleransutveckling (nitratresistens) som varierar individuellt, föreligger vid kontinuerlig behandling med nitroföreningar → oklar mekanism men man eftersträvar ett fritt intervall med låg nitratkoncentration.

- **L-typ kalciumkanalblockerare**

Dessa kalciumkanaler finns i kärl och i myokardiet. Det är via dessa som kalcium kan flöda in från det extracellulära rummet och aktivera kontraktion. Kanalerna är även involverade i sinusknutan och AV-noden. Genom att blocka dessa får man således en effekt i både kärl och hjärta. Det finns olika undergrupper som har olika selektivitet för kärl och hjärta, dvs hjärtselektiva (*verapamil*) och kärlselektiva (dihydropyridin-typ ex *amlodipin*). Hjärtselektiva minskar hjärtats inotropi och kronotropi vilket minskar hjärtats arbete. Kärlselektiva är vanligare och då får man en effekt på kärl dilatationen och minskat afterload. Man har även en viss effekt på kranskärlen och därmed får man ett ökat tillflöde av syresatt blod.

**Farmakokinetik:** absorberad väl vid peroral administration. Metaboliserar i levern och utsöndras som inaktiva metaboliter via njuren.

**Biverkningar:** minskad inotropi med hjärtselektiva → försämring hjärtsvikt. Bradykardi pga AV-block. Blockering av impulsöverledningen i AV-knutan.

**OBS:** kombinera ej med betablockerare pga risk för bradykardi.

- **Betablockerare**

Dessa verkar genom att blockera de beta-adrenerga receptorer i bl.a hjärtat där de reglerar inotropi och kronotropi. Dessa receptorer återfinns även i glomeruli där de reglerar frisättning av renin. En blockering av just dessa receptorer leder till minskad aktivering av RAAS → minskar BT och afterload samt det myokardiella arbetet. Sammantaget får man effektiv både på syrgaskonsumtionen via nedsatt kontraktilitet och minskat afterload.

Hos alla patienter med angina pectoris gäller att de har en underliggande aterosklerotisk sjukdom. Det innebär att man bör sätta in behandling även mot denna mha **statiner** för att minska LDL kolesterolet (man vill minska fortsatt utveckling av ateroskleros). Man sätter även in någon form av **trombocythämmare** (*aspirin* eller *clopidogrel*) för att minska risken för hjärtinfarkt och trombotisering i samband med en plackruptur. Har ingen effekt på kranskärlen men minskar risken för akut koronarsyndrom.

### **Akut koronart syndrom:**

= samlingsnamn för instabil ischemisk hjärtsjukdom pga en ruptur av aterosklerits plack i hjärtats kranskärl. Delas in i olika typer:

1. **Instabil angina pectoris**

Partiell förträngning → ischemi i hjärtmuskeln utan myokardiellcellöd (ej infarkt)

2. **Non-ST elevation myocardial infarctions (NSTEMI)**

Partiell förträngning → ischemi → myokardiellcellöd (= infarkt) = Subendokardiell infarkt.

3. **ST elevation myocardial infarctions (STEMI)**

Beror på en total ocklusion → ischemi → stor infarkt = Transmuralt infarkt.

**Risikfaktorer:** ålder, diabetes, högt BT, hyperkolesterolemi m.m

**Patogenes:** ett aterosklerotiskt plack som blir instabil och rupturer varmed det bildas en tromb som täpper igen delar eller hela lumen av ett kärl. Orsakar ischemi → otillräckligt med blod till vävnaden. Myokardskada kan även bero på kranskärls spasm, dissektion (=

separation i de olika skikten av kärlväggen så att det buktar ut och en förträngning uppstår eller en *takotsubo kardiomyopati/broken-heart syndrome* (=katekolamin inducerad där man har ett stresspåslag som leder till en toxisk reaktion i myokardiet med utveckling av kontraktilitetsstörning och celledöd). I början är detta tillstånd svårt att skilja från en traditionell hjärtinfarkt

**Symtom:** tryckande bröstsmärta, andnöd, illamående och dödsångest.

### **Akut behandling:**

1. **Morfin** för smärtlindring samt minskar stresspåslag vilket minskar syrekonsumtionen i hjärtat.
2. **Dubbel trombocythämning** → ASA (acetylsalicylsyra) och ADP-receptorer ( $P_2Y_{12}$ -receptor) hämmare
  - a. **ASA** är en COX-1 hämmare vilket ansvarar för att omvandla arakidonsyra till tromboxan  $A_2$  vilket i sin tur signalerar till trombocyter att ändra form osv.
  - b. Adenosindifosfat (ADP) är en viktig molekyl som frisätts från aktiverade trombocyter och binder till  $P_2Y_{12}$ -receptorn på ytan av andra trombocyter. Genom att hämma  $P_2Y_{12}$ -receptorn förhindras aktiveringen av den intracellulära signalvägen som är nödvändig för trombocytaggregation.
3. **Koagulationshämmare** → hämmar faktor Xa (fondaparinux eller warfarin).
4. Vid ST-hörning → ska pat tas till **akut perkutan koronarintervention (PCI)**; ballongdilatation + stent som är en metallbit som håller upp kärlet. Ska göras 120 min efter symptomdebut.
  - a. Om ej tillgång till PCI → **trombolys** (farmakologisk aktivering av fibrinolys i syfte att lösa upp den tromb som bildas).
5. **O<sub>2</sub>** bara om saturationen är mindre än 90%
6. **Betablockerare** om hemodynamiskt stabil (=har ett stabilt BT).

### **Efteråt (sekundärprofylax):**

- **Statiner** → medel som sänker LDL kolesterol.
  - Kompetitiva reversibla inhibitorer till **HMG-CoA reductas** i levern. Enzymets omvandling till mevalonsyra (MVA) minskar således vilket blir en minskad syntes av kolesterol de novo i levern.
    - Pleiotropi effekt → antiinflammatorisk funktion och leder till en förbättrad endotelfunktion.
- **ASA**
- **ADP-receptorhämmare** (12 mån efter genomgången PCI för att skydda mot trombotisering i anslutning till metallstenten som placeras in).
- **Betablockerare**
- **ACE-hämmare** eller **ARB** → minskar RAAS blockad.
- **GLP-1 analog** vid diabetes mellitus typ 2.

**Minnesregel, första delen akut, andra sekundärprofylax - ammadeus:**

• My – morfin



- **B**alls – betablockerare
- **A**re – ASA
- **A**lways – ADP-receptorblockerare
- **P**ink – PCI
- **S**ome – Statiner
- **A**re – ASA
- **A**lways – ADP-receptorantagonist (12 mån efter PCI)
- **B**lue – Betablockerare
- **N**ot – Nitroglycerin
- **A** – ACE/ARB
- **G**reat feeling – GLP-1 (vid diabetes)

### **Hjärtsvikt:**

**Minnesregel BADISAND - ammadeus:**

- **B** – betablockerare
- **A** – ACE/ARB
- **D** – Diuretika (Loop)
- **I** – Ivabradin
- **S** – SGLT-2-inhibitor
- **A** – Aldosteronantagonist/mineralkortikoidreceptorblockerare (MRA)
- **N** – ARNI (**Nepri**lysin)
- **D** - Digitalis

Följande behandlingar är effektiva vid hjärtsvikt med *reducerad EF (HRrEF)*. Denna minnesramsa är även till för att kunna ordningsföljden för behandling. ACE-hämmare (eller ARB eller ARNI), betablockare, SGLT-2 hämmare och aldosteronantagonister är de läkemedel som minskar patientens morbiditet och dödlighet.

### **Betablockerare:**

Ökade nivåer av katekolaminer hos patienter med hjärtsvikt. Kroniskt stimulering av beta-receptorer påverkar  $Ca^{2+}$  signaleringen i kardiomyocyter. I dagsläget finns det tre betablockerare som dokumenterats effektiva vid hjärtsvikt. Bisoprolol (*Emconcor*), Metoprolol (*Seloken*) och karvedilol (*Kredex*).

### **ACE hämmare eller angiotensin II receptorblockerare (ARB)**

*Se ovan*

### **Aldosteronantagonist eller mineralkortikoidreceptorblockerare (MRA)**

*Se ovan.*

Diuretika som minskar mortalitet och symptom.

### **Angiotensin-receptor + neprilysin inhibitor (ARNI)**

Vid hjärtsvikt används läkemedel som kombinerar en neprilysin-hämmare med en angiotensinreceptorblockerare (ARB) → Minskad frisättning av aldosteron. Neprilysin

minskar nedbrytningen av ANP/BNP vilket ökar nivåerna av natriuretiska peptider, som i sin tur leder till förbättrad natriures, diures, vasodilatation och minskad blodtryck.

### SGLT2-hämmare

Ursprungligen ett läkemedel för diabetes. Funkar idag som läkemedel för hjärtsvikt hos patienter både med och utan DM2. Minskar återupptaget av glukos och Na från urinen.

**Biverkningar:** viktminskning, påverkan på metabolism och natriures.

### Diuretika

Se ovan.

Loop-diuretika minskar hospitalisering och symtom men minskar inte mortalitet.

### Digitalis

Är ett läkemedel som tävlar om kaliums bindningssite på Na/K-pumpen. Dessa hämmar aktivitet av pumpen i hjärtmuskelcellens membran → minskad uttransport av natrium.

Natrium kommer således att ackumuleras inne i cellen vilket resulterar i att hjärtats kontraktionskraft kommer att öka → **positiv inotropi**. Pulsen kommer då reduceras på grund av förbättrad cirkulation. Digoxin har även en **negativ** påverkan på **kronotropin** genom vagusstimulering och därmed parasympatisk stimulering och en förlängning av AV-knutan.

### Negativ dromotropi.

**Biverkningar:** överdosering kan inducera dimsyn, färgseende och hjärtarytmier. Illamående och kräkningar. Ökad risk för biverkningar vid hypokalemi.

**OBS:** Ökad risk för biverkningar vid hypokalemi.

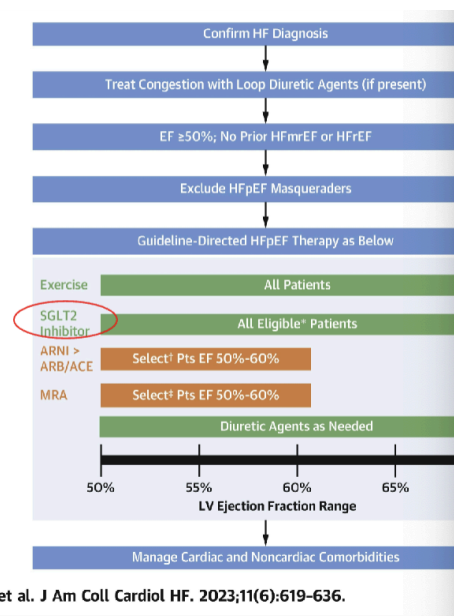
### Ivabradin

Blockerar funny current jonkanalen i sinusknutan. Blir långsamme och hjärtrytmen blir lägre.

**Biverkningar:** bradykardi

Nedan följer den farmakologiska behandlingen av hjärtsvikt med **bevarad EF (HFpEF)**:

- SGLT2h (minskar hospitalisering och lite mortalitet)
- Behandla komorbiditeter
  - DM
  - Hypertoni
  - Fetma
  - Förmaksflimmer
- Diuretika (symtombehandling)
  - Furosemid
  - MRA
- ▶ • Fysisk träning



**Utifrån ett evidensbaserat perspektiv resonera kring rekommendationer för förebyggande och behandling av ohälsosamma levnadsvanor samt hälsofrämjande insatser.**

**Redogöra för grundläggande basvetenskapliga och epidemiologiska begrepp och principer för studiedesign inom kontexten av basvetenskaplig forskning, respektive de vanligaste symtomen, diagnoserna och riskfaktorerna hos patienter i primärvården.**

**Exponering** = det man vill studera i en studie, allt man kan bli exponerad för.

**Riskfaktor** = antingen kausal effekt eller endast riskindikator/riskmarkör.

**Prediktor** = man vill se om det finns en prediktiv verkan (förutspå vilka som kommer utveckla sjukdom).

**Prognostisk faktor** = Faktor som visar hur utfall kommer bli. Ex vem som kommer att drabbas av en sämre prognos i en patientpopulation.

**Störfaktor (confounder)** = är faktorer som kan ge upphov till statistiska samband mellan variabler utan att det finns direkta orsakssamband. Är ingen intermediär faktor men har en effekt på utfall.

**Intermediär faktor** = har en verkan i en kausal mekanism.

**Interagerande faktor** = har en roll i en kausal kedja.

**Effektmodiferar** = reell effekt, dvs är inte en confounder men har en effekt.

**Kovariat** = används när man ej är säker på vad en faktor har för roll. Varierar oftast med en annan faktor.

**Association** = Observation av en association → två olika typer; *crude* när man ej har justerat några confounding faktor. Jämf. med *adjusted*.

**Korrelation** = man observera om två faktorer är relaterade eller inte.

**Effekt** = kausalitet

**Letalitet** = är dödligheten för en viss sjukdom, alltså hur många av de insjuknade som sedan dör av sjukdomen

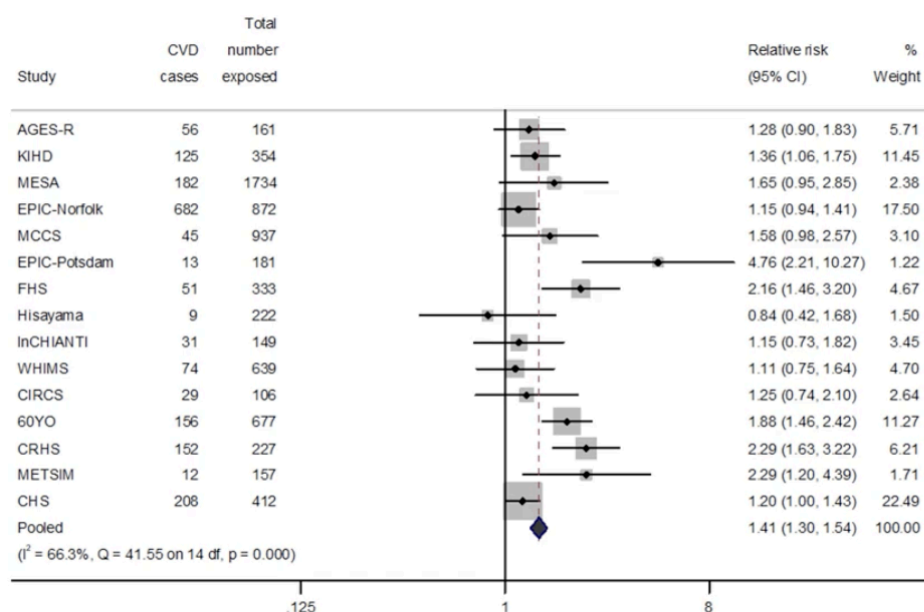
Det finns olika studiedesigner:

1. **Tvårsnittsstudie:** studie som mäter ex prevalens vid en viss tidpunkt utan uppföljning.
2. **Kohortstudie:** följer en eller flera grupper över tid. Kan vara observationsstudier, interventionsstudier eller randomiserad kontrollerad prövning (RCT).
3. **Fall-kontrollstudie:** studerar ett eller flera fall av en sjukdom och jämf. med ett urval av kontroller.
4. **Ekologisk studie:** Kan både vara en kohortstudie eller tvårsnittsstudie och innebär mätning av exponering på aggregerad (populations-) nivå och inte har med information om individens exponering (utan man kollar stad/region).
5. **Tvillingstudie:** viktigt vid frågeställningar gällande gener.
6. **Systematisk översikt:** Jämförelse mellan studier som studerat samma frågeställning, kan vara med eller utan metaanalys.
7. **Metaanalys** – Studie av sammanvägda rådata eller resultat från flera studier då resultaten presenterats på samma sätt. För att detta ska vara möjligt krävs tydliga metoder för urval av artiklar.

Det finns olika mått på **association** mellan exponering och utfall: **prevalens**, **incidens** och **kumulativ incidens**. När man vill titta på en association så vill man jämföra den exponerade gruppen med den oexponerade gruppen med avseende på sjukdomsförekomst. Jämförelserna kan vara relativa eller absoluta.

Vid en **relativ jämförelse** sätter man upp en kvot mellan incidensen för de exponerade och de oexponerade. Den kumulativa incidensen och prevalensen jämför man på samma sätt. Detta kallas för **relativ risk (RR)** oavsett vilket mått man använder. Om  $RR = 1,0$  är det ingen skillnad och därmed ingen association (noll resultat).

Vid en **absolut jämförelse** gör man en subtraktion mellan den exponerade gruppen och den oexponerade.



En "**forest plot**" är en grafisk presentation som vanligtvis används i metaanalyser eller systematiska översikter för att presentera resultaten från flera studier på en gemensam skala. Varje studie representeras av en linje eller punkt, och den övergripande effektuppskattningen representeras ofta av en diamant längst ner.

Ett **konfidensintervall (CI)** är ett intervall där 95% av resultaten ska befinna sig i. Det används för att mäta signifikans och ett större CI innebär ett en större osäkerhet. **P - värde** är ett annat sätt att ta slumpen i beaktning vid tolkning av resultat.

### **Felkällor:**

I epidemiologiska studier är felkällor systematiska fel som resulterar i inkorrekta estimat av incidens eller prevalens, eller av associationen mellan exponering och utfall. Ingen studiedesign är fri från felkällor. Det finns två typer av felkällor; systematiska och slumpmässiga. **Systematiska felkällor** delas in i **selektionsfel**, **felklassificering** och **störfaktorer**. **Slumpmässiga fel** har ingen subgruppering. Storleken på felet beror av studieunderlagets storlek, sjukdomsfall och exponeringsförekomst.

Vanligaste symtomen, diagnoserna och riskfaktorerna hos patienter i primärvården:

### **Redogöra för interindividuella skillnader i funktion och dysfunktion för kursens ingående funktionssystem, samt hur kön och genus kan påverka sjukdomsförlopp och behandling.**

Hormonella faktorer hos kvinnor leder till en viss könsspecificitet hos sjukdomsetiologi för CVD. Graviditetskomplikationer, menopausala symptom, effekter av östrogen (eget och tillfört). Fettets fördelning hos män leder också till en könsskillnad. Ur ett genusperspektiv så finns det skillnader kring arbetsmiljöer, typ av stressorer, vårdsökandebeteende m.m.

HPD (graviditetshypertoni) är den vanligaste risken för CVD hos kvinnor. Man ser en ökning av detta pga att övervikt är vanligare.

### **Diskutera åldrande i samband med uppkomst och behandling av kardiovaskulär sjukdom.**

Åldrande är en riskfaktor för utvecklande av diverse kardiovaskulära sjukdomar, likt det är vid sjukdomar i många andra organsystem. Då vi åldras minskar kärlens elasticitet och compliance, vilket gör att systoliskt tryck blir högre och diastoliskt tryck blir lägre. Dessutom blir det med tiden vanligare att utveckla ateroskleros då det är ett tillstånd som utvecklas under lång tid. Detta medför att risken för ischemisk hjärtsjukdom ökar och att risken för maladaptiva förändringar i hjärtmuskulaturen sker.

Kärlen blir mindre elastiska med ålderns vilket gör att det diastoliska trycket sjunker.

### **Redogör för metabolism och endokrinologi vid kardiovaskulär sjukdom.**

## Diskutera könsskillnader vid uppkomst och behandling av kardiovaskulär sjukdom.

### Redogör för immunsystemets och inflammatorisk påverkan på det kardiovaskulära systemet.

#### Myelopoesen → Medfödda (konstitutiv) immunförsvaret:



Myelopoesen kommer från hematopoetiska stamcellen ge antingen upphov till granulocyter: neutrofiler, basofiler, eosinofiler och mastceller genom en process som kallas granulopoesen. Eller ge upphov till monocyter → makrofager. Dessa makrofager får specifika namn beroende på var de är t.ex kupfferceller i levern eller langerhanska celler i bukspottskörteln. Det finns en annan typ av stamcell som heter vävnadsstamcell och också ger upphov till makrofager. Dessa bildar bl.a langerhanska celler. Från en monocyter kan även dendritiska celler bildas.

#### Lymfopoesen → Adaptiva immunförsvaret:

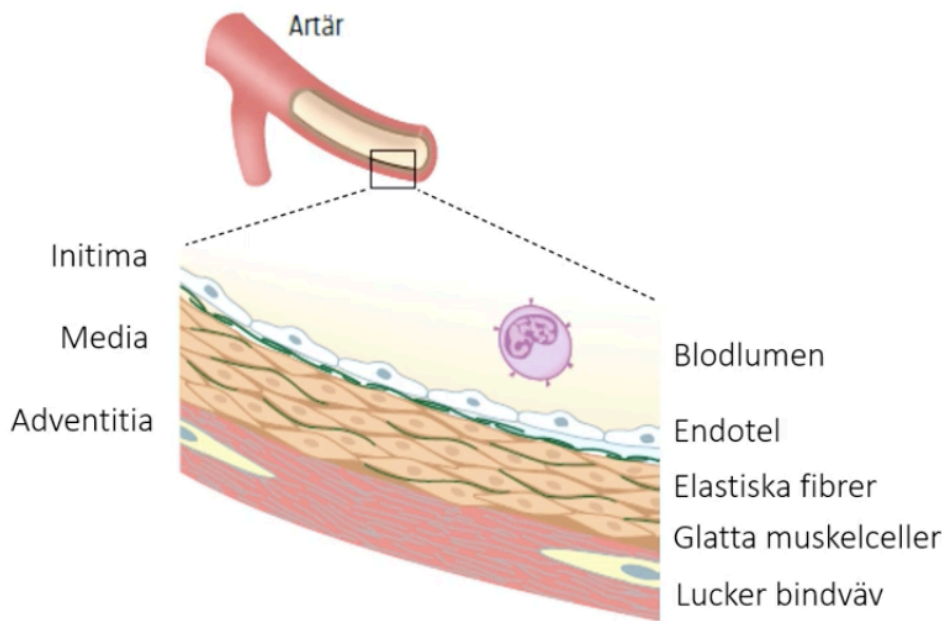
Den hematopoetiska stamcellen kan ta en annan väg än myelopoesen och det är att utveckla lymfocyter. Kan ge upphov till innate lymphoid cells (ILC), B-celler och T-celler. När B- och T-celler lämnar benmärgen går de till thymus där de utvecklas till olika subgrupper: CD4 T-celler, CD8 T-celler eller okonventionella T-celler. De okonventionella har olika subtyper: NKT-celler, MAIT-celler eller gamma-delta-T-celler. Det finns ILC 1-3 och den kändaste av de cellerna är NK-cellen (ILC-1). Unikt för B-celler och T-celler är att de har specifika B-cellsreceptorer (BCR) och T-cellsreceptorer (TCR). Detta är vad som ger upphov till specificiteten och att det är en receptor till ett antigen. Detta har inte ILC-celler. De är därför mer lika det medfödda systemet.

### Kunna beskriva de immunologiska och inflammatoriska processer som är kopplade till kardiovaskulär sjukdom

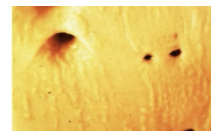
Immunförsvaret aktiveras av en **akut** eller **kronisk inflammation**. En akut inflammation är en snabb respons som varar i max 2-3 veckor. Kronisk inflammation är istället en sen respons som är ett resultatet av att den akuta inflammation inte kan eliminera det som inducerade den. Kronisk inflammation är det vi har vid hjärt-kärls sjukdomar och ateroskleros.

 *Once and for all:* 

**Ateroskleros** = generell term för förtjockning och förhårdning av artärer. Vid **ateroskleros** talar man specifikt om utvecklingen av lipidinhållande plack i artärväggen. Ateroskleros är en sorts ateroskleros.



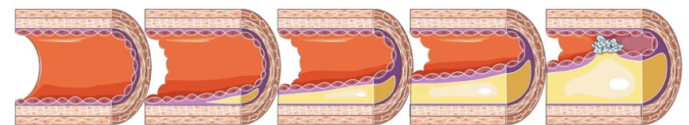
Vid ateroskleros ser man fettstrimmor s.k. *fatty streaks* i kärlväggen. Detta följer av en intimaförtjockning vilket bildar ett aterosklerotiskt plack (atheroma) som kan spricka och leda till en hjärtinfarkt.



Fettstrimmor (fatty streaks)

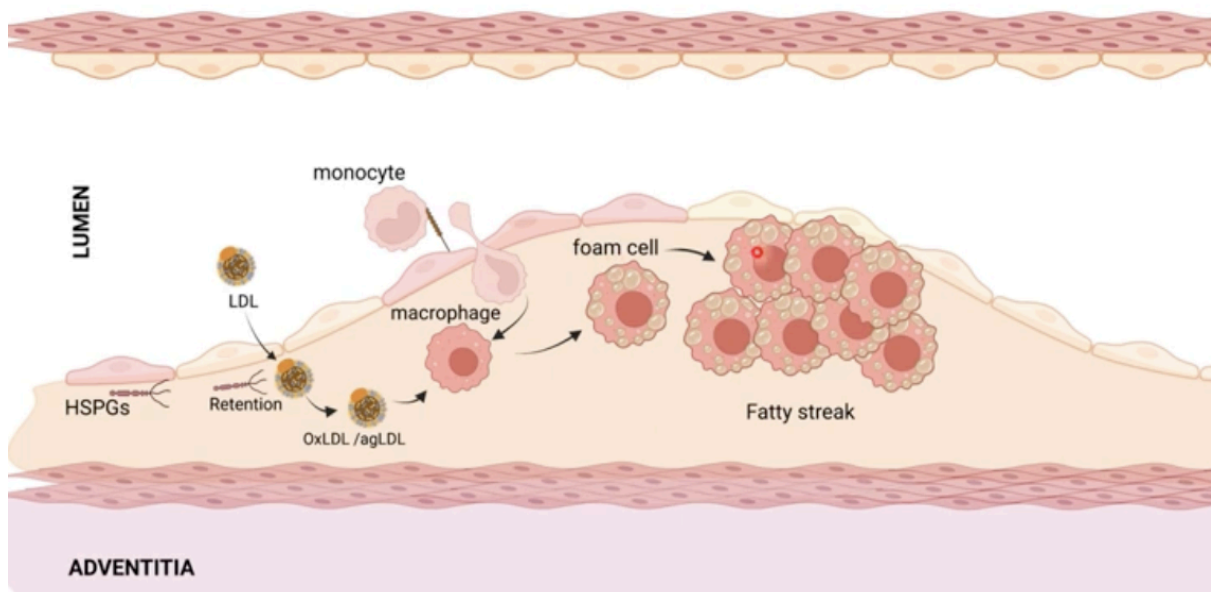


Aterosklerotiskt plack (atheroma)



Intimahyperplasi (väggförtjockning)

Plackruptur



### ***Utvecklingen av ateroskleros:***

1. Det som startar hela processen är en endotelskada som leder till en ackumulering av **LDL partiklar** i kärlväggen.
2. LDL-partikel är en lipiddroppe med ett proteinskal som kallas **Apo B 100** → driver den inflammatoriska processen.
3. När LDL-partikeln sedan fastnar i kärlväggen frisätts komponenter som kan driva en inflammation.
4. Inflammationen gör att kärlväggen uttrycker **adhesionsmolekyler** och **kemotaktiska faktorer** som lockar dit andra immunceller till platsen.
5. Immunsystemet har en förmåga att känna igen **oxidationsepitoper som bildas på LDL-partikeln** mha bl.a *scavenger receptorer* vilket driver den kroniska inflammatoriska responsen.
6. **Monocyterna** mognar då till **makrofager** som tar upp dessa LDL partiklar och bildar skumceller (foam celler).
7. Ackumulering av foamceller och bildandet av en **lipidrik nekrotisk kärna**. Antigenpresentation och aktivering av det adaptiva immunförsvaret.
8. En **fibrös kapsel** bildad av glatta muskelceller och kollagen, innesluter placket och gör att innehållet inte exponeras för blodbanans celler och koagulationssystem.
9. **Ateroskleros** uppkommer främst vid artärer till blodflödet gör att kärlväggen blir aningen känsligare.

Efter ett tag kan placket bli instabilt. Beror bl.a på förändringar i kärlväggen ex. kan bli eroderat. Mikroförkalkning kan också försvaga kapseln. Makrofager är inblandade i blodkärlsbildning och får man det i placket så kan det bli instabilt → neovaskularisering och blödningar i placket. **Th17 celler** kan också vara med och försvaga ett plack.

**Redogöra för hur behandling inflammation påverkar hjärtat i kontexten av kardiovaskulär sjukdom.**