

KOMPENDIE – ERL K4

Siri Holtmann och Gustav Magnusson

Om du finner detta kompendie hjälpsamt så swisha gärna det som du tycker att detta dokument är värt för dig.

Swishnummer: 0707471782

Skicka gärna en liten hälsning eller skriv kort och gott "K4 kompendium"

Hallihallå alla monsterdiggare och K4or. Precis som tidigare har vi skrivit ihop ett gäng kompendier som vi hoppas fler än vi kan dra nytta av. För oss har det räckt men vi vill påpeka att vi inte kan garantera att allt är korrekt eller att det är heltäckande.

Vi väljer att hålla det öppet för alla och heller inte krav på att pröjsa då vi hoppas att det jobbet vi la ned kan gynna andra också.

Har ni några tankar, frågor eller justeringar som ni tycks bör göras får ni hemskt gärna maila oss:

Siri.holtmann@gmail.com eller gusma171@student.liu.se

OBS! Ifall dessa kompendium når T4 en dag vill vi bara påpeka att ni går efter ett nytt curriculum och att vi därmed inte kan försäkra att innehållet stämmer överens med er kursplan.

LYCKA TILL!!!

// Siri och Gustav

Endokrinologi - Reproduktion - Livscykel

INSULIN	10
FYSIOLOGI	10
GLYKOLYS	10
GLYKOGENES - FEEDING	10
VAD PÅVERKAR CELLERNA ATT AGERA SÅHÄR?	11
RENALT ÅTERUPPTAG AV GLUKOS HOS FRISKA INDIVIDER	11
FASTA	12
DAG 1-2	12
DAG 2-3	12
VID TRÄNING	12
VID CANCER, WARBURG EFFEKTEN	13
INSULINSIGNALERING	13
PROINSULIN	13
FEED FORWARD	14
FETTCELLERS INSULINSIGNALERING	14
HORMONER	14
DET METABOLA SYNDROMET	15
DEFINITION	15
SYNDROMBILDEN	15
PATOFSYSIOLOGI	16
INSULINRESISTENS	16
GLUKOTOXICITET	16
BUKFETMA	17
LEVERN	17
LIPIDRUBBNINGAR	18
MUSKLER	18
KOPPLAT TILL TRÄNING	18
EKTOPISK FETTINLAGRING	18
KRONISK INFLAMMATION	19
HYPERTONI	20
STRESS NEGATIVA INVERKAN PÅ INSULINRESISTENS	20
SAMMANFATTNING	20
PATIENTFALL - LENNART SVENSSON	21
DEFINITION DIABETES	21
DIABETESHISTORIA	21
HUR VANLIGT ÄR DIABETES?	21
TYP 2 DIABETES	21
BEHANDLING	22
SKILLNADER MELLAN TYP 1 och TYP 2 DIABETES	22
SENKOMPLIKATIONER VID DIABETES	23

ÖVRIGA FORMER AV DIABETES	23
DIAGNOSKRITERIER	24
LÄKEMEDEL VID TYP 2 DIABETES	24
BIGUANIDER ☆	24
SULFONYLUREA	25
GLITAZONER	25
ALFAGLUKOSIDAS-HÄMMARE	25
GLP-1 RECEPTORAGONISTER	25
DPP4-HÄMMARE	26
SGLT2-HÄMMARE	26
ALLMÄNNA RÅD ATT GE PATIENT MED TENDENSER	26
GASTRIC BYPASS	26
MEKANISM - Tentafråga	27
NACKDELAR	27
GASTRIC SLEEVE OPERATION	27
TYP 1 DIABETES	27
ETIOLOGI	28
SYM TOM	28
DIAGNOS	28
LABB	29
PATOGENES	29
ACIDOS	30
HYPERGLYKEMI	31
SAMMANFATTNINGSVIS	31
BEHANDLING	31
HYPOGLYKEMI	32
PRIMÄRVÅRDSGYNEKOLOGI	32
VULVA	33
POTENTIELLA SJUKDOMAR/TILLSTÅND VID VULVA	33
LICHEN SCLEROSUS	33
BARTOLINIT	33
KÖNSSTYMPNING	33
VULVASÅR	34
VAGINA	34
POTENTIELLA SJUKDOMAR/TILLSTÅND I VAGINA	34
BAKTERIELL VAGINOS	34
CANDIDA	34
ATROFISK VAGINIT	35
FRAMFALL/PROLAPS	35
POTENTIELLA SJUKDOMAR/TILLSTÅND PÅ CERVIX/PORTIO	35
OVULA NABOTHI	35
EKTOPI	35
CERVIXPOLYP	36
CERVIXCANCER	36

UTERUS OCH TUBA UTERINA	36
POTENTIELLA SJUKDOMAR/TILLSTÅND I UTERUS	37
MYOM	37
ENDOMETRIOS	37
POTENTIELLA SJUKDOMAR/TILLSTÅND I TUBA UTERINA	37
OVARIUM	38
POTENTIELLA SJUKDOMAR/TILLSTÅND I OVARIET	38
FUNKTIONELLA OVARIALCYSTOR	38
CYSTADENOM	38
NORMALFYSIologi (MENScykeln + GONADAxeln)	38
MENScykeln	38
GONADAxeln	39
LUTEINISERANDE HORMON (LH)	39
FOLLIKELSTIMULERANDE HORMON (FSH)	40
OVARIAL NIVÅ	40
FOLLIKELFAS	40
OVULATION	41
LUTEALFAS	41
FOLLIKELNS TVÅCELLSSYSTEM	41
THECACELLER	41
GRANULOSACELLER	41
ENDOMETRIECykeln	42
ÖSTROGEN	42
PROGESTERON	43
hCG	43
SAMMANFATTNING	43
BLÖDNINGSRUBBNINGAR	44
METRORRAGI	44
MENORRAGI - RIKLIG MENS	45
AMENORRÉ	45
UTREDNING	45
GESTAGENTEST	46
HYPOGONADOTROP	46
HYPOTALAMISK AMENORRE	46
HYPERPROLAKTINEMI	46
HYPERGONADOTROP AMENORRE	47
PREMATUR OVARIELL INSUFFICIENS	47
NORMOGONADOTROP	48
POLYCYSTISKT OVARIESYNDROM (PCOS)	48
ANOVULATION	50
ANOVULATORISK BLÖDNING	51
HYPOTHYREOS	51
INFEKTIONER	51
POSTMENOPAUSAL BLÖDNING	51

HORMONBEHANDLING I KLIMAKTERIET	51
GYNEKOLOGISK CANCER	51
CERVIXCANCER	52
ETIOLOGI	52
PREVENTION	52
NORMALFYSIOLOGI - PORTIO	52
PATOGENES	53
CARCINOGENES	54
HISTOPATOLOGI	54
GRADERING AV CELLFÖRÄNDRINGAR	54
PROGRESSION OCH RISKER	54
SYM TOM	55
SPRIDNINGSVÄGAR	55
DIAGNOSTIK av CERVIXCANCER	56
STADIEINDELNING FIGO	56
BEHANDLING	56
FERTILITETSBEVARANDE	57
RECAP K3 CYTOSTATIKA - ALKYLERARE & PLATINAFÖRENINGAR	57
BIVERKNINGAR	58
VAGINALCANCER	58
VULVACANCER	59
TENTAFRÅGA	59
CORPUSCANCER	59
ENDOMETRIECANCER	59
MOLEKYLÄR KARAKTERISERING AV ENDOMETRIECANCER	60
RISKFÄKTORER (TYP I)	60
FETMANS BIDRAG TILL ENDOMETRIECANCER	60
RISKFÄKTORER (ÄRFTLIGHET)	61
SKYDDANDE FÄKTORER	61
SYM TOM	61
DIAGNOSTIK OCH UTREDNING	61
STADIEINDELNING	61
BEHANDLING	62
EPITELIAL OVARIALCANCER	62
FRÅN K3	62
EPIDEMIOLOGI	62
KLASSIFICERING	62
VILKA SLAGS TUMÖRER SER MAN?	62
OVARIALCANCER - ETT SAMLINGSNAMN	63
PATOFYSIOLOGI - EPITELIAL OVARIALCANCER (EOC)	63
HISTOPATOLOGISKA SUBTYPER	63
PROGNOS BASERAD INDELNING	63
RISK- OCH FRISKFÄKTORER	64
HÖGGRADIG SERÖS CANCER (TYP 1)	64

LÅGGRADIG SERÖS CANCER (TYP 2)	64
MUCINÖS OVARIALCANCER (TYP 2)	65
KLARCELLIG OCH ENDOMETRIOID (TYP 2)	65
CARCINOGENES	65
ICKE-EPITELIALA OVARIALTUMÖRER	65
GERMINALCELLSTUMÖRER	65
KÖNSSTRÄNGS-STROMACELLSTUMÖRER	66
PREVENTION	66
PRIMÄR	66
SEKUNDÄR	66
SYMPTOM OCH KLINISKA FYND	66
MEKANISMER VID MALIGN ASCITES	66
LABB	67
SPRIDNINGSVÄGAR	67
BEHANDLING	67
PARP-HÄMMARE	67
ANGIOGENESHÄMMARE	68
CISPLATIN & RECIDIVERANDE SJUKDOM	68
BRÖSTCANCER	68
UPPBYGGNAD OCH HISTOLOGI	68
BRÖSTUTVECKLING	69
BRÖSTCANCERINCIDENS EFTER GRAVIDITET	70
KÖNSHORMONER - DEN MÖRKA BAKSIDAN	70
ENDOGEN HORMONPRODUKTION	70
EXOGENA HORMONER	71
EPIDEMIOLOGI	71
UPPKOMST AV BRÖSTCANCER	71
PROLIFERATIONSKONTROLL	71
EFFEKT PÅ INFLAMMATION	72
KÄRLNYBILDNING	72
GENETISK INSTABILITET	72
SAMMANFATTNING	72
SYMPTOM OCH KLINISKA FYND	72
TENTAFRÅGA: HUR SKILJER SIG ÖSTROGEN MOT PEPTIDHORMON KOPPLAT TILL PROLIFERATION?	73
OLIKA TYPER AV BRÖSTCANCER	73
MARKÖRER	73
HISTOLOGISK INDELNING	74
CANCER IN SITU	74
INVASIV CANCER	74
BEHANDLING (K3)	75
TAMOXIFEN	75
AROMATASHÄMMARE	75
AXILLUTRYMNING	75
SAMBAND MELLAN OVARIALCANCER OCH BRÖSTCANCER	76

STRÅLBEHANDLING VID GYNEKOLOGISK CANCER	76
STI - KLAMYDIA, HPV OCH GENITAL HERPES	77
KLAMYDIA	77
CHLAMYDIA TRACHOMATIS	78
BAKGRUND	78
INFEKTIONEN	78
EPIDEMIOLOGI	79
RISKFAKTORER	79
KLINISKT	79
MÄN	79
KVINNOR	80
DIAGNOSTIK	80
BEHANDLING	80
PREVENTIONER	81
HUMAN PAPILLOMAVIRUS	81
BAKGRUND	81
HrHPV (16 och 18)	81
ETIOLOGI	81
KONDYLOM (GENITAL PAPILLOMAVIRUSINFEKTION)	82
SYMPTOM	82
BEHANDLING	82
HERPES SIMPLEX	82
HSV TYP 2	83
ETIOLOGI	83
DIAGNOSTIK	83
VIRULENS STRATEGIER	83
BEHANDLING	83
TYREOIDEASJUKDOM	84
ANATOMI	84
EMBRYOLOGI	84
NORMAL FYSIOLOGI	84
FEEDBACK SYSTEMET	84
TYREOCYTEN OCH TSH-RECEPTORN	85
HORMONSYNTES	85
JOD OCH NIS	85
FRÅN TYREOCYT TILL MÅLCELL	86
JOD	86
SYMPTOM VID TYREOIDEASJUKDOM	87
ÖVERFUNKTION	87
POTENTIELLA SYMPTOM VID TYREOTOXIKOS	87
NON THYROIDAL ILLNESS (NTI)	88
REFERENSVÄRDEN	88
GRAVES SJUKDOM	88
THYROID ASSOCIERAD OFTALMOPATI (TAO)	89

TOXISK NODÖS STRUMA	89
MER OVANLIGA ORSAKER TILL HYPERTYREOS	90
BEHANDLING VID HYPERTYREOS	90
UNDERFUNKTION	91
POTENTIELLA SYMTOM VID HYPOTYREOS	92
TYREOIDITER	92
STRUMA	92
ELEKTROLYTRUBBNINGAR	93
VIKTIGA HORMONER	93
ALDOSTERON	93
ANP OCH BNP	93
ADH	93
VATTEN- OCH SALTBALANS	93
PLASMAOSMOLALITET	94
HYPONATREMI	94
FASTSTÄLLA HYPONATREMI	95
ANAMNES - TIDSFÖRLOPP OCH SYMPTOMBILD	95
FORTSATT UTREDNING	96
STATUS - FASTSTÄLLA VOLYMSTATUS	96
LABORATORIEANALYS	96
LÅGT S-KORTISOL	97
ORSAKER	97
AKUT HYPONATREMI	97
KRONISK HYPONATREMI	97
BEHANDLING	99
KRONISK HYPONATREMI - EJ SVÅRA SYMTOM	100
RISKER VID BEHANDLING	100
KOMPLIKATIONER	101
HYPERNATREMI	101
ORSAKER	101
DIABETES INSIPIDUS	101
SYMTOM OCH KLINISKA FYND	102
UTREDNING	102
HYPOVOLEM - VÄTSKEBRIST	102
“EUVOLEM” - DIABETES INSIPIDUS	102
BEHANDLING	103
KOMPLIKATIONER	103
GENERELLT OM KALIUMRUBBNINGAR	103
HYPOKALEMI	104
EXTERN BALANSRUBBNING	104
INTERN BALANSRUBBNING	104
SYMTOM OCH KLINISKA FYND	104
BEHANDLING	105
HYPERKALEMI	105
BEHANDLING	105

KALCIUM RUBBNINGAR	105
BAKGRUND	105
VAR HITTAR VI VÅRT KALCIUM?	106
CA-BALANS I KROPPEN	106
CA-BALANS I BLODET	106
PARATHYROIDEAHORMON, PTH	106
CALCITRIOL	107
MÄTNING AV KALCIUM I BLODET	107
HYPOKALCEMI	107
HYPERKALCEMI	109
QUIZTIME	111
BINJURESJUKDOMAR	111
PRIMÄR HYPERALDOSTERONISM	112
OLIKA FORMER AV PA	113
BEHANDLING - MINERALKORTIKOIDRECEPTORANTAGONISTER (MRA)	113
HYPERKORTISOLISM (CUSHINGS SYNDROM)	113
CUSHINGS SYNDROM	113
ORSAKER TILL HYPERKORTISOLISM	114
BEHANDLING	114
KORTISOLETS DYGNSRYTM	114
PRIMÄR BINJUREBARKSVIKT (ADDISON)	115
PROVER	115
ORSAKER	115
AUTOIMMUNT POLYGLANDULÄRT SYNDROM (APS)	116
BEHANDLING	116
AKUT KORTISOLBRIST (ADDISONKRIS)	116
ÖVERSKOTT AV KATEKOLAMINER	116
FEOKROMOCYTOM	117
UTREDNING	117
ENDOKRINA NEOPLASIER	117
MULTIPEL ENDOKRIN NEOPLASI	117
MEN TYP 1	117
PANKREASTUMÖRER VID MEN 1	118
HYPOFYSTUMÖRER VID MEN 1	118
MEN TYP 2	118
HYPOFYSSJUKDOMAR	119
HYPOTHALAMUS	119
HYPOFYSSAXLAR	120
GH-IGF 1-AXELN	120
PROLAKTINAXELN	120
OXYTOCINAXELN	120
ÖVER-/UNDERPRODUKTION I HYPOFYSEN	120
SYMPTOM - UNDERPRODUKTION	121
SYMPTOM - ÖVERPRODUKTION	121

AKROMEGALI	121
HYPERPROLAKTINEMI	121
CUSHINGS (LÄS UNDERHYPOERKORTISOLISM)	121
DIAGNOSTICERING	121
PROVER	122
BEHANDLING	122
ANDROLOGI	122
TESTOSTERON	122
SKILLNAD FERTILITET MÄN OCH KVINNOR	123
LITE STATISTIK	123
ÅLDRANDE	123
HORMONELLA FÖRÄNDRINGAR	124
BENIGN PROSTATAHYPERPLASI (BPH)	124
LUTS	124
SEXUALITET	124
MANLIG HYPOGONADISM	125
PRIMÄR HYPOGONADISM	125
HYPOGONADOTROP HYPOGONADISM	125
HYPERGONADOTROP HYPOGONADISM	125
LATE-ONSET HYPOGONADISM (LOH)	126
OBESITAS OCH HYPOGONADISM	126
SYM TOM	126
BEHANDLING	126
BUDSKAP	126
TESTIKELCANCER	127
ANATOMI	127
HISTOLOGI	127
SPERMATO- OCH STEROIDOGENES	128
EMBRYOLOGI	128
CANCER	129
EPIDEMIOLOGI	129
ETIOLOGI	129
SYM TOM OCH KLINISKA FYND	129
DIFFERENTIALDIAGNOSER	129
UTREDNING	130
SPRIDNINGSVÄGAR	130
KLASSIFICERING	131
BEHANDLING	131
PENISCANCER	131
SYM TOM	132
UTREDNING	132
PROSTATACANCER	132
ANATOMI	132
FYSIOLOGI	133

EJAKULATIONEN	133
PROSTATA-CANCER	133
EPIDEMIOLOGI	133
RISKFaktorER	134
ETIOLOGI OCH PATOFYSIOLOGI	134
DIAGNOSTIK	134
HISTOLOGI	134
RISKGRUPPSINDELNING	135
METASTASUTREDNING	135
SKLEROTISKA METASTASER	136
OSTEOLYTISK METASTAS	136
BEHANDLING	136
KURATIV BEHANDLING	136
PALLIATIV BEHANDLING	137
MER OM HORMONELL BEHANDLING	137

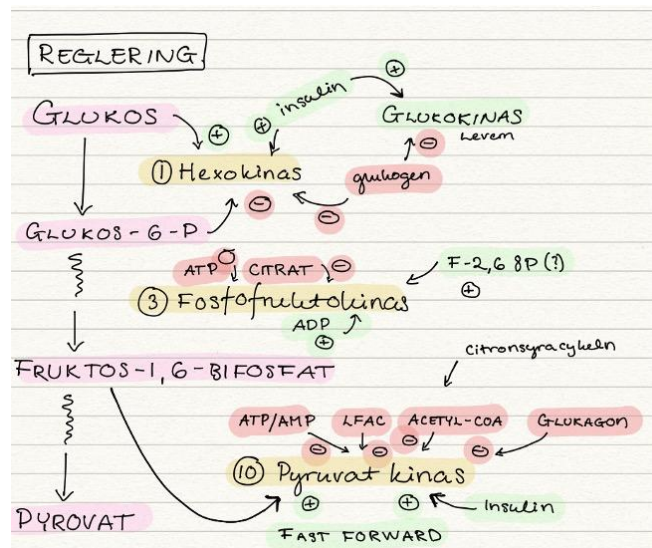
INSULIN

FYSIOLOGI

GLYKOLYS

Glykolysen är en reaktionssekvens som leder till nedbrytning av glukos till pyruvat. Reaktionen sker i cellens cytoplasma i 10 enzymkatalyserade delreaktioner. Utifrån reaktionen utvinns 2 pyruvat, 2 ATP, 2 vatten samt vätejoner.

OBS! Insulin stimulerar hexokinas samt pyruvatkinas, två av de hastighetsreglerande stegen i glykolysen.



Om syre finns → citronsyracykeln i mitokondrien & oxidationfosfolyseringen sker
Om syre inte finns → anaerobisk väg, fermentation → återbilda NAD^+

GLYKOGENES - FEEDING

Som tidigare nämnt regleras syntesen av glykogen av behovet av energi. Vid höga insulinnivåer och högt glukosvärde i blodet kommer reserverna att byggas upp. Skulle reserverna däremot redan vara fyllda kommer

glukoset istället brytas ned till pyruvat (glykolys), övergå till acetyl-CoA för att sedan gå in i citronsyracykeln. Vid höga mängder av ATP (vilket det är vid fyllda glykogenförråd) kommer det ske en ansamling av citrat, vilket sedan tar sig ut i cytosolen och initierar fettsyrsyntesen. **OBS!** I musklerna kan 300-400 gram glykogen lagras, samt 120 gram i levern.

Glykogenesen har ett hastighetsbegränsande enzym som via intracellulära fosforyleringar kommer att aktiveras vid inbindning av insulin, via en insulinreceptor. På detta sättet kan blodsockernivåerna signalera till cellerna att energi finns och att lagring av glykogen bör göras.

OBS! Fettsyrsyntesen, som sedan lagras i adipocyterna, sker i absolut störst utsträckning i levern.

VAD PÅVERKAR CELLERNA ATT AGERA SÅHÄR?

Hur kan man uppnå en cell- och vävnadsspecifik metabol reglering kopplat till glukos? Tre faktorer är primära:

- **Cellspecifitet** - Olika celler uttrycker olika enzymer. Hepatocyter och muskelceller är de enda cellerna som uttrycker enzymer i både glykogenes samt glykogenolys, vilket gör det möjligt för dem att både lagra och använda glykogen. Vilka enzym respektive cell i kroppen uttrycker beror på cellernas olika differentiering (en hepatocyt uttrycker inte samma gener som en keratinocyt).
- **Substrattillförsel** - Olika organ har olika förutsättningar för att kunna ta upp glukos, där både dess lokalisation och genuttryck spelar roll. Exempelvis uttrycker levern GLUT 1 och 2, vilka är helt oberoende av insulin (finns alltid där). Leverns upptag av glukos är således alltid proportionell mot mängden glukos i blodet, till skillnad från skelettmuskulatur som endast uttrycker GLUT4 vid insulinsignal. Leverns anatomi och lokalisation möjliggör även den en högre extraktion av glukos från blodet, till skillnad från skelettmuskulatur, då blodet från GI-kanalen via v. portae i första hand tar sig till levern.
- **Hormonsignalering** - Insulin och glukagon är hormoner som påverkar vissa celler och vävnaders uttryck av bland annat glukotransportörer.

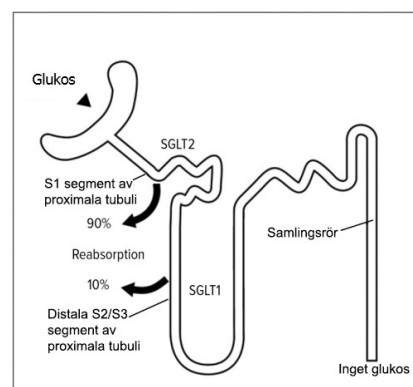
När man titar på fettsyntes och förråd gäller samma faktorer:

- **Cellspecifitet** - Expression av enzymer kopplat till fettsyrsyntes.
- **Substrattillförsel** - Adipocyter producerar LPL, vilket sätter sig på insidan av endotelet och bryter ned fettrika partiklar som VLDL så att dessa sedan kan tas upp och lagras in av just adipocyterna.
- **Hormoner** - Insulin och glukagon. Ex insulin behövs för uttrycket av LPL.

RENALT ÅTERUPPTAG AV GLUKOS HOS FRISKA INDIVIDER

Ungefär 180 g glukos filtreras dagligen, men av detta följer normalt ingenting med urinen ut. Detta beror på att glukos reabsorberas i proximala tubuli via två kanaler, SGLT1 samt SGLT2. SGLT2 står för 90% av glukosreabsorptionen.

Lär mer om läkemedlet SGLT2-hämmare som, i motsats, får patienten att kissa ut glukos.



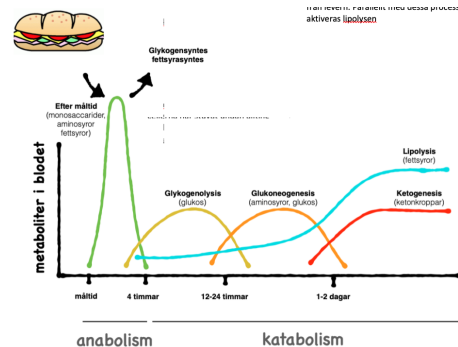
Källa: Mosley JF et al. Pharmacy & Therapeutics 2015;40(7):451-462

FASTA

Fasteläget sägs börja ca 4 timmar efter måltid, då cellerna hunnit stuva undan näringen och blodsockret börjar sjunka. Först av allt börjar glykogenlagret nyttjas, via aktivering av glykogenolys. Ca. 120 gram kan lagras i levern samt 300-400 gram i musklerna.

Observera dock att musklerna saknar enzymet glukos-6-fosfat, vilket i levern får glukos-6-fosfat att övergå till glukos (kan ta sig ut i blodet) → glykogenlagret i musklerna kan enbart användas av muskelcellerna själva.

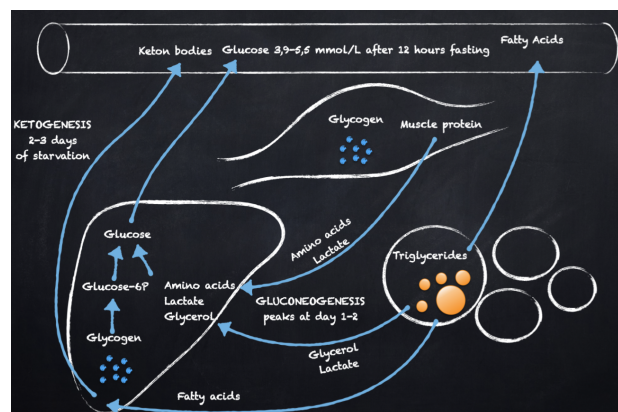
- Glykogenlagret räcker mellan 8-24h.
- Gemeneman besitter ett fettförråd som skall räcka ungefär 2 månader.



DAG 1-2

Efter 12-24h har glykogen lagrena tagit slut, vilket gör att kroppen istället övergår till glukoneogenes. Här nyttjas laktat, glycerol och aminosyror från muskelvävnad för att frigöra energi.

Även lipolysen kommer successivt att aktiveras under de första 2 dagarna, då fett är en viktig energikälla som ofta finns i stora mängder i kroppen. En konkret skillnad på faste-fetter i blodet och fetter efter måltid är att faste-fetter är bundna till albumin, och de efter måltid är bundna till lipoproteiner.

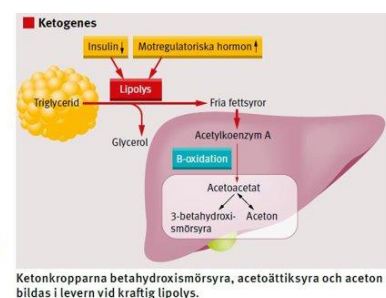


DAG 2-3

Efter 2-3 dagar av fasta slår metabolismen om till ketogenes, vilket är när fett börjar användas för att bilda ketonkroppar → hjärnans andra energikälla utöver glukos. Hjärnan kan nämligen inte nyttja fett som energikälla utan är beroende av i första hand glukos, eller som back-up, ketonkroppar.

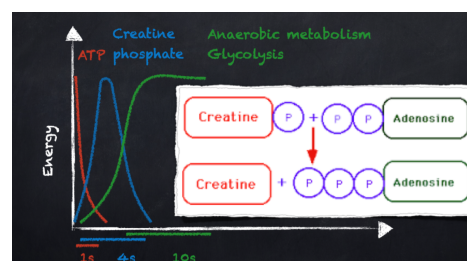
Ketonkroppar kan även, förutom att bildas vid fasta, bildas vid diabetes.

Vid insulinbrist uteblir uteblir insulinets anti-lipolytiska effekter på fettvävnaden, varvid stora mängder fria fettsyror börjar frisättas från fettvävnadens depåer. Vid insulinbrist kan inte heller levern lagra de fria fettsyrorna som triglycerider, vilket leder till att FFA oxideras till acetoacetat. Vidare kan acetoacetat metaboliseras till aceton och betahydroxismörsyra (ketonkroppar). En patient som råkar ut för detta drabbas av en ketoacidosis, och kommer som följd få ett sänkt pH i blodet. Som biprodukt av ketogenesen kan många personer börja lukta aceton.



VID TRÄNING

Vid en sprint håller de "lagrade" ATP lagren vi har enbart i 1 sekund, men med hjälp av musklernas inlagrade kreatinfosfat, som



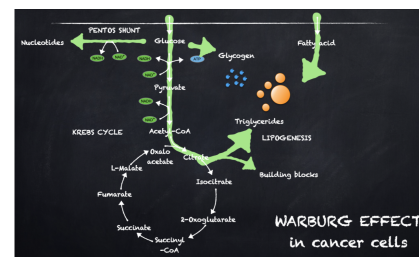
har förmåga att buffra, så klarar kroppen istället HELA 4 sekunders sprint. Detta genom att kreatinfosfat besitter en fosfatgrupp som kan doneras till ADP. Efter dessa enstaka sekunder måste därefter andra vägar uppregleras för att kunna utvinna energi → anaerob metabolism (glykolys).

Vid träningens början kommer, utöver sjunkande nivåer av ATP, även mekaniskt inducerade signalvägar (stretchsensorer) i musklerna att inducera nedbrytning av glykogen till glukos. Om syre inte finns tillgängligt kommer kroppen att nyttja anaerob glykolys för att återgenerera NAD^+ , vilket krävs för att bilda ATP. Dock får vi en syreskuld pga den stora produktionen laktat som går tillbaka till levern för att göras om till glukos.

Om vi däremot skulle springa ett maraton hinner kroppen anpassa sig till energiförbrukningen, vilket den gör genom att nyttja både fettreserver samt glykogen. Den välkända "väggen" inträffar när glykogenlagret tar slut varav man enbart går på fettsyror → 50% av kapaciteten. Lipolysen kräver dessutom en stor mängd syre.

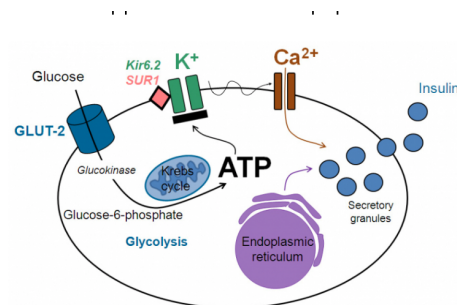
VID CANCER, WARBURG EFFEKTEN

I tumörceller (och i tillväxande vävnad) övergår istället den största andelen pyruvat (i slutet av glykolysen) till laktat, trots god tillgång på syre. Att tumörceller bildar laktat, trots närvaro av syre kallas för **Warburg-effekten**.



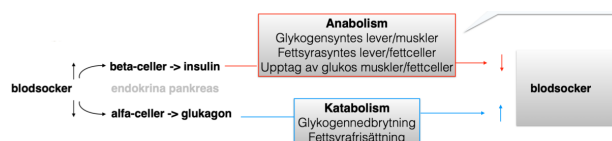
INSULINSIGNALERING

I pankreas hittas langerhanska öar, vilka består av alfa- och betaceller som känner av blodglukosnivåerna. En betacell har glukotransportörer, som passivt transporterar in glukos i cellerna med dess koncentrationsgradient. När transporten av glukos in i cellen ökar (på grund av ökad konc. i blodet) stiger den intracellulära koncentrationen, vilket leder till att ATP-produktionen ökar. Vid ökad ATP-produktion stängs cellmembranets K^+ -kanaler, då dessa är känsliga för ATP → cellen depolariseras (kalium har en nernst-potential på -80mV). Detta får i sin tur spänningskänsliga Ca^{2+} -kanaler att öppnas → högre koncentration av intracellulärt kalcium, vilket snabbar på exocytosen av vesiklar fyllda med insulin.



Betacellerna får således en ökad utsöndring av insulin, vilket är en följd av ökad koncentration glukos i blodet. Insulinet får i sin tur kroppens celler att uppreglera glukotransportörer i deras membran → minskar glukosmängden i blodet. Det insulinsvar som betacellerna svarar med är en självreglerande negativ feedback på de ökade glukosvärdena.

Ett problem med negativa feedback-system generellt är dock att det tar tid innan dessa har effekt, då det är massvis av steg som måste ske innan (läs ovan). Viktigt att känna till är även att insulinnivåerna fortsätter att stiga ett tag efter det att koncentrationen blodglukos börjat sjunka. Detta kommer då istället få glukosnivåerna att sjunka drastiskt, vilket skapar ett motsatt händelseförlopp mot det ovan skrivna. Kalium i cellen stiger → hyperpolarisation → minskad insulinutsöndring osv. Detta skulle teoretiskt kunna skapa dramatiska svängningar av glukosnivåerna



(med höga toppar och låga dalar), men i de langerhanska öarna hittas även alfaceller. Dessa celler utsöndrar **glukagon**, vilket är ett negativt feedbacksystem som går åt andra hållet → push/pull-reglering som förhindrar de gigantiska svängningarna i glukosnivåer.

PROINSULIN

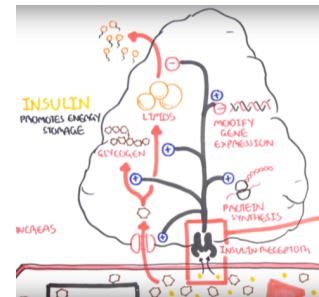
För att komplicera det ännu lite mer så frisätts insulin i sin pro-form. Insulin består nämligen av en alfa och beta kedja samt en C-peptid. C-peptiden kommer seda att spjälkas av innan det aktiveras. Detta kan användas som ett mått vid diagnostik av diabetes typ 1. Läser mer under Diabetes typ 1

FEED FORWARD

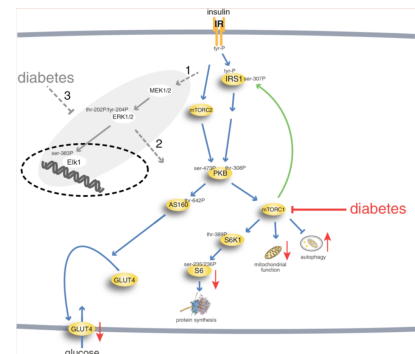
Det finns även en feed forward-reglering av insulinfrisättningen, vilken aktiveras då ex. chokladkakan stoppas i munnen. Nervsystemet registrerar att glukosnivåerna i kroppen inom kort kommer att stiga, vilket skapar nervsignaler som via acetylkolin uppmanar betacellerna till att börja utsöndra insulin. På detta sätt kan kroppen svara tidigare på stigande nivåer glukos. Det är även av denna anledning som diabetiker medicineras med insulin INNAN måltid, för att förhindra de dramatiska svängningarna.

FETTCELLERS INSULINSIGNALERING

För att sätta ovanstående i ett sammanhang väljer vi att zooma in på fettcellen. Först tittar vi på insulinreceptorn som är en tyrosinreceptor. Receptorn kommer att aktivera flera signalvägar i cellen genom fosforyleringar, och beroende på vilken celltyp som studeras kommer signalvägarna att resultera i olika genexpression → olika uttryck av proteiner. Exempelvis i fettcellen får man en uppreglering av GLUT4 → ökad translokation till membranet för att lättare uppta socker i cellen. Sockret görs om till glykogen av enzymer som också stimuleras av insulin. Dessutom får vi en hämning av lipolysen för att minska energi frisättningen då insulinet signalerar om ett högt blodsocker.



Ett bra enzym att känna till kopplat till dessa signalvägar är mTORC. Vid fungerande insulinsignalering kommer mTORC att, genom positiv feedback, amplifiera signalen från IRS1 → ännu fler GLUT4 och proteinsyntes. mTORC har även i funktion att vid normal insulinsignalering nedreglera autofagi, då cellerna i kroppen kan ta upp tillräckligt med energi i form av glukos. Vid diabetes, eller ökad insulinresistens, kommer mTORC att nedregleras. Detta får således motsatta effekter mot de beskrivna ovan, vilket primärt innebär en utebliven amplifierad signal från IRS1. Detta leder sekundärt till en minskad translokation av GLUT4, minskad proteinsyntes samt ökad autofagi.



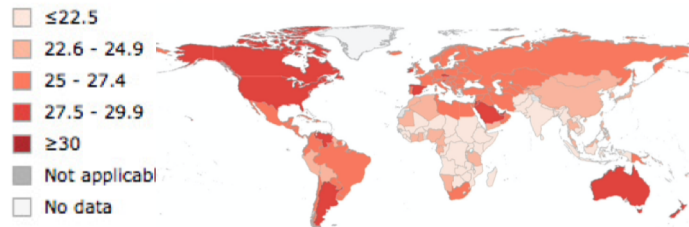
HORMONER

GLP-1 – Utsöndras av L-celler i jejunum och ileum vid stimulans från glukos i tunntarmen. Ökar utsöndring av insulin.

GIP (gastric inhibitory peptide) - frisätts från K-celler i ventrikeln, duodenum och jejunum vid närvaro av fett och även lite av kolhydrater. Hämmar magsäckens rörelse och dämpar magslemhinnans sekretion av saltsyra och stimulerar utsöndringen av insulin från pankreas

DET METABOLA SYNDROMET

Det metabola syndromet har en stor koppling till fetma (vilken har ökat markant de senaste åren), samtidigt som det även orsakar ökad risk för insulinresistens, dyslipidemi, hypertoni, typ 2 diabetes. Sammanlagt ger den också risk för kardiovaskulär död.



DEFINITION

Metabola syndromet används ofta för att uppskatta risken för att drabbas av diabetes och hjärtkärlsjukdom. Nedan ses kriterier för MetS. För att diagnostiseras **skall tre av dessa gälla**.

Kriterie	Joint statement
Bukfetma	Regionspecifika gränser. ≥ 94/80 cm i Europa
Triglycerider	≥ 1.7 mmol/L*
HDL	Män: < 1.0 mmol/L. Kvinnor: < 1.3mmol/L*
Blodtryck	Systoliskt ≥ 130 och/eller diastoliskt ≥ 85*
Fasteglukos	≥ 5.6 mmol/L*
Antal	Tre valfria kriterier ska vara uppfyllda

* Eller läkemedelsbehandling

Å andra sidan kan värdet av MetS i vissa sammanhang ifrågasättas, då det finns bättre riskskattande instrument för både CVD och diabetes än enbart MetS. Exempelvis är förhöjt fasteglukos en bättre prediktor av T2D (typ 2 diabetes) än MetS. Det är även viktigt att ha i åtanke att risken för T2D och CVD är kontinuerlig, och inte svartvit → två uppfyllda kriterier för MetS ökar risken, även fast patienten inte uttalat har MetS.

OBS! Likt stjärnan nederst i bilden visar räknas medicinering med insulin, antidiabetika, blodtryckssänkande eller lipidsänkare som ett "poäng" i deras respektive kategori.

SYNDROMBILDEN

Det metabola syndromet är i mångt och mycket kopplat till levnadsvanor, men vilka är de gemensamma nämnarna? Det har ännu inte gått att finna den direkta bakomliggande patofysiologin, och inte heller vad som är hönan respektive ägget. Det man dock har funnit är några faktorer som tenderar att vara gemensamma för de patienter som drabbas av det metabola syndromet. **Fetmarkerade** tas upp under kommande rubriker.

- Genetik - idag ser man hundratals genetiska markörer som predisponerar för MetS.
- **Bukfetma med ektopisk fettinlagring**
- **Insulinresistens**
- Levnadsvanor
- Sömnstörning



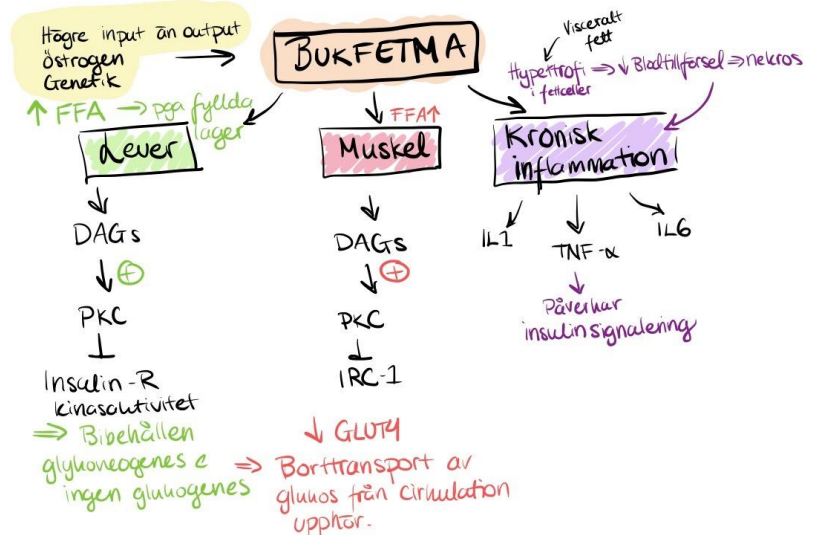
- **Kronisk inflammation**
- Genetisk programmering under foster och spädbarnstid (läs *Övervikt och fetma börjar i barndomen, GNM*)
- Biologisk (cirkadiansk) rytm
- Hudförändringar, acantosis nigricans, vid hyperinsulinemi (se bild)

PATOFYSIOLOGI

Längst ned i detta avsnitt finns en sammanfattande text som drar hela förloppet i ett stycke, det verkar vara det primära att lära sig, men för förståelsens skull väntar här dryga två sidor med lite gottigt djupdyk.

Syndrombilden har framförallt en stark korrelation till bukfetma, men hur leder egentligen bukfetma till insulinresistens? I bilden ses tre vägar, vilka alla slutligen landar i att vi inte lyckas få bort glukoset från blodet med hjälp av vårt insulin. Detta då dess signalvägar hämmas. Vägarna är via;

1. Levern
2. Muskler
3. Kronisk inflammation



Tillsammans leder detta upp till karakteristikan av **hyperglykemi**, **hyperinsulinemi** och **förhöjda nivåer av FFA** i plasma. Först ska vi titta på hur insulinresistens utvecklas till en diabetes typ 2, innan vi går vidare till patofysiologin bakom det.

INSULINRESISTENS

Blodsockernivåer avgörs av förhållandet mellan graden av insulinresistens och förmågan att frisätta insulin. **Detta innebär att man kan ha en långt gången insulinresistens men fortsatt ha normala blodsockernivåer, medan insulinivåerna är jättehöga.**

Bilden till höger är bra för att få grepp om detta. Punkten längst till höger visar en frisk 30 åring innan barn. När tiden sedan går kan denna prick flytta sig mot den prick som ses i mitten. I detta läge har bukspottkörteln börjat producera dubbelt så mycket insulin i jämförelse med den första pricken, vilket den har gjort som kompensation till en avtagande insulinkänsligheten. Pricken högst uppe till vänster visar fortfarande normala glukosnivåer, men med betacellerna som i detta fall behöver gå på högvarv för att just kunna hålla glukosvärdet normalt (ytterligare sänkt insulinkänslighet. Till sist orkar inte betacellerna kompensera för den fortsatt minskande insulinkänsligheten, vilket gör att punkten successivt börjar vandra mot det gula området (=ökande

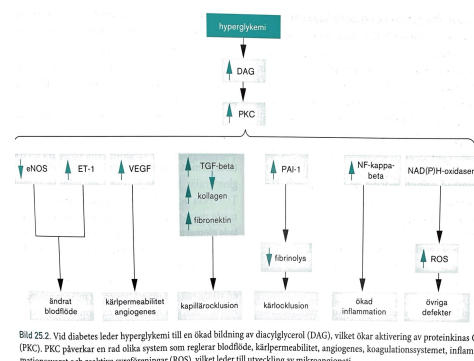
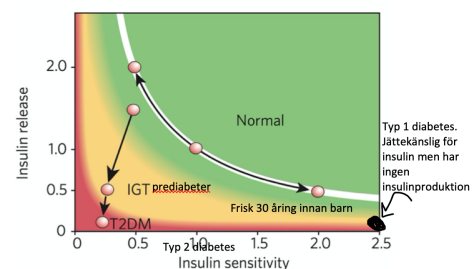


Bild 25.2. Vid diabetes leder hyperglykemi till en ökad bildning av diacylglycerol (DAG), vilket ökar aktivering av proteinkinas C (PKC). PKC påverkar en rad olika system som reglerar blodflöde, kärpermeabilitet, angiogenes, koagulationsystemet, inflammationssvaret och reaktiva syreföreningar (ROS), vilket leder till utveckling av mikroangiopati.

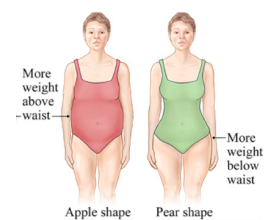
glukosnivåer i blodet). Först mot IGT, och sedan mot T2DM → insulinfrisättningen minskar till följd av utmattade betaceller, vilket slutligen resulterar i en hyperglykemi. Konsekvenser av en hyperglykemi kan utläsas av den nedre bilden.

GLUKOTOXICITET

Typ-2 diabetes är en progressiv sjukdom och den metabola kontrollen tenderar att försämrats med tiden. Den främsta orsaken till detta är kontinuerligt försämrade insulinsekretion, vars orsaker man inte helt känner. Sannolikt utmattas betacellerna metaboliskt genom de höga glukosnivåerna (glukototoxicitet) och förhöjda nivåerna av fria fettsyror (lipotoxicitet).

BUKFETMA

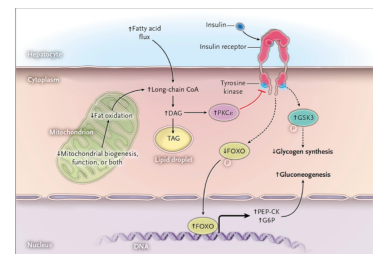
Men innan vi dyker in i det träsket ska reda ut vad bukfetma egentligen innebär. Egentligen är det inte svårare än att fett sitter i buken, innanför peritoneum (s.k. ölmage). Som kvinna har man under sina fertila år ett hormonellt skydd i form av östrogen, vilket gör att fett istället lägger sig subkutant (bättre). Hos män sätter sig fett rent generellt i buken, visceralt (sämre).



Den negativa metabola effekterna av fetma är starkt korrelerade till förekomsten av just bukfetma. Denna stora, lipolytiskt aktiva, depån av visceral fettväv i buken tömmer sina fettsyror i portakretsloppet, vilket orsakar ett stort inflöde av fettsyror till levern. Detta leder i sin tur till en ökad produktion av VLDL, som vid förhöjda nivåer orsakar en störad insulinsignal → mindre glukosupptag och mer insulin i cirkulationen.

LEVERN

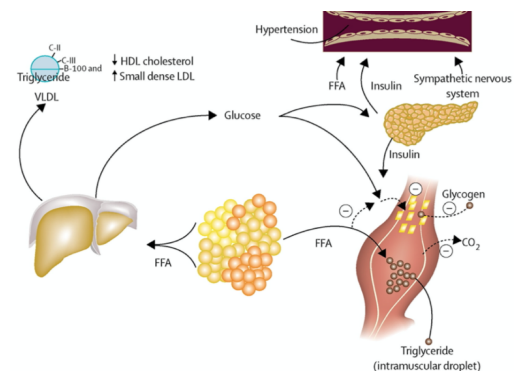
Det viscerala fettet kommer alltså att med sin starka lipolytiska aktiva fettväv att frisätta en stor mängd FFA som genom vena porta transporteras direkt till levern. *Mekanismerna bakom den starka lipolytiska effekten återkommer.* I levern bildas därmed DAGs av fettsyrorna som strömmar in. DAGs kommer i sin tur fosforylera **PKC-epsilon** som i sin tur fosforylerar insulinreceptorn. Detta bidrar till att FOXO translokerar till kärnan och uppreglerar syntes av glukos-6-fosfat samt PEP-CK, vilket leder till att glukoneogenesisen ökar.



Därmed får vi en bibehållen **glukoneogenes** samt ingen **glykogenes** → ingen uppbyggnad av glykogenlager och fortsatt nedbrytning av byggstenar för att utvinna glukos → ännu mer energi frisätts.

Nu står stackars levern med **höga nivåer av FFA samt glukos**. Vart ska det ta vägen då?

1. **Glukoset** snurrar ut i cirkulationen och **stimulerar ytterligare insulinutsöndring** för att kunna stävja den ökade mängden blodsocker.
2. **FFA**
 - a. **Ektopisk fettinlagring i levern** → kan leda till steatos. Leversteatos är den vanligaste orsaken till förhöjda transaminaser, dvs. ASAT och ALAT (kan vara av relevans att ta dessa prover vid misstänkt metabolt syndrom)

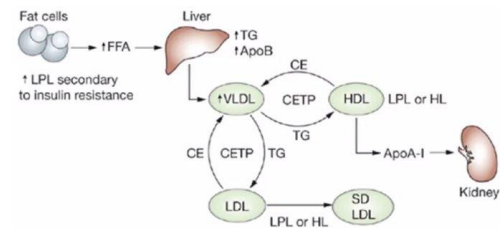


- b. **Lagras in i VLDL och frisätts till cirkulationen** → Förhöjda nivåer triglycerider i plasma är alltså ett kliniskt användbar markör för det metabola syndromet.

Rubbade nivåer av FFA → hyperglykemi → hyperinsulinemi → Insulinresistens

LIPIDRUBBNINGAR

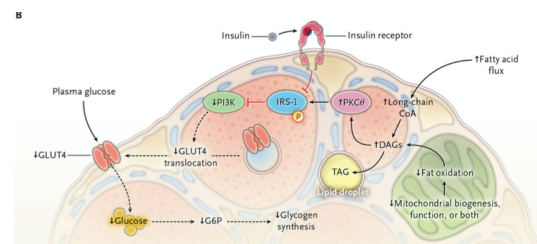
Som resultat av det ovan diskuterat kommer en patient med bukfetma även kunna utveckla lipidrubbningar, i form av bland annat **lågt HDL**. Detta beror på den höga frisättningen av VLDL från levern, vilket leder till aktivering av enzymet CETP. CETP utför ett byte mellan HDL och VLDL där triglyceriderna från VLDL byts ut mot HDLs kolesterol.



TAG kan i större utsträckning tas upp av levern med hjälp av hepatiskt lipas, vilket slutar upp i att HDL partiklarna töms ut. HDL blir då så pass liten att de lättare kan filtreras via njuren och kissas ut. Dessutom får man en ökning av small dense LDL som är extra aterogena (studera bilden).

MUSKLER

Om vi går vidare till musklerna och dess del i diabetes typ 2-härvarn ser vi att FFA som tagit sig från det viscerala fettet DESSUTOM kan lagras in ektopiskt i muskulaturen. Då detta sker kommer insulinsignalen till muskulaturen att störas ut, men hur då?



Fettsyrorna kommer att påvägen till att bilda TAG återigen stanna vid DAGs. Ökad närvaro av DAGs kommer att aktivera PKC, vilket i sin tur fosforylerar IRS1. IRS1 brukar i normalfallet fosforyleras av insulinreceptorn, men genom att PKC gör detta först (och på ett annat ställe av IRS1) kommer den aktiveringen ej vara möjlig. Den annars fortsatta signalvägen vid insulinsignal, som resulterar i GLUT4-translokation, bryts i och med detta → muskeln kan inte ta upp glukos från cirkulationen. För att kompensera detta kommer betacellerna försöka utsöndra ÄNNU mer insulin.

Rubbade nivåer FFA → hyperglykemi → hyperinsulinemi → insulinresistens

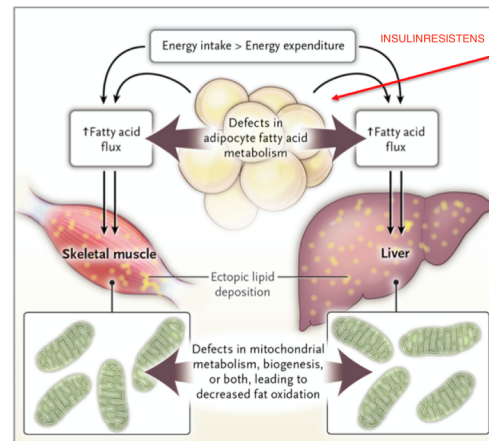
KOPPLAT TILL TRÄNING

GLUT4 kan alltså translokteras till cellmembranet genom signal av insulin, men GLUT4 kan också translokera vid mekanisk stimulering. Skillnaden dem emellan är att insulin initierar en intracellulär signalöverföring baserad på interaktioner och fosforyleringar mellan proteiner, medan en muskelkontraktion förbrukar ATP. De minskade mängderna ATP känns av ett AMP-beroende kinas som i sin tur leder till signaler som leder till att GLUT4 translokeras. Därmed kan man säga att man får en ökad känslighet av insulin vid träning (dvs samma mekanismer som insulin uppregleras utan att just insulinet är den verksamma mekanismen bakom), just för att upptaget av glukos blir bättre.

EKTOPISK FETTINLAGRING

Då vi nu har nuddat ektopisk fettinlagring både kopplat till levern och musklerna finns det fyra viktiga steg som är bidragande till att det sker:

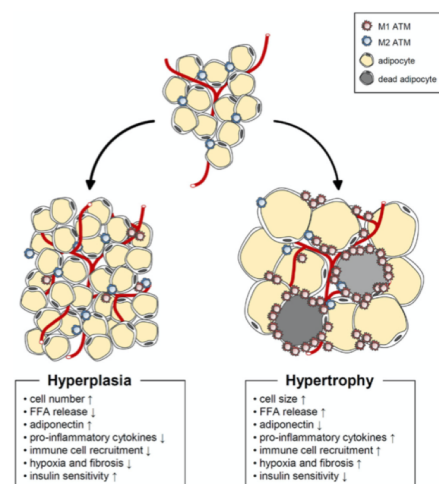
1. **Högre energiintag än vad vi förbrukar** → överskott som behöver lagras in
2. **Ökad lipolys** - beror av förändrad funktion i fettväven
 - a. Ökat hormonkänsligt lipas (HSL) - Lipaset regleras av insulin, men finns det en insulinresistens kommer lipaset **inte att hämmas av insulinfrisättning**. Detta leder till att fettväven kommer att brytas ned och frisätta fria fettsyror, även när kroppen är i födöläge.
 - b. Kronisk inflammation
 - c. Visceralt fett
3. **Försämrad mitokondriefunktion** → minskad betaoxidation, och därmed ökad mängd DAGs
 - a. Maratonlöpare däremot har en förbättrad mitokondriell funktion vilket gör att de fördelaktigt kan ha en fettinlagring i muskulaturen som kan nyttjas effektivt när de är ute och springer sina vansinnes lopp. Detta kallas för **the athlete paradox**.
4. **Hämmat LPL** - Enzymet regleras av insulin, där insulin får det att både uppregleras och translokeras till membranet i adipocyterna. Detta sker i normalfallet vid födöläge, så att fetter kan tas upp från blodcirkulationen. Vid insulinresistens uppregleras ej LPL. Fett kan nu inte lagras i perifera vävnader och lagras istället i levern → steatos.



KRONISK INFLAMMATION

Hur uppstår en inflammatorisk komponent mitt i allt detta då? Vi återvänder till ruta ett med bukfetman igen, för det är nämligen så att fettväven visceralt ter sig lite annorlunda jämfört med subkutan fett. Det viscerala fettet kommer vid ökad energiinlagring att öka sin kapacitet genom **hypertrofi** istället för genom hyperplasi, vilket är det som sker i det subkutana fettet. I och med detta, samt att ingen ny kärlinväxt sker, kommer fler fettceller att gå i nekros på grund av den ischemi som uppkommer.

Detta i sin tur resulterar i en utsöndring av pro-inflammatoriska cytokiner som IL-1, TNF-alfa och IL-6. Särskilt TNF-alfa har visat sig ha uttalad negativ påverkan i nästintill alla celler kopplat till insulinsignaleringen, och detta beror på att cytokinen stimulerar lipolys samt hämmar insulinets funktion i fettceller.



En typ av inflammatorisk faktor som fettväven utsöndrar är **adipokiner**, som delvis bidrar till insulinresistensen vid obesitas. **Adiponectin** produceras också av fettvävnad och har effekt på glukosmetabolismen som vid stor mängd fett minskar, av någon underlig anledning. Hos de med metabolt syndrom ser man alltså ofta en längre mängd adiponectin.

(Hur TNF påverkar insulin signalering negativt var något ingen av oss fått ned något om)

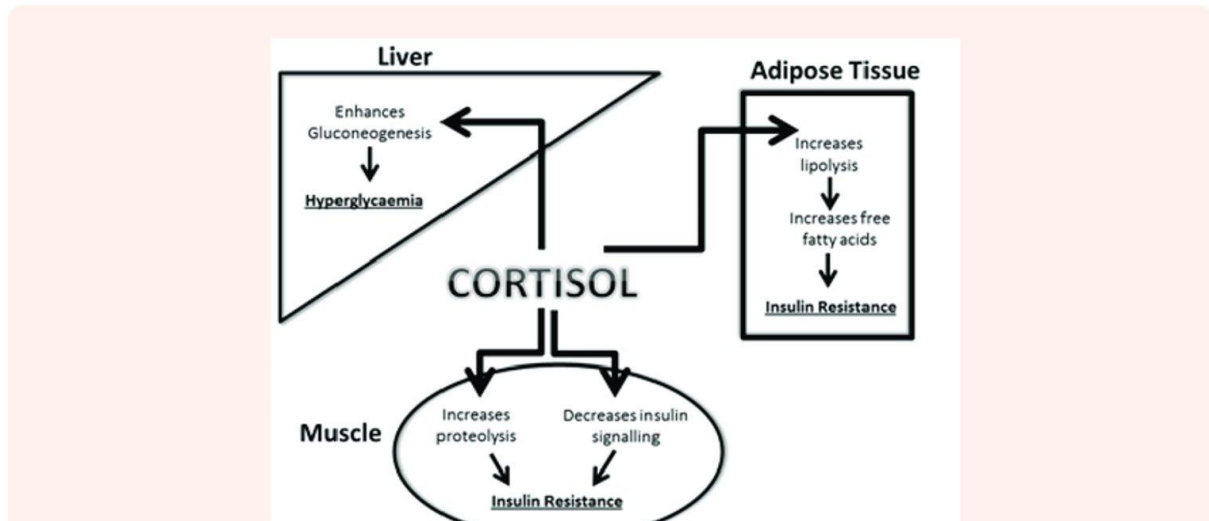
HYPERTONI

Normalt sett orsakar en insulininfusion vasodilation genom stimulering av endotelialt kväveoxidsyntas (NOS), men vid en insulinresistens påverkas aktiviteten av NOS → försämrade förmåga till systemisk vasodilatation.

På **kort sikt** leder hyperinsulinemi till ökad sympatikusaktivitet, vilket i sin tur leder till ökad Na-reabsorption i njuren via renala sympatiska nervfibrer. Dessutom kommer sympatikusaktivitet även leda ökad RAAS-aktivering, vilket i sin tur också ökar Na-reabsorption.

På lång sikt däremot så skiljer sig meningarna lite. Enligt *Insulin resistance in hypertension and cardiovascular diseases* verkar kroniskt förhöjda insulinnivåer inte vara starkt kopplade till hypertoni. Om vi däremot backar bandet till K3 och vår käre Fredrik Nyström menar han att insulin kan verka på dylika sätt som aldosteron, genom att verka på ENAC som leder till en ökad saltretention.

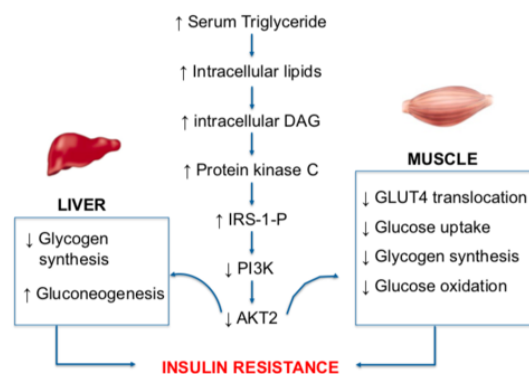
STRESS NEGATIVA INVERKAN PÅ INSULINRESISTENS



SAMMANFATTNING

Nedan text sammanfattar det som gått igenom i detalj ovan. Vid tentor verkar detta vara det primära att lära sig.

Vid insulinresistens leder den minskade känsligheten för insulinets metaboliska effekter till att P-glukos stiger. Detta via minskat upptag i fettceller och muskler samt genom att glukoneogenesisen i levern ökar. Levern kommer även att bilda mera fria fettsyror (FFA) pga insulinets minskade anti-lipolytiska effekt. Dessa fettsyror, särskilt de som kommer via vena porta från intraabdominell fettväv, går direkt till levern i hög koncentration och inkorporeras i triglyceridrika lipoproteinpartiklar. I den insulinresistenta levern kan insulin inte hålla tillbaka produktionen av VLDL, samtidigt som syntesen av HDL.



Konsekvensen blir att triglycerider ökar i plasma samtidigt som nivåerna av det så kallade goda kolesterolet (HDL-kolesterol) sjunker. Ökad produktion av små täta LDL-partiklar är särskilt aterogena genom att de lätt oxideras (härsknar) och har ökad penetrationsförmåga genom kärlendotel. Insulinresistens leder även till ektopisk (utanför adipocyterna) fettansamling, och de mest kända typerna är leversteatos och intramyocyttriglycerid ansamling.

Höga nivåer av fria fettsyror ökar både insulinresistensen i skelettmuskulaturen samt förhindrar insulinets hämning av leverglukosproduktion (glukoneogenes), vilket långsiktigt hämmar insulinsekretion (lipotoxicitet) och försämrar endotelfunktion.

PATIENTFALL - LENNART SVENSSON

Vanliga anamnestiska uppgifter vid diabetes, och en kort förklaring till dem:

- **Trötthet** - beror på att en stor andel glukos inte kan tas upp i cellerna → kan inte bilda energi
- **Viktnedgång** - då kroppen har svårt att ta upp glukos får den istället förlita sig på alternativa energikällor, i första hand fett.
- **Ökad törst** - höga koncentrationer glukos i blodet gör det hyperosmolärt, vilket hjärnan registrerar som ett ökat behov av vattenintag.
- **Ökade urinmängder** - SGLT2 hinner inte reabsorbera allt glukos (glukosuri) som filtreras genom glomeruli, vilket leder till att urinen i nefronet får en ökad osmolalitet → mer vatten följer urinen. De
- **Dimsyn** - en vanlig mikrovaskulär komplikation vid diabetes är retinopati.

Undersökningar vid misstänkt diabetes (utöver de klassiska):

- **Fotstatus** - denna undersökning görs alltid då diabetiker lättare utvecklar perifer neuropati. Vid neuropati finns det risk för att patienten inte känner av att denna har sår eller inflammation på de nedre extremiteterna, vilket i längden kan få svåra konsekvenser (ex. amputering). Vad gäller sårhäkning är även denna försvårad vid hyperglykemi. I fotstatus ingår även vibrationskänslighet och sensibilitet.
- **EKG** - diabetes är en riskfaktor för utveckling av hjärt-kärlsjukdomar.
- **Albuminuri** - glykosylerade ämnen i blodet kan deponeras i glomeruli och orsaka skada på podocyterna → proteiner såsom albumin kan börja läcka ut.
- **Urinsticka** - Vid glukos i urinen ökar risken för bakterietillväxt i urinvägarna → UVI. Av denna anledning kollar man särskilt efter nitrit.

DEFINITION DIABETES

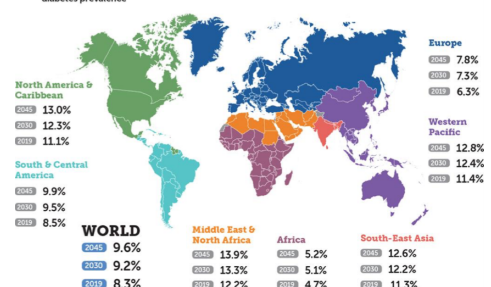
DIABETESHISTORIA

Namnet "diabetes" kommer från Grekland (100-talet) och betyder "passera igenom". Begreppet "mellitus" kommer från Europa och latinet (1670-talet) och betyder "söt som honung", då glukos hamnade i urinen och därmed gav den en söt smak samt doft. Under 1800-talet förstod man att felet satt i pankreas, och det första renframställda insulinet lyckades man få fram 1921 från ko-pankreas.

HUR VANLIGT ÄR DIABETES?

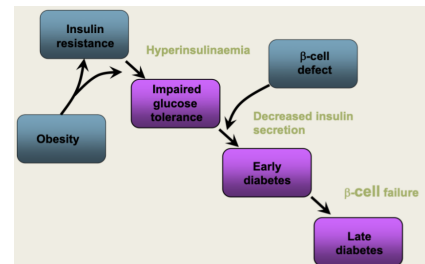
Förekomsten i Sverige är 4%, vilket motsvarar ca 400 000 diabetiker i hela landet. Av dessa har 10-15% typ 1, medan 85-90% har typ 2 (eller sekundär diabetes) → diabetes typ 2 klassas som en **folksjukdom**. I bilden till höger visas en världskarta över prevalensen av diabetes hos vuxna.

Map: Prevalence of diabetes in adults (20–79 years) in IDF Regions, by age-adjusted comparative diabetes prevalence

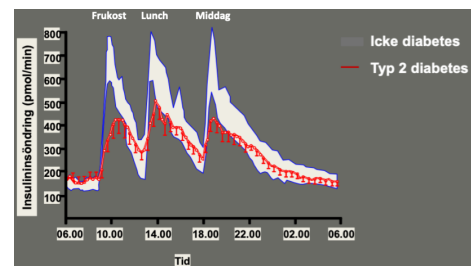


TYP 2 DIABETES

Patienter som utvecklar typ 2 diabetes är oftast överviktiga, vilket kan orsaka insulinresistens som så småningom övergår i en hyperinsulinemi. Detta leder först och främst till en nedsatt glukostolerans, när insulinet börjar fungera sämre. Ett sämre fungerande insulin leder till en ökad stress på betacellerna, vilket gör att de så småningom tröttnas ut → nedsatt insulinsekretion och utveckling av "tidiga" diabetesymtom (läs glukototoxicitet under metabolt syndrom). När betacellerna till sist kollapsar helt (betacellsvikt) utvecklas de "sena" diabetesymtomen (liknar de vid typ 1).



I den nedre bilden ses insulininsöndringen för både icke-diabetiker samt för de med typ 2 diabetes. De tre peakarna motsvarar de tre måltiderna om dagen, där det tydligt syns att typ 2 diabetiker inte får lika hög insulininsöndring → högre glukoskoncentration i plasma.



Tidiga symtom vid typ 2 diabetes är:

- **Frekvent uriner** - ökad osmolalitet i tubuli pga ökad mängd glukos gör att vatten följer med → kissar mer
- **Ökad törst** - den ökade urineringen gör att vi vill dricka mer
- **Ökad hunger** → GLP1 frisätts ej adekvat → ökad hunger. Samt att glukos ej kan tas upp i vävnad och bryts ned → viktninskning → hunger
- **Viktninskning**
- **Ökad trötthet**

BEHANDLING

Vid behandling av typ 2 diabetes är den **primära behandlingen** livsstilsinterventioner för att på kontroll över det metabola syndromet. Hit räknas förändringar som kost, fysisk aktivitet och rökvanor. Rökvanor har mindre med diabetes direkt att göra, men har stark koppling till flera metabola riskfaktorer. Många patienter klarar sig enbart på förändrad livsstil, och vissa iallafall i några år. Som sekundär behandling finns det en uppsjö av olika tabletter som kommer gås igenom under rubriken *läkemedel vid typ 2 diabetes*. Vid typ 2 diabetes är insulin det sista man tar till, då insulinbrist inte är ett problem förens betacellerna börjar svikta. Skulle detta vara fallet börjar man med **nattinsulin**, med anledning av att hämma glukoneogenesen. På natten är insulinutsöndringen normalt som lägst, vilket även gör att glukoneogenesen är som mest aktiv.

SKILLNADER MELLAN TYP 1 och TYP 2 DIABETES

Typ 1 - Autoimmun sjukdom orsakar förstörda betaceller, vilket i sin tur leder till **insulinbrist**. Patienterna är ofta **normalviktiga** och **under 35 år** (allra vanligast under 20 år). Viktigt att ha i åtanke är dock att det går att få typ 1 diabetes hela livet, men det är ytterst ovanligt efter 35 år. Vid sen debut kallas subtypen **LADA** (latent autoimmune diabetes in adults).

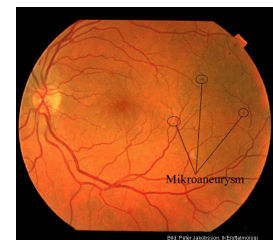
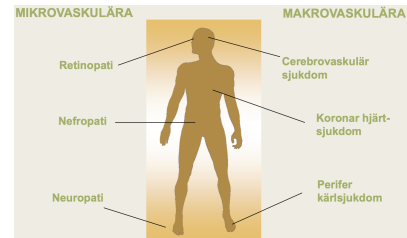
Typ 2 - Insulinresistens orsakar en **relativ insulinbrist**, vilket innebär att insulin egentligen finns i höga nivåer men ändå inte "räcker till" då patienten utvecklat nedsatt känslighet. Typ 2 är ofta kopplad till det **metabola syndromet**, vilket gör att patienterna tenderar att vara **översviktiga**. Risken att drabbas **ökar med åldern**.

SENKOMPLIKATIONER VID DIABETES

Förhöjt blodsocker eller diabetes (både typ 1 och 2) kan långsamt skada en del av kroppens blodkärl. Både de små och de större blodkärlen kan skadas. Ett tidigt tecken på att blodkärlen har börjat ta skada är att protein (äggvita) läcker ut i urinen via njurarna (mikroalbuminuri).

De små blodkärlen i ögon, njurar och nerver kan ta skada (**mikrovaskulära komplikationer**) och leda till:

- Retinopati - nedsatt, "grumlig" syn (se bild)
- Nefropati - nedsatt njurfunktion. Akut prerenal njursvikt kan uppkomma, till följd av att stora mängder vatten kissas ut.
- Neuropati - försämrad känsel i fötterna → kan ev inte känna när det skaver → försämrad blodcirkulation (perifer kärlsjukdom/angiopati)



Skador i de stora blodkärlen (**makrovaskulära komplikationer**) kan orsaka:

- Cerebrovaskulär sjukdom - stroke
- Koronar hjärtsjukdom - hjärtinfarkt, kärlkramp och kompensatorisk takykardi till ev. hypotoni
- Perifer kärlsjukdom - claudicatio intermittens eller kritisk ischemi

Därför är det mycket viktigt att sänka blodsockervärdet till rätt nivå. Högt glukos kan orsaka skada på flera olika sätt (**kuriosa**):

- Glukos glykosylerar proteiner och lipider i blodet (ex. HbA1c). Detta leder till en komplexbildning, där komplexen sedan deponeras i kärlväggar → ökad risk för ateroskleros och vaskulit, vilket är förklaringen till varför diabetiker löper ökad risk för CVD.
- Vid hyperglykemi fylls celler med höga koncentrationer av glukos. Detta leder till att enzymet aldoseduktas, som i normala fall endast omvandlar en andel glukos till sorbitol (pga. låg affinitet för glukos), kommer producera sorbitol i ökad mängd. Sorbitol har svårt att passera cellmembranet, vilket orsakar en ansamling av sorbitol i vävnadens celler. Sorbitol är även ett hyperosmolärt ämne → cellerna fylls med oerhört mycket vatten, vilket ökar risken för svullnad och nekros. Vanligt drabbade celltyper är:
 - **Endotelcellernas stödjevävnad, pericyterna**, vilket ökar risken för utveckling av aneurysm. Särskilt vanligt är detta i retina (se bild), vilket är anledningen till varför patienter med uttalad diabetes behöver gå på ögonbottenkontroller årligen.
 - **Schwannceller** → perifer neuropati, vilket kan medföra symtom som minskad eller helt avtagen känsel (vanligast i fotsulor och underben).

ÖVRIGA FORMER AV DIABETES

Graviditetsdiabetes - Kroppen behöver mer insulin under graviditeten → blodsockervärdet kan bli för högt om insulinet inte räcker till, vilket då kallas graviditetsdiabetes. Denna typ av diabetes ökar risken för att mamman i senare skede i livet drabbas av typ 2 diabetes.

Sekundär diabetes - Kan orsakas av bland annat pankreasskada eller annan hormonell sjukdom (ex. överskott GH eller kortisol).

MODY - Liknar typ 2 diabetes, men uppkommer redan i barnaåldern. De allra flesta behöver dock ingen behandling. MODY står för "maturity onset diabetes in the young".

DIAGNOSKRITERIER

Vad gäller diabetes mellitus (typ 2) och nedsatt glukostolerans (IGT) finns det enligt WHO särskilda kriterier för att kunna diagnostisera dessa. **Glukosbelastning**, även kallat OGTT, innebär att patienten får dricka en sirapsliknande substans med högt innehåll av glukos. **HbA_{1c}** (glykosylerat hemoglobin) är en form av hemoglobin som primärt används som ett mått på koncentrationen av glukos i blodplasma över längre tidsperioder → (S → hemoglobin glykolyseras när det utsätts för högt blodsocker under en lång period)

DIABETES MELLITUS

- Glukos i plasma (fastande, fP-glukos) → **> 7,0 mmol/l**
- Glukos i plasma (2 timmar efter glukosbelastning) → **> 11,1 mmol/l (venöst)**
- Glukos i plasma (slumpmässigt, P-glukos) → **> 11,1 mmol/l (venöst)** vid samtidiga hyperglykemiska symtom
- HbA_{1c} → **> 48 mmol/l** vid två tillfällen eller i kombination med förhöjt P-glukos enligt ovan (ett värde under 48 mmol/l utesluter dock INTE diabetes)

NEDSAT GLUKOSTOLERANS (när inte upp till kriteriet för diabetes, men är inte normalt heller)

- Glukoskoncentration i plasma (fastande) → **< 7,0 mmol/l**
- Glukoskoncentration i plasma (2 timmar efter glukosbelastning) → **> 7,8 och < 11,1 mmol/l**

OBS 1! För att **bekräfta/utesluta diagnosen** diabetes mellitus tas P-glukos, och för att **utvärdera graden av hyperglykemi de senaste veckorna** tas HbA_{1c}.

OBS 2! Diff. diagnos till förhöjt fasteglukos är pågående infektion, vilket enkelt kan undersökas genom CRP.

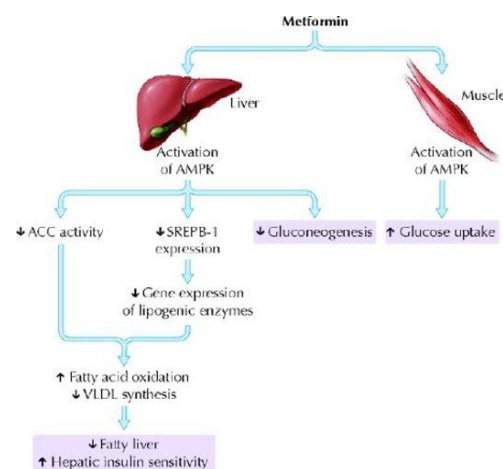
LÄKEMEDEL VID TYP 2 DIABETES

BIGUANIDER ☆

Till denna grupp hör endast ett läkemedel, **metformin**. Metformin är det antidiabetikum som används mest i klinik, och i behandlingstrappan vid typ 2 diabetes kommer detta läkemedel som **steg 2** efter livsstilsförändring. Enligt Landin i Diabetes, är metformin grunden vid farmakologisk behandling av typ-2 diabetes och bör i regel sättas in i anslutning till diagnos och fortgå så länge kontraindikationer saknas.

Metformin har många **positiva** effekter:

1. Sänker både den basala och postprandiella nivån (efter måltid) av blodsocker i plasma.
2. Hämmar både glukoneogenesen samt glykogenolysen, vilket är de två processer som annars höjer blodsockret utöver matintag.
3. Stimulerar **inte** insulinutsöndring och orsakar därför inte hypoglykemi.



4. Ökar insulinkänslighet → förbättrat perifert glukosupptag.
5. Fördröjning av intestinal glukosabsorption → insulinfrisättningen hinner med.
6. Stimulerar intracellulär glykogensyntes, genom aktivering av glykogensyntas.
7. Ökar transportkapaciteten av ALLA (hittills kända) typer av membranglukotransportörer (GLUT).

Kort förklaring till bilden → Biguanider eller metformin hämmar komplex 1 i elektrontransportkedjan, vilket gör att vi får ökade mängder AMP i cellen. Detta leder till ökad mängd AMPK, som i sin tur bland annat leder till att SREBP-1 minskar i uttryck → transkriptionen av lipogenesens enzymer minskar, vilket gör att VLDL syntesen minskar.

Metformin har dock även enstaka **kontraindikationer**:

- Vid **akut njursvikt** kan metformin resultera i **laktatacidos**. Detta är en ovanlig biverkning, men ack så viktig att komma ihåg då den kan vara potentiellt livshotande. Vid nedsatt njurfunktion kan metformin ackumuleras i blodet, och vid toxiska koncentrationer öka laktatproduktionen i kroppen. Detta leder till sänkt pH i blodet, vilket orsakar symptom såsom hyperventilation.

SULFONYLUREA

Sulfonylurea, kan även kallas glinider, **ökar frisättningen av insulin** från betacellerna oberoende av glukosnivåerna i blodet genom att hämma kaliumpumpen som leder till en depolarisering och frisättning av insulin. En potentiell **biverkning** blir därigenom hypoglykemi. Patienter tenderar även att ha svårt att gå ned i vikt med dessa läkemedel → kan vara fördelaktigt att ge till gamla, smala och därmed sköra tanter. Kallas även **Mindiab**.

GLITAZONER

Dessa läkemedel är bra vid behandling av rätt patient, men används ganska sällan. Ett annat namn på dessa läkemedel är tiazolidindioner (TZD). **Pioglitazon** binder selektivt till den nukleära receptorn PPAR- γ , vilken har i uppgift att modulera de gener som är involverade i glukos- och lipidmetabolismen i lever samt muskel- och fettvävnad. Detta resulterar i en minskad insulinresistens i dessa vävnader, vilket i sin tur minskar mängden glukos i blodet (pga. ökat upptag perifert). Pioglitazon minskar även glukoneogenesisen i levern, vilket också resulterar i en minskad mängd glukos i blodet. Eftersom dessa läkemedel inte stimulerar insulinfrisättning är risken för hypoglykemi låg.

ALFAGLUKOSIDAS-HÄMMARE

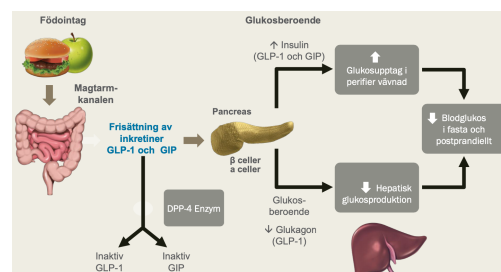
Akarbos hämmar kompetitivt enzymet alfa-glukosidas som finns i tunntarmsepitetet. Enzymet katalyserar nedbrytningen av oligosackarider till absorberbara monosackarider. Intag av detta före måltid leder därmed till långsammare och minskat glukosupptag varvid man ser lägre plasmaglukosnivåer efter måltid.



GLP-1 RECEPTORAGONISTER

GLP-1 är ett hormon (en inkretin) som utsöndras från tarmen i samband med måltid vid töjning av magsäcken. Det har flera glukosreglerande egenskaper, bland annat dessa:

- Ökar mättnadskänslan i **hjärnan**

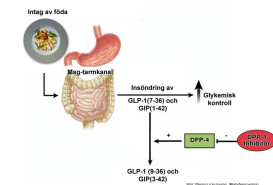


- Ökar insulinsekretion från betaceller, och samtidigt hämmar glukagonfrisättning från alfaceller i **pankreas**
- Hämmar glukosproduktion (glukoneogenes och glykogenolys) i **levern**
- Fördröjer tömningen från **ventrikeln**, vilket får insulinsekretionen att "hinna med"

Av någon anledning minskar inkretineffekten (GLP-1) vid typ 2 diabetes → motsatt effekt till det ovan nämnda. Detta är orsaken till varför man tablettbehandlar med GLP-1 receptoragonister, vilket är ett av de tre antidiabetika som används flitigast. **OBS!** GLP-1 stiger efter en gastric bypass.

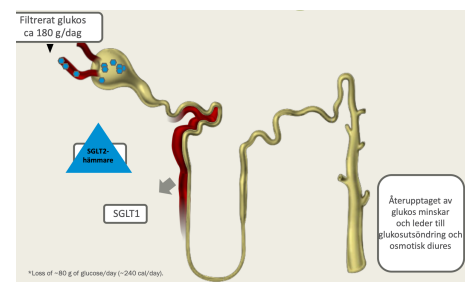
DPP4-HÄMMARE

Sitagliptin hämmar det enzym som bryter ned GLP-1 (ses i bilden under GLP-1 receptoragonister). Likt metformin, och till skillnad från sulfonyleurea, är dessa läkemedel viktneutrale. En potentiell **kontraindikation**, likt för de allra flesta läkemedlen, är nedsatt njurfunktion.



SGLT2-HÄMMARE

SGLT2 står för 90% av glukosreabsorptionen. Vid blockering av denna transportör, exempelvis med **empagliflozin**, börjar patienten att kissa glukos (glukosuri) → minskar sockret i blodet. Detta kommer även medföra ökade urinvolymer, då glukos ökar osmolaliteten i urinen (vatten följer). En **nackdel** med dessa läkemedel är att den glukosinnehållande urinen hamnar i de urogenitala regionerna, vilket ökar risken för tillväxt av jästsvampar och bakterier (ökad infektionsrisk). SGLT2-hämmare, tillsammans med metformin och GLP-1 receptoragonister, är de tre mest frekvent använda antidiabetika.



ALLMÄNNA RÅD ATT GE PATIENT MED TENDENSER

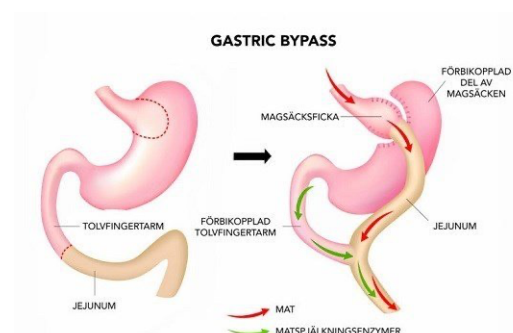
1. Undvik viktuppgång då du relativt snabbt kan utveckla ett metabolt syndrom.
2. Försök gå ned 5-10% i vikt. Kan ha snabb effekt och förebygga uppkomsten av T2D
3. När du väl utvecklat T2D verkar livsstilsförändringar ha begränsad effekt på risken att insjukna i CVD - krävs läkemedel då.
4. Vid kraftig övervikt (BMI 35-40) är bariatrisk kirurgi en tänkbar metod för att minska risken för död, CVD och T2D

GASTRIC BYPASS - ROUX-EN-Y

Bariatrisk kirurgi

Vid en gastric bypass-operation blir en stor del av magsäcken och en del av tunntarmen förbikopplad (ingenting tas bort). Kirurgen skapar en liten ficka av den ursprungliga magsäcken och kopplar denna till resten av tunntarmen (se bild).

En gastric bypass gör att man får en tidig och långvarig mättnadskänsla (kan inte äta lika mycket). Den mat personen



stoppar i sig kommer även i princip helt osmält till tunntarmen → kan inte ta upp lika mycket näringsämnen, vilket tvingar personen att istället börja äta små och regelbundna måltider. Detta ingrepp har visat ha **god effekt** både på viktnedgång, men även på mortalitet i CVD. Patienter som genomför denna typ av operation kan ofta sätta ut många (om inte alla) läkemedel. Insulinresistensen tenderar att släppa och utsöndringen av GLP-1 tenderar att återgå till det normala (typ 2 diabetiker har annars en störd sådan utsöndring). Efter ingreppet kan **dock** brist på B12, folsyra, järn, kalk och D-vitamin uppkomma.

- **Intrinsic factor** som krävs för upptaget av B12 produceras av parietalcellerna som försvinner till stor del vid en operation som denna.

OBS! För att få genomföra en gastric bypass-operation behöver patienten ha ett BMI på > 40, alternativt BMI > 35 och diabetes.

MEKANISM - Tentafråga

Vilka mekanismer, som styr energireglering och metabolism, påverkas i och med operationen för överviktskirurgi?

Det har visat sig att altererat nutrient flöde i GI-kanalen har större effekt än själva restriktionen eller malabsorptionen som operationen medför.

Vilka effekter på hunger och mättnad upplever patienten normalt efter denna operation?

Man ser en minskad hunger (ghrelin nivåer) samt en tidigare mättnad (PYY, GLP-1, oxyntomodulin, CCK). Minskad belöningseffekt av kaloritäta livsmedel. Bevarad "energy expenditure" (ökad måltids inducerad termogenes). Förändrad mikrobiom i tarmen.

Vilka mekanismer, förutom viktneidgång, kan förklara HbA1c-sänkande effekten av gastric bypass-kirurgi?

GLP-1 normaliseras snabbt efter operationen vilket har visat sig åstadkommer ökad insulinsekretion och minskad glukagon sekretion vid högt blodsocker. Aptiten minskar och ventrikeltömningen förlångsammare, vilket allt sammantaget har en blodsockersänkande effekt utan risk för hypoglykemier. Mekanism → den lilla "påsen" töjs väldigt snabbt vilket gör att GLP 1 som utsöndras vid utsträckning, gör det nu i adekvata nivåer.

NACKDELAR

- Ej reversibelt
- Livslång supplementering med B12, folat, kalk och D-vitamin
- Förhöjd risk för suicid och självskada. Den absoluta risken är dock låg.

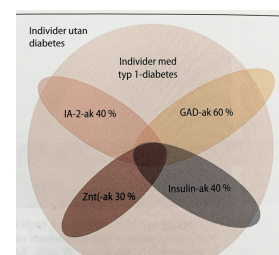
GASTRIC SLEEVE OPERATION

Gastric sleeve är en magsäckoperation som förminskar magsäcken och gör att mindre mat krävs för att ge mättnadskänsla.



TYP 1 DIABETES

Typ 1 diabetes är en direkt dödlig sjukdom utan behandling och upptäcktes för ungefär 100 år sedan. Vid diabetes typ 1 är det just betacellerna som säger tack och godnatt och slutar producera insulin. Insjuknandet är ofta akut och behandling och provtagning kan INTE vänta som vid misstanke som vid diabetes typ 2.



T1D sägs ofta vara en autoimmun sjukdom, då man ser autoantikroppar vid insjuknandet. Däremot är det inte dessa som orsakar sjukdomen utan enbart en markör för cellnedbrytningen. Dessa markörer, som vi kommer att återkomma till, är ett bra sätt att skilja på typ 1 och typ 2 diabetes hos vuxna. Alltså, inom vården sägs det vara en autoimmun sjukdom, men denna definition kan komma att ändras i framtiden. Diabetes typ 1 är den vanligaste kroniska sjukdomen hos barn, och nedan kommer vi att få följa Felix, 5 år, genomgå en diabetes typ 1-utredning.

ETIOLOGI

Typ 1 diabetes utgör huvuddelen av diabetes hos barn (98%), även fast typ 2 blir vanligare även i de yngre generationer. Fler än hälften drabbas av T1D innan 18 års ålder. Incidensen har ökat något de senaste 25-50 åren, men verkar nu ha nått en plattå.

SYMPTOM

Felix 5 år inkommer till vårdcentralen efter att haft **feber** för en vecka sedan och **inte blivit pigg efter infektionen**. Han har **kissat på sig** vissa nätter, varit väldigt **törstig** och **kräkt**. Vi bryter ned dessa symtom i små bitar:

- **Feber** - stress på kroppen ökar vårt behov på energi, vilket leder till att vi släpper ut mer glukos i blodet och höjer insulinproduktionen för att dra nytta av detta. OM man då insjuknar i T1D kommer detta förvärra situationen, då man ej kan kompensera med en förhöjd insulinutsöndring. Det har uppmärksammats att T1D tenderar att debutera i samband med kraftig stress på kroppen, såsom vid en infektion.
- **Törstig (polydipsi)** - i och med att glukoset ej kan tas upp från cirkulationen kommer vi överstiga njurens kapacitet att reabsorbera glukoset, vilket gör att vi får en ökad osmolalitet i urinet. Detta leder i sin tur till att vi kissar ut mycket mer vätska → aktiverar törstcentrum. Även den, av glukos, förhöjda osmolaliteten i blodet kommer att trigga hypothalamus törstcentrum. Vid misstänkt diabetes typ 1 ska inte vätska ges, trots att patienten uttrycker sig vara törstig. Intag av hypoton vätska, såsom vatten eller saft, ökar risken för att patienten kräks... det dubbla.
- **Kissar på sig** → patient som tidigare varit torr, men ändå kissar på sig → tänk diabetes DIREKT.
- **Kräks** → Men han kanske har en gastro? Att patienten fortfarande kissar, trots rikliga kräkningar, är ett bra tecken då det innebär att patienten inte är uttorkad. MEN i normala fall vid gastrointestinala besvär tenderar urinmängderna att minska. Gör dem inte det, ska tankarna direkt falla på hyperglykemi samt glukosuri. Kräkningar i detta fallet tyder på en fruktad komplikation i form av **ketoacidosis**. Kroppens celler svälter, vilket resulterar i att fettsyror bryts ned och bildar ketonkroppar, vilket gör att pH i blodet sjunker → av någon anledning börjar man då kräkas. Ta en "snabb-syra-bas-status" (pH och elektrolyter) på vårdcentral.
- **Avmagring** → kroppen tror att den är i svält och börjar därmed bryta ned glykogen, fett och muskelvävnad. Dessutom sker en stor förlust på vätska som följer med glukoset i urinet.

Vad tar vi med oss från detta då?

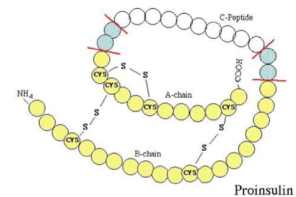
1. Gör **urinsticka** frikostigt för att se om glukos finns i urinet
2. Diabetes typ 1 har ofta väldigt ospecifika symptom. Kan även se magont, trötthet, ont i huvudet osv
3. OM man misstänker T1D → sätt dropp i form av ringer-acetat eller natriumklorid och skicka direkt till kliniken. GE INTE INSULIN!!!

DIAGNOS

För att ställa diagnos tittar man på

1. **Glukosnivåerna**
 - a. Glukoskoncentration > 11.1 mmol/liter
 - b. Fasteplasmaglukos > 7 mmol/L (inget kaloriintag senaste 8 timmarna)
2. Två timmar efter oral glukosbelastning med glukos över 11.1 mmol/liter
 - a. Har man dock högt glukos redan vid steg ett måste man inte gå vidare hit.
3. HbA1c > 48 mmol/mol
 - a. Glykosylerat HbA1 motsvarar ett medel glukos på hur blodsockret legat de senaste 10 veckorna (så länge erytrocyterna lever)

Man kan dessutom mäta C-peptid (som spjälkas av proinsulinet för att det skall bli aktivt). Detta är nämligen ett tecken på att kroppen fortfarande producerar eget insulin. Det pågår i dagsläget en diskussion om huruvida en bevarad egen insulinproduktion skulle kunna vara en viktig positiv komponent för en god långtidsprognos i T1D. Detta mått skall man alltid ta INNAN insulin sätts in på kliniken, då kroppen direkt blir "lat" och slutar producera eget då behovet tillfredsställs av det syntetiska insulinet. Syntetiskt insulin innehåller inte C-peptid.



LABB

Antikroppar, vilka ofta (men inte alltid) ses;

- GAD65 → Glutamatdekarboxylas
- AI2 → Antigen i betacellerna
- IAA → Autoantikroppar mot insulin
- ZnT8 → Zink transportör

Övriga prover

- C-peptid
- Urinsticka

Genupsättningar som ibland ses (återkommer)

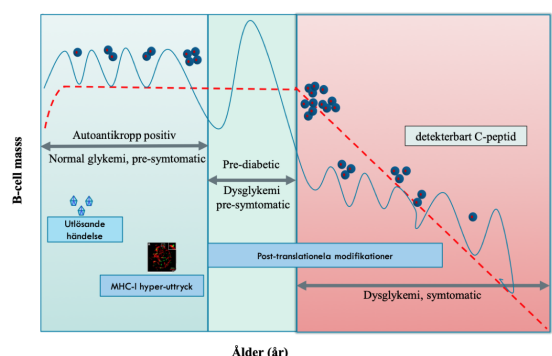
- HLA-DR3 och HLA-DR4
- HLA-DQ2/DQ8

Genetiska faktorer spelar i regel en väldigt liten roll, men det har påvisats att vissa genupsättningar (såsom vissa HLA) ger ökad risk. En risk på ynka 3-4% har de barn med en förstegradsläkting med typ 1 diabetes. När det gäller **miljöfaktorer** har amning visat sig ha en skyddande effekt, medan infektioner och snabb tillväxt i barndomen kan öka belastningen på betacellerna (ökad risk).

PATOGENES

Utvecklingen av T1D är mycket oklar och diskuteras fortfarande vad det kan bero på, men den teori som idag nyttjas följer nedan. Relevansen av detta till tentan är oklar, men för förståelse så kommer följande;

Steg 1: Autoantikropp positiv + en genetisk predisposition + utlösande händelse



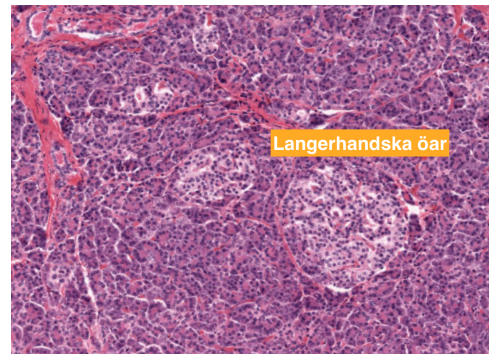
Steg 2: Progressiv (ofta långsamt) insulinförlust, men med kvarvarande bra glukosnivåer

Steg 3: C-peptid minskar mer och mer

Steg 4: Ingen egen insulinproduktion

Resultatet blir en minskad insulinproduktion, vilket dels beror på **förlust av betaceller**, men även på **nedfatt funktion hos kvarvarande betaceller**. Vid insjuknande finns ca 10-20% av de insulinproducerande betacellerna kvar. Delvis kan egen produktion kvarstå ett tag efter insjuknandet, men sjunker kontinuerligt → medför ökat insulinbehov.

Den selektiva destruktionsen av de insulinproducerande betacellerna i pankreas Langerhanska öar leder till en kraftig reduktion i öarnas storlek samt ärrbildning i många av dem. Insulit, dvs inflammation av de langerhanska öarna ses hos 60% av alla patienter. Den kraftiga inflammationen som uppstår leder till infiltration av mononukleära celler.

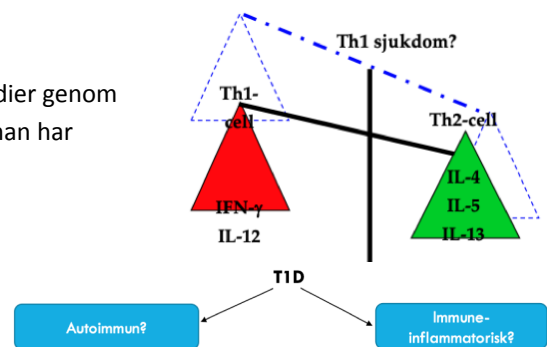


Mekanismer bakom sjukdomen är fortfarande otydliga, men här är några teorier:

Defekt immunreglering vilket inkluderar obalans mellan Th1- och Th2-celler samt en defekt hos T-regulatoriska celler.

Rent hypotetiskt borde man kunna hitta sjukdomen i tidiga stadier genom att belasta med mycket glukos, dock är detta väldigt dyrt och man har fortfarande inget bot mot just degraderingen av betacellerna.

Det som talar emot att diabetes är en autoimmunsjukdom är ex att B-celler inte är nödvändiga för sjukdomsförloppet, då sjukdom visat sig återkommer efter pancreas transplantation. Tillgänglig data antyder att betacellsförförstörelse är resultatet av immunaktivitet, men inte nödvändigtvis autoimmun aktivitet



Kontentan är att insjuknandet ser väldigt olika ut och att immunpatogenesen är mer komplicerad än vad man trott och kan skilja sig mellan patient till patient. Vissa insjuknar när de är 2 år, och andra när de är 35. Vissas har en viss HLA typ, unga har ofta antikroppar mot insulin (IAA) och äldre har autoantikroppar istället oftare mot GAD65.

ACIDOS

Ketoacidosis är ett livshotande tillstånd som beror på en kraftig frisättning av ketonkroppar (acetonkroppar) som gör att blodet blir surt. Detta inträffar vid brist på insulin hos personer med typ 1-diabetes. Ketonkroppar frisätts i blodet när kroppen övergår till att använda fett som bränsle istället för kolhydrater (pga oförmögen införsel av glukos i cellerna).

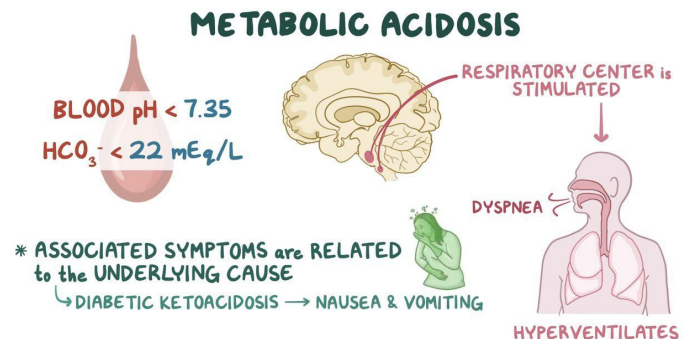
I labb mäter man

1. **Artärblodgas** för att mäta pH
2. **BE - base excess.** Ju lägre BE man har, desto mer baser har nyttjats för att kompensera den metaboliska acidosen. Därmed kan BE som närmar sig -3 vara en bra indikator om man håller på att bli kraftigt acidotisk.

3. **D-3-hydroxybutyrat** även kallat smörsyra som är en ketonkropp. Detta kan dock vara förhöjt utan att man är acidotisk.

Vid insulinbrist uteblir insulinets antilipolytiska effekter på fettvävnaden, varvid stora mängder fria fettsyror frisätts från fettvävnadens depåer. Vid insulinbrist kan levern inte lagra de frisatta fettsyrorna som triglycerider, utan de oxideras istället till acetoacetat som vidare metaboliseras till aceton och betahydroxismörsyra (ketonkroppar).

För att bekräfta en ketoacidosis gör man en syra-basstatus (snabbtest), som innefattar pH-värde och elektrolyter. Är det under 7.3 klassas man som acidotisk. Kroppen har flertalet sätt att kompensera detta;



1. I en situation med för mycket vätejoner kommer kroppen i hopp om att balansera ut detta, låta vätejoner gå intracellulärt i utbyte mot kalium. Detta leder till **hyperkalemi** (oftast falsk för hög, då redan kroppsligt kalium letat sig ut i blodbanan). För varje sänkning av pH med 0,1 ökar kaliumnivåerna med 0,5-0,6.
 - a. **Risken** med en hyperkalemi är arytmi → hypo-, hyper eller snabba förändringar är farliga
 - b. Ett lågt insulin måste korrigeras långsamt för att inte orsaka för stora svängningar i kaliumnivå
 - c. Läs mer avancerat om detta i CREN K3

Hyperkalemi kan också uppstå enbart av bristen på insulin då insulin direkt stimulerar Na/K-pumpen på celler → Kalium fastnar i blodet istället för att tas upp av cellen.

2. Andfåddhet

- a. Ökad utandning av koldioxid bidrar till att alkalisera blodet, respiratorisk alkalos för att försöka kompensera den metabola acidosen. En patient med ketoacidosis kan även lukta aceton, då patienten andas ut detta.
3. Illamående och kräkning
- a. Ketonkroppar verkar i medulla och triggar illamående, samt reflexer såsom kräkreflexen.

HYPERGLYKEMI

Vid ett glukos på över ___ kommer kroppen vilja minska osmolaliteten i blodet. Detta gör kroppen genom att göra sig av med natrium, vilket kan ske på i huvudsak två vis; kissa mycket eller kräkas. Dessutom kommer natrium även lagras i cellerna. Bra att ha detta i åtanke, då patienten snabbt kan bli väldigt väldigt dålig.

Risken med att snabbt sätta in insulin i detta läge är att glukoset snabbt sänks i blodet UTAN att natrium hinner stiga. Detta leder till att osmolaliteten i blodet sjunker så pass snabbt att den understiger osmolaliteten i cellerna. Vätska kommer i detta skede nu börja flöda in i cellerna → cellerna sväller och risk för hjärnödem.

SAMMANFATTNINGSVIS

Vid insättning av insulin håll koll på:

- Natrium
- Kalium

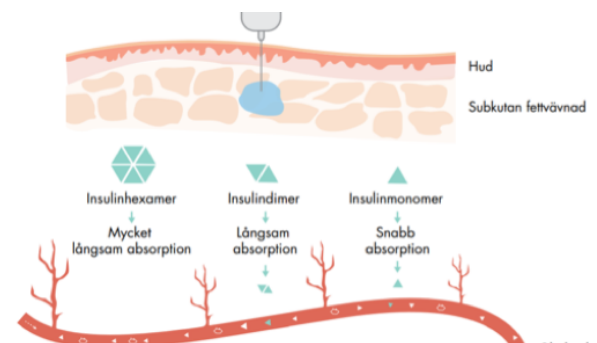
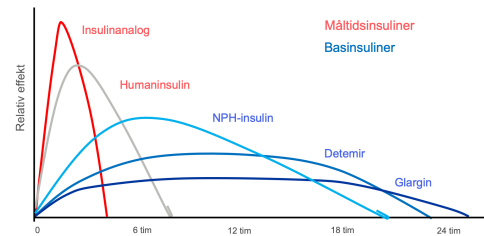
BEHANDLING

I dagsläget finns ingen bot vid typ 1 diabetes. Den bästa behandlingen i nuläget kallas för **closed loop**, vilken består av en insulinpump och en kontinuerlig glukosmätare som konstant pratar med varandra → pumpen skickar ut insulin i blodet när glukosmätaren uppmäter höga värden. Detta kan liknas med en "artificiell pankreas"

Utöver denna behandling finns även medicinering med **måltids- och basinsuliner**.

Insulinberedningar delas upp i två huvudgrupper, **måltidsinsuliner** och **basinsuliner**. Behandling med insulin kan delas upp i tre steg, och beror av patientens behov av insulin under dygnet:

1. **Medellångverkande:** Till att börja med används **nattinsulin**, vanligen **NPH-insulin**. Detta är ett basinsulin, utformat för att täcka det nattliga behovet med INTE hela dygnet (används inte i särskilt stor utsträckning i dagsläget).
2. Skulle inte nattinsulin räcka, utan patienten behöver insulin under hela dygnet används ett **långverkande insulin** (**Detemir** eller **Glargin**). Upptaget görs långsamt genom;
 - a. Insulinet kopplas till en fettsyra som binder till albumin
 - b. Bildar lösliga multihexamerer → har sin verkan som monomerer
3. Vid måltid sätts även ett måltidsinsulin in, som komplement. Dessa insuliner är **direktverkande insulinanaloger**, vilka ger en stor effekt men under kort tid.



TENTAFRÅGA: Vid ordination av för hög dos insulin drabbades patienten av nattlig hypoglykemi, vilket resulterade i att patienten blev blek och darrig. **Varför?** Ökat adrenalinpåslag som motreglerande hormonsvar vid lågt blodglukos.

Utmaningen vi står framför är att bromsa eller förhindra utvecklingen av diabetes. Vi kan idag, trots bra behandling, inte förhindra vissa komplikationer.

OBS! Repetera HUR insulinet fungerar.

HYPOGLYKEMI

Om man skulle råka ge för mycket insulin, eller ger insulin för tidigt kontra när man ska äta kan hypoglykemi uppstå. Då kan man bli **blek, darrig, trött, arg, förvirrad, hungrig**. Varför blir man darrig? Ökat adrenalinpåslag som motreglerande hormonsvar vid lågt blodglukos.

Detta kan vara viktigt att ha i åtanke om en patient med magsjuka/annan sjukdom kommer in med diabetes till akuten som ter sig förvirrad, snurrig och blek. Då ska man alltid ta ett blodglukos för att se att de inte fått i sig insulin men sedan ej inte fått i sig adekvata nivåer av näring.

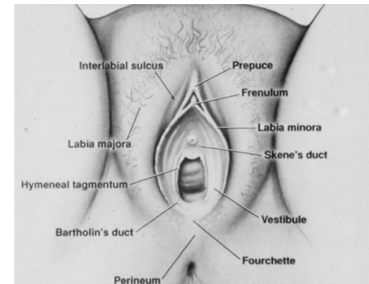
PRIMÄRVÅRDSGYNEKOLOGI

Vid en gynekologisk undersökning börjar man alltid med att undersöka utifrån och därefter jobba sig inåt.

VULVA

Vulva är de yttre delarna av det kvinnliga könet, och dessa anatomiska strukturer bör man känna till. Den vanligaste orsaken till att patienter söker primärvården med gynekologiska besvär är **klåda** i vulva. De vanligaste orsakerna till klådan är:

- **Herpes simplex** - leder till blåsbildning
- **Eksem** - ser ut och beter sig på samma sätt likt på övriga delar av kroppen
- **Lichen sclerosus et atrophicus** - en sjukdom i vulva som både ger klåda och hudförändringar.
- **Candida** - den ALLRA vanligaste av de vanliga orsakerna till klåda



POTENTIELLA SJUKDOMAR/TILLSTÅND VID VULVA

LICHEN SCLEROSUS

Likt bilden visar blir huden vit och hård (sclerosus, ärrvävnad). Atrophicus syftar på att de inre blygdläpparna (labia minora) går i atrofi → tillbakabildas. Detta kan så småningom leda till att slidmyningen blir väldigt liten och till sist växer ihop. I vissa fall kan detta även täcka urinvägsmynningen.

Vid lichen sclerosus kan oftast även erosioner/rivmärken ses vid vulva, och den vanligaste orsaken till detta beror av att patienten själv kliat på grund av den **intensiva klådan**.



Lichen sclerosus är 10 gånger vanligare hos kvinnor än hos män, och debut sker oftast antingen innan puberteten eller efter menopausen. Tillståndet är ganska vanligt (1:300-1:1000), men orsaken till det är fortfarande okänd. Viktigt att veta är dock att en person med lichen sclerosus löper ökad risk för att utveckla vulvacancer, vilket å andra sidan inte är så vanligt.

DIAGNOS

Diagnosen ställs vanligen kliniskt, via dess typiska utseende samt symtom (kliar). Det rekommenderas dock även att ta en biopsi för att kunna diagnosticera säkrare. Vid histologisk undersökning ska då följande kunna ses; **hyperkeratos** (abnorm förtjockning i stratum corneum), **degenererade basalceller**, **omvandling av bindväv** samt **inflammation**. Behandling gör med en stark kortisonkräm.

BARTOLINIT

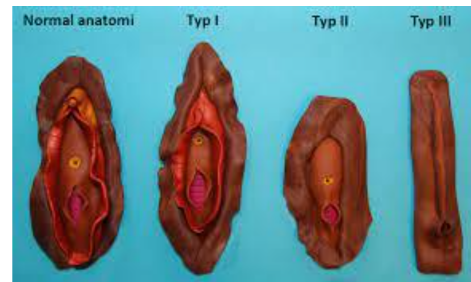
Bartholins körtel har i funktion att **bilda sekret** för att fukta vulva och vagina. Stopp i dess körtelgång kommer leda till att körteln börjar svullna (svullen cysta), som med tiden blir inflammerad (därav namnet). Detta tillstånd är bra att känna igen, men inget farligt.



KÖNSTYMPNING

Begreppet könsstympning omfattar alla ingrepp som rör borttagande, delvis eller helt, av de externa genitalierna eller annan åverkan på de **kvinnliga** könsdelarna av kulturella eller andra icke-medicinska skäl (WHO). Könsstympning görs vanligen innan puberteten, och är särskilt vanligt i länder som Somalia, Mali samt ytterligare några länder i Afrika. Det finns fyra olika typer av könsstympning:

- **Typ I** - borttagande av hela, eller delar, av klitoris och/eller förhuden.
- **Typ II** - delvist eller helt borttagande av klitoris samt delvist eller totalt borttagande av de inre och yttre blygdläpparna.
- **Typ III** - delvist eller fullständigt borttagande av yttre könsorganet samt tillslutning av vaginalöppning, med eller utan borttanade av klitoris.
- **Typ IV** - alla andra skadliga ingrepp på de kvinnliga könsorganen av icke-medicinska skäl. Exempelvis prickning, piercing, sticka med vasst föremål eller skrapning.



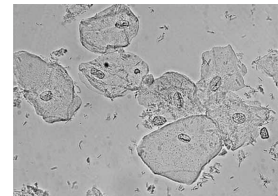
Vid könsstympning typ III kan patienten få svårt att få ut mensblod, samt i vissa fall även kissa → vården erbjuder öppningsoperation. Att återfå funktionen i klitoris är dock i dagsläget inte möjligt, då dess nerver är förstörda.

VULVASÅR

Vid upptäckt av vulvasår ska alltid cancer uteslutas. Diff. diagnoser kan vara skavsår och herpesår. Vulvasår drabbar främst äldre kvinnor samt de med lichen sclerosus.

VAGINA

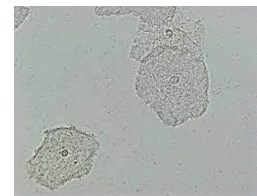
Vid undersökning av vagina används spekulum, och det som primärt undersöks är flytningen samt slemhinneväggen. Det går även att genom mikroskop studera flytningen, där bilden ska stämma överens med bilden till höger. Det ska finnas fler fler epitelceller (stekta ägg) än leukocyter, rikligt med laktobaciller (små stavar) och pH ska vara surt ($< 4,5$). Flytningen bildas dels från Bartholins körtel, men även från transudat från slemhinneväggen.



POTENTIELLA SJUKDOMAR/TILLSTÅND I VAGINA

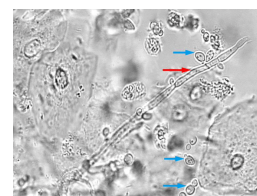
BAKTERIELL VAGINOS

Riklig flytning som luktar illa ("fiskdoft") är klassiska kännetecken vid en bakteriell vaginos. Vid dessa fall har det uppstått en rubbning i normalfloran, där kocker börjat dominera istället för lactobaciller. Detta ses vid mikroskopisk undersökning av flytningen där epitelcellerna, till skillnad från bilden ovan, nu är prickiga av inkletade leukocyter (kallade **cluecells**) samt att det ses fler kocker än stavar.



CANDIDA

Candida albicans är det vanligaste agenset som orsakar denna rubbning. Vissa personer har candida i dess normalflora, men problemen uppstår när svampen börjar ta över. Candidainfektion kännetecknas av klåda och ofta rodnade slemhinnor.



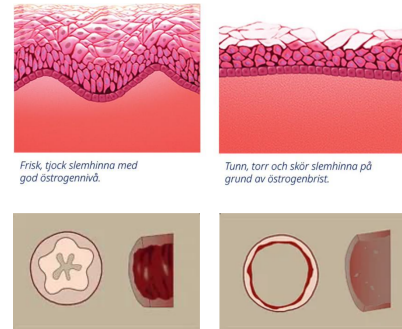
Flytningen kan bli gryning ("likt keso") och sitter ofta fast på slidväggen. Vid undersökning i mikroskop kan **svamphyfer** och **svampsporer** urskiljas.

Behandling kan både göras lokalt och systemiskt (**flukonazol**).

ATROFISK VAGINIT

Drabbar främst menopausala kvinnor (ca. 3 år efter), då dessa har betydligt lägre östrogennivåer i kroppen. Slemhinnan blir blek och torr, och flytningen kan åta sig en gulaktig färg. I bilderna till höger ses först en frisk slemhinna vid god östrogennivå, och sedan en skör slemhinna på grund av östrogenbrist. Atrofisk vaginit kan även drabba urinvägarna, vilket dels kan leda till svårigheter att hålla tätt samt ökad risk för UVI.

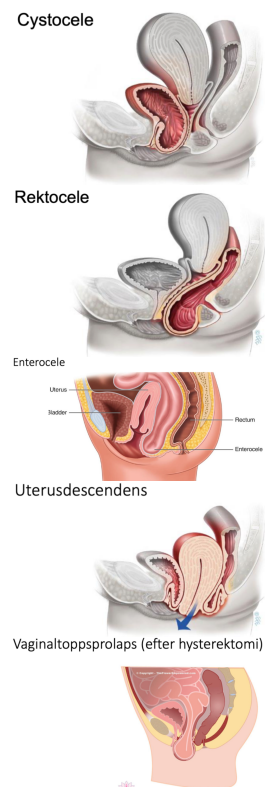
Behandling kan göras med östrogen, men VIKTIGT att detta då endast görs lokalt. Systemisk behandling med östrogen ökar risken för bröstcancer.



FRAMFALL/PROLAPS

Framfall/prolaps innebär en utbuktning av slidväggen, och risken för detta ökar med åldern. De största riskfaktorer för framfall, utöver åldern, är vaginal förlossning och mjuk bindväv i slemhinnan (ärflikt). Det finns flera olika typer av framfall:

- **Cystocele (vanligast)** - Efter förlossning blir slemhinneväggen i vaginan uttöjd och därmed försvagad. Detta kan leda till att framväggen (inkl. urinblåsan) buktar nedåt → framväggsdefekt.
- **Rektocele** - Vid bakväggsdefekt kan rektum bukta nedåt, vilket kan ge komplikationer som avföringssvärigheter (ändtarmsmyningen blir inte längre den lägsta punkten).
- **Enterocel** - Vid bakväggsdefekt kan även tunntarmen, via fossa douglasi, bukta ner. Vid undersökning är det svårt att skilja denna från rectocele.
- **Uterus descendens** - Ovanligt, men ibland uppkommer livmoderframfall. Detta beror på att de ligament som annars håller livmodern på plats har blivit uttänjda, samt att omkringliggande muskulatur inte heller orkar (ofta vid bäckenbottensskador).
- **Vaginaltoppsprolaps** - kan uppstå efter hysterektomi (borttagen livmoder).



POTENTIELLA SJUKDOMAR/TILLSTÅND PÅ CERVIX/PORTIO

Cervix syftar på livmoderhalsen, som bekläds av cylindriskt epitel, och portio syftar på livmodertappen, som bekläds av skivepitel.

OVULA NABOTHI

Vanligt och ofarligt, ser ut som en finne (gula med ökad kärltillväxt). Strukturerna ger sällan symtom, vilket gör att de inte behandlas. Likt vid bartholinit uppkommer detta tillstånd när körtlar i portio blir tilltäppta.



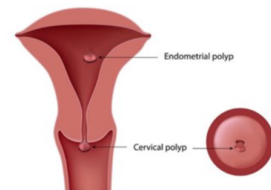
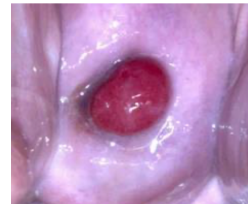
EKTOPI

I vaginan består slemhinnan av skivepitel, medan inuti livmodern utgörs slemhinnan och endometriet istället av cylindriskt epitel. Begreppet ektopi betyder, likt vid EKGs ektopiskt fokus, "på fel plats". Transformationszonen (Tz), vilket innebär den plats där ectocervix (skivepitel) och endocervix (cylindriskt epitel) möts, är rörlig och kan på så vis "vandra ut" från cervix. Detta är helt normalt, och det röda som ses är det cylindriska epitelet som i normalfallet är mer rött. *Läs mer om detta under Normalfysiologi cervixcancer.*



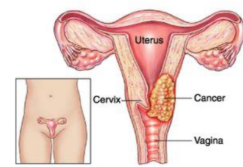
CERVIXPOLYP

I alla typer av kroppsliga körtelepitel (cylindriskt epitel) kan det bildas polyper, vilka i stor utsträckning inte är farliga. En cervixpolyp kännetecknas av att den ofta är slät, röd och inte sitter fast. De kan i vissa fall även ge blödningar. Polyper tas dock alltid bort då det alltid finns en liten risk för malignitet. Polyper i endometriet kan ge rikliga menstruationer.



CERVIXCANCER

En cervixcancer som upptäcks med blotta ögat, vilket är ovanligt, kännetecknas av väldigt avvikande slemhinneförändringar (likt den på bilden). Det vanligaste sättet att hitta cervixcancer på är genom cellprover, då kvinnor går på kontinuerliga kontroller genom åren.



OBS! Ser någonting konstigt ut vid en gynekologisk undersökning ska ALLTID kollas upp.

UTERUS OCH TUBA UTERINA

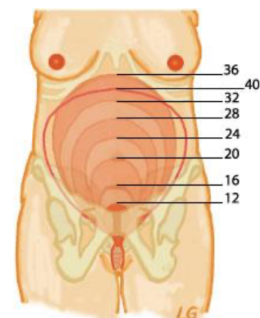
Att undersöka livmoder och äggstockar kan vara svårt, och man använder sig därför av både **bimanuell palpation** samt **vaginalt ultraljud**.

- Bimanuell palpation syftar till att man palperar från två håll samtidigt, via slidan samt via buken (se bild). Vid denna undersökning bedöms bland annat livmoderns storlek, flektion (ante- eller retroflektad) samt om det finns några palpabla cystor.
- Vid vaginalt ultraljud studeras istället de inre genitalierna genom med hjälp av en prob.



VANLIGA ORSAKER TILL FÖRSTORAD LIVMODER

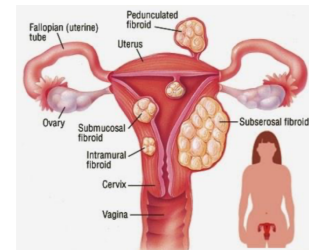
- **Graviditet** - livmodern växer successivt under graviditeten. I bilden till höger ses hur stor livmodern förväntas vara under de olika veckorna, där graviditetsvecka 20 motsvarar till navel. Livmodern är som störst vid vecka 36, då fostrets huvud efter detta börjar pressas nedåt.
- **Myom** - muskelknutor
- **Malignitet** - ovanligt, då endometriecancer vanligtvis upptäcks tidigt på grund av att det blöder.



POTENTIELLA SJUKDOMAR/TILLSTÅND I UTERUS

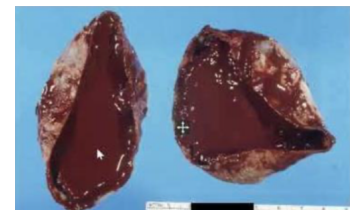
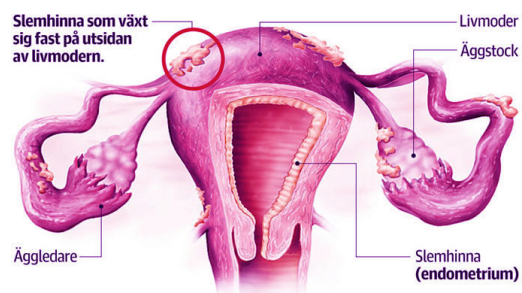
MYOM

Myom är en benign muskelknota som kan uppkomma i olika storlekar. Det är den vanligaste orsaken till förstörd livmoder, som inte beror på graviditet. Incidensen stiger med åldern, där 70% av 50-åringar har/har haft detta. En myom utgörs av glatta muskelceller och fibroblaster som delar sig, samt som omges av en bindvävskapsel. Myom kan medföra rikliga blödningar, vilket beror på en samverkan mellan tillväxtfaktorer, grova kärl och den mekaniska påverkan själva myomet har → vanligaste benigna orsaken till hysterektomi.



ENDOMETRIOS

Endometrios är en **kronisk**, benign och **östrogenberoende** inflammatorisk sjukdom. Prevalensen är 10% hos den kvinnliga befolkningen, och förekommer hos 30% av infertila kvinnor. Endometrios uppkommer genom att endometrieslemhinnan stöts ut "bakvägen", genom tuborna vid mens. På detta sätt hamnar endometrium i den fria bukhålan, varpå det fäster in på peritoneum och därifrån fortsätter fungera som ett "aktivt endometrium". Detta ger upphov till inflammation, som i sin tur orsakar smärta och fibrosbildning. Endometrios kan kort definieras som **växt av endometrieliknande vävnad utanför livmoderhålan**.



Då endometriet, oavsett lokalisation, styrs av hormoner i cirkulationen kommer dessa "endometrios-öar" att blöda vid varje mens, vilket kan leda till bildning av "chokladcystor". Dessa cystor innehåller blod och desto mer blod de fyll med, desto mer växer dem.

Endometrios kan orsaka komplikationer såsom svår dysmenorré, vilket är en smärtsam menstruation där smärtan vanligen är lokaliserad i bäckenet. Ibland kan det även leda till infertilitet. Symptomen kan dock vara mycket varierande, där smärtor korrelerar dåligt med endometriosens utbredelse. 20% av kvinnor med endometrios är symptomfria.

POTENTIELLA SJUKDOMAR/TILLSTÅND I TUBA UTERINA

Salpingit - en ganska ovanlig infektion i äggledaren, men som kan uppstå vid STI som klamydia eller gonorré.

Saktosalpinx (säcktuba) - ett tillstånd där äggledaren blir tilltäppt. Detta gör att den börjar fyllas med slem, vilket gör den utspänd → smärta. Uppstår vanligen efter infektion i äggledaren, där inflammationen resulterar i en ärrbildning som orsakar stoppet.



Tubargraviditet - extrauterin graviditet är den farligaste sjukdomen rörande de kvinnliga genitalierna. Tillståndet innebär att ett befruktat ägg fäster in på fel ställe i kroppen, och därmed inte i livmoder. Vanligen fäster ägget först in i äggledaren och börjar växa lite grann, men då äggledaren är tunn kommer den så småningom att spricka och orsaka en massiv intraabdominell blödning som kan leda till att kvinnan förblöder. Av denna anledning ska man ALLTID ALLTID ta ett **graviditetstest** vid akuta buksmärter för att utesluta detta.

Parovarialcysta - cystor uppkommer vanligast på äggstocken, men i vissa fall kan de uppkomma bredvid.

OVARIUM

I ett normalt ovarium, innan ovulation, kan en cystisk uppklarning ses. Dessa är folliklar (20-25 mm), och inte cystor. Efter ovulationen bildas corpus luteum, vilken också kan förväxlas med en cysta. Det är även vanligt att flera, lite mindre (8-12 mm), folliklar ses innan den bäst lämpade selekteras fram och övriga går i atresi.

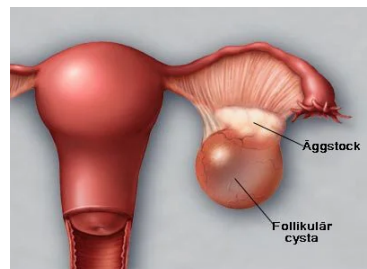
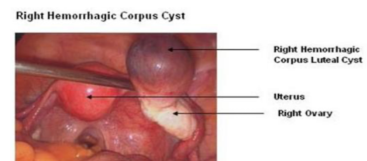
POTENTIELLA SJUKDOMAR/TILLSTÅND I OVARIET

FUNKTIONELLA OVARIALCYSTOR

Vanligt hos menstruerande kvinnor, som oftast försvinner av sig själva. Det finns två olika typer av cystor;

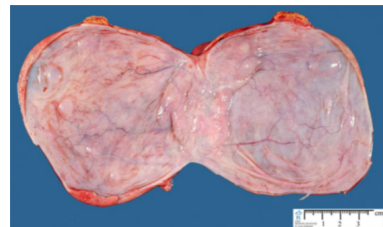
- **Follikelcysta** - dessa cystor kan uppstå på flera olika vis. Ägg som under ovulation stannar i follikeln och inte lossnar, samt bortselektade folliklar som inte går i atresi kan bilda cystor. Vid **PCOS** (polycystiskt ovariesyndrom) bildas kontinuerligt follikulära cystor (folliklar vägrar gå i atresi, men får heller inte tillräcklig stimuli för att vidareutvecklas till antralfolliklar).
- **Luteum-cysta** - efter ägglossning kan den brutna follikeln fyllas med vätska innan den läker igen och övergår till en corpus luteum.

En tunnväggig cysta (< 5cm), som dessutom ej är symtomgivande följs ej upp, då detta klassas som ett "normalfynd".



CYSTADENOM

Efter ovulation försvinner vätskan från follikeln (follikelruptur), men ibland händer det att en del av omkringliggande mesotel istället invaginerar. Vid vätskeproduktion av mesotelet, vilken kan vara både serös eller mucinös, börjar cystadenomet att växa. Dessa strukturer är alltid benigna, vilket kan avgöras utifrån deras släta yta. Maligniteter tenderar att vara mer knottriga. Cystadenom kan uppstå i alla åldrar, och till skillnad från ovan nämnda ovarialcystor så kommer INTE cystadenom att försvinna självmant.



NORMALFYSIOLOGI (MENSCYKELN + GONADAXELN)

MENSCYKELN

I äggstockens yttre lager (cortex) finns folliklar, vilka innehåller både äggceller och de celler som producerar de kvinnliga könshormoner. Äggstockarna innehåller omogna äggceller (**oocyter**) redan vid födelsen, men efter det bildas inga nya oocyter. Under en kvinnas fertila period (menarche till menopaus) genomgår 400–500 oocyter en mognadsprocess som omvandlar dem till befruktningsdugliga äggceller. Denna mognadsprocess kallas för **oogenes**, och sker vanligen en gång per månad och kan delas in i två faser; follikelfas samt lutealfas. Dessa faser skiljs åt av tidpunkten för ägglossning (ovulation):

- **Follikelfas** - Menstruationens första dag → ovulation

- **Lutealfasen** - Ovulation → menstruationens början.

En "normal menstruation" är cykliskt återkommande och varar mellan 3-8 dagar. Intervallen mellan blödningarna varierar sällan mer än 3-4 dagar, och de föregås nästan alltid av en ovulation (en cykel om året föregås vanligen inte av ägglossning, trots att ingen rubbning råder). Normalt klassas en menscykel som är mellan 21-35 dagar. Skulle den vara kortare kommer kroppen ovulera en omogen follikel, med en omogen oocyt, och skulle den vara längre klassificeras det som oligomenorré (glesa menstruationer).

Menarche, första menstruationen, uppkommer vanligen mellan 11-14 års ålder. Denna tidpunkt följs **vanligen** av upp till fem år med oregelbundna cykler, kallat oligomenorre, vilka ofta även är anovulatoriska. Runt 40-års ålder förkortas vanligen menscykeln något, innan de tenderar att bli något längre precis innan menopaus. Detta beror av lägre ovarialreserv (färre folliklar) och minskad progesteronbildning efter ovulation. Även i detta stadiet kan menscykeln vara anovulatorisk. Medelåldern för menopaus i Sverige är **51 år**, och definieras som att den sista mensan kom för över 12 månader sedan. Runt denna period är det vanligt med blödningsrubbningar, och endast 10-20% av alla kvinnor slutar att blöda tvärt vid menopaus.

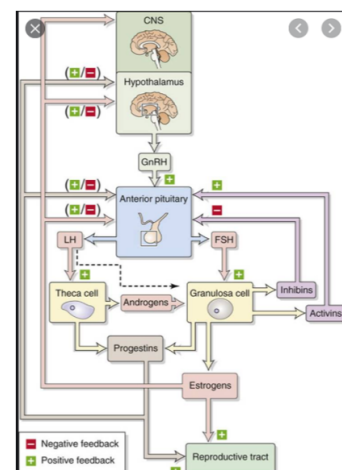
Nedan har vi valt att dela upp det på hypothalamisk- (gonadaxeln), ovarial- och endometrienivå.

Sammanfattningen drar igenom menscykeln i stora drag och räcker förmodligen att kunna. Känner man sig förbannad för att man inte fattar finns de andra rubrikerna till hjälp. Happy reading :)

GONADAXELN

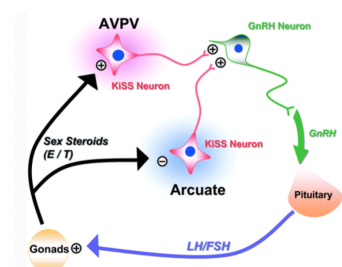
GnRH frisätts pulsatilt från hypothalamus till portakretsloppet i hypofysstjälken. Härifrån transporteras GnRH (likt andra neurohormoner) sedan till adenohypofysen, där just GnRH binder in till receptorer på gonadotropa celler. Amplituden och frekvensen av pulserna reglerar frisättningen av LH och FSH.

Utsöndringen av GnRH från hypothalamus är en reglerad process, som inte bara påverkas av androgener och östradiol. I hypothalamus hittas KiSS-neuron som utsöndrar **kisspeptin**, vilket är en peptid som styr utsöndringen av GnRH till portakretsloppet. Dessa KiSS-neuron finns i två olika typer; de som stimuleras av östrogen och de som inhiberas av östradiol... vilket känns väldigt motsägelsefullt. Östradiol utövar i normala fall, vid låga koncentrationer, en negativ feedback på GnRH-utsöndringen genom att inhiberar vissa av KiSS-neuronen (ständig broms). När östradiolkoncentrationen dock överstiger ett tröskelvärde kommer detta istället mediera en massiv aktivering av de andra KiSS-neuronen → LH-toppen.



Utsöndringen av GnRH försvinner dock i normala fall aldrig helt, trots en konstant negativ feedback från östradiol, och detta beror på att det finns andra faktorer i kroppen som påverkar dessa neuron.

- **Leptin** är ett hormon som utsöndras från fettvävnad och verkar aktiverande av KiSS-neuron. Hos väldigt magra personer försvinner dock detta aktiverande stimuli, då det inte finns någon fettväv som utsöndrar leptin, och detta kan leda till att dessa personer tappar deras mens (ex. vid massiv fysisk aktivitet eller anorexi).
- **Ghrelin** är ett annat hormon med påverkan på KiSS-neuronen, men med motsatt effekt som leptin. Ghrelin utsöndras vid tillstånd av hunger, lågt BMI eller svält och utgör på så vis tillsammans med leptin ett skydd för kvinnor i dåligt skick att få barn.



LUTEINISERANDE HORMON (LH)

LH stimulerar thecaceller i ovariet att producera androgener från kolesterol. LH-peaken uppkommer under follikelfasen, då östradiolproduktionen når ett visst tröskelvärde → östradiolet, som tidigare förmedlat negativ feedback, slår nu om till positiv feedback (läs under rubriken innan). Detta leder till en massiv LH-utsöndring, vilken i sin tur orsakar ovulationen.

Under slutskedet av follikelfasen bildas även LH-receptorer på granulosa cellerna för att fortskrida och låta den dominanta follikeln att fortsätta sin utveckling.

LH kommer att stimulera corpus luteum till att tillväxa under en veckas tid.

OBS! Östradiol ger normalt en liten negativ feedback på LH, medan det normalt påverkar FSH i betydligt större utsträckning.

FOLLIKELSTIMULERANDE HORMON (FSH)

FSH stimulerar utmognad av folliklar, vilket de främst gör genom att aktivera aromatiseringen i granulosa celler. Vid aromatisering görs androgener (från thecaceller) om till östradiol av enzymet aromatas. FSH kommer att öka i början av en menscykel som en reaktion på minskad negativ feedback (från östradiol) från föregående cykel → drar igång samma veva igen med att bilda mer östrogener. Dessa östrogener är en viktig komponent i den fas som pågår jämsides om follikelfasen, nämligen proliferationsfasen som sker i endometriet.

FSH-stimulering kommer även öka uttrycket av FSH-receptorer på folliklarnas cellyta, vilket är en förutsättning för att follikeln i fråga i senare skede ska bli selekterad (dominerande follikeln, med flest FSH-receptorer). FSH-peaken uppkommer under follikelfasen, precis innan ovulationen, då de låga progesteronhalterna vid denna specifika tid har positiv feedback på FSH.

OVARIAL NIVÅ

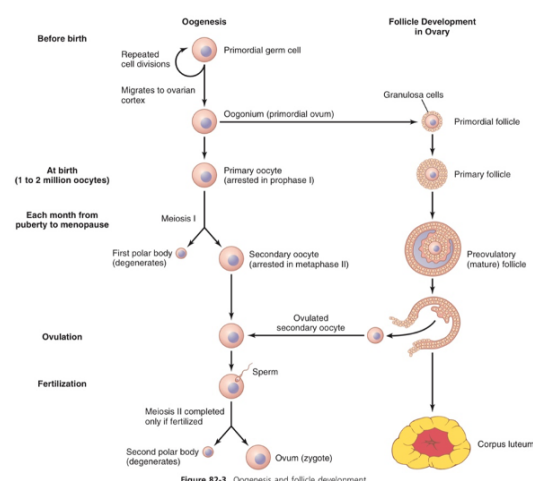
FOLLIKELFAS

Primordial follikel - En oocyt som väntar på att vidareutvecklas till en primär follikel. Den har endast ett enkelskiktat lager granulosa celler omkring sig.

Primär follikel - Det enkla lagret av granulosa celler ökar i storlek till allt mer kubformade celler som respons på en något ökad nivå av FSH (även LH stiger något). 5-10 primordialfolliklar blir primära per menstruationscykel.

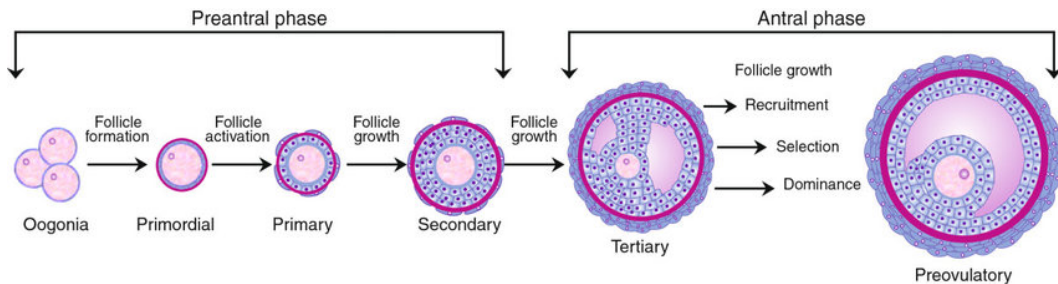
Sekundär follikel - Har två eller fler lager kubformade granulosa celler som omger oocyten. Ytterst börjar ett tunt lager av thecaceller bildas. I detta skede börjar granulosa cellerna utsöndra östrogen.

Tertiär follikel/Antralfollikel - Har flera lager granulosa celler, flera lager thecaceller och oocyten börjar omges av ett vätskerum kallat **antrum folliculare** (omges av granulosa cellerna). Den bäst lämpade follikel (flest receptorer och bäst blodförsörjning) för ägglossning utses och fortsätter att mogna, medan resterande folliklar



går in i atresi (tillbakabildande process). (när man tittar histologiskt säger man antralfollikel när man ser antrum folliculare, man särskiljer alltså inte på sekundär och tertiär follikel i vissa fall)

Graafs follikel - Det sista stadiet av follikelns utveckling innan ovulation, även kallad preovulatory. Follikeln har växt ytterligare i storlek, och har nu ett ännu större antrum folliculare → ovulationen kan påbörjas.



OVULATION

Efter ca 12–14 dagar är både follikeln och äggcellen fullt utvecklade. Vid LH-toppen sker ovulationen, vilket även avslutar meios I. Follikelväggen brister, till följd av follikelvätskans höga tryck → äggcellen bryter sig igenom peritoneum ut i den fria bukhålan (ovulation). Ägget fångas sedan upp av fimbrietratten och förs ner i tuba uterina. På detta sätt startar äggets förflyttning från ovariet, genom tuba uterina till uterus. Ovulationen ingår inte i någon fas, utan utgör händelsen för fasbyte.

LUTEALFAS

Gulkroppen (corpus luteum) är en endokrin struktur som domineras av luteiniserade granulosa celler (samt även luteiniserade theca celler). Bara några timmar efter ägglossningen stimuleras granulosa cellerna och theca cellerna att ombildas till **luteinceller** av LH (=blir gula, vätskefyllda och dubbelt så stora). Under lutealfasen är det nu de ombildade granulosa cellernas uppgift att tillverka progesteron. Detta genom att LH binder till LH-receptorer, vilket stimulerar omvandling av kolesterol till progesteron. Progesteronet utsöndras därefter till endometriet och reglerar dess förtjockning.

Under lutealfasen kommer gonadotropinfrisättningen att hämmas av progesteron, östrogen och inhibin → förhindrar ny follikeltillväxt. Skulle ägget dock inte bli befruktat kommer progesteronet sluta utsöndras → lutealfasen avslutas, vilket drar igång menstruationen. Corpus luteum övergår till ett degenererat bindvävsärr (corpus albicans).

FOLLIKELNS TVÅCELLSSYSTEM

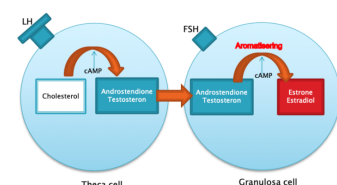
THECACELLER

Utanför granulosa cellerna kommer två lager av theca celler, theca interna och externa, att bildas. Dessa celler stimuleras av LH, vilket binder till LH-receptorer på ytan → aktivering av steroidogenes. Kolesterol omvandlas till pregnenolone, vilket i sin tur kan bli både androstendion samt testosteron. Dessa androgener diffunderar därefter ut från theca cellerna, och in i granulosa cellerna.

GRANULOSACELLER

När FSH binder in till dess FSH-receptorer på ytan sker en aromatisering av de androgener som diffunderat in från theca celler → bilning av östron och östradiol. För att menstruationscykeln ska fungera normalt måste samspelet mellan theca celler och granulosa celler fungera. FSH stimulerar även

Follikelns två-cellsteori



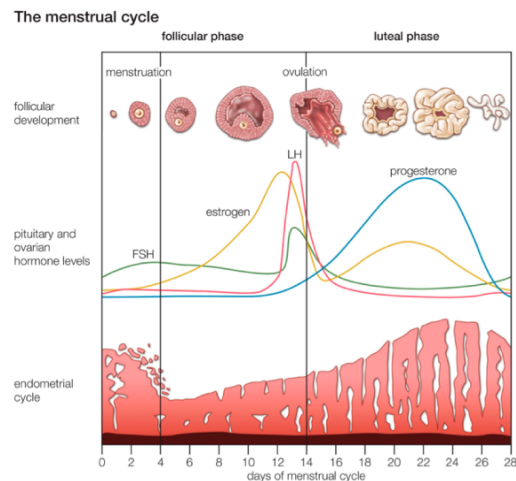
proliferationen av granulosa-celler → med tiden ökar dessa i antal, vilket i sin tur ger en successiv ökning av östradiolproduktion (se bild).

OBS! Testosteron och östradiol är de mest potenta och viktiga hormonerna i menstruationscykeln.

ENDOMETRIECYKELN

En normal menscykeln består oftast av 28 dagar (29,3) mellan blödningarna, där ovulation vanligtvis sker innan själva menstruationen. Menstruationen kan hålla i sig i 3-8 dagar, och blödningsmängden brukar oftast vara < 40 ml (sällan över 80 ml). En blodmängd under 80 ml klarar kroppen normalt sett utan att få järnbrist.

Endometriet består av ett **basallager** och ett **funktionellt lager**, och begreppet "endometriecykel" handlar om slemhinnans utveckling och utstötning under menstruationscykeln. Cykeln börjar alltid med att slemhinnan stöts ut, ifall ägget inte blir befruktat, och kan delas in i tre faser. Två innan och en efter ovulation (se bilden ovan).



Vi har ovan gått igenom follikelns utveckling, och för att tydliggöra pågår alltså proliferationsfasen och follikelfasen jämsides, precis som lutealfasen och sekretionsfasen pågår jämsides.

MENSTRUATIONSFAS (DAG 0-4)

Utsöndringen av progesteron och östradiol minskar → nekros i endometriet. Det yttre funktionella lagret (functionale) lossnar och blod utsöndras från endometriets rikligt vaskulariserade yta, vilket följs av att sammandragningar i uterus får det hela att stötas ut. Sammandragningarna kan ge upphov till mensvärk. Endometriets basallager kvarstår.

PROLIFERATIONSFAS (DAG 5-14)

Östradiolnivåer stiger (utsöndras från granulosa-celler), vilket får endometriets funktionella lager (stratum functionale) att börja proliferera på nytt (fortsätter tills ovulationen). Endometriet fylls med raka körtlar och blodkärl, vilka utvecklats från blodkärlen i underliggande myometrium.

SEKRETIIONSFAS (DAG 15-28)

Efter ovulationen utsöndras stora mängder progesteron från corpus luteum (och även lite östradiol) vilket motverkar östrogen effekten via nedreglering av ER samt induktion av enzymer som metaboliserar östradiol till mindre aktiva östrogenformer. Östradiol får endometriet att fortsätta proliferera en aning (men generellt inga fler mitoser), och progesteron får det att börja differentiera. Körtlarna övergår till att bli spiralformade och börjar utsöndra sekret. Endometriets tjocka vägg har funktionen att förse näring åt ett befruktat ägg, och sekretet är trögflytande och ogenomträngligt för både spermier och bakterier (infektionsskydd). Skulle ägget dock inte bli befruktat, sjunker nivåerna av både östradiol och progesteron → menstruationsfasen påbörjas.

OBS! Tidigare under menstruationscykeln ser de höga nivåerna av östradiol till att endometriet bildas ett lättflytande och klart sekret, med funktion att underlätta spermernas passage genom uterus.

ÖSTROGEN

Östrogener bildas i störst utsträckning från ovariets granulosaaceller, och den vanligaste sorten är östradiol. Östrogener har flera effekter i kroppen, där proliferation av endometriet är en av dem. De utövar även, redan vid låga koncentrationer, negativ feedback både på hypotalamus och hypofysen, vilket i störst utsträckning påverkar utsöndringen av FSH (FSH sjunker vid stigande östrogener). Som tidigare nämnt kan dock östrogener, även vid höga koncentrationer, ge positiv feedback → LH-toppen.

Efter menopausen slutar kvinnorna att producera östrogen, vilket leder till att FSH-utsöndringen ökar drastiskt då den negativa feedbacken försvinner. De ökande FSH-koncentrationerna kommer dock aldrig i detta läge kunna stimulera till ökad östrogenproduktion igen, då folliklarna med granulosaaceller är slut.

PROGESTERON

Produceras av corpus luteum och får endometriet att differentiera → ex. ytterligare kärlbildning och glykogeninlagring. Vid stigande nivåer av progesteron hämmas successivt proliferationen av endometriet, samtidigt som även GnRH pulsiliteten minskar → låga nivåer av FSH och LH.

Progesteron ökar kroppstemperaturen med ca 0.5 grader.

Progesteron har tre funktioner (viktiga!)

1. Hämmar östrogenreceptorer
2. Omvandlar östrogen till mindre potenta partiklar
3. Antimitotiskt

hCG

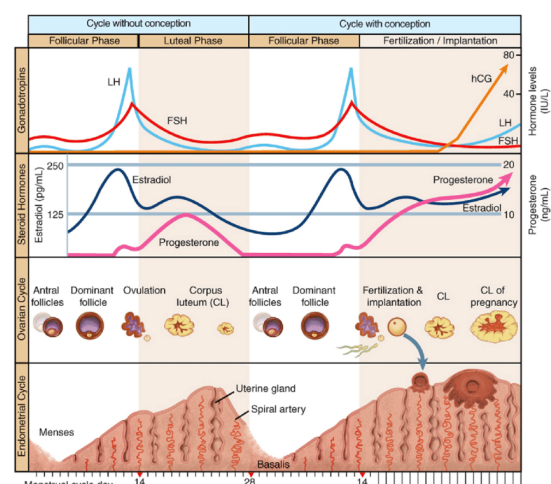
Detta hormon börjar produceras av placentan vid befruktning, och är viktigt på så vis att det får corpus luteum att fortsätta producera progesteron, bli fylld med nybildade kärl samt INTE tillbakabildas. Vid ett graviditetstest kollas närvaro av just hCG.

SAMMANFATTNING

Samspelet mellan ovan nämnda hormoner har till uppgift att (1) frambringa befruktningsdugliga äggceller samt (2) bidra till ovariets cykliska produktion av östrogener och progesteron. Nedan följer en sammanfattning:

Vid födseln har alla flickor miljontals med primordialfolliklar, en oocyt som är omgiven av ett enkelt skikt med granulosaaceller, i sina ovarier. Under menstruationen skall den primära oocyten, även kallad oogonia, utvecklas till en sekundär oocyt, även kallat haploida oocyter, genom en process kallas oogenes. Vid menarche kommer follikelfasen aktiveras genom stimuli från FSH, vilket bidrar till en ökning granulosaaceller i follikelns vägg. FSH ökar som en reaktion på minskad negativ feedback från föregående cykel.

Stromacellerna kring follikeln bildar steroidproducerande thecaceller som stimuleras av LH. Thecacellerna omvandlar sedan kolesterol till androgener som i sin tur kan diffundera in i de FSH stimulerade



granulosacellerna. Där sker en aromatisering av androgener som bildar östrogener som går ut i blodbanan. Dessa östrogener är en viktig komponent i den fas som pågår jämsides om follikelfasen, nämligen **proliferationsfasen** som sker i endometriet. Under slutskedet av follikelfasen bildas även LH-receptorer på granulosacellerna för att fortskrida och låta den dominant cellen fortsätta sin utveckling. Vilken antralfollikel som progredierar beror på vilken som har (1) bäst kärleteckning, (2) känsligast FSH-receptorer. I och med ökad negativ feedback från östradiol kommer FSH att sjunka varav känsligheten i receptorerna är av vikt.

Under endometriets proliferationsfas delar sig i princip alla celler. Vid tillräckligt hög produktion av östradiol kommer, via positiv feedback, den mittcykliska LH-toppen att utlösa ovulationen. Här går även FSH nivåerna upp igen i samband med att östradiol kraftigt sjunker.

Den kvarvarande follikeln kommer att ombildas till en så kallad corpus luteum under LH-påverkan och bildar progesteron och därmed går follikeln in i lutealfasen (granulosa och thecaceller luteineras). Progesteron ökar kroppstemperaturen med ca 0,5 grader. Dock orkar LH endast fortsätta stimulera under en veckas tid, innan det krävs att ägget blivit befruktat så att hCG som binder kraftigt till LH-receptorer börjar produceras för att upprätthålla endometriets differentiering. Progesteron är nödvändigt för att upprätthålla blodtillförseln till endometriet och när bildningen av progesteron avtar uppstår vasospasm vilket leder till syrebrist i endometriet med cellsönderfall. Detta leder till kontraktioner av myometriet (vilket kan leda till dysmenorré, dvs. smärtsamma menstruationer) och blodkärl som innebär ytterligare försämrad tillgång till bl.a. syre.

Ett par dagar innan menstruationen ökar koncentrationen av FSH, till följd av att koncentrationen av både östrogen och progesteron sjunker kraftigt. FSH-ökningen stimulerar då utmognaden av 5-10 utvalda primär folliklar, vilket i sin tur resulterar i en på nytt successivt ökande östrogenproduktion (i takt med att folliklarnas utmognad).

BLÖDNINGSRUBBNINGAR

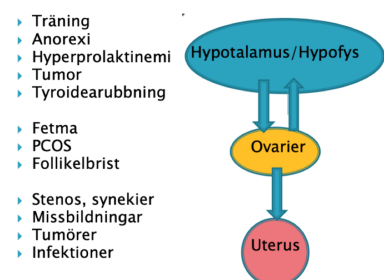
Vid blödningsrubbningsr kan det vara ett hjälpmedel att utgå ifrån nivådiagnostik när man försöker luska ut vad som gått tokigt till.

I den övre bilden ses en tabell över hur olika hormoner tenderar att förändras vid olika tillstånd. Röda pilar markerar den förändring som är mest karakteristisk.

Diagnos	FSH	LH	Östradiol	Prolaktin	Testosteron
• POI	↑↑	↑↑	↓	↓	↓
• PCOS	↔	↑	↔	↔	↑
• Hypotalamisk amenorré	↓	↓	↓	↓	↓
• Hyperprolaktinemi	↓	↓	↓	↑↑	↓

Röda pilar markerar den förändring som är mest karakteristisk. FSH: follikelstimulerande hormon, LH: luteiniserande hormon, POI: primär ovariell insufficiens, PCOS: polycystiskt ovariesyndrom.

I den nedre bilden ses de tre potentiella nivåerna ett "fel" vid en blödningsrubbnings skulle kunna uppstå på. Till vänster om dessa nivåer radas även tillstånd som skulle kunna ligga bakom störningen.



METRORRAGI

Metrorragi - som ett underjordisk metro dyker blödningsr upp när man inte vill ha dem - även så kallad mellanblödning eller spotting. Dessa blödning kommer alltså "vid fel tillfälle" och säger ingenting om blödningsmängden. Det kan vara allt ifrån en kraftig blödning, lite blod, till ljusrosa eller bruna flytningar.

Det kan bero på:

- Ovulationsblödning → Vid ovulation kan östrogennivåer sjunka så fort att det sker en blödning
- Sviktande corpus luteum → progesteronet räcker inte vilket ger en förkortad menscykel eller små blödningar
- Preventivmedel → ofta innehållande gestagen. Ingår inte i K4
- Symtom från annan sjukdom → **STI**
- Polyp

MENORRAGI - RIKLIG MENS

Rikliga mensblödningar, menorragi, innebär så pass kraftiga blödningar att kroppen ej hinner anpassa sig efter den stora förlorade mängden blod att kvinnor som lider av detta ofta blir anemiska och hämmade socialt.

En normal menstruation utgörs av 20-80ml under 3-8 dagar. En cykel som är mer än **80 ml** klassas alltså som riklig.

För att komma ihåg vad som kan orsaka detta så tänker vi såklart på **PALM**er, då det är det enda man orkar tänka på vid en riklig mens.

- **P**olyper - Ökar med åldern. Prevalens 25%
- **A**ntikoagulantia - Äter patienten antikoagulantia som kan bidra till lättare blödningar? Även koagulationsrubbning (trombocytdysfunktion) kan vara orsak.
- kopparspira **L** - Kan orsaka större blödningar
- **M**yom - Vanligaste godartade tumörer i livmodern. Submukösa och intramurala står för 40% av alla myom och kan orsaka stora blödningar.



AMENORRÉ

Amenorre är en vanlig orsak till att kvinnor i fertil ålder söker gynekolog. Definitionsmässigt skiljer man på primär och sekundär amenorre. **Primär amenorre** innebär att patienten aldrig haft en spontan menstruation. Beroende på yttre attribut diagnostiserad en patient med primär amenorre vid olika åldrar.

- 16 år med sekundära könsskarakteristika (bröst, könsbehåring)
- 14 år utan begynnande sekundära könsskarakteristika

Sekundär amenorre innebär att man haft regelbunden mens men som sedan uteblir under mer än 6 månader.

OBS! En menstruationsblödning uppkommer bara om uterus har ett endometrium och det har stimulerats av östradiol och progesteron som sedan upphört. Därav kan problematiken uppstå på flera olika nivåer.

UTREDNING

För att utreda vilken nivå problematiken sitter på vid amenorré brukar man börja med att kolla:

- **FSH** (tittar bara på FSH, för om det är högt tyder det oftast på att LH också är det)
 - **Höga nivåer** indikerar att negativ feedback saknas → ej tillräckliga nivåer av östradiol och progesteron kan bildas och hämma hypofysens utsöndring. **Ovariell insufficiens**
 - **Låga nivåer** indikerar en hämning, störning eller tumör i hypofys eller hypotalamus.
- **Prolaktin**
 - Förhöjt indikerar adenom, idiopatiskt eller thyroidea insufficiens (hypotyreo). Även en minskning av dopamin kan leda till att prolaktinet ökar.

- **TSH**

- Har man lågt T3/T4 så kommer hypotalamus vilja bilda TSH. Förhöjda TSH-värden påverkar dopamincellerna i hypotalamus så att bromsen på prolaktin minskar → mer prolaktin bildas, vilket har en hämmande effekt på gonadotropiner (LH/FSH) från hypofysen..

OBS! Kvinnor i fertil ålder skall alltid ta en graviditetstest OAVSETT om hon menar att det är "omöjligt" eller äter preventivmedel.

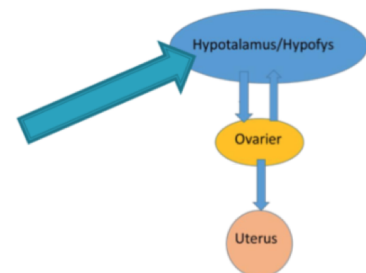
GESTAGENTEST

Gestagentest innebär att man ger patienten gestagen i 10 dagar. Om patienten blöder (2-3 dagar) efter avslutad behandling är testet positivt. Detta betyder även att östrogenproduktionen är adekvat, så att det finns en slemhinna i proliferativ fas i uterus som med hjälp av progesteronet i gestagenet gått igenom en differentiering som sedan kan stötas ut efter avslutad gestagen behandling.

OBS! Progesteron (gestagen) motverkar *tillväxt* och nedreglering av ER samt induktion av enzymer som metaboliserar östrodinol till mindre aktiva östrogenformer

HYPOGONADOTROP

Vid hypogonadotrop hypogonadism ses **både låga nivåer av FSH/LH samt låga nivåer av progesteron/östrogen**. Påverkan sitter då i nivå med antingen hypotalamus och/eller hypofysen.



Tillstånd:

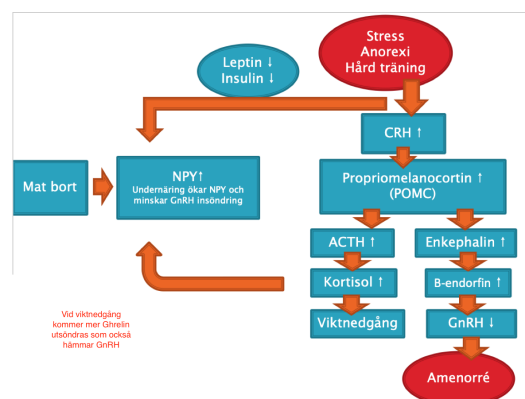
- Hypothalmisk amenorre
- Hyperprolaktinemi

HYPOTALAMISK AMENORRE

Vid en hypotalamisk amenorre är den pulsatilla frisättningen av gonadotropinfrisättande hormon (GnRH) i hypotalamus rubbad → vilket i sin tur hämmar sekretion av FSH och LH från hypofysen (= låga nivåer) → vilket leder till minskad östrogen och progesteron produktion från äggstockarna → utebliven ägglossning och därmed **amenorre**.

GnRH-insöndringen kan hämmas av situationer som ger kraftig påverkan på individen som:

- Anorexi
- Hård fysisk träning
- Stress - GnRH-pulsatiliteten glesar ut eller försvinner
- Pressad livssituation



Hypotalamisk amenorre är alltså definitionsmässigt en **funktionell störning** utan direkt patologi, som kan normaliseras spontant vid t.ex förbättrat näringsintag och minskad stress. Stress kommer att öka blodsockernivåerna vilket bidrar till insulinresistensen. Detta är den **vanligaste orsaken** till sekundär amenorre.

HYPERPROLAKTINEMI

Definitionen: Förhöjd serumnivå av prolaktin mäts vid minst två tillfällen, hos en kvinna i fertil ålder som inte är gravid eller ammar. Hyperprolaktinemi kan förekomma samtidigt som PCOS. Prolaktin hämmar utsöndringen av LH/FSH. Östrogen har en positiv feedback på prolaktin.

VAD FÖR FYSIOLOGISKA ANLEDNINGAR FINNS DET TILL ATT PROLAKTIN ÖKAR?

Graviditet, amning, stresspåslag, beröring av bröstkorgen, prolaktinom, leversvikt, njursvikt, dopaminantagonister (neuroleptika) (*fun fact*, många patienter på psykiatrien började producera bröstmjolk pga detta, trots icke-gravida och ibland väldigt unga), p-piller mfl.

HUR SKILJER SIG REGLERINGEN MELLAN LH/FSH OCH PROLAKTIN?

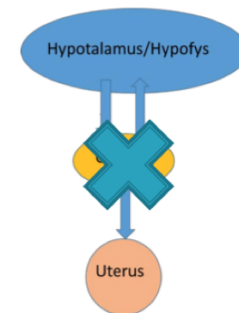
Adenohypofysens hormoner har, med undantag för prolaktin, överordnade hypotalamiska hormoner som stimulerar utsöndringen. För prolaktin är det överordnade hypotalamiska hormonet (dopamin) istället hämmande, dvs ökad dopaminutsöndring hämmar prolaktin bildning.

HYPERGONADOTROP AMENORRE

Här ser vi istället HÖGA nivåer FSH, men fortsatt låga nivåer östradiol som tyder på att det ej finns en negativ feedback till hypofysen. Felet sitter alltså i **ovarierna**.

Det finns fler orsaker till detta

- Menopaus - ovarierna kan inte svara då för få folliklar finns kvar för att driva en menscykel
- POI - Prematur Ovariell Insufficiens
- Efter kemoterapi/strålning
- Kromosomrubbing tex Turners
- Enzymdefekter (ovanliga)



PREMATUR OVARIELL INSUFFICIENS

POI - eller prematur ovariell insufficiens - är per definition en kvinna under 40 som slutar menstruera.

CASE: Kvinna 38 inkommer med glesa menstruationer och graviditetsönskan. Menstruation har alltid varit regelbundna. Vid fortsatt anamnes frågar man om vikt, träning, stress, cellprovtagning, när mor kom i klimakteriet, spottings, buksmärter och graviditet.

Vaginal ultraljud

- Visar homogent men tunt endometrie (ca 4 mm) → postmenopausalt tar man biopsi vid endometrietjocklek över 5mm.
- 3-4 antralfolliklar → normal fertil har ca 8 st och polycystisk räknas från 10.

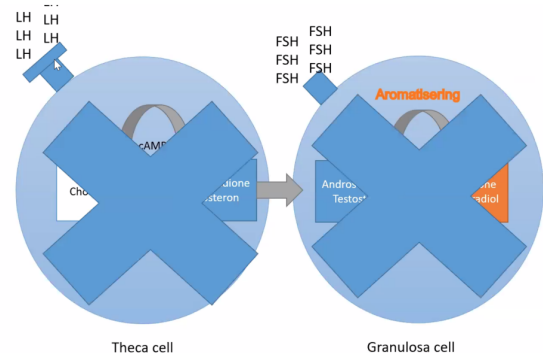
Lab - Beställer som vanligt TSH, FSH och prolaktin till en början

Analys	Resultat	Enhet	Referensintervall
S- Tyreotropin (TSH)	1,4	mIE/L	0,3-4,2
S-Follitropin (FSH)	55	IE/L	Folikelfas: 3,5-13 IE/L, Midcykelfas: 4,7-22 IE/L, Lutealfas: 1,7-8 IE/L
S-Prolaktin	260	mIE/L	65-465

- Observerar att **FSH ligger väldigt högt** → får ingen respons från ovariet därav uteblir den negativa feedbacken.

Fortsatt handläggning

- Överväger att göra gestagentest → förmodligen negativt eftersom vi observerade att slemhinnan är så tunn.
- För att sätta **DIAGNOSEN** POI måste förhöjt FSH-värde, över 40 IE/L, vid minst två mätningar med mer än en månads mellanrum.
- Berätta för patient att det kommer bli svårt att bli gravid spontant på grund utan follikelbrist. 5-10% kan bli spontant gravida.



Etiologi

Orsaken till varför POI uppstår är oklar vid primär POI. Däremot kan POI uppstå sekundärt till följd av olika läkemedel eller cancerbehandling med cytostatika eller strålning

Behandling

Patienter med POI behöver adekvat östrogensubstitution för att minska risken för benskörhet samt kardiovaskulära och kognitiva komplikationer (så som demens). Substitutionsbehandlingen bör fortgå till minst normal menopausålder, det vill säga omkring 51 års ålder. Substitutionsbehandling innefattar östrogen och syntetiskt progesteron. Observera att kvinnans möjlighet att bli gravid påverkas INTE, vare sig positivt eller negativt av behandlingen. Detta beror på att hormonerna man tillsätter enbart påverkar endometriet och inte själva ovarierna.

NORMOGONADOTROP

Här ser man istället normala nivåer FSH och LH men får ändå ingen mens. Detta kan bero på:

- Missbildningar
 - Hymen imperforatus - för tätt i vaginan för att blod skall kunna komma ut.
 - Müllerska gångarna ej utvecklats ordentligt
- Stenoser i uterus eller cervix
- Förändrad "hormonbalans" → ex PCOS

POLYCYSTISKT OVARIESYNDROM (PCOS)

PCOS är ett vanligt tillstånd som drabbar 5-10 % av fertila kvinnor och orsakas av en obalans i tekacellernas och granulosaacellernas hormonproduktion som kan leda till en rad symtom såsom störning av menscykeln

(oligomenorre, amenorre) och klinisk hyperandrogenism (hirsutism, ev. acne) eller laboratorie verifierad hyperandrogenism.

Labbresultat

Totalt **testosteron** är *ofta* inom normalt referensintervall men istället är **SHBG** (bärrarproteinet Sexual Hormone Binding Globulin) sänkt, vilket innebär att mängden biologiskt aktivt testosteron (kvoten mellan fritt testosteron och albuminbundet testosteron) blir högre och därmed kan ge kliniska symtom. Vid amenorre tas alltid:

1. FSH
2. Prolaktin
3. TSH

Men talar anamnes för PCOS tar man även

4. SHBG → framförallt kvoten
5. Testosteron
6. Insulin
7. HbA_{1c}

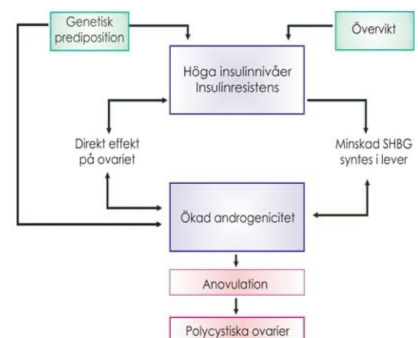
Framöver kommer man även mäta AMH som bildas av antralfolliklarna, men detta används inte i kliniken ännu, men kommer att implementeras snart.

Kan påvisa att det finns en brist på progesteron genom att genomföra en gestagentest → får man en bortfallsblödning har man kunnat driva endometriet in i sekretionsfas.

KOPPLING TILL ÖVERVIKT OCH INSULINRESISTENS

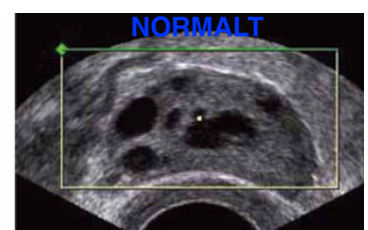
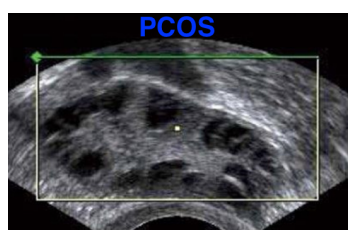
Många kvinnor med PCOS är överviktiga, och vid en övervikt får man:

- **En ökad perifer omvandling av androgener till östrogen**
 - Ökad risk för endometrie cancer
 - En kontinuerligt hög mängd östrogen resulterar i en negativ feedback på FSH → får aldrig den mängd östradiol som krävs för att aktivera den positiva feedbacken östradiol har på LH. Därmed stannar cellerna i antralfollikelfas.



- **Ökad insulinresistens → hyperinsulinemi**
 - Minskade mängder Sexual Hormone Binding Globulin SHBG (syntes i lever minskar)
 - Thecaceller har insulinreceptorer, som vid inbindning får dem att växa och proliferera samt uttrycka fler LH receptorer. Detta gör att thecacellerna blir känsligare för LH samt producerar en större mängd androgener.
 - Insulin hämmar follikeltillväxt
 - Insulin fungerar också som en co-faktor i stimuleringen av androgensyntes i såväl ovarier (thecaceller) som i binjurebarken. Den androgena miljön i ovariet leder till att aromatiseringen i granulosa celler av androgener till östrogen hämmas, vilket beror på att överskottet av androgener omvandlas via 5-alfareduktas till dihydrotestosteron som hämmar aromatas.

Vaginalt ultraljud



Som bilden visar har man vid PCOS en polycystisk bild med över 12 antralfolliklar ca 2-8 mm i diameter som ligger belägna i äggstockens stroma. En normal, fertil kvinna har kring 8. Detta är en utav de viktigaste undersökningarna för att **kunna ställa diagnos**.

Diagnos

För att kunna ställa diagnos måste 2 av 3 följande överensstämja;

1. Oligo- och/eller anovulation (brukar jämföras med oligo-/amenorré)
2. Tecken på hyperandrogenism (kliniska eller biokemiska)
3. Polycystiska ovarier vid ultraljudsundersökning

Patogenes

Progesteron har en negativ feedback-mekanism på pulsationer av GnRH. Vid PCOS minskar dock mängden progesteron, eftersom follikelfasen ej kommer att fullföljas. Detta leder till att vi ej får en corpus luteum som bildar progesteron, vilket i sin tur leder till att GnRH kommer att öka sin frekvens av pulsationer. Resultatet av den ökade pulsationen slår däremot olika på LH och FSH pga att LH-sekreterande celler är mer känsliga för den ökade frekvensen. Detta tros bero på feedback signaler från ovariet, främst inhibin och AMH, vilka produceras av granulosa celler i antralfolliklar → dvs bildas i större mängd från polycystiska ovarier.

Fortsatt leder detta till att vi får en relativ ökning av LH gentemot FSH, vilket föranleder det som bilden visar → vi får en ökad mängd androgener bildat i Theca cellerna. I och med att FSH ej stimulerar granulosa cellerna i samma grad kommer androgener att "läcka ut" vilket bidrar till hyperandrogenism.

Behandling

Behandling för PCOS syftar till att reglera blödningar och att behandla symptom av hyperandrogenism.

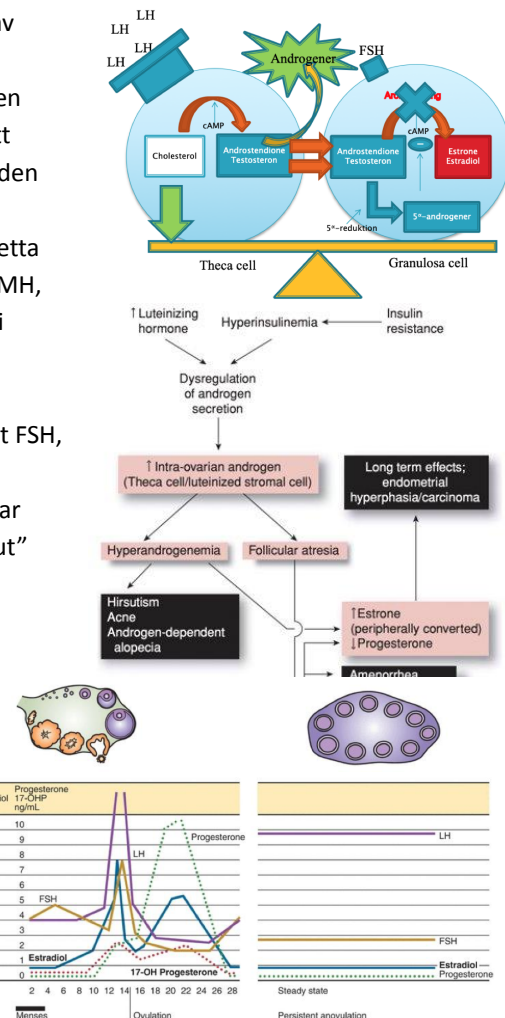
Vikttnedgång är grundläggande för överviktiga då detta påverkar insulinresistensen och därmed också hyperandrogenismen. Vid vikttnedgång hos överviktiga med PCOS har man god chans att återfå ovulationer och därmed förbättra fertiliteten.

Kombinerade p-piller (som innehåller både östrogen och gestagen) påverkar både blödningsmönster och hyperandrogenism och är därför ett mycket bra behandlingsval till kvinnor som inte har kontraindikationer.

Genom att **östrogenkomponenten** i p-piller **ökar bildningen av SHBG** från levern kommer mer fritt testosteron att binda till SHBG och det blir då mindre biologiskt aktivt testosteron i blodbanan. Den **gestagena (progesteronliknande) komponenten** gör så att man inte får en LH-topp samt att östrogenet leder till att FSH minskar, vilket gör att folliklarna inte stimuleras → undviker oönskad graviditet.

ANOVLUTION

Utöver att se problematiken med att endometriet ej stöts ut på ett adekvat vis, kan man istället se, ur äggstockarnas perspektiv, hur det kommer sig att själva ovulationen inte sker och hur det i sin tur kan leda till en amenorré.



Anovulation är alltså **inte en blödningsrubbning**, men kan ge upphov till långa amenorré-perioder. Uppstår bland annat vid långvarig oavbruten östrogenpåverkan, vilket är vanligt efter menarche och före menopaus.

För en ovulation krävs **koordination på alla nivåer med efterföljande fel som kan uppstå**;

- Hypotalamus-hypofys axeln.
 - Stresspåverkan
 - GnRH pulsar i viss nivå krävs, kan hämmas
 - Anovulatoriska kvinnor med polycystiska ovarier har högre GnRH amplitud och därmed högre LH pulsar (PCOS).
- Feedback-systemen
 - Östrogennivåerna sjunker inte tillräckligt i lutealfas för att ge tillräcklig FSH-utsöndring, vilket krävs för follikeltillväxt. Ex. (1) vid fetma har man en större omvandling av androgener till östrogen i fettväv → kontinuerligt mer östrogen. Ex. (2) ökad produktion av androgener från binjure. Ex. (3) kvarvarande östrogenproduktion vid graviditet.
 - Producerade östradiolnivåer i follikelfasen är inte tillräckliga för att inducera LH-toppen
- Lokalt svar i ovariet
 - Lokala autokrina/parakrina faktorer påverkar funktionen
 - Activin - utsöndras från granulosa-celler och förstärker produktionen av östradiol vilket bidrar till tillväxt av follikeln.
 - Inhibin - tillverkas för mycket inhibin får det follikeln att gå i atresi

ANOVULATORISK BLÖDNING

Uppstår vid långvarig oavbruten östrogenpåverkan, vilket är vanligt efter menarche och före menopaus. Östrogenet ger en fortsatt stimulering av endometrieproliferationen, medan avsaknaden av progesteron omöjliggör en differentiering. Detta leder så småningom till att ischemi och slutligen nekros uppstår i endometriet → stöts ut, oligomenorré. Dessa blödningar kan även kallas för **genombrottsblödningar**, och kännetecknas av att de ofta är långdragna och rikliga.

HYPOTHYREOS

Läs om detta under Amenorré och "Utredning".

INFEKTIONER

Vid en infektion kan man få blödningsrubbningar, vanligast för att det utvecklas känsliga slemhinnor. Både cervicit, endometrit, salpingit och PID kan ge blödningsrubbningar. Även kontaktblödning vid samlag. Även STI, såsom klamydia kan t.ex. ge spottnings och kontaktblödning.

POSTMENOPAUSAL BLÖDNING

En kvinna som har genomgått menopaus och inte haft en blödning på 12 månader, som plötsligt får en mellanblödning skall uppsöka sjukvård då det kan vara endometriecancer.

Det kan också vara en atrofisk lättblödande slemhinna som kan bero på:

- Tunn och lättblödande pga längre tids gestagen användning
- Åldersatrofi pga östrogenbrist efter menopaus
 - Kan lokalt ge östrogen

HORMONBEHANDLING I KLIMAKTERIET

Nu mer behandlar man inte lite mycket med östrogen längre vid klimakteriet då man sett att det har en korrelation vid utveckling av gynekologisk cancer. Däremot kan man ge lokalt östrogen med gestagen tillägg om uterus finns kvar (dvs inte blivit bortopererad).

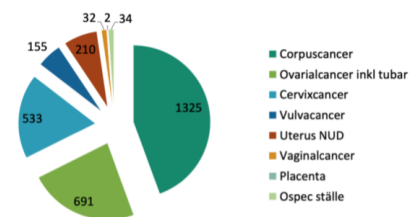
Östrogenet stimulerar tillväxt av endometriet, vilket kan utvecklas till cystisk eller adenomatös hyperplasi som i sin tur kan leda till hyperplasi med atypi → endometrie cancer. Progesteron motverkar tillväxt och ökning av östrogenreceptorer, varav man alltid ger progesteron tillsammans med östrogen.

Oftast otillräcklig gestagen effekt om blödningsrubbnig??

GYNEKOLOGISK CANCER

Årligen insjuknar 3000 kvinnor i Sverige i gynekologisk cancer. Denna kan uppstå i vulva, vagina, cervix, corpus, tuba, ovarium eller till med i bukhinnan beroende på histologisk subtyp.

Den vanligaste gynekologiska cancer är ovarial, corpus och cervixcancer. (Tentafråga)



CERVIXCANCER

Årligen insjuknar, i Sverige, 500 kvinnor i cervixcancer, varav 143 avlider och många fler förlorar sin möjlighet att få barn. Medianåldern vid diagnos är 48 år där majoriteten av fallen upptäcks i tidiga stadier där förändringen är avgränsad till cervix. Vid poistkoitala blödningar skall man alltid misstänka cervixcancer.

ETIOLOGI

De flesta cervixcancer beror på HrHPV (16 och 18) som står för 70% av alla fall. Vid skivepitelcancer så står HPV för nästan 100%. Läs mer om HPV under STI.

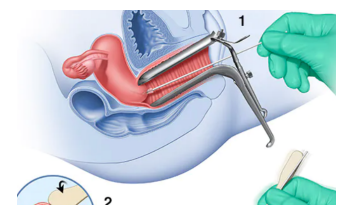
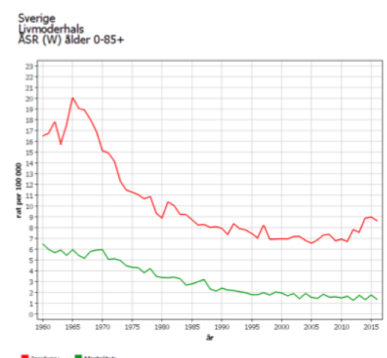
PREVENTION

PRIMÄR PREVENTION - SYFTE → FÖRHINDRA HPV INFEKTION

Idag erbjuds alla barn i årskurs 5, där pojkar inkluderas sedan augusti 2020, att få vaccin mot HPV. Det fyra-valenta vaccinet ingår i högkostnadsskyddet upp till 26 års ålder för kvinnor. Vaccinet ger skydd mot HPV 6, 11, 16 och 18, och består av renade viruslika partiklar från L1-kapsidproteinet. Det innehåller inget viralt DNA och kan således inte infektera celler, föröka sig eller orsaka sjukdom. Det finns inte något vetenskapligt underlag för att rekommendera HPV vaccination efter behandling av cellförändringar.

SEKUNDÄR PREVENTION → UPPTÄCKA I TIDIGT STADIE

Sedan 60 talet screenar man kvinnor, 20-64 år, för att upptäcka precancerösa förändringar som kan behandlas. Dessutom kan man upptäcka asymtomatisk cervixcancer i ett tidigt stadium som oftast kan botas. I och med screeningen har mortaliteten minskat kraftigt, se röd linje.

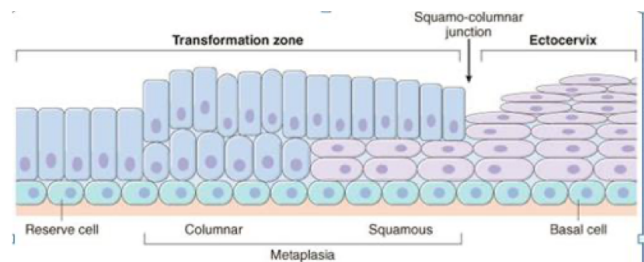


Screening görs med pap-smear (se bild) med cytologi samt även HPV test. Från 23 års ålder fram till 32 görs cytologiprover, dvs att man tittar på hur cellerna faktiskt ser ut. I och med att såpass många i denna åldern har HPV hade ett HPV test enbart gett för många vidare utredningar av personer utan cellförändringar. Vid 32 tar man dock vid med HPV test. Vid ett tillfälle, vid 41 års ålder görs både cytologisk och HPV kontroll.

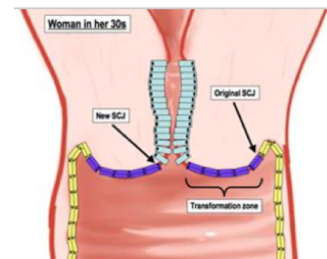
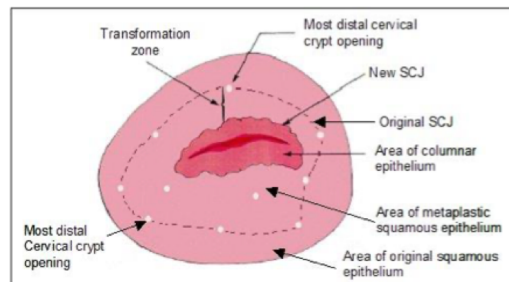
2020 insåg man att intervallcancer hade ökat, dvs den som upptäcks mellan 2 normala cellprovtagningar och därmed en felaktig provtagning.

NORMALFYSIOLOGI - PORTIO

I (endo) cervix har vi mjukt, **cylindriskt körtelepitel**, medan portio (ectocervix), dvs "ansiktet" mot vagina, består av hårt **skivepitel (squamous)**. Mellan dessa olika epitel finns en zon kallad **transformationszonen (TZ)** samt en direkt avgränsning mellan TZ och ectocervix som kallas **squamo-columnar junction (SCJ)**.



Cervix storlek varierar med åldern, hormoner och antal födda barn (paritet). Precis som ovan beskrivet har vi från födsel till puberteten cylindriskt körtelepitel i endocervix och ectocervix med skivepitel med en avgränsning kallat SCJ.



Under puberteten och första graviditeten kommer cervix dock att öka i storlek, vilket gör att körtelepitel vandrar ut till ektocervix och blir utsatt för den sura miljön som i vaginan. Denna sura miljö stimulerar till en fysiologisk metaplastisk förändring i körtelepitelet som går från omoget till moget. Det är denna zon som kallas för transformationszonen. Detta är oerhört viktigt att kunna då det är viktigt att cellprovet tas från rätt ställe, då dessa cellförändringar just sker i TZ.

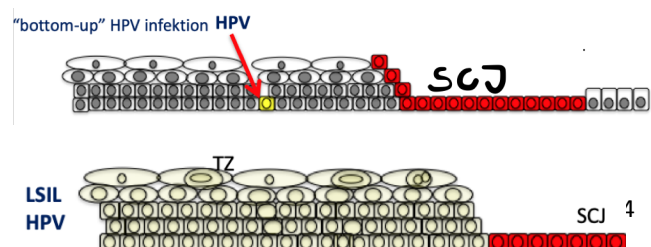
Efter tusen olika frågestunder med Elisabeth kom vi fram till detta: **Efter puberteten har kvinnor alltså TVÅ SCJs**. Den nya och den gamla består BÅDA av stamcells liknande celler, vilket gör att det finns TVÅ ställen man kan drabbas av HSIL.

PATOGENES

En HPV-infektion kan vara **produktiv** eller **transformerande** beroende på var infektionen äger rum, samt **övergående** såklart.

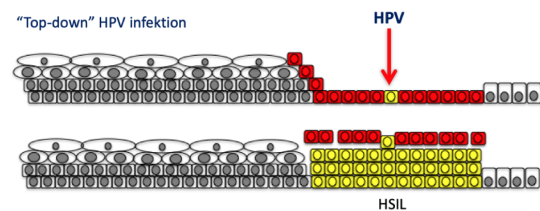
En **produktiv HPV infektion**, även så kallad "bottom-up" HPV infektion, beror på att viruset får tillgång till basalmembranet i **transformationszonen TZ** (eller bascellerna i ektocervix) genom antingen mekanisk nötning eller kronisk infektion/inflammation orsakar mikrosår som viruset kan få fäste i. På så vis kan HPV integreras i bascellerna, men uttrycker ännu inte särskilt många virusproteiner.

Efter celledelning kommer de genomgå **differentiering** som medför ett ökat uttryck av tidiga E6 och E7 → detta piskar på cellcykeln och

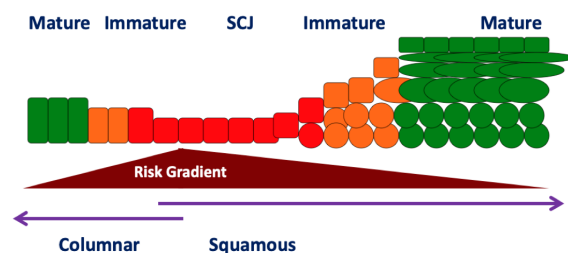


driver på differentieringen. HPV klättrar på så vis uppåt i epitelet innan de frigörs från de terminalt differentierande cellerna längst ut. Detta kan leda till lågradigt intraepitelial skivepitellesion (LSIL), som mer sällan progredierar till malignitet.

En **transformerande HPV infektion** drabbar istället de stamcellsliknande basalcellerna i **SCJ**. Denna kvarstår oftare i en persisterande HPV infektion med transformerande (höggradig) intraepitelial lesion (HSIL) med malign potential.



De flesta **HSILs** utvecklas alltså i SCJ då de är särskilt känsliga för att bli infekterade av de högpatogeta virusen. SCJ-cellerna är väldigt omogna, till skillnad från de övriga, se nedre bilden, vilket är en av anledningarna till att de är i extra hög risk. Viktigt att komma ihåg är att dessa precancerösa förändringar kan leda till cancer efter många många år efter infektion.

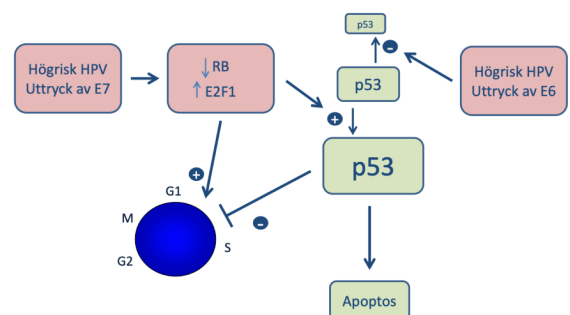


LSIL (CIN 1) och HSIL (CIN 2-3) är bra begrepp att förstå för att sedan kunna koppla det till graderingen av **cervikal intraepitelial neoplasia**, läs under *gradering*. LSIL och HSIL är två grupper i **Bethesda klassifikationen**.

CARCINOGENES

För att grota in oss ytterligare på hur HrHPV kan leda till cancer måste vi titta extra på virusproteinerna E6 och E7. De verkar genom att hämma p53 och RB på proteinnivå, men även andra mekanismer som bidrar till utvecklingen av cervixcancer. E6 och E7 kan i princip relateras till alla Hallmarks of cancer ex;

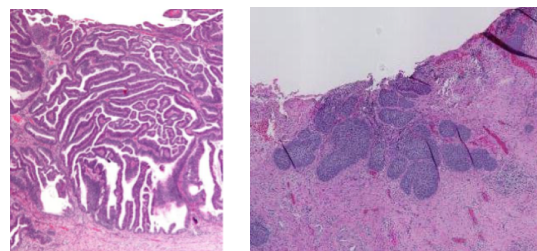
- Obegränsad replikativ förmåga → E6 degraderar p53
- Förhindra celledöd - degraderar p53
- Bibehålla proliferativ signal → E7 binder till Rb, vilket gör att E2F frigörs och leder till fortskridning av cellcykeln.



HISTOPATOLOGI

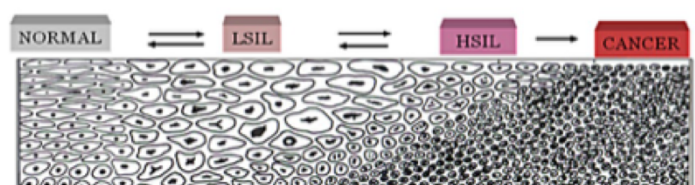
Hur ser cervixcancer ut histologiskt:

- 80% är skivepitelcancer
- 15-20% adenocarcinoma → ökar
- Adenoskvamös
- Ovanliga subtyper → neuroendokrina som kan vara mycket aggressiva



GRADERING AV CELLFÖRÄNDRINGAR

CIN (cervikal intraepitelial neoplasia) är en tregradig skala där:

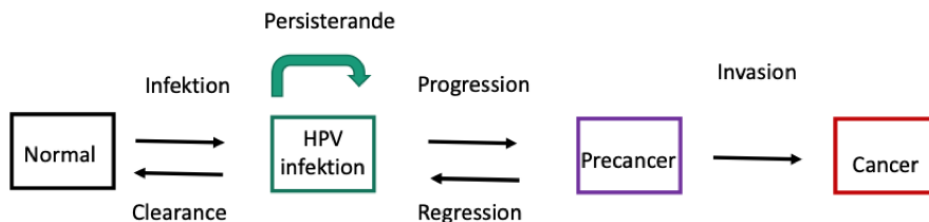


- CIN 1 motsvaras av lätt dysplasi → LSIL
- CIN 2 av måttlig dysplasi → HSIL
- CIN 3 av grav dysplasi/carcinoma in situ → HSIL

Bethesda är ett 2-gradigt system där LSIL (låggradig skivepitel intraepitelial lesion) motsvarar CIN 1 medan HSIL (höggradig skivepitel intraepitelial lesion) motsvarar CIN 2 och CIN 3.

PROGRESSION OCH RISKER

Vi tittar på en tidslinje om hur en HrHPV utvecklas till en cancer, för att identifiera vilka risker som finns längs med resan som kan ta många många år.



Vid ett **normalt epitel** ser vi risker som: tidig sexdebut, nyttjar ej kondom (dvs flickor som använder p-piller löper högre risk), många partners eller en partner med många partners (the male factor)

Om man **drabbas av en infektion** finns det kofaktorer som försvårar utläkningen såsom nedsatt immunförsvar, rökning (nikotin mutagent), samtida STI, hereditet. Om detta är fallet riskerar man kronisk inflammation som utsöndrar ROS, mediatorer och cytokiner som gör det svårt att få en clearance av HPV infektionen → persisterande.

För en **progression av sjukdomen** kan hormonella faktorer spela in som långvarigt p-piller bruk samt många barnafödslar. Detta kan underlätta carcinogenesen genom att framkalla metaplas i TZ.

Men den absolut viktigaste riskfaktorn för en invasion som **leder till cancer** är otillräckligt deltagande i gynekologiska hälsokontrollen med cellprovtagning, samt ej deltagit i HPV vaccinationsprogram.

SYM TOM

Cellförändringar → inga symtom

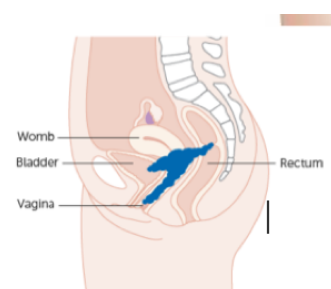
Tidigt stadium → inga symtom, kontaktblödning, mellanblödning, ihållande flytningar

Avancerat stadium → **kardinaltecken med blödningar vid samlag**, ischiasliknande smärtor, buk och ryggsmärtor, aptitförlust, avmagring, lymfödem, anemi osv. Dessa kommer vi komma mer in på nedan när vi djupdyker i spridningsvägar.

SPRIDNINGSVÄGAR

Hur sprider sig en cervixcancer? Det finns tre huvudsakliga spridningsmönster

1. **Per continuitatem** → continue = fortsättning → en direkt överväxt på omkringliggande organ och vävnad är den vanligaste spridningsvägen. Genom att titta på bilden till höger kan man "räkna ut" de efterföljande symtomen som kan komma med denna typen av spridning
 - a. Vaginala blödning (kontaktblödning)
 - b. Tarm och urinläckage
 - c. Rektala blödningar
 - d. Hydronefros (vidgning av njurbäckenet)



2. **Regionala lymfkörtlar** (inguino-femorala) → om till lilla bäckenet kan detta trycka på nerver.
 - a. Ischiasliknande smärtor
 - b. Buk och ryggsmärtor
 - c. Lymfödem
 - d. Hydronefros
3. **Fjärrmetastasering** → ovanligt med fjärrsymtom och kommer isåfall mycket sent i sjukdomsförloppet
 - a. Palpabel körtel supraklavikulärt
 - b. Andfåddhet → lungmetastaser
 - c. Avmagring

DIAGNOSTIK av CERVIXCANCER

1. Vid en misstänkt cervixcancer (oslätt, blödande, se bild) skall man **ALLTID ta en biopsi** från tumörmisstänkt område då histologi krävs för diagnostik. Cytologi räcker alltså INTE.
2. Begär snabbsvar på PAD
3. Enligt **standardiserat vårdförlopp (SVF)** ges **direkt en remiss** till regional enhet (kivinnoklinik eller gynekologisk) för fortsatt utredning.

Fortsatt utredning

1. Klinisk undersökning inkl gynekologisk undersökning.
 - Görs oftast i narkos varvid man kartlägger tumörens storlek och utbredning
2. Undersökning av lymfkörtel- eller fjärrmetastaser, påverkan på urinvägar (hydronefros, hydroureter)
- Remiss MR lilla bäckenet
- Remiss CT buk/thorax/bäcken
3. Stadielinclning enligt TNM (Se K3) och FIGO
4. Multidisciplinär konferens för behandlingsplanering
5. Behandlingsbeslut alltid tillsammans med patient



STADIEINDELNING FIGO

Radiologi och histologi ger mer precis information, men i stora drag kan man dela upp det i fyra stadier som korrelerar starkt med relativ överlevnad.

Stadium I - Begränsat till cervix

Stadium II - Cervix inkl övre vagina och/eller parametrium

Stadium III - Cervix inkl nedre vagina och/eller bäckenvägg

Stadium IV - Överväxt till urinblåsa/rektum och/eller fjärrmetastaser.

Det finns dessutom vidare indelning med A & B, samt gradering på dem genom 1 och 2.

Stadium enligt FIGO 2009	Relativ överlevnad
IA1 mikroskopisk	98 %
IA2	98 %
IB1	92 %
IB2	75 %
IIA1	72 %
IIA2	73 %
IIB	66 %
IIIA	24 %
IIIB	32 %
IVA	24 %
IVB fjärrmetastasering	7 %

BEHANDLING

När man ska bestämma behandling finns det många faktorer som spelar in → fertilitets önskan, ålder, tumörutbredning och biverkningar exempelvis. Dessutom spelar vilket stadielinclning (FIGO) canceren är i in. Man

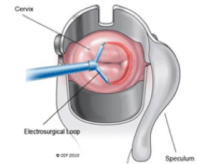
undviker att kombinera kirurgi och strålning pga ökad risk för biverkningar. Att enbart ge cytostatika kan inte bota, men kan ges i symtomlindrande syfte (palliativt).

Rent krasst rekommenderas kirurgi vid tidiga stadier och strålbehandling +/- cytostatika vid avancerade tumörer.

Konisation

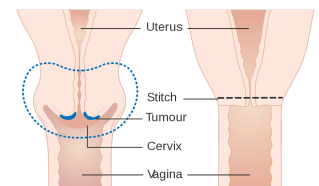
Stadium I (A1-A2) → Mikroskopisk tumör

- Rekonisation (HELA TZ tas bort) alt enkel hysterektomi (hela livmodern tas bort) med ev. regional lymfkörtelutrymning.



Stadium I (B1-B2) samt **Stadium II (A1)** → makroskopisk tumör, upptill 4 cm)

- Primär kirurgi
 - Radikal hysterektomi +/- salpingo-oforektomi + pelvin lymfkörtelutrymning
 - Barnönskan: Trachelektomi (övre cervix sparas, se bild) om tumör under 2 cm + pelvin lymfkörtelutrymning
 - Postoperativ kemoterapi vid riskfaktorer för spridning
- Strålbehandling vid kontraindikation operation.



Stadium I (B3) samt **Stadium II (A2-4A)** → lokalt avancerad tumör

- Definitiv kombinerad strålbehandling och cytostatika (kvinnan blir infertil och prematurt postmenopausal)
 - Radiokemoterapi → Extern strålbehandling av bäckenfält (EBRT) + **platinumbaserad** cytostatikabehandling och brakyterapi. Ger bättre resultat än kirurgi

Stadium IV → fjärrmetastaser

- Individualiserad behandling → cytostatika +/- strålbehandling som ger lokal kontroll

För patienter som inte kan genomgå kirurgi t.ex p g a hög ålder eller samsjuklighet kan primär strålbehandling (med eller utan cytostatikabehandling) erbjudas.

Nedan ses en förenkling samt sammanfattning.

KIRURGI	RADIOTERAPI	CYTOSTATIKA (cisplatin)
• Kurativt syfte • Tidiga stadier • Fertilitetsbevarande beroende på omfattningen av kirurgin	• Kurativt syfte • Tidiga till avancerade stadier • Ej fertilitetsbevarande → kvinna kommer i menopaus • Kan ges som palliativ behandling också	• Ej kurativt syfte • Tidiga stadier, som adjuvant behandling till högrisk • Avancerade stadier; palliativ behandling

FERTILITETSBEVARANDE

(Överkurs som har dykt upp på tentor) Vid en fertilitetsbevarande kirurgi genomför man konisation (tar bort en bit av cervix vävnad) eller trakelektomi samt ev. laparoskopisk regional lymfkörtelutrymning. Vid en trakelektomi bevaras ovarierna.

RECAP K3 CYTOSTATIKA - ALKYLERARE & PLATINAFÖRENINGAR

Dessa substanser binder kovalent direkt till baser i DNA → defekt DNA-replikation → inducerad celledöd. Två stycken kloridjoner, både från **kvävesenap** och **cisplatin**, vilket får dessa föreningar att kunna binda in till två baser. Baserna kan antingen vara lokaliserade på samma eller olika strängar. Denna interaktion är särskilt farlig för replikerande celler, då detta får replikationsgaffeln att sluta fungera.

- Biverkning: illamående, kräkningar, håravfall, ev benmärgshämning

Detta ges alltså vid lokalt avancerad tumör tillsammans med extern strålbehandling av bäckenfältet (EBRT)



TENTAFRÅGA

Ge en rimlig förklaring, på detaljerad nivå, till varför mutationer i TP53 och RB är sällsynta vid cervixcancer. (2p)

En mycket stor andel av all cervixcancer förutsätter infektion av högrisk-HPV. Virusproteinerna E6 och E7 hämmar p53 och RB på proteinnivå, så det finns inget funktionellt behov av inaktiverande mutationer. Cancerutvecklingen befrämjas genom att hämningen av RB medför försämrade cellcykelkontroll och genom att hämningen av p53 medför försämrade apoptosvar på onkogen stress.

BIVERKNINGAR

KONTENTAN: INFORMERA ALLTID OM BÅDE PSYKISKA, FYSISKA, DIREKTA OCH SENARE EFFEKTER.

Psykosociala effekter – att få cancersjukdom innebär krisreaktion för patient och närstående. Bearbetning tar tid! Under själva behandlingen har patienten i regel fullt upp, men efter avslutad behandling kan (ibland flera månader efter) krisreaktioner komma. Känsla av tomhet och att vara "övergiven"; Identitet och självbild kan påverkas negativt, känsla av att vara mindre kvinnlig; Att inte kunna få barn kan utlösa relationsproblem och sorgsenhet/depression.

Fysiska biverkningar kan uppkomma från alla friska riskorgan som varit i strålfältet:

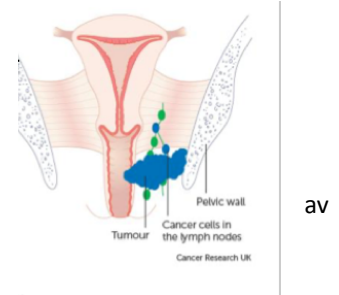
- Ovarier – radiokemoterapi kommer leda till förtida menopaus. Svettningar, blodvallningar.
- Tarmar ex. diaree, avföringsträngningar, läckage
- Urinblåsa ex. urinläckage och trängningar
- Lymfödem i benen
- Mikrofrakturer från skelett i pelvis
- Sexuell dysfunktion ex. smärta vid samlag, snäv vagina/mindre elastiskt.

Ge råd och stöd samt kontaktuppgifter till t.ex kurator, sjukgymnast, eventuell rehabiliteringsteam. Ge vaginal dilatator vid önskemål.

På grund av risk för ogynnsamma effekter på en förtida menopaus med t.ex hjärtsjukdom och osteoporos rekommenderas hormonell substitutionsbehandling med östrogen och progesteron, till yngre kvinnor som genomgått radiokemoterapi och som har uterus kvar.

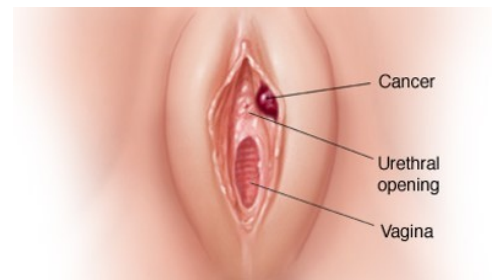
VAGINALCANCER

- Vaginalcancer är mycket sällsynt med enbart 30 nya fall per år i Sverige. 85% är skivepitelcancer **MEN** 80-80% är metastaser från annan gynekologisk cancer, urinvägar eller rektum.
- Etiologi - kan vara:
 - HPV relaterad - godare prognos som drabbar den övre delen vaginan
 - Icke HPV relaterad
- Det är framförallt den äldre damens sjukdom, där 40% av de som insjuknar är över 75 år.
- Spridningsmönstret lymfatiskt är som vid cervixcancer, övre $\frac{2}{3}$ dräneras till pelvina LN och nedre $\frac{1}{3}$ till inguino-femorala LN.
- Behandlingen är individualiserad, men innefattar ofta strålbehandling.
- Prognosen är allvarligare jämfört med cervixcancer



VULVACANCER

- Även detta är den äldre kvinnans sjukdom med en medelålder på 75 år
- Lite vanligare än vaginalcancer med 150 nya fall per år i Sverige.
- 95% är skivepitelcancer
- Etiologi
 - HPV relaterad och drabbar "yngre" → ca. 50 år
 - Icke-HPV relaterad
- Symtom; klåda, sveda, smärta, sår, resistens i ljumsken som tecken på metastasering
- Diagnos görs histologiskt från sår i vulva
- Spridning ger ffa per continuitatem och regionala LN (inguino-femorala)
- De flesta upptäcks i stadium I



CORPUSCANCER

Corpuscancer i sig är den sjunde vanligaste cancersorten kvinnor drabbas av. Incidensen har de senaste åren tenderat att minska, och med störst sannolikhet beror detta på att förskrivningen av östrogen minskat. Mortaliteten i corpuscancer är relativt låg, och detta beror på att tumören oftast upptäcks tidigt (redan i stadium I) → botas genom kirurgi.

Endometrieccancer är den vanligaste typen av corpuscancer (90%) och uppkommer i endometrieslemhinnan. **Uterussarkom** är en betydligt ovanligare typ (3-7%), och utvecklas istället i myometriet eller dess stödjevävnad.

ENDOMETRIECANCER

Det finns två olika typer av endometriecancer, vilka skiljs åt genom traditionell histologisk klassifikation.

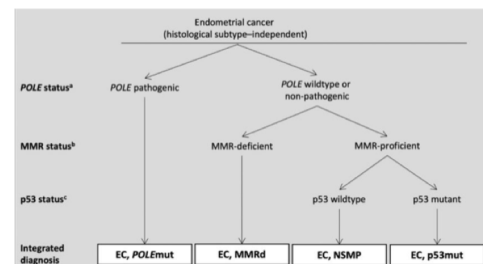
- **Typ I (80%)** - Utgörs av **endometrioida** adenocarcinom. Dessa är ofta lågradiga, östrogenrelaterade och kliniskt indolenta (passiva) → god prognos
- **Typ II (20%)** - Är icke-endometrioida och inkluderar **serösa** och **klarcelliga** tumörer. Kliniskt är de dessa aggressiva carcinom som inte anses vara relaterade till östrogen → sämre prognos

OBS! Finns betydande överlappning mellan dessa två, där det finns typ I-tumörer som beter sig aggressivt och vice versa. Av denna anledning görs även en **molekylär karakterisering** för att komplettera uppdelningen.

MOLEKYLÄR KARAKTERISERING AV ENDOMETRIECANCER

Den molekylära karakteriseringen är på väg in i kliniken. Vid molekylär karakterisering kan carcinom delas upp i fyra grupper utifrån en diagnostisk algoritm (se bild):

1. POLE mutationer → god prognos
2. Mikrosatellitinstabilitet (MSI) → intermediär prognos
3. Low copy number alterations → intermediär prognos
4. High copy number alterations och TP53mut → sämst prognos



Defekt i MMR (mismatch repair) är en god markör för MSI, samt ett viktigt kännetecken för personer med Lynch syndrom (hög ärftlighet). Tillsammans med den histologiska undersökningen kan en tumör slutligen namnges (får en integrerad diagnos).

RISKFaktorER (TYP I)

Vid förändringar i balansen mellan östrogen och progesteron, vilket orsakar övervikt av östrogen är den **viktigaste** riskfaktorn. Detta kan vara fallet vid flera olika tillstånd:

ENDOGEN ÖSTROGENUTSÖNDRING

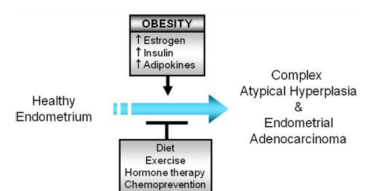
- **Metabolt syndrom** - obesitas eller diabetes mellitus (→ hyperinsulinemi)
- **Oregelbundna eller inga ovulationer** - PCOS
- **Tidig menarche och sen menopaus** - fler år endometriet är exponerat för östrogen

EXOGEN ÖSTROGENUTSÖNDRING

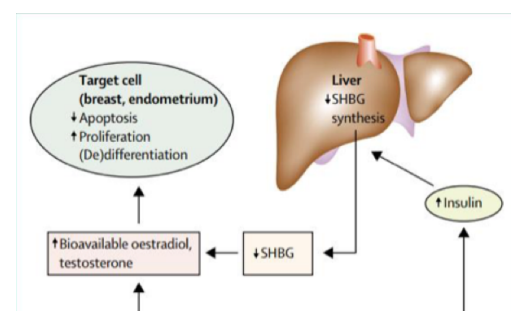
- **Hormonbehandling av klimakteriebesvär utan gestagen** - vanligare förr i tiden
- **Tamoxifenbehandling** - anti-östrogen (antagonist) i endometriet. Kan ha agonistiska effekter också

FETMANS BIDRAG TILL ENDOMETRIECANCER

Fetma orsakar stegrade värden av östrogen, insulin och adipokiner. Dessa tre faktorer är i sin tur bidragande till att ett friskt endometrium övergår till en först komplex atypisk hyperplasi, och sedan slutligen till ett adenocarcinom. Likt bilden visar kan därför hälsosam diet och träning motverka denna övergång, genom att minimera patientens obesitas. Hur leder då fetma till de tre ovan nämnda faktorerna?



- Fettvävnad innehåller aromatas, och vid ökad mängd fettvävnad på kroppen ökar den perifera produktionen av



östrogen. Fetma kommer även **minska nivåerna av SHBG** i kroppen, vilket adderat med den ökade produktion, leder till ännu högre halt obundet aktivt östrogen i blodet.

- Fettväven utsöndrar adipokiner (inflammatorisk faktor som delvis ansvarar för insulinresistensen vid obesitas). Vid långt gången insulinresistens uppkommer en hyperinsulinemi, vilken ger lägre halt av IGF-bindande proteiner → ökad biotillgänglighet av IGF (fritt i blodet). IGF och insulin har proliferativ effekt på endometriet (via IGF-1R).
- Inflammatoriska mediatorer hämmar utsöndringen av adiponektin (hämmande effekt på proliferationen)
- **Summa summarum** - Östrogen (via ER) och IGF (via IGF1R) har proliferativ effekt på endometriet → ökad risk för cancerutveckling.

RISKFAKTORER (ÄRFTLIGHET)

Lynch syndrom är förklaringen bakom 1-5% av all endometriecancer och karakteriseras av ärftliga mutationer i en av de fyra mismatch repair-generna. Tumörerna karakteriseras av mikrosatellitinstabilitet och är histologiskt ofta endometrioid. Vid alla endometriefall rekommenderas testning för MMR status/MSI.

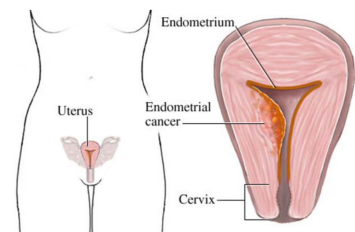
SKYDDANDE FAKTORER

- Att föda barn ger en riskreduktion på 40% (viktigaste skyddande faktorn)
- Kombinerade p-piller → begränsar proliferation och ser till att endometriet differentierar och stöts ut med jämna mellanrum.
- Gestageninnehållande spiral
- Fysisk aktivitet
- Metformin - behandling mot diabetes mellitus

SYMPTOM

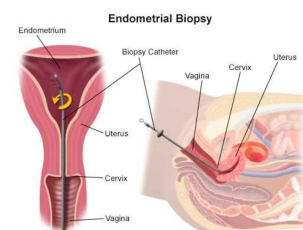
Vanligaste orsaken till att patienter söker vård beror på postmenopausal blödning (PMB), och det är ca 95% som har detta som enda symptom. I och med att PMB är lätt att observera upptäcks 80% av alla tumörer i endometriet i stadium I.

För premenopausala kvinnor är symptom som nyttillkomna rikliga blödningar (menorragier) eller avvikande flytningar de vanligaste symptomen. 10-20% saknar symptom och upptäcker då tumören av en tillfällighet.



DIAGNOSTIK OCH UTREDNING

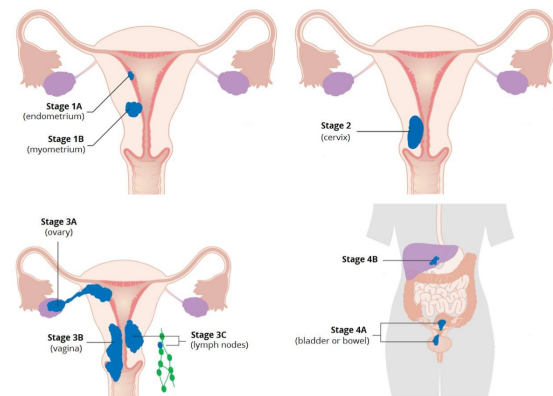
Endometriecancer kan diagnostiseras via en gynekologisk undersökning med vaginalt ultraljud. Vid en endometrietjocklek över 5 mm tas en biopsi, då en normalt menstruerande kvinna alltid bör ha ett tunnare. Vid upptäckt cancer remitteras kvinnan sedan vidare för preoperativ utredning, där en MR görs för att bedöma myometrie- och cervixinvasionen. Vid tumörer med låg risk görs även endast en **lungröntgen** (vanlig lokalisation för metastaser), medan vid en högrisktumör görs **CT thorax/buk** → vill utesluta metastaser i "hela" kroppen.



STADIEINDELNING

Stadieindelning är den viktigaste prognostiska faktorn, och är viktig att göra för att patienten ska få den bäst lämpade behandlingen. Detta görs i huvudsak genom FIGO, men kan även göras med TNM.

FIGO är en kirurgisk-patologisk stadieindelning som baseras på histologiska fynd. FIGO delas upp i stadium I-IV, vilka kan ses på bilden till höger.



BEHANDLING

Primära kirurgi (90%) - Botar de allra flesta patienter, men vissa får recidiv

- Total hysterectomi med bilateral salpingo-ooforektomi (borttagande av äggstockar och äggledare). Vid behov görs även omentresektion och lymfkörtelutrymning.
- Postoperativ behandling beroende på riskgrupp, och görs idag utifrån histologi (men snart utifrån molekylär kategorisering).

Primärt inoperabla patienter

- I tidigt stadie kan dessa botas med extern strålbehandling och/eller brachyterapi
- Höga doser av gestagener kan ges till patienter med en tumör vars hormonreceptorstatus är positiv. Detta beror på att progesteron inducerar minskat uttryck av ER (östrogenreceptorer).

EPITELIAL OVARIALCANCER

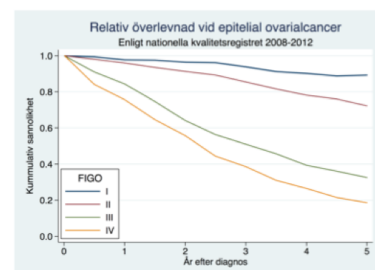
Ovarialcancer är ett samlingsnamn för maligna tumörer i ovariet och brukar ofta även inkludera tubarcancer.

FRÅN K3

Ungefär 50% av alla serösa ovarie carcinom är defekta i BRCA1/2, vilket är en tumörsuppressorgen som hjälper till att reparera DNA-skador. En typ av sådan DNA-skada som BRCA reparerar är dubbelsträngsbrott, vilket cellen gör genom homolog DNA rekombination (HR). Dessa typer av tumörer är således känsliga för behandlingar med DNA-skadande läkemedel, såsom cisplatin och PARP-hämmare, då dem är oförmögna att reparera dessa typer av DNA-skador. Vid ett enkelsträngsbrott i DNA repareras detta vanligtvis av cellen, men vid närvaro av PARP-hämmare bildas istället ett dubbelsträngsbrott → celledöd.

EPIDEMIOLOGI

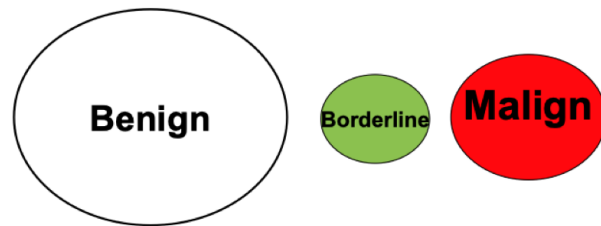
Incidensen i Sverige är högre än cervixcancer men lägre än endometriecancer med 713 nya fall per år. Däremot har de som diagnostiseras en dålig prognos och har **högst mortalitet av all gynekologisk cancer**. Detta beror på att majoriteten upptäcks i ett avancerat stadium (3-4) samt att man saknar effektiv screeningmetod. Den relativa 5-årsöverlevnaden är 49%. Primärt föreligger fjärrmetastasering hos cirka 16 %, vanligen i form av maligna celler i pleuravätska.



KLASSIFICERING

VILKA SLAGS TUMÖRER SER MAN?

- Majoriteten är benigna
- Maligna finns också
- Borderline tumörer är lågt maligna, men kan omvandlas till maligna.
 - De kan inte ge upphov till fjärrmetastaser, men kan sprida sig till omentet.
 - 80% upptäcks i tidigt stadium och har en mycket god prognos efter kirurgi

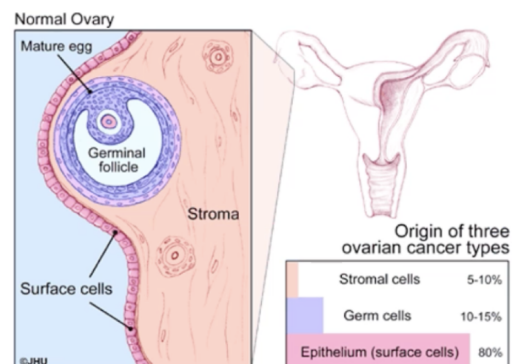


OVARIALCANCER - ETT SAMLINGSNAMN

Om vi riktar oss mot de maligna tumörerna så kallas dessa tillsammans för ovarialcancer, men de kan delas upp i två:

1. **Epitelial ovarialcancer (EOC)** som utgör 90% av alla maligna ovarialtumörer.
2. **Icke-epiteliala ovarialtumörer**
 - a. Germinalcellstumörer
 - b. Könsträngs-stromacellstumörer
 - c. Övrigt

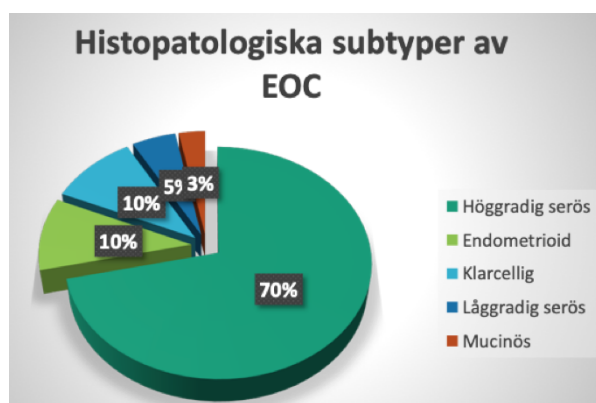
Dock ska man inte glömma att en malign tumör i ovariet kan vara en **metastas** (ca 5%) med primärt ursprung från ffa bröst, lunga, lymfom och gastrointestinala tumörer (Krukenberg, kommer från ventrikeln).



PATOFYSIOLOGI - EPITELIAL OVARIALCANCER (EOC)

HISTOPATOLOGISKA SUBTYPER

För att stycka upp det hela ännu lite mer så kan man dela in EOC i flera sjukdomar utifrån histopatologiska subtyper. Skillnaderna mellan dem är med avseende framförallt på prognos, känslighet mot cytostatika, men även riskfaktorer, förstadium och karakteristiska mutationerna. I dagsläget finns stort intresse att hitta målriktad terapi mot de mer ovanliga subtyperna. Idag finns målriktad terapi mot framförallt serös ovarialcancer, där över hälften av fallen har en BRCA1 mutation som bland annat kan behandlas med fPARP-hämmare.



PROGNOS BASERAD INDELNING

EOC kan utifrån sin histopatologiska subtyp och andra karakteristiska också delas in i två kategorier.

EOC TYP 1					EOC TYP 2
HISTOLOGI	Låggradig serös	Mucinös	Låggradig Endometrioid	Klarcellig	HGSC, HGEC, odifferentierad carcinosarkom
DIAGNOS	Tidigt	Tidigt	Tidigt	Tidigt	Avancerat
URSPRUNG	Tubar hyperplasi	Tuboperitoneal junction	Endometrios	Endometrios	STIC framförallt
ÄRFTLIGHET	?	?	HNPCC*	?	BRCA1/2
MUTATION		p53 mutation	KRAS/BRAF		p53
PROLIFERATION	Lågt, genetiskt stabila	Intermediär	Låg	Låg	Hög genetiskt instabila
PROGNOS	God	God	God	Intermediär	Dålig

*Hereditär icke-polypös coloncancer

RISK- OCH FRISKFAKTORER

RISK: Ärftlighet (15-20%) så som BRCA1/2 och HNPCC, barnlöshet, tidigt menarche och sen menopaus, fertilitets stimulerande medel

FRISK: Gravid och antal födslar, amning, kombinerade p-piller, sterilisering (tubarligation och salpingektomi)

HÖGGRADIG SERÖS CANCER (TYP 2)

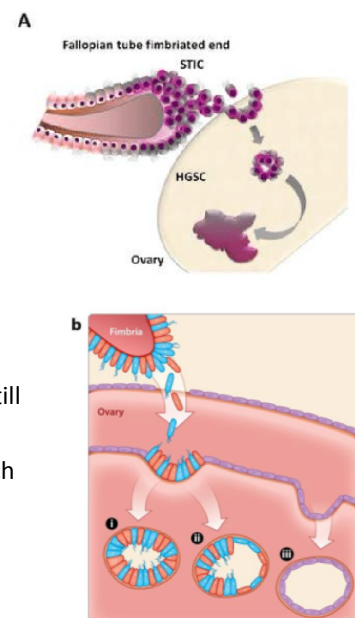
Höggradig serös cancer (HGSC) karakteriseras av genetisk instabilitet, **p53-mutationer** och upp till 50 % av HGSC har defekter i BRCA-genen. Vid mutation i BRCA fungerar inte reparationssystemet av DNA-dubbelsträngsbrott (t.ex. homologous recombination, HR). **70% av ovarialcancer är HGSC.**

Uppkomsten av höggradig serös cancer (HGSC) kan ses på två vis

- **Förstadium i tuban: Serous tubal intraepitelial carcinoma (STIC)**
 - Alla med mutationer i BCRA som utvecklar en HGSC har förstadier i tubans fimbrier
 - 60% av de med sporadisk HGSC har förstadier här också
 - Slamkryp! Är egentligen en tubarcancer, som sprider sig till ovariet

STIC kan utvecklas vidare på platsen och orsaka tubarcancer eller exfolieras och invaginerar i ovariet eller peritoneum. **Förstadie sticker iväg till ovariet**

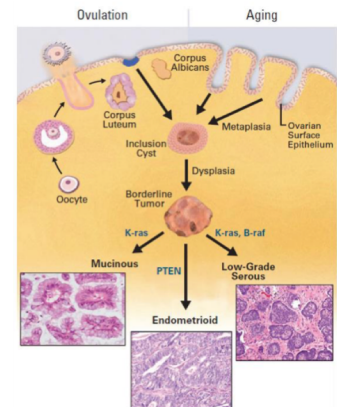
- **Utan STIC: Normalt tubaepitel exfolieras och implanteras i ovariet**
 - Implantationen sker på den skadade ytan som bildas vid ovulation.
 - Bildas kortikala inklusionscystor
 - Inverkan av immunologiska mediatorer och hormonella faktorer.



- Skillnaden mellan non STIC höggradig och låggradig serös cancer är att låggradig går i sin utveckling via en borderlinetumör.

LÅGGRADIG SERÖS CANCER (TYP 1)

Även denna tumör har sitt ursprung i tuban, men via en annan mekanism → papillär tubar hyperplasi (se bild). Inklusioncystor bildas genom dysplasi, vilket bildar en atypisk proliferativ serös tumör när det implanteras i ovariet i samband med ovulation eller invagination av tubarepitelet → serös borderlinetumör, som kan utvecklas till en låggradig serös ovarialcancer.



MUCINÖS OVARIALCANCER (TYP 1)

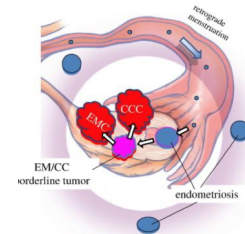
Bilden ovan är ackurat även för denna typen av ovarialcancer. En primär mucinös ovarialcancer är dock mycket ovanligt och det första man bör göra är att utesluta metastasering från GI-kanalen.

Till skillnad från de andra typ 1-tumörerna, är mutationer i p53 vanliga vid mucinös ovarialcancer. Dessa tumörer tros uppstå i kontaktstället mellan det müllerska tubarepitelet, mesotelet i tubans serosa samt ovariets ytepitel. Detta kontaktställe kallas för **tubal-peritoneal junction (TBJ)**. Ursprunget till dessa tumörer verkar vara övergångsepitel, som sedan övergår till att bli atypiskt proliferativt → utvecklas vidare, via borderlinetumör, till en mucinös ovarialcancer (dvs egentligen samma som låggradig serös cancer med en annan vidareutveckling från ett borderlinestadium)

KLARCELLIG OCH ENDOMETRIOID (TYP 1)

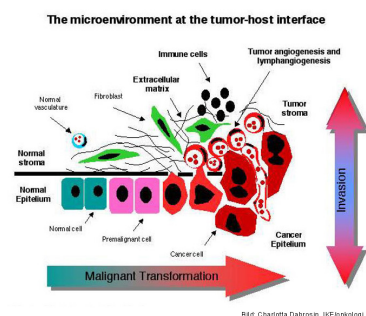
Endometrios är ett väldigt vanligt tillstånd som innebär en retrograd menstruation → endometrie slemhinna befinner sig på fel ställen. **OBS!** Trots att detta är ett vanligt tillstånd är EOC utveckling från detta INTE vanligt.

Endometrios implanteras i ovariet och bildar kortikala inklusionskroppar → atypisk proliferativ tumör → cancer



CARCINOGENES

Förutom de cellulära förändringarna är angiogenesen mycket viktig för progression av solida tumörer, särskilt vid ovarialcancer. Flera olika mediatorer som utsöndras av tumörceller är involverade i angiogenesen, inkluderat vascular endothelial growth factor (VEGF). VEGF binder sig till receptorer på blodkärl och lymfkärl. Angiogeneshämmare har ingen direkt celldödande effekt utan cancertillväxten bromsas genom hämning av kärlnybildning så att tumörprogressionen fördröjs.



Utöver VEGF finns det andra inflammatoriska mediatorer som inverkar vid tumörprogression och metastasering. De maligna cellerna producerar bland cytokiner, och kemokiner, vilka tillsammans rekryterar och aktiverar ett flertal immunceller. Detta leder till en ökad frisättning av inflammatoriska mediatorer, vilket orsakar en kronisk inflammation och en mikromiljö som tumören trivs extra bra i. Tumörcellerna kommer även att producera ROS, vilket ökar vävnadsskadan och inflammationen ytterligare.

ICKE-EPITELIALA OVARIALTUMÖRER

Utöver de ovarialtumörer med epitelialt ursprung, finns det även tumörer med ICKE-epitelialt ursprung:

GERMINALCELLSTUMÖRER

95% av germinalcellstumörerna är benigna, men det förekommer även ett fåtal maligna varianter. Dessa är oftast aggressiva, men botbara och drabbar i störst utsträckning unga kvinnor:

- Gulesäckstumör
- Embryonalt carcinom
- Choriocarcinom

KÖNSSTRÄNGS-STROMACELLSTUMÖRER

En heterogen grupp med mer ovanliga tumörer, vilka tenderar att vara hormonproducerande (både feminiserande och maskuliniserande). Dessa tumörer drabbar främst medelålders kvinnor, men har mycket god prognos:

- Granulosacellstumör - Är vanlig och östrogenbildande
- Fibrosarkom

PREVENTION

PRIMÄR

Kost och fysisk aktivitet rekommenderas som alltid. Eventuellt att just fett-rik kost är en möjlig riskfaktor. Rökning är speciellt en riskfaktor för just mucinös ovarialcancer.

SEKUNDÄR

Idag finns det inga evidens för att screening kan förhindra utvecklandet av ovarialcancer.

SYMPTOM OCH KLINISKA FYND

Att upptäcka ovarialcancer i tidigt stadium är svårt mot bakgrund av ovariernas lokalisering och den heterogena tumörbiologin med ofullständigt kända förstadier för flera undergrupper av epitelial ovarialcancer. Symtomen är väldigt okarakteristiska, men det finns några saker att hålla i huvudet. Detta är dessutom viktigt att sprida vidare för att öka folkbildningen kring symtomen.

1. Ihållande utspänd buk → ascites, tumörbörda → hörs genom flankdämpning och vågskvalp
2. Tidig mättnadskänsla eller aptitförlust
3. Båken eller buksmärta som återkommer frekvent
4. Ökade urinträngningar
5. Nydiagnostiserad IBS hos kvinnor över 50 år
6. Olaga (menorragi) eller postmenopausala blödningar
7. Kan visa sig som Ileus (tarmvred) → ändrade avföringsvanor
8. Generella kakexi symtom



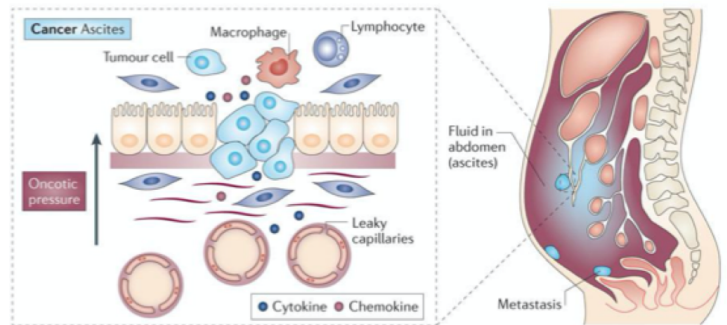
MEKANISMER VID MALIGN ASCITES

Diffdiagnoser till ihållande utspänd buk kan vara fetma, gas, graviditet, faeces, peritonealvätska, organförstoring osv. Men om det är symtom på ovarialcancer pratar man om ascites.

Ascites orsakas oftast av levercirros, men 10% orsakas av maligniteter och i västvärlden är det ovarialcancer som är den vanligaste orsaken. När man misstänker ascites skall man alltid göra ett abdominellt ultraljud samt en buktappning där vätskan **ALLTID** skall skickas på cytologisk analys.

Mekanismerna bakom malign ascites innebär:

1. **Ökat uttryck av VEGF** sker vid EOC (läs under *övriga mekanismer vid uppkomst av EOC*)
 - a. Ökat antal mikrokärl genom angiogenes
 - b. Ökad kapillär permeabilitet (albumin läcker ut i bukhålan) pga dåligt och snabbt bildade kärl
2. **Utsöndring av cytokiner** och kemokiner som IL-6 och IL-8 ökar permeabiliteten
3. **Minskat lymfatiskt flöde** pga tumörobstruktion.



Detta resulterar i att det **osmotiska tryckförhållandet ändras** → vätskeutflöde till bukhålan.

LABB

Vid misstanke om ovarialcancer skall man ta följande prover i blodet:

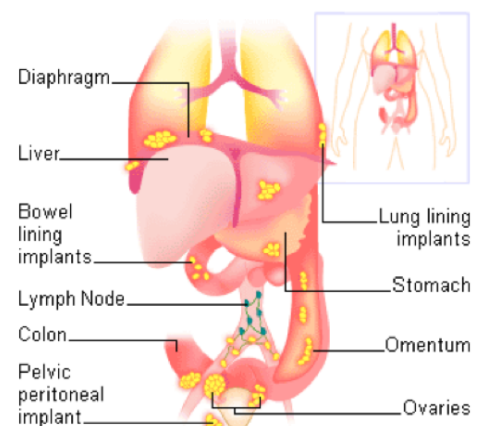
- **CA-125** → **Cancerassocierat glykoprotein som bildas av epitel**
 - Bra markör för ovarialcancer, dock inte specifik.
- **CEA** → **Carcinoembryonalt antigen**
 - Förhöjda CEA värden ses vid kolorektal cancer, men även vid tumörer t ex i pankreas, lungor, lever, ventrikel och bröst.
- **CA 19-9** → **Cancerassocierat antigen**
 - Ses ffa vid pankreascancer

Görs även en DT thorax buk.

SPRIDNINGSVÄGAR

Intraabdominell spridning till mesotelet som klär alla peritoneala ytor (peritoneal carcinos), exempelvis: diafragma (ffa högra delen), tarmserosa, peritoneum och omentet. Den intraperitoneala springinen (seedning sker genom två olika mekanismer)

1. **Passiv mekanism** där cancerceller följer **bukvätskans** transportväg och genom migration, adhesion och invasion kan cancer spridas → anledning till att alltid skicka bukvätska för cytologi.
2. **Hematogen spridning** via EMT, intravasation, extravasation. Detta gäller ffa omentet.



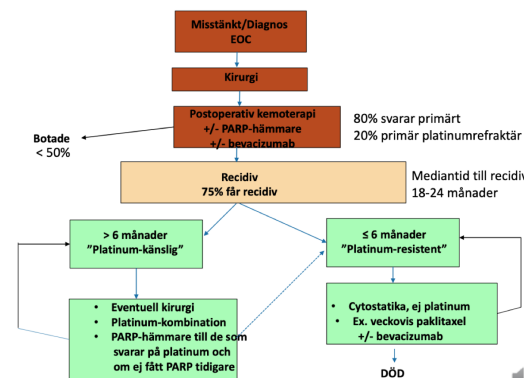
Det kan dessutom ske en lymfogen spridning (retroperitonealt och supraklavikulärt). Denna spridningsväg är övervägande vid senare stadium (III-IV). Om man gör en pleuratappning är det viktigt att alltid checka cytologi.

BEHANDLING

Vid misstänkt/diagnostiserad EOC genomgår man i första hand kirurgi. Skulle kirurgi dock inte vara möjligt beror behandlingen på de markörer patientens tumör uppvisar.

- Vid en hög risk för recidiv ges cisplatin (om man är känslig för det), och vid ett avancerat stadium ges även angiogeneshämmare.
- Om tumören är BRCA positiv ges PARP-hämmare.

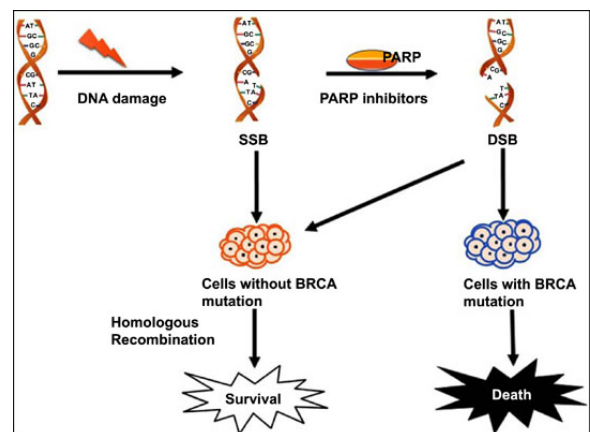
Det talas om att klassificera sjukdomen som kronisk, då det går att leva väldigt länge med sjukdomen. Oftast handlar det dock om att recidiven återkommer tätare och tätare tills dessa att patienten utvecklar en cisplatin resistens, varvid man dör i sjukdomen. Oddsens att bli helt kurerad är under 50%.



PARP-HÄMMARE

Ungefär 50% av alla ovariecarinom är defekta i BRCA 1/2 → ej fungerande homolog rekombination (reparationsmekanism). Dessa typer av tumörer är således känsliga för behandlingar med DNA-skadande läkemedel, såsom för cisplatin och PARP-hämmare. Detta gör denna behandling målriktad (target therapy) eftersom behandlingen inte ger så mycket biverkningar på friska celler.

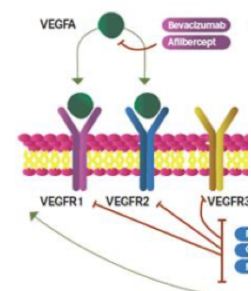
Vid ett enkelsträngsbrott i DNA repareras detta vanligtvis av cellen av PARP, men vid närvaro av PARP-hämmare bildas istället ett dubbelsträngsbrott. Detta brukar i normalfallet också repareras i friska celler genom homolog rekombination, men för tumörceller med mutation i BRCA 1/2 kan inte denna skada repareras → celldöd.



ANGIOGENESHÄMMARE

(kemoterapi) Bevacizumab är en monoklonal antikropp som binder sig och blockerar VEGF. Har ingen direkt celldödande effekt men hämmar kärlnybildningen, vilket uppskjuter tumörprogress → främst symtomlindrande.

Andra angiogeneshämmare, typ tyrosinkinashämmare är ej lika effektiva vid OC.



CISPLATIN & RECIDIVERANDE SJUKDOM

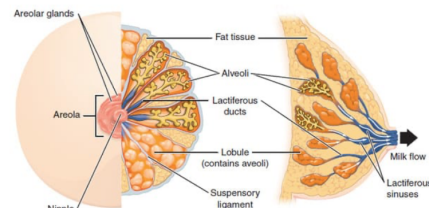
Kirurgi, postoperativ kemoterapi (PARP-hämmare och Bevacizumab) botar en del, men långt ifrån alla. 75% med EOC får recidiv varvid man tittar om patienten är "platinumkänslig". Dessvärre finns stor risk för att utveckla platinum-resistens, varvid man kan ge cytostatika i palliativt syfte.

BRÖSTCANCER

UPPBYGGNAD OCH HISTOLOGI

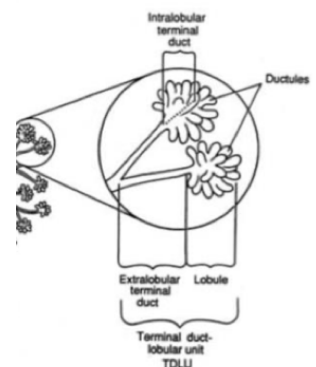
Brösten består av körtel- och stödjevävnad inbäddat i ett fettmatrix samt blodkärl, lymfvägar och nerver. bröstkörtlarna ligger i subkutan vävnad ovanför m. pectoris.

Bröstet består av 15-20 lober med lobuli i. I loberna finner vi tuboalveolära körtlar som producerar bröstmjolk när bröstet är aktivt, annars ligger de enbart och väntar på en graviditet. Loberna kommer sedan att sammankopplas sedan och leder ut till papilla mamaria.

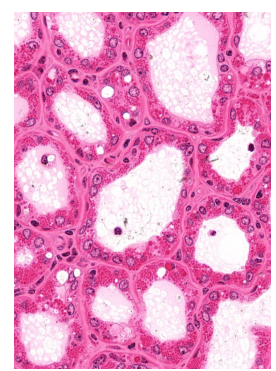
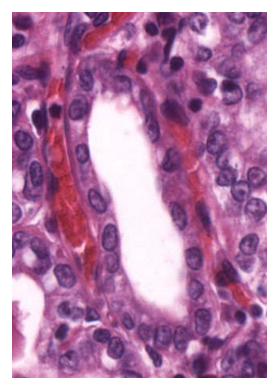
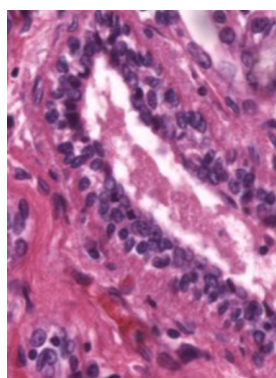
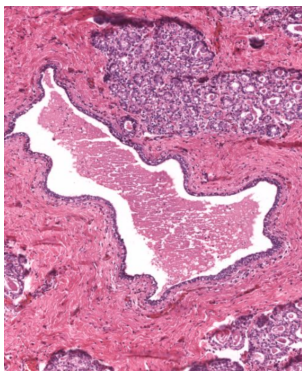


Sammankopplingen sker genom ett gångsystem som är uppbyggt;

1. **Ductus Lactiferi** - öppning till bröstvårtan. Varje Lob är dränerad av en enda lactarius duct. Bild 1
 - a. Har dubbelskiktat kubiskt/cylindriskt epitel, till skillnad från reste av gångarna som har enkelskiktat kubiskt/cylindriskt epitel
2. **Interlobulär duct**
3. **Intralobulär duct** - Linjerade med ett eller två lager av kubiskt epitel, med tunnt lager bindväv kring. Bild 2
4. **Terminal duct** - grenar av intralobulära ducts som är linjerade med kubiskt sekretoriskt epitel. Bild 3
5. **(Alveoli)** - enbart i aktivt bröst, terminal gångar fast vidgade och den minsta enheten som bildar mjölk. Bild 4



Terminal duct lobular unit är ett samlingsnamn för Interlobulär duct till och med den minsta enheten alveoli(Terminal duct. Gångarna här har alla kubiskt epitel, omges av



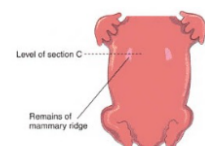
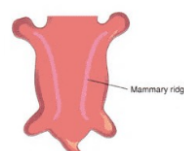
lös bindväv,

innehåller lymfocyter, plasmaceller samt myoepiteliala celler.

BRÖSTUTVECKLING

IN UTERO

Brösten är ett av få organ som inte är färdigutvecklade när vi föds, och aldrig heller behöver bli det om kvinnan aldrig blir gravid. Under den embryonala tiden anläggs först en **mammarlist** (se bild), som sedan tillbakabildas så att endast



två stycken bröst återstår. Allt går dock inte alltid som planerat under ett embryos utveckling, vilket är anledningen till att vissa personer föds med fler bröstvårtor.

När det gäller ökad risk för framtida bröstcancer för bebisen har det visat sig att; ökad födelsevikt, äldre föräldrar samt ökad exponering av hormoner från mamman.

PUBERTETEN

Under puberteten utvecklas bröstet vidare, i samband med ökad endogen hormonproduktion i kroppen

- Östrogen är särskilt viktigt → förlängning och förgrening av körtelgång
- Progesteron → differentierar alveoli

Utöver dessa två "huvudhormoner" finns en uppsjö andra hormoner som påverkar bröstets fortsatta utveckling. För att nämna några, GH och prolaktin.

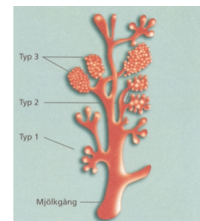
GRAVIDITET/AMNING

Bröstet når först sin fulla potential efter en graviditet, och blir således INTE färdigutvecklade under puberteten. Under graviditeten växer gångar och körtlar till sig, på bekostnad av fett och bindväv som behöver degraderas för att ge plats för bröstutvecklingen. Denna process kan liknas aningen med en malignitet. Östrogen och progesteron spelar fortsatt de viktigaste rollerna för utvecklingen, men det är **prolaktin** som stimulerar själva mjölkproduktionen.

BRÖSTEPITEL

När vi talar om bröstutveckling är det bland annat dess epitel man syftar på. Det finns fyra typer av bröstet, vilka anges i bilden till höger. Likt vad som står i bilden har majoriteten kvinnor som:

- Inte fött barn - Typ 1
- Fött barn - Typ 3
- Ammar - Typ 4



Typ 1
omogna odifferentierade högst proliferation
dominerar under puberteten

Typ 2
mer differentierade lägre proliferation
vuxna nulliparae

Typ 3
ännu mer differentierade ännu lägre proliferation
gravida

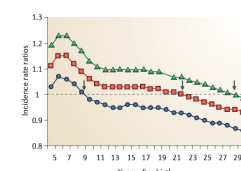
Typ 4
mest differentierade
endast under graviditet/amning

Dock är det inte solklart en av epitel-typerna som finns utan ofta man har ofta en blandning, bara att de ovanstående dominerar

OBS! Risken för bröstcancer är som störst när bröstepitelet övergår från typ 3 och typ 4 → risken pekar precis efter graviditet (se bild under nästa rubrik).

BRÖSTCANCERINCIDENS EFTER GRAVIDITET

I flera sammanhang talas det om att graviditet är en skyddande faktor mot bröstcancer, vilket är en sanning med modifikation. Likt bilden till höger visar stiger risken för bröstcancer de första åren efter en kvinnas första graviditet, för att sedan successivt avta. För en kvinna som får sin förstfödde under 25 års ålder kommer det dröja ca 10 år innan hon får en riskminskning för att drabbas av bröstcancer → risken för bröstcancer är alltså **ökad** i minst 10 år efter graviditet. För en kvinna som är över 30 år kan det istället dröja ca 30 år innan hon får en minskad risk, vilket således kan leda till att denna kvinna aldrig hinner "hämta ikapp" fördelen med själva barnafödandet i förhållande till de kvinnor som aldrig får barn (**nulliparous**). Den skyddande effekten av graviditet tar alltså lång tid att utveckla.



Desto snabbare ett bröst når sin fulla mognadsgrad (=desto snabbare epitelet blir utdifferentierat och inte längre prolifererar), desto lägre blir risken för cancerutveckling. Sen barnafödseln medför således att bröstepitelet under en längre tid är "känsligt".

KÖNSHORMONER - DEN MÖRKA BAKSIDAN

Könshormoner är helt väsentliga för människans utveckling, men baksidan av dessa hormoner är att de samtidigt ger en ökad risk för bröstcancer. Likt all malignitet ökar risken för bröstcancer med ålder, kallat **naturlig åldersvariation**. Vid menopausen, då ovarierna slutar producera östrogen och progesteron, "knickar" dock riskkruvan för att därefter plana ut någorlunda.

Detta beror på att höga nivåer av östrogen är förknippade med ökad risk, och efter menopausen minskar just denna produktion.

Endometriet	Bröstepitel
Proliferation av östrogen	Proliferation av progesteron

ENDOGEN HORMONPRODUKTION

Precis som att sen barnafödseln låter bröstepitelet proliferera längre, vilket leder till ökad risk för bröstcancer, kommer även tidig menarche och sen menopaus öka denna risk. Detta beror på att den **endogena hormonproduktionen** i kroppen hålls aktiv under längre tid, vilket vi vet genererar högre nivåer av hormonerna östrogen och progesteron i kroppen under längre tid. Ökad proliferation i såväl bröst som endometrie → ökad risk för malignitetsutveckling. Även **högt BMI** (> 25) har visat sig öka risken för bröstcancer, men ENDAST hos postmenopausala kvinnor. Detta tros bero på att de postmenopausala kvinnorna får en ökad mängd fritt östrogen i blodet, vilket de premenopausala kvinnorna inte får i samma utsträckning. Insulinresistens är förklaringen bakom de förhöjda fria värdena, då det leder till minskad bildning av SHBG i levern.

OBS! Långtidsexponering av endogena hormoner ökar risken för bröstcancer (tidig menarche och sen menopaus).

EXOGENA HORMONER

En pågående behandling med **preventivmedel** (oavsett kombinationspreparat eller enbart gestagen) har visat sig öka risken för bröstcancer med 25%, samtidigt som denna risk 10 år efter avslutad behandling inte visat sig kvarstå. Hormonbehandling **efter klimakteriet** (HRT) har också visat sig ge en ökad risk, oavsett östrogen eller kombination, samtidigt som även denna påvisats försvinna några år efter avslutad behandling.

Något som dock visat sig ge en riskminskning för bröstcancer är **reduktion av östrogen**, vilket kan fås genom:

- **Tamoxifen** - En östrogonantagonist
- **Anastrozol** - En aromatashämmare
- **Exemestan** - En aromatashämmare

OBS! Exogen hormontillförsel ökar risken för bröstcancer. Risken är som störst med kombinationsbehandling (efter menopaus), men även östrogen självt har en väsentlig påverkan på risken för bröstcancer.

EPIDEMIOLOGI

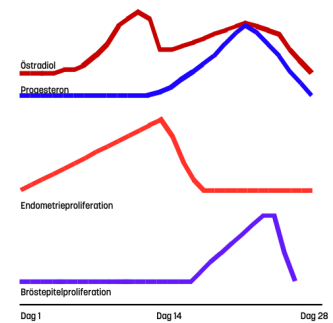
Bröstcancer utgör ca 30% av all kvinnlig cancer, och incidensen har visat sig öka de senaste åren. 5-årsöverlevnaden vid diagnostiserad bröstcancer är 90%, vilket tyder på att behandlingarna i dagsläget är framgångsrika. I 5-10% av fallen är orsaken bakom canceruppkomsten känd (strålning eller ärftlighet), medan majoriteten av fallen (85-95%) är sporadiska.

UPPKOMST AV BRÖSTCANCER

Ett bröst består av flera metabolt aktiva vävnader; körtel, fett och bindväv. Dessa strukturer är dock svåra att studera, då normala bröst inte finns tillgängliga för studier (ex. innan puberteten) samt att djurförsök inte kan tillämpas på samma sätt. Likt all annan cancer uppkommer även bröstcancer till följd av **hallmarks of cancer**, vilka kommer redogöras för nedan.

PROLIFERATIONSKONTROLL

Endometriet vet vi prolifererar vid ökade koncentrationer av östrogen, och differentierar vid ökade koncentrationer av progesteron. När det gäller bröstepitelet prolifererar detta som mest vid ökande nivåer progesteron (se bild) → endometrium och bröstepitel skiljer sig åt.



I endometriet uttrycker **100%** av cellerna ER (östrogenreceptorer) → **100%** av cellerna prolifererar vid östrogenstimuli. I normalt bröstepitel uttrycker dock enbart 5-10% av dessa celler ER. Under en menscykel är det även ynka 5% av epitelcellerna som prolifererar, och häpnadsväckande är att dessa INTE uttrycker ER. Hur detta kommer sig är än idag en gåta, men det närmaste förklaring man kommit är att östrogen har indirekta effekter på proliferationen (då höga nivåer av könshormoner visats vara signifikant vid bröstcancer). Exempelvis kan östrogen få levern att bilda IGF-1 samt förändra balansen mellan fria radikaler och antioxidanter (kommer mer om detta nedan). Tentasvar har dock menat att östrogen påverkar cellproliferationen direkt via ER receptorer men oklart om det syftar till ER-beroende tumörer eller till alla tumörer.

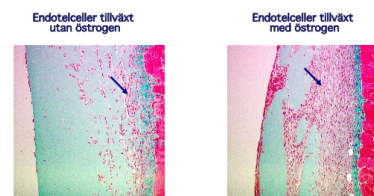
EFFEKT PÅ INFLAMMATION

Dosen östrogen i kroppen har olika effekter på inflammation:

- Höga nivåer har visat sig dämpa inflammation (graviditet)
- Lägre nivåer har i motsats visat sig verka proinflammatoriskt → IL-1, -6 och -8 ökar. Dessa inflammatoriska cytokiner kan i sin tur påverka lokal östrogensyntes (IL-1 och -6) samt öka infiltrationen av immunceller i olika vävnader (bland annat i bröst och vid bröstcancer). Detta innebär alltså att lågt systemiskt östrogen resulterar i lokalt högt östrogen.

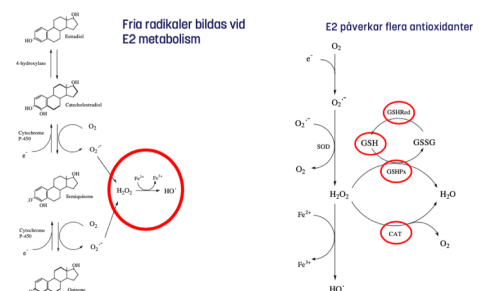
KÄRLNYBILDNING

Östrogen stimulerar angiogenes genom att uppreglera produktionen av proteiner som ökar endotelcellsproliferationen (se bild). Östrogen har dessutom förmåga att stimulera ökad invasion, genom en uppreglering av vissa proteaser. Då en tumör både behöver rikligt med kärl och plats att växa på får man en ökad förståelse för östrogenets inverkan i och med detta.



GENETISK INSTABILITET

Genetisk instabilitet är alltid det initiala för att celler ska utveckla atypi → även viktigt vid bröstcancer. Östrogen klassificeras som en **carcinogen**, TROTS att det är ett endogent hormon. Detta beror på att det bland annat har förmåga att öka endometrieproliferationen, vilket alltid skulle leda till malignitet



om det skulle fortgå under en längre tid (utan progesteron). Ytterligare en orsak till denna klassifikation är att det vid östrogenproduktionen bildas fria syreradikaler (hydroxylradikal, se bild), vilket förbrukar inringande antioxidanter på bilden (antioxidanter minskar vid östradiolsyntes).

SAMMANFATTNING

Flera klassiska Hallmarks of Cancer kan påverkas av könshormoner, men den exakta mekanismen bakom detta är fortsatt oklar. **Summa summarum** - trots att östrogen har flertalet negativa effekter på utvecklingen av bröstcancer är inte anti-östrogen som prevention ett alternativ. Detta då östrogen är nödvändigt både för normalt reproduktivt liv samt för många andra kroppsfunktioner → mer forskning behövs!

SYMPTOM OCH KLINISKA FYND

Det vanliga kliniska fyndet är **knöl i bröstet**, men utöver detta finns det flera statusfynd som bör uppmärksammas. Här efter följer några fynd som kan stärka misstanken om bröstcancer, och patienten ska då direkt remitteras vidare för mammografi samt punktionscytologi:



- Knöl i armhålan (lymfogen metastasering)
- Förstorat och hårt bröst
- Hudrodnad och "apelsinhud", indragningar i huden (se bild), kan se oranget ut
- Blod eller vätska från bröstvårtan.

Smärta och ömhet i bröstet är inte vanliga symtom vid bröstcancer utan, beror oftast på helt normala hormonella orsaker.

LABB

- CA-15-3 → förhöjda värden kan tala för bröstcancer
- CA 125 → talar för ovarialcancer

TRIPPELDIAGNOSTIK

1. **Klinisk undersökning** - Palpation av bröst och regionala lymfnoder.
2. **Mammografi/Ultraljud**
3. **Cytologi/Biopsi** → tas från knöl för att undersöka om atypi. Tillsammans med Mammografi/CT kan man sätta diagnos. Väljer man att göra cytologi med en finnålspunktion kan man inte se invasivitet, tumörens typ, differentieringsgrad, immunohistokemi är lättare att avgöra med biopsi → HER2, Ki67

DIFFDIAGNOS

- Fettvävsnekros (K3)
- Fibroadenom
- Cystor

RISKFAKTORER

Hög ålder, täta bröst på mammografi (mycket körtelepitel), tidigare bröstcancer, joniserande strålning, fetma, första partus (födelsen) efter 30 års ålder, ingen amning, tidig menarche samt sen menopaus, högt BMI, hereditet och slutligen exogent tillförda könshormoner. Dessa är exempel på riskfaktorer som kan orsaka bröstcancer.

Är man så kallat **“trippelnegativ”** → dvs inte visar positivt för någon av östrogenreceptorer, progesteronreceptorer eller HER2 är cancers ofta svårbehandlad.

PREVENTION

Mammografi rekommenderas till åldersgruppen 40-74 år var 18-24:e månad. Erbjuds i samtliga landsting.

TENTAFRÅGA: HUR SKILJER SIG ÖSTROGEN MOT PEPTIDHORMON KOPPLAT TILL PROLIFERATION?

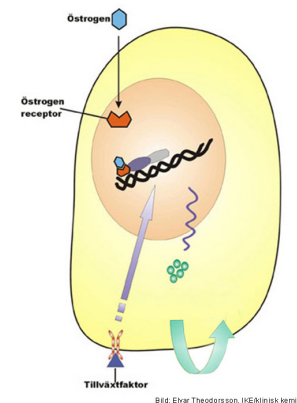
Hur kan östrogen göra att celler delar sig? Östrogen är ett steroidhormon som passerar cellmembranet och binder till intracellulära receptorer. Dessa binder till specifika sekvenser i DNA och reglerar transkriptionen av många gener. Ett peptidhormon binder till cellulära receptorer, t ex tyrosinkinasreceptorer, vilka vid ligandbindningen orsakar signalkaskader (MAP- kinaser, PI3K/Akt) som i sin tur kan aktivera translations- och transkriptionsfaktorer. I båda fallen kan transkriptionen av gener som kodar för cellcykelregulatorer, t ex cyklin D1 och c- myc, öka.

OLIKA TYPER AV BRÖSTCANCER

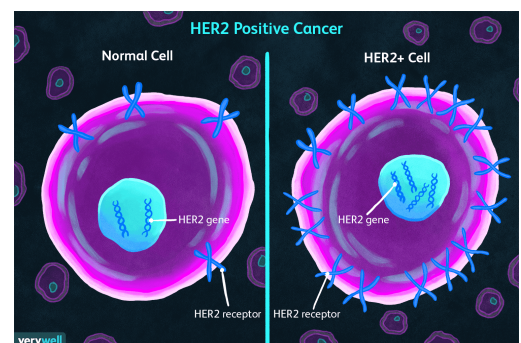
Ofta bedöms canceren på funktionella egenskaper, exempelvis gällande hormonkänslighet, uttryck av specifika hormonreceptorer (östrogen och progesteron) eller human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2).

MARKÖRER

Östrogenreceptor (ER) - Illustrerar hur östrogenreceptorn detekteras i kärnan genom immunohistokemi. Immunohistokemiskt kan man påvisa dessa receptorer på så vis att ER är starkt uttryckt och att ER-genen alltså har amplifierats, vilket indikerar att de neoplastiska cellernas tillväxt också drivs av östrogen. Dessa patienter kan då behandlas med en antagonist - antiöstrogen! Dessa skall alltså normalt finnas på ungefär 5% av alla körtelepitelceller.



HER2 - Human epidermal growth factor receptor 2 - Är en annan bra markör vid bröstcancer. 15-20% av all invasiv bröstcancer är HER2-positiv. Tumörcellerna har då för många kopior av HER2-genen (blir då mer känslig för tillväxtfaktorer). HER2 är en membranbunden tyrosinkinasreceptor som svarar på tillväxtfaktorer. Förekomst av HER2 är kopplat till sämre prognos samtidigt som det är indikation för riktad läkemedelsbehandling med antikroppar. Förekomst av HER2 är kopplat till hög cellproliferation, och därför är prognosen sämre. Trastuzumab (läs nedan) är en monoklonal antikropp som kan nyttjas för att behandla HER2-positiv bröstcancer.



OBS! En tumör som har en negativ hormonreceptorstatus (inte beroende av några särskilda tillväxtfaktorer, såsom östrogen) är förknippad med sämre prognos då det finns färre behandlingsalternativ.

HISTOLOGISK INDELNING

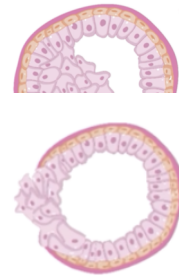
Histologiskt kan man dela in det i två större grupper:

- Invasiv cancer
- Cancer in situ (preinvasiv)

CANCER IN SITU

Kan per definition inte ge metastaser och har en god prognos.

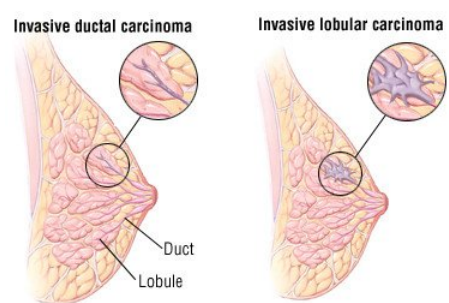
- **Duktal cancer in Situ - DCIS.**
 - Dominerar.
 - Mikroförkalkningar på mammografi
- **Lobulär cancer in Situ - LCIS** - ovanligare och svårare att se
 - Ovanligare
 - Syns en på mammografi
 - Högre risk för att utvecklas till cancer.
 - Tumören påverkar inte loberna.



INVASIV CANCER

Denna typen av cancer upptäcker oftast kvinnan själv genom de karakteristiska symtomen på bröstcancer.

- **Duktal cancer** → med undergrupper mucinös, papillär, tubulär mm
 - 70-80% av all bröstcancer
 - $\frac{2}{3}$ har östrogen/progesteron receptorer
 - $\frac{1}{3}$ HER2
- **Lobulär cancer**
 - Morfologiskt identiskt med LCIS men cellerna har invaderat stroman.
 - Ofta hormonreceptorer men nästan aldrig HER2



BEHANDLING (K3)

Behandling ges utifrån den mikroskopiska malignitetsbilden (grading), samt storlek och spridning (staging), t ex TNM systemet. Prognos och behandling påverkas av egenskaper såsom andel celler som med immunhistokemisk färgning är positiva för:

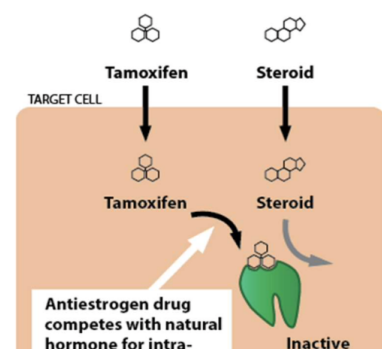
- Ki67 → markör för celler i sen G1/S/G2-fas (dvs. en cellproliferationsmarkör och en bra markör för att cytostatika kan ha god effekt)
- Östrogen- och progesteronreceptorer
- Protein ErbB2 (också kallad HER2, Human Epidermal growth factor Receptor- 2).

Bröstcancer indelas i särskilda subtyper baserat på dessa fyra biomarkörer. Överuttryck av HER2/ErbB2 förekommer i ca 15 -20% av bröstcancerfallen och stimulerar tillväxt via MAP-kinaser och PI3K/Akt. För patienter med HER2-positiv bröstcancer kombineras cytostatikabehandlingen med antikroppar riktade mot receptorn (**trastuzumab**).

Denna behandling representerar s.k. målriktad terapi, där man med monoklonala antikroppar eller på andra farmakologiska sätt specifikt blockerar en signalväg som är aktiv i tumören.

TAMOXIFEN

Bröstcancer celler är ofta beroende av östrogen för deras proliferation, vilket har fått oss att utveckla läkemedel som kompetitivt hämmar östrogenreceptorn. Det skapas då ett inaktivt receptorkomplex, som inte förmedlar de signaler som dessa östrogenberoende celler behöver → kan inte proliferera. Ett exempel på ett sådant läkemedel är tamoxifen, vars



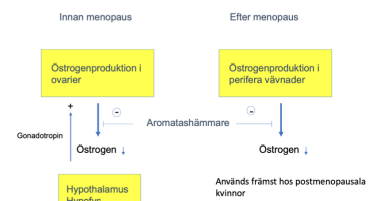
struktur liknar östrogen och just är en kompetitiv hämmare → blockerar östrogenreceptorn → blockering av tumörcellernas cellcykel i G1-fas.

Anmärkningsvärt att är att tamoxifen även har agonistiska effekter i bland annat benvävnad, som således även kan motverka osteoporos (benskörhet). Dock kan tamoxifen även påverka uterus → hypertrofi, vilket är problematiskt.

Vid diagnos av hormonkänslig bröstcancer kommer patienten att rekommenderas en 5 års behandling med tamoxifen.

AROMATASHÄMMARE

Aromatas är det enzym som i ovarierna omvandlar androgen till östrogen. En aromatashämmare leder således till en minskad produktion av just östrogen, vilket i sin tur leder till en minskad proliferation hos de östrogenberoende tumörcellerna. Dessa läkemedel används dock främst hos postmenopausala kvinnor, vilket bilden till höger förklarar varför (har minimal verkan hos premenopausala kvinnor). Det beror på att premenopausala kvinnor har feedback system som gör att östrogen produktionen kommer att uppregleras i ovarierna kompensatoriskt,



AXILLUTRYMNING

Vid en bröstcancer genomför man ofta en axillutrymning för att undersöka huruvida maligna celler har spridit sig alternativt arbeta profylaktiskt då bröstet dräneras lymfogent till axillerna vilket innebär en ökad risk för spridning dit. Lymfnoderna (10-20 st) kan skickas till PAD och ge prognostisk information som kan vägleda till behandling.

SAMBAND MELLAN OVARIALCANCER OCH BRÖSTCANCER

Sambandet mellan ovarialcancer och bröstcancer är oftast en mutation i BRCA1/2. Framförallt när kvinnor är unga och drabbas av cancer i ovarier eller bröstet skall man screena för BRCA-genen. Har man mutation i BRCA av någon typ har man en livstidsrisk för bröstcancer med 70-80 procent. Risken för ovarialcancer med BRCA1 är lägre (40-50%) men betydande. BRCA2 är "enbart" 10-20% av all bröstcancer.

STRÅLBEHANDLING VID GYNEKOLOGISK CANCER

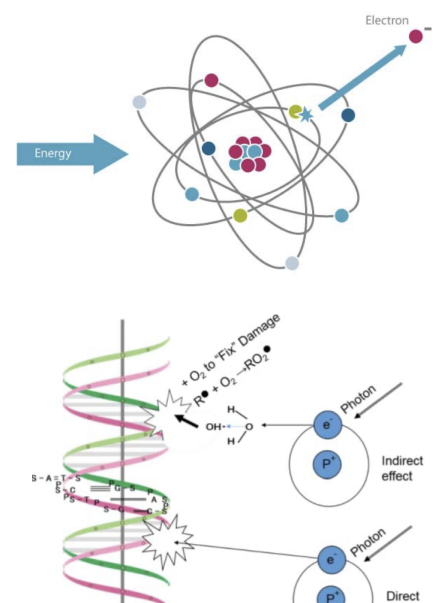
VARNING, detta är bedömt ~ kuriosita ~.

Röntgenstrålning är en typ av fotonstrålning (joniserande elektromagnetisk strålning) med kort våglängd.

Joniserande strålning är ett samlingsbegrepp på den typ av strålning som har förmågan att slå ut elektroner från de atomer den kolliderar med, vilket förvandlar atomerna till joner. Strålningen kan vara:

- Elektromagnetisk → Ultraviolett, röntgen, och gammastrålning
- Partikelstrålning

Strålning är en transport av energi där en foton eller partikel med hög energi träffar en elektron i ett yttre skal på en atom, fotonen/partikeln tappar energi



genom att överföra den till elektronen den träffar som sticker iväg åt ett annat håll. Denna typ av reaktion kallas **comptonspridning** och har diverse effekter;

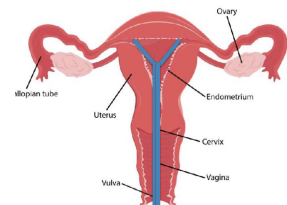
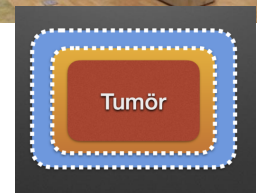
1. Direkt effekt → Cellskada genom att strålningen växelverkar direkt med atomer i DNA kedjan
2. Indirekt effekt → Ökad bildning av fria radikaler. Står för 75% av skadorna.

All strålning som inte tränger igenom ett objekt sägs **absorberas**. **Absorptionen** är därmed relaterbar till den biologiska effekten. För att mäta detta använder man Grey (Gy). En dödlig dos tillfört till hela kroppen är 6 Gy, men bli inte skräckslagen när röntgenundersökning visar upp mot 50 Gy (koncentreras på liten yta av hela kroppen)..

Varför funkar strålning på cancerceller? Cancerceller är oftast mer känsliga för strålning, då de redan har skador i sin arvsmassa. Frisk vävnad å andra sidan har bättre förmåga att regenerera sig. Däremot kan man fortfarande få biverkningar, varav man väljer att **fraktionera** behandling med strålning. Det innebär att man delar upp behandlingen i många delar, för att komma upp i en högre total dos utan att orsaka för stor skada på omgivande vävnad. Nackdelen med detta är att behandlingen kan ta lång tid. Som exempel ger man adjuvant behandling efter bröstcancer med 25 strålbehandlingar med 1,5-2 Gy per gång.

Vad finns det för typer av strålbehandling?

- **Extern strålbehandling (EBRT)** - Vanligaste typen. Använder en linjäraccelerator som nyttjar fotoner (se bild).
 - Utifrån hur tumören sitter kan man koncentrera strålningen olika mycket enligt nedanstående kategorier som läkaren ringar in utifrån undersökningar. Detta för att säkerställa aggressiv strålning till tumör, men adjuvant strålning till omkringliggande vävnad.
 - **GVT - Gross target Volume**
 - **CTV - Clinical target Volume**
 - **PVT - planning target volume**
 - Inför strålbehandling fixeras patienten för att undvika rörelser under behandling.
- **Brachyterapi** - Vanligt vid gynekologisk eller prostatacancer. Ger strålning inifrån, se bild, som beskriver intrakavitär brachyterapi. Nyttjar högenergiskt gammastrålning. Fördelen med brachyterapi, i förhållande till extern strålbehandling, är att terapin ger hög stråldos i tumören, medan låg dos i omkringliggande friska vävnader.
- **Isotoperapi** - Även kallad radionuklidterapi eller molekylär strålbehandling. Ett radioaktivt ämne ges till patienten intravenöst eller oralt. Ämnet söker sig sedan, via blodomloppet och den normala ämnesomsättningen, till målorganet eller målvävnaden där det utsöndrar strålning lokalt under en relativt kort tid.



Vad får man för biverkningar? (OBS, detta har dock kommit på tentor)

Man kan antingen få aktiva eller sena strålbiverkningar. Detta beror på att frisk vävnad drabbas. Akuta biverkningar går ofta tillbaka under de närmsta veckor-månader efter behandlingens avslutande. De sena biverkningarna som inte uppkommer förens månader eller år efter behandling är inte reversibla. Biverkningarna vi går igenom nu är generella, men till viss del specifika för just gynekologisk cancer.

- **Trötthet**

- **Lymfödem** - Om lymfkärl skadas. Kontakt med fysio och dietist.
- **Magtarm/besvär** - 80% får kroniska besvär, varav hälften uppger att deras dagliga aktiviteter och livskvalite försämras. Många utvecklar ex laktosintolerans eller bakteriell överväxt,
- **Urinvägsbesvär** - Överaktiv blåsa pga stel och oelastisk blåsa.
- **Sexuella besvär** - Vaginalslemhinnan får ökad fibros → stelt. Nervskador, minskad lubrikation, sköra slemhinnor.

Och glöm inte cancerbaksmällan. Många mår riktigt dåligt psykiskt efter en genomgången cancerbehandling och har svårt att komma tillbaka till "det riktiga livet". Se till att fråga om livet, inte om cancer vid återbesök. Skicka remiss till smärtenhet, dietist, sjukgymnast, biverkningsmottagning osv.

STI - KLAMYDIA, HPV OCH GENITAL HERPES

KLAMYDIA

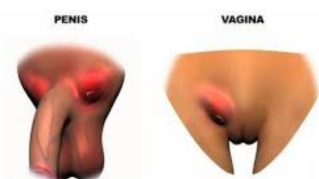
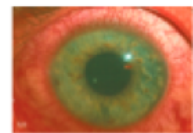
Det finns olika typer av klamydia med olika tropism. I STI-sammanhang syftar man oftast på *Chlamydia trachomatis*, som utöver att drabba könsorganen också kan drabba ögonen (granulär konjunktivit).

Som vi tidigare varit inne på så finns även *Chlamydia pneumoniae* som ger upphov till respiratoriska problem med ett långdraget förlopp. Läs mer under *Bakterier*. Dessutom har vi papegojsjukan eller *Chlamydia psittaci*, som man utifrån dess slangnamn kan förstå är buren av importerade fåglar (zoonos) och ger upphov till förkylningar.

CHLAMYDIA TRACHOMATIS

C. Trachomatis kan delas upp i en drös olika serotyper som är uppdelade efter deras membranstrukturer (proteiner) som ger olika kliniska symtom då de fäster sig vid olika lokalisationer.

- **Serotyp Ab, B, Ba eller C** orsakar granulär konjunktivit (trakom) som globalt är den ledande orsaken till blindhet idag.
- **Serotyp D-K** är mindre vanligt förekommande men orsakar STI, cervicit, uretrit och bäckeninflammation. Två av dessa är helt asymtomatiska.
- **Serotyp L1, L2, L3** är ovanligare serotyper som ger upphov till lymfogranuloma venereum. Ses på bilden.

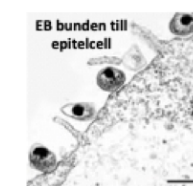


BAKGRUND

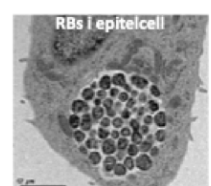
Klamydia är en **gramnegativ kockoidbakterie** som är beroende av att ta sig in i levande celler då den saknar egen ATP-bildning (viruslik). De infekterar framförallt kolumnära epitelceller via heparinsulfat syndecan.

Dess livscykel delas upp i två stadier som den växlar mellan; **Elementärkropp (EB) samt retikulärkropp (RB)**.

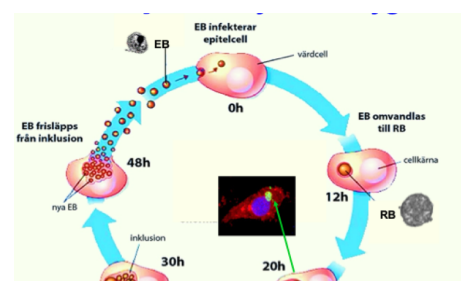
Som elementärkropp är klamydia kompakt och liten för att leta sig till ett ställe att bosätta sig på (*infektera*), i och med att den



Elementärkropp (EB)



Retikulärkropp (RB)



befinner sig *UTANFÖR* en levande cell är den *ej i ett replikerande stadie*. Väl *inne i en cell* byter den skepnad till RB och öppnar upp sin kärna för att kunna replikeras → *inte infektiös längre*.

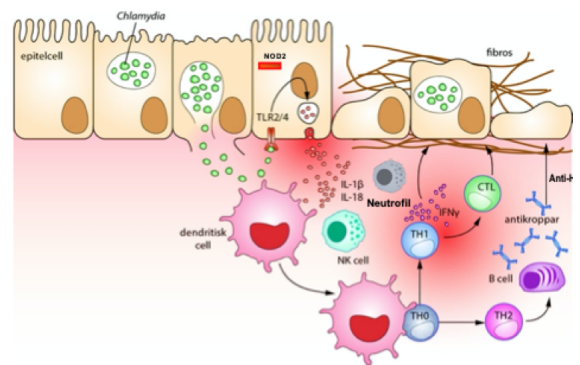
Livscykeln är långsam på 2-3 dygn. Bilden visar cykeln, och i korta drag kommer EB infekterar en epitelcell, går över till RB-form, replikerar sig och bildar inklusionskroppar för att sedan göra sig redo att bli EBs igen för att kunna infektera andra celler → sätter sin bostad i lys för att frisättas.

INFEKTIONEN

Hos kvinnan sker infektionen i uretra eller livmoderkroppen där den etablerar sig i epitelcellerna. Immunsystemet kommer att kicka igång men får inte fullgod effekt, vilket gör att infektionen ej kan elimineras och ofta får ett långdraget förlopp.

(Följ bilden) Vakuolen, innehållandes massor av nyreplikerade EBs frisätts från epitelcellerna och retar TLR2/4 på grund utav dess höljeproteiner. Detta gör att det sker ett interferon-påslag samt utsöndring av IL-1B. IFN-utsöndringen är dock väldigt individuell och har en stark prognostisk faktor för hur infektionen kommer att te sig.

- **Höga nivåer IFN-γ** → infektionen kan läka ut då TH1 svar aktiveras som effektivt rensar bort infektionshärden.
- **Låga nivåer IFN-γ** → bakterien blir kvar med låg replikation (persisterande infektion) samt att TH2 svar aktiveras också. Antikropssvaret är (1) inte lika effektivt och är ett tecken på att infektionen blivit kronisk, (2) TH2 svar har antagonistiska effekter mot ett TH1 svar.



En kronisk immunaktivering kan leda till fibros och skador. Man kan troligen inte bli smittad med klamydia hur många gånger som helst, utan man troligen får en partiell immunitet.

EPIDEMIOLOGI

- 93% smittades i Sverige (högre än vanligt, siffror från pandemi året 2020)
- Huvudsakligen en heterosexuell smitta
- 56% kvinnor
- Vanligast i åldersgruppen 15-24 för kvinnor
- Vanligast i åldersgruppen 20-29 för män
- Den som har haft eller behandlats för klamydia senaste året har störst sannolikhet att ha klamydia på nytt

RISKFAKTORER

- Oskyddat sex (kondom skyddar till 86%)
- Antalet partners
- Ålder (ju lägre ålder desto högre smittrisk)

KLINISKT

Sedan 1988 har klamydia varit skriven under smittskyddslagen, vilket innebär att läkare har skyldighet att erbjuda behandling, anmäla till smittskyddsläkare och smittspåra. Patienten har också skyldigheter genom att delta i smittspårning, inte föra smittan vidare och har rätt till kostnadsfri behandling (dock inget krav). Efter behandling behöver man inte verifiera att man är smittfri då den anses som säker.

Innan vi dyker in på de olika könen symtombild så gäller detta generellt → Klamydian kan sprida sig till ögat genom att man får bakterier på handen och torkar sig i ögat → konjunktivit är oftast ensidigt initialt. Kan även få en reaktiv artrit vilket dock är väldigt ovanligt, eller kroniskt artrit till följd av en immunologisk reaktion.

MÄN

Hur märks klamydia (Ba, D-K)? Mer än hälften har inte symtom eller har så lindriga besvär att de inte söker.

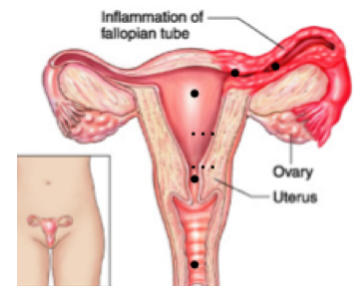
Flytningar, oftast mukösa, samt **miktionsveda** är de vanligaste symtomen. För män som har sex med män är serotypen lymfogranuloma venereum vanligare som ger sår och svullna lymfkörtlar.

Komplikationer för män är inte lika uttalade som för kvinnor, men **Epididymit** är en uppåttstigande infektion som kan drabba män (bitestikelinflammation). Ny rön säger även att de kan ge försämrad spermieproduktion men är än så länge inte så välstuderat (Joki-Korpela, Fertile Ster 2009)

KVINNOR

Även de flesta kvinnor har inga eller väldigt lindriga symtom. **Flytningar** som är illaluktande pga samtidigt bakteriell vaginos är vanligast. Även här upplevs miktionsveda men kan också ha mellan- eller samlagsblödningar samt diffus lätt nedre bukvärk.

För kvinnan är det vanligare med en **uppåttstigande infektion** som kan leda till irreversibla skador på äggledarna (**Salpingit**). OFTAST är även detta symptomfritt, men kan ge statusfynd som palpationsömheter, CRP/SR stegring och feber. Salpingit kan orsakas av andra bakterier men klamydia är orsak till ca 60%.

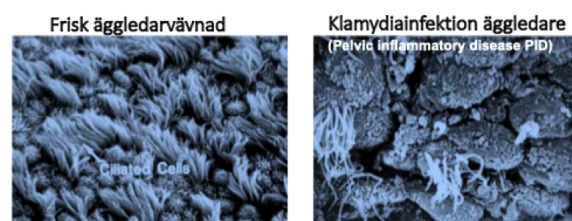


PID - pelvic inflammatory disease är ett samlingsnamn för cervicit, endometrit, salpingit och tubo-ovarialabscess som vi kan stöta på. Begreppet används ofta synonymt för uppåttstigande mikrobiell infektion från cervix eller vagina.

Vid graviditet screenar man mamman tidigt för klamydia för att minska risken för spridning till barnet. Vid en obehandlad klamydia är risken att barnet drabbas av konjunktivit 18-50% och samt risken för pneumoni 10-16% (kan vara allvarligt).

INFERTILITET

Salpingit kan längre fram leda till infertilitet genom att inflammation som skall utrota bakterien skadar vävnaden i äggledare. Detta framförallt vid en persisterande infektion. Det som sker är att de cilierade cellerna i äggledarna som skall hjälpa ägget att ta sig genom tuban till livmodern förstörs. Detta kan leda till att zygoten implanteras i tuban istället →



utomhavandeskap/ektopisk graviditet/exuteri. Blir skadorna ännu större kan tuban stängas helt vilket leder till infertilitetsproblem.

Var *sjunde salpingit leder till infertilitet*, och ses idag som en utav de största anledningarna till infertilitet hos kvinnor. MEN för att belysa ytterligare en gång, ju fler gånger man får det, desto större risk är det.

DIAGNOSTIK

För **män** tar man FCU (first catch urine) max 10 ml.

Kvinnor kan genomföra slidprov (självtest) eller endocervixprov. Idag går båda testen att beställas utan kostnad från regionen (1177) men går även att göra kostnadsfritt på STD-mottagning.

BEHANDLING

Vid klamydiabehandling ger man antibiotika med angreppspunkter på bakteriernas ribosomer (*antibiotika som verkar på proteinsyntesen IBI K4*). Dessa ger mindre biverkningar då de ej angriper människans ribosomer. Tabellen nedan är tagen från *antibiotika* i *IBI K4*.

Grupp	Verkningsmekanism	Exempel	Översikt spektrum
Makrolider	Förhindrar elongering av polypeptidkedjan samt ribosomal translokation. Verkar som en 50S inhibitor (subenhet av bakteriens ribosom).	Erytromycin* Klaritromycin* Azithromycin	Intracellulära bakterier (till skillnad från betalaktam). Aeroba G+ samt mycoplasma.
Tetracykliner	Blockerar A-site → hindrar tRNA att binda till ribosomen.	Tetracyklin* Doxycyklin	Intracellulära bakterier

På vinterhalvåret behandlar man med tetracykliner t.ex. doxycyklin 100 mg x 2 i en vecka. Dessa kan dock regera med UV och ge en fototoxisk reaktion varvid man ger lymecyklin eller azitromycin istället på sommarhalvåret.

PREVENTIONER

Risken att få klamydia när man har samlag med en infekterad är 10-15%. Så vad kan vi göra?

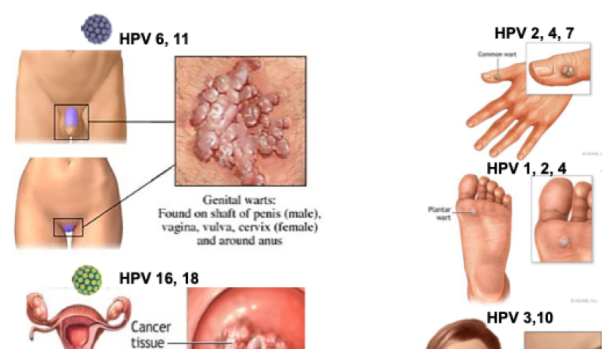
1. Kondom
2. Gummihatt
3. Sanitetsgummi
4. Erbjuder testning
5. Smittspåra

HUMAN PAPILLOMAVIRUS

HPV orsakar framförallt lokal infektion där de flesta ger milda symtom (vårtor). HPV 16 och 18 är högpato-logiska (onkogen). Tillskillnad från många andra STI klassas HPV INTE som en allmänfarlig sjukdom.

BAKGRUND

HPV tillhör papilloma-virusen och har cirkulärt dubbelsträngat DNA. Kapsiden är av ikosaedral



struktur utan ett yttre hölje. Virusets målorgan är hud och slemhinna.

HPV kodar för en drös proteiner som är viktiga för dess virulens. E1-E2 är viktiga för virusets förmåga att replikeras. E4-E5 hjälper till med frisättning av nyproducerat virus samt stimulerar tillväxtfaktorer. Men där det riktiga problemet sitter är i **E6-E7** som kodar för de onkogen proteinerna. Som tur är är det inte alla HPV som kodar för dessa, utan endast ett fåtal såsom HPV 16 och 18 → kallas för **Högrisk HPV (HrHPV)**.

Immunförsvaret mot HPV involverar både det medfödda och cellmedierade immunförsvaret, och immunitet bildas endast emot den specifika HPV som orsakar infektionen (kan dock bli infekterad av flera samtidigt). HPV kan spontanläka på 1-2 år (91%) eller ge en kvarvarande infektion.

Viruset sprids vid **cell till cell** och inte via blodet, vilket gör att väldigt lite virus exponeras för immunförsvaret. Virusfrisättningen sker **utan lys** av celler → ingen produktion av inflammatoriska faktorer görs samt ingen aktivering av dendritiska celler. Detta gör att HPV är väldigt duktiga på att undvika immunförsvaret, och även i detta skede är E6 och E7 väsentliga. Dessa proteiner hämmar även den infekterade cellens förmåga att producera interferoner, vilket gör det svårt för immunförsvaret att bibehålla ett Th1-svar som är förknippat med bättre prognos (CD8+ utgör det bästa försvaret). HPV kan på detta vis få immunförsvaret att övergå till Th2 → sämre prognos.

HrHPV (16 och 18)

ETIOLOGI

HrHPV är vanligt och livstidsrisken uppskattas till cirka 80%, där majoriteten av infektionerna läker. HPV 16 och 18 står för 70% av alla cervixcancer. Läs mer om vidareutvecklingen till *Cervixcancer* längre ned.

KONDYLOM (GENITAL PAPILLOMAVIRUSINFEKTION)

Kondylom är den vanligaste sexuellt överförda infektionen som oftast orsakas av HPV 6 och 11. Man kan titta på infektionen som ett isberg → många smittade, många kondylom, ännu fler HPV-bärare. Utbredningen av infektionen kan variera från enstaka vårtor till mattor med vårtor som engagerar hela penis, vulva och vagina. Likaså kan storleken på kondylom variera mycket. Platta kondylom ger bara en lätt färgskiftning och strukturförändring av huden/slemhinnan.



Inkubationstiden är väldigt lång, 1 månad till flera år, där median är cirka fyra månader. Om man inte är vaccinerad och har sex med fler än 2 personer, innebär en risk på 50% att drabbas. Problemen kan dessutom förvärras av rakning då det innebär en stor risk för lokal spridning.

SYMPTOM

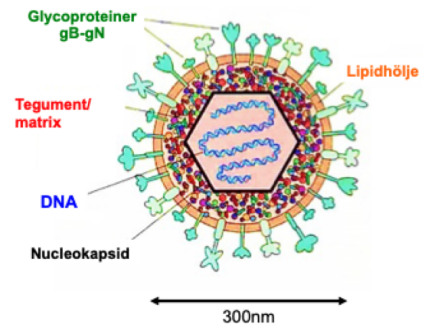
Klåda, brännande känsla, sprickbildningar, samlagssmärta (dyspareuni), sveda och smärta

BEHANDLING

I huvudsak → sluta raka och sluta röka!

HERPES SIMPLEX

Det finns 8 st herpesvirus som har identifierats som humanpatogena. Recap från IBI → Dessa virus har en ikosaedral kapsid som omges av ett yttre hölje (envelope) och dess DNA är dubbelsträngat och linjärt (dsDNA). Herpesfamiljen kan delas in i tre underfamiljer; **Alfa**, **gamma** och **beta** vilka har olika receptorer på ytan, vilket gör att vi kan förstå att de har olika tropism. Viruset innehåller tegument, vilket är proteinkluster som befinner sig mellan virusmembranet och kapsiden. **Herpes simplex typ 1 och 2 tillhör alfa-gruppen**, och huruvida en patient blir infekterad av det ena eller andra av dessa två virus kan vara svårt att särskilja. Därför reds några väsentliga begrepp ut nedan:



- **Primär herpes** - Patienten har inga antikroppar mot varken HSV 1/HSV 2
- **Initial herpes** - patienten får en ny infektion av herpes, men har sedan tidigare antikroppar mot "den andra sorten". Vanligare att ha HSV1 sedan tidigare, då denna lätt fås från familj som barn.
- **Recidiverande genital herpes** - patienten har sedan tidigare antikroppar mot HSV 2 (HSV 1 genitalt recidiverar mycket sällan).

Gemensamt för alla DNA-virus är att dessa måste ta sig in i värdcellens kärna, för att deras DNA ska kunna hanteras (replikeras och transkriberas). Viruset besitter en stor mängd virala proteiner. När de infekterar en cell och "klär av sig" begränsas cellens förmåga att reagera på infektionen. Replikationscykeln ser ut precis som för de andra herpesvirus och går att läsa i IBI, K4.

OBS! Herpes är en vanligt förekommande virusinfektion. Endast influensavirus och förkylningsvirus (rhinovirus) är vanligare.

HSV TYP 2

HSV typ 2, som även kan kallas **primär genital herpes**, har en inkubationstid på 1-14 dagar och upptäcks oftast genom en "pirrande" känsla i hud/slemhinna. Man kan dessutom se blåsor som ganska fort går sönder och bildar sår. Vid den primära infektionen får man ofta svullna ömmande lymfkörtlar inguinalt, vilka brukar hålla i sig upp till 10-20 dagar. Alfa-herpesvirusen är neuroropa, och HSV 2 vandrar således vid infektion via nerver in till sakralganglier där de finns livet ut.

Infektionen förs vidare genom slemhinna mot slemhinna och först lättare vidare från man till kvinna än tvärtom.

Det sker en viral shedding (virusutsöndring) var tionde dag, men vilken immunförsvaret snabbt tar hand om och neutraliserar inom 2-12 h. Under denna korta period är man dock smittsam.



Primär



Skov

ETIOLOGI

20-40% av alla 30 åringar i västerlandet har HSV2 antikroppar, i u-länder betydligt fler. Risken med herpes är dock att det ökar HIV-smittöverföring, liksom många andra STIs gör.

DIAGNOSTIK

Vid misstänkt primär herpes skall alltid specifik diagnostik göras genom skrapning som det görs PCR på. Dessutom typlar man. Om skovet är primärt ger man behandling utan att vänta på svaret. Finns många diffdiagnoser → är därmed viktigt att verifiera smittan.

HSV1 är dock vanligast → recidiverar mycket sällan, enbart några gånger, därefter mycket sällan. HSV 2 recidiverar genitalt och oftare framförallt första året.

VIRULENS STRATEGIER

HSV2 flyr undan immunförsvaret genom cell till cell spridning och kan på så vis undvika antikropps neutralisation. HSV kan dessutom stoppa komplementmedierad förstörelse av infekterade celler genom att binda upp C3b från omgivningar. MHV klass 1 presentation kan blockas av HSV2 proteiner som gör att igenkänning av CD8+ T celler minskar.

BEHANDLING

Vid primär herpes ger man valavivlovir (acyclovir). Vid tätt recidiverande herpes ger man suppressionsbehandling med en lägre dos valaciclovir. Utöver antivirala medel kan man ge lokalbedövning samt smärtstillande.

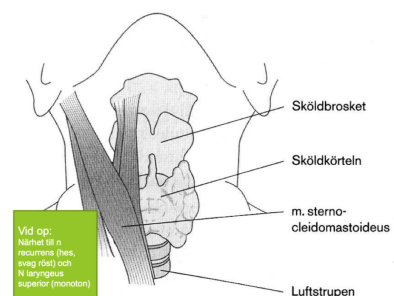
Acyclovir är en nukleosidanalog som går att läsa om under *Antivirala medel*.

TYREOIDEASJUKDOM

ANATOMI

På bilden till höger ses tyroideas/sköldkörteln lokalisation, och denna går att palpera för att kunna avgöra någon eventuell förstoring. På grekiska betyder tyroidea "sköldformad", vilket förklarar dess svenska namn. Tyroidea kan makroskopiskt delas in i höger och vänster lob, samt isthmus (sammanfogar höger och vänster lob). Vid operation, ex. borttagning av tyroidea, är det viktigt att känna till närliggande nerver.

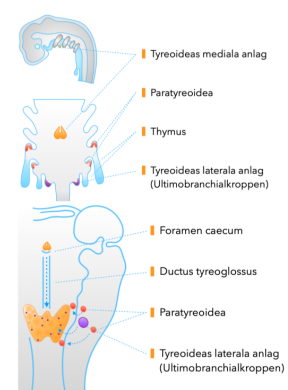
- **N. recurrens** - vid skada kan symptom såsom heshet och svag röst uppkomma
- **N. laryngeus superior** - vid skada kan patienten få en monoton röst



EMBRYOLOGI

Tyroideas utveckling börjar med att en utbuktning av endodermalt epitel från tarmen (foregut). Med tiden ansluter sedan medialt och lateralt tyroidea anlag från övriga kroppen. Tyroidea utvecklas till en biloberad (två lobber) kapselomsluten struktur som så småningom sjunker ned längs medellinjen. Detta sker via den primitiva gången **ductus thyreoglossus**, som efter tyroideas migration i de flesta fall tillbakabildas. Skulle dock det förbli en tyroidearest kvar bak på tungan, kallas tillståndet för **tungbasstruma**.

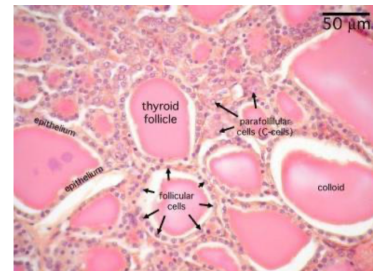
Tyroideas förmåga att syntetisera T1 börjar 11e fosterveckan.



NORMAL FYSIOLOGI

Tyreoidea består av två stycken separata endokrina system:

1. Celler från epitel i svalget (**tyreocyterna**) bildar tyreoides funktionella enhet. En follikel, vari förstadiet till T3 och T4 lagras som kolloid .
2. **C-celler** från ultimobranchialkropparna syntetiserar calcitonin. Dessa celler utgör endast 2% av tyreoidea och påträffas i mellanrummen mellan folliklar. Dessa celler är sällan kliniskt relevanta, men de kan genomgå hyperplasi och på så vis orsaka MEN 2 (multipel endokrin neoplasi). MEN 2 är ett tillstånd där flera endokrina tumörer uppkommer samtidigt i kroppen.

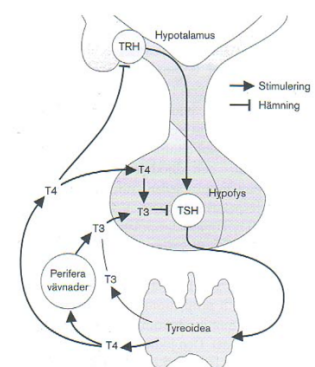


FEEDBACK SYSTEMET

TRH (hypothalamus) → TSH (hypofysen) → T3 och T4 (tyreoidea)

TSH regleras framför allt av TRH och T4 (T3), liksom bilden till höger visar, men kan även påverkas av flera olika läkemedel. För att nämna två vanliga interaktioner, så kommer **glukokortikoider** orsaka en TSH-sänkning medan **östrogen** orsakar en TSH-höjning.

T3 och **T4** regleras i huvudsak av TSH, och gör detta främst genom autoreglering (minskade värden tyreoidhormon leder till förhöjda värden TSH, och vice versa). Tyreoidhormonerna kan även regleras av jodupptaget, där en **akut överbelastning av jod** blockerar dess syntes → blir oberoende av TSH. När intaget senare återgår till normalt gör så även tyreoides syntes av dess hormoner, men för en sjuk kan detta kvarstå som en hypotyreo.



TYREOCYTEN OCH TSH-RECEPTORN

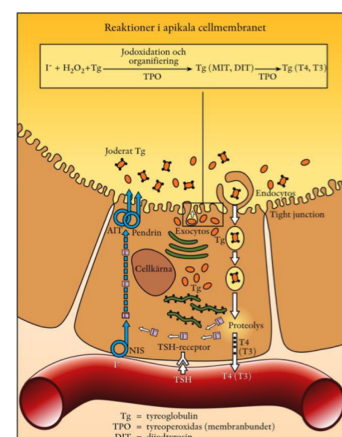
TSH-receptorn sitter på tyreocyternas basala del (mot blodet) och aktiveras i normalläget av **TSH**, men kan även i patologiska sammanhang aktiveras av **TRAK**. TRAK är en antikropp mot TSH-R med förmåga att stimulera receptorn till ökat jodupptag, hormonsyntes samt körtel tillväxt → vilket kan ses vid **Graves sjukdom**. Dessa antikroppar kan även korsreagera med IGF1-receptorn, vilka bland annat påträffas bakom ögonen → stirrig blick.

Utöver dessa antikroppar kan även flera endogena hormoner "fel"-stimulera TSH-receptorn, såsom **LH** och **hCG** (→ tyreotoxisk graviditet)-

HORMONSYNTES

Syntesen av tyreoidhormon kräver fyra stycken viktiga komponenter:

- Jodidjon (I⁻)
- Tyreoglobulin (Tg)
- Tyreoperoxidas (TPO)
- Väteperoxid (H₂O₂)



Både tyreoglobulin och tyreoperoxidas syntetiseras i tyreocyten, varpå TPO transporteras till cellens apikala membran. Tg transporteras istället till lumen (kolloiden) via exocytos, där det utgör största delen av follikelinnehållet samt grunden för syntesen av T3 och T4. TPO katalyserar omvandlingen av Tg till MIT och DIT, vilket slutligt resulterar i fritt T3 och T4.

Vid tyreoidesjukdom kan antikroppar mot TPO påträffas, men riktigt vad de har för patologisk betydelse vet man inte ännu. TPO-ak är inte en specifik markör för någon enskild sjukdom, men det dock indikerar är att det finns en autoimmun tyreoidesjukdom. Tyder på att tyreocyterna sammanfallit, och lett till att TPO tagits sig ut i blodbanan.

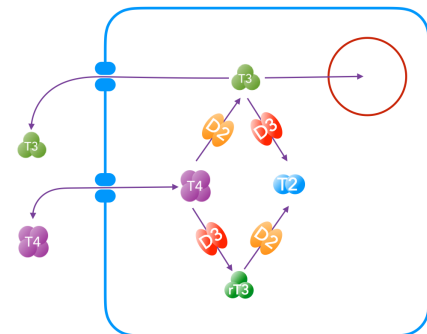
JOD OCH NIS

Jodid absorberas, från maten, snabbt i hela ventrikeln och tunntarmen, och kommer i kroppen i störst utsträckning påträffas i den extracellulära matrixen. Till tyreocyterna tas jodid upp genom natrium/jodid-symporters, så kallade NIS, för att sedan föras vidare ut i follikellumen via pendrin eller AIT (två receptorer). Jodid koncentreras på detta sätt i follikeln, 20-50 ggr mer än nivåerna i plasman.

TSH reglerar både funktionen samt syntesen av NIS → stimulering av TSHR leder således till ökat jodidupptag. Vid Graves sjukdom, där TRAK binder till TSH-R, kommer NIS-uttrycket öka kraftigt → hyperaktivitet hos tyreocyterna. Vid ett **kroniskt högt intag** av jodid kommer dock NIS successivt att nedregleras, precis som de vid ett **kroniskt lågt intag** ökar i antal. Vid **snabbt intag** av jodid i hög dos hämmas NIS akut.

FRÅN TYREOCYT TILL MÅLCELL

Tyreoidesahormoner finns i två "aktiva" former, trijodtyronin (T3) samt tyroxin (T4), där T3 har en klart högre biologisk aktivitet än T4. Trots detta är det T4 som i betydligt större mängd utsöndras från tyreoides. Väl i blodet transporteras det bundet till transportproteiner (>99%), i huvudsak till **tyroxinbindande globulin (TBG)**, men även till **transtyretin (prealbumin)** och **albumin**. Vid blodprov i kliniken är det den **fria fraktionen** som mäts, och detta för att undvika tolkningsproblem (mängden transportproteinerna kan påverkas av olika tillstånd).



Vid en målcell finns det flera typer av transportproteiner som hjälper tyreoidesahormonerna över cellmembranet och in i cellen. En av dessa kallas för MCT8. Väl inne i cellen finns det **dejodinaser (tre isomerer)**, vilka har i uppgift att katalysera omvandlingen av T4 till dess biologisk mest aktiva form T3. **D1** och **D2** omvandlar T4 till T3, medan **D3** har en motverkande effekt genom att omvandla T4 till omvänt T3 (rT3) samt T3 till T2. Båda dessa två sistnämnda former av tyreoidesahormon är biologiskt inaktiva. Efter konverteringen till T3 tar sig hormonet nu in i cellkärnan och binder till intracellulära receptorer (TR) → två huvudsakliga verkningmekanismen:

1. **Genomisk** → ökad proteinsyntes resulterar i ökad utveckling och tillväxt av kroppens celler, samt en förhöjd metabolism.
2. **Icke-genomisk** → ökad mitokondrieaktivitet, med ökad ATP-produktion. Detta inkluderar även ökad värmeproduktion, och därigenom förhöjd kroppstemp.

JOD

Jod (jodid) är väsentligt för tillverkningen av tyreoidhormon, och därför är det viktigt med ett dagligt intag av det. Det rekommenderade dagliga intaget är 150 µg/dygn (gravida 200 µg/dygn). Vid jodbrist finns det läkemedel, såsom **Amiodarone** (antiarytmika), som innehåller MASSVIS med jod. Utöver jod behövs även **selen**, då detta är en viktig byggsten för det enzym som konverterar T4 till T3. Selen förekommer i bland annat kött, fisk och olika sädeslag → ovanligt med brist, men förekommer.

Globalt är **jodbrist** den vanligaste orsaken till tyreoidsjukdomar, och två särskilt framträdande riskgrupper är gravida och spädbarn.

Om vi däremot tittar på hypertyreoidism, dvs inte jodbrist ser sjukdomspanoramat annorlunda ut med hänsyn till om man har tillsatt jod i salt eller ej. För länder som inte tillsatt jod i deras mat (via salt) är den vanligaste typen av **hypertyreoidism toxisk multinodulär goiter (MNTG)**, medan den klart vanligaste i de länder med tillsatt jod är **Graves sjukdom**.

För litet intag av jod → vanligaste komplikationerna är struma, hypotyreos samt iodine deficiency syndrome (flera jodberoende funktioner fallerar), vilket är de **vanligaste endokrina sjukdomarna** globalt.

För högt intag av jod → jodinducerad hypertyreoidism samt autoimmun tyreoidsjukdom är de vanligaste komplikationerna.

Tillsammans med tyreoida är njuren det organ i kroppen som extraherar mest jod från plasman, med anledning av att jod kan filtreras och utsöndras via urinen. Små mängder kan även utsöndras via svett. Vid amning innehåller bröstmjölken normalt rikliga nivåer av jod, men vilket självfallet beror på moderns intag. Har modern brist på jod, kommer även barnet att få det.

SYMPTOM VID TYREOIDEASJUKDOM

Vid tyreoidsjukdom påverkas ALLA kroppens celler, vilket gör dessa problem svåra att diagnostisera! Effekten av tyreoidhormoner exemplifieras bäst med vad som händer vid över- respektive underfunktion i tyreoida.

ÖVERFUNKTION

När det talas om överfunktion i tyreoida är det vanligt att två begrepp används, och att dessa två även vanligtvis förväxlas:

- **Hypertyreos** - syftar på själva överfunktionen i tyreoida med förhöjd produktion och frisättning av tyreoidhormon, exempelvis vid Graves sjukdom.
- **Tyreotoxikos** - syftar på det kliniska syndrom som uppkommer vid för hög koncentration av tyreoidhormon i vävnader UTANFÖR tyreoida. Ett exempel är en **subakut tyreoidit** när tyreoidhormon **läcker ut** utan att överproduktion (hypertyreos) förekommer, men även Graves orsakar tyreotoxikos. Thyreotoxikos är en vanlig sjukdom i Sverige, där 2-3% av alla kvinnor drabbas (4 ggr vanligare hos kvinnor än hos män).

POTENTIELLA SYMPTOM VID TYREOTOXIKOS

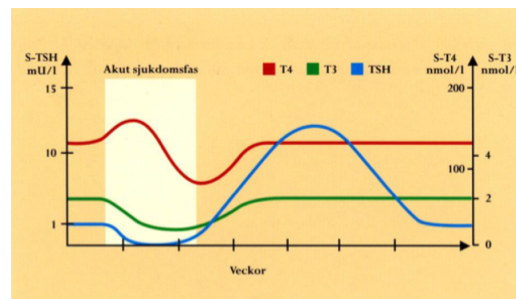
OBS! Behöver inte kunna dessa symptom utantill → ger mer av en blick över hormonernas många verkningsområden.

- **Energiomsättning**

- **Viktnedgång** - drabbar 95%, och beror på den ökade metabolismen
- **Varm och svettig** - beror på den ökade mitokondireaktiviteten
- **Psykiska besvär**
 - **Trötthet**
 - **Humörsvängningar** - vanlig att anhöriga påpekar detta
 - **Sömnsvårigheter**
 - **Depressivitet** - svårt att samla sina tankar
- **Muskelsvaghet**
 - **Minskad muskelmassa**
- **Hjärta**
 - **Konditionsförsämring**
 - **Tachykardi** - äldre och hjärtsjuka patienter löper ökad risk att utveckla förmaksflimmer och hjärtsvikt
- **Sympatiska nervsystemet**
 - **Termor**
 - **Stirrande blick**
 - **Oro**
- **Fertilitet**
 - **Oligomenorré/amenorré**

NON THYROIDAL ILLNESS (NTI)

Vid bedömning av tyreoida är det viktigt att ha detta tillstånd i åtanke, då andra sjukdomar kan orsaka en temporär förändring i värdena TSH, T3 samt T4. Ibland används begreppet **euthyroid**, vilket innebär att patienten har en normal tyreoidafunktion men avvikande värden. Exempelvis kan en hjärtinfarkt orsaka en minskning av TSH, vilket efter ett tillfrisknande sedan återgår till normalt värde (se bild). Det är alltså inget fel på tyreoida, utan svajningen av hormonerna påverkas av annan anledning.



Vid NTI är det vanligt att TSH-insöndring och konverteringen från T4 till T3 minskar → primär minskning av TSH och T3, medan en lätt förhöjning av T4. Vid progress i sjukdom sjunker dock även T4 så småningom. Utöver vid hjärtinfarkt kan detta även ses vid tillstånd som; svält, allmänsjukdom (ex. pneumoni) samt tillförsel av vissa läkemedel. För att åtgärda detta tas nya tyreoidaprover efter ett par månader (då värdena borde återgått till normala). Även vissa neuropsykiska sjukdomar kan ge avvikande tyreoidaprover (se bild).

- -bipolär sjd: TSH↑ och fT4↓
- -allvarlig depression: TSH↓
- Akut psykos: TSH↓ eller ↑ och fT4 ↑

OBS! Vid NTI ökar rT3.

REFERENSVÄRDEN

För att en patient kliniskt ska definieras ha hypertyreos krävs:

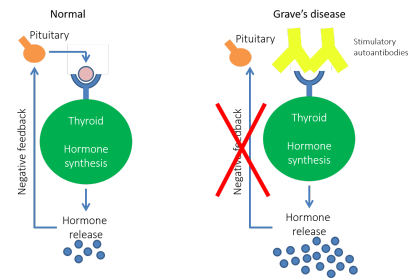
- TSH < 0,02 mU/l
- fritt T4 > 80 pmol/l

Vid enbart avvikande lågt TSH, men T3 och T4 normalt, tyder det på en **subklinisk hypertyreos**. Ger misstanke om att något är på gång att hända.

OBS! För att undersöka tyreoidafunktionen kontrolleras alltid TSH och T4. T3 tas mycket sällan, då T4 i de flesta fall speglar mängden T3.

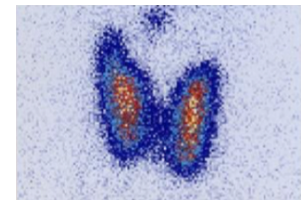
GRAVES SJUKDOM

Graves sjukdom, även kallad diffus toxisk struma, är den vanligaste orsaken bakom en hypertyreos (60-70%) och drabbar kvinnor 4 ggr oftare än män. Det är ett autoimmunt tillstånd där kroppen producerar IgG-antikroppar, kallade TRAK, som både aktiverar TSH-receptorn samt orsakar en inflammatorisk reaktion. Tillsammans leder dessa två tillstånd till en ökad syntes och frisättning av tyreoidhormon. TRAK orsakar således en **follikelväxt genom hyperplasi** (likt TSH, bildar en **Struma**). Vid Graves sker även en massiv infiltration av lymfocyter, där majoriteten av dessa är T-celler. B-celler förekommer också, men är inte i närheten av så många som kan ses vid Hashimotos sjukdom. Vid Graves aktiveras Th-celler och differentierar till Th1 → stimulerar de lokala B-cellerna att producera TRAK.



Genetiskt är Graves en polygen sjukdom → beror av flera olika gener som vanligen förekommer i släkten (familjär). Den kan dock även uppkomma sporadiskt, och är vanligen associerad till andra autoimmuna sjukdomar. Riskfaktorer för utveckling av Graves har visat sig vara bland annat rökning, högt jodintag och stress.

Vanligtvis ställs diagnosen enbart genom att titta på patienten, då flertalet av fallen uttrycker **endokrin oftalmopati** (utstickande/stirrande ögon). Diagnos kan även ställas genom **serologi av antikroppar**, där TRAK påvisas hos 90-99% av patienterna och TPO-ak påvisas hos 85-95%. Ytterligare en undersökning som kan påvisa Graves är en **tecnetscintigrafi (s.k. scint)**, där technetium är ett ämne som tas upp likt jod. Vid Graves är upptaget homogent → visar aktivitet i hela tyreoida (homogent upptag, se bild).



Behandling - radioaktivt jod. I och med att tyreoida kräver mer jod för att bilda hormonerna kommer den att ta upp de radioaktiva jodet. Väl där kommer det modifierade jodet att ta kol på folliklar som tidigare hyperplaserat som svar på TRAK.

THYROID ASSOCIERAD OFTALMOPATI (TAO)

TAO är en autoimmun sjukdom som ca. 10-45% av patienter med Graves uttrycker, men viktigt att känna till är att detta symptom även kan uppkomma både före samt många år efter tyreotoxikosen orsakad av Graves sjukdom.

Patogenesen bakom att patienter med Graves uttrycker TAO tros bero på att TSH-receptorer även uttrycks retroorbitalt, samt att TRAK har tendens att kunna korsreagera med IGF-1 receptorn (även den uttryckt retroorbitalt). När TRAK binder in till dessa receptorer bildas en lokal inflammation i orbitan, vilket får vävnaden i orbitan att expandera. Fler fett- och muskelceller börjar bildas. Extracellulära glukosaminoglykaner (GAGs) drar till sig vatten, vilket börjar produceras i större mängd av lokala fibroblaster och som så småningom ger upphov till fibros. Ögat, som till största del omges av orbitan, kan inte röra sig någon annanstans än utåt vid expansionen → utåttstickande ögon. Svullnaden orsakar även svårigheter med att stänga ögonen, vilket på sikt resulterar i skador på hornhinnan. Dessa patienter brukar även tendera att få en ökad kärlinväxt in i sklera.

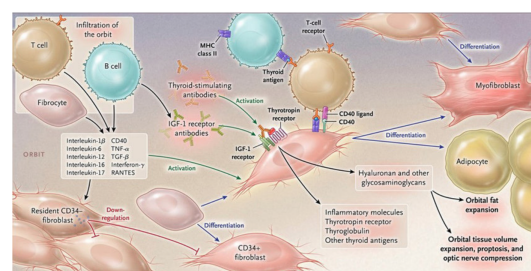


Fig 18. Endokrin oftalmopati. Patient med exophthalmos och injicerade konjunktiva.

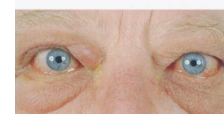


Fig 19. Endokrin oftalmopati. Konjunktival ödem och injicerade konjunktiva.



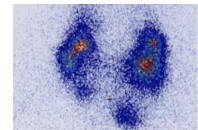
Fig 20. Endokrin oftalmopati. Konjunktival ödem och injicerade konjunktiva.

Behandling av TAO består i första hand av kortison, för att dämpa inflammationen, men på senare dagar har det även tagits fram en IGF-1 hämmare → minskar endokrin oftalmopati. Exempel på påvisade **riskfaktorer** är; manligt kön, rökning samt stigande TRAK (hög sjukdomsaktivitet).

TOXISK NODÖS STRUMA

Toxisk nodös struma, även kallat knölstruma, är den näst vanligaste orsaken till tyreotoxikos i Sverige (20-30%), där noderna antingen kan vara solitära (ensamma) eller multipla (flera). Begreppet struma betyder "förstorad tyreoidea", och kan då antingen vara diffus (Graves) eller nodös (med en eller flera knölar). En toxisk nodös struma uppkommer på grund av en mutation i TSH-receptorn → självgående, och därmed oberoende av TSH. Tyreoideahormoner börjar successivt (mer smygande förlopp än vid Graves) produceras i större mängder.

Tillståndet drabbar oftast **äldre patienter**, och dessa diagnostiseras vanligtvis genom en tydligt förstorad och palpabel tyreoidea. Patienterna uttrycker INTE endokrin oftalmopati (enbart vid Graves) och de har även sällan mycket höga T4-värden. Tillståndet kan även undersökas med scintigrafi (upptag i flera områden, se bild). Vid behov av att utesluta Hashimotos sjukdom som eventuell diffdiagnos kan TPO-ak tas, där värdena är betydligt högre vid Hashimotos.

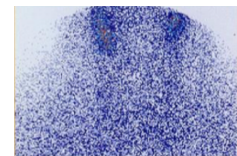


MER OVANLIGA ORSAKER TILL HYPERTYREOS

TYREOIDITER

Subakut tyreoidit är ett inflammatoriskt tillstånd i tyreoidea som nästan alltid medför smärta, feber, förhöjda inflammatoriska parametrar och tyreotoxiska symtom. Sannolikt är tillståndet associerat till ett virusinsjuknande. Antikroppar mot tyreoidea (TPOak) förekommer ej mer frekvent än i en normalpopulation, vilket talar emot autoimmun genes.

Inflammationen leder till ett sönderfall av tyreoides folliklar, vilket resulterar i en passiv utsvämning av follikelinnehåll, d v s tyreoideshormon, vilket ger tyreotoxiska symtom. Detta resulterar även i att en undersökning med en tecneciumscintigrafi inte kommer visa något upptag alls (se bild). Den inflammatoriska reaktionen kan vara uttalad med subfebrilitet, allmän sjukdomskänsla, förhöjda inflammatoriska parametrar. En tyreoidit med initial tyreotoxikos följs vanligen av en hypothyreos då cellerna gått sönder.



JODINDUCERAD TYREOTOXIKOS

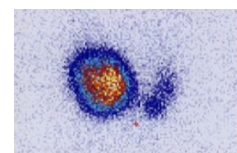
Patienter som behandlas med **amiodarone** drabbas i 15-20 % av tyreoidabiverkningar, oftast hypothyreos, men ca 3 % drabbas av tyreotoxikos. Även röntgenkontrastmedel, som innehåller stora mängder jod, kan utlösa en tyreotoxikos.

TYREOIDEACANCER

Statusfynd som kan inge misstanke om tyreoidacancer är:

1. Vanligtvis är både TSH och T4 normala hos en patient med tyreoidacancer (eutyreos). Maligna tyreocyter har sällan förmågan att överproducera tyreoideshormoner (dvs. hypertyreos är mycket ovanligt). Halva tyreoida brukar även räcka för att producera tillräckligt med tyreoideshormoner → även ovanligt med hypothyreos.
2. En stor, hård och regelbunden knöl i tyreoida. Även förstorade regionala lymfkörtlar kan inge misstanke.

Skulle dock en patient ha tyreotoxikos provtas primärt alltid **TRAK** (Graves eller inte?). Skulle TRAK utfalla negativt går man alltid vidare med att göra en **tecneciumscintigrafi**.



Skulle scintigrafien uppvisa ett toxiskt adenom (upptag i begränsat område, se bild) går man alltid vidare med ett **ultraljud** för att undersöka tyreoidens morfologi. Vid upptäckt av, exempelvis, en oregelbunden knöl med mikroförkalkningar är **tyreoidacancer** den mest troliga diagnosen. För att bekräfta diagnosen måste dock en **punktion (cytologi)** av sköldkörteln göras, och vid misstänkt metastasering till lymfkörtel bör punktion göras även där. Vid bekräftad tyreoidacancer görs en **total tyreoidektomi**.

Total tyreoidektomi kan ge biverkningar på stämbandsnerv och paratyroider (bisköldkörtlarnas) funktion. Vid kramper och domningar i fingrar, eller perorala stickningar, kan patienten ha drabbats av hypoparathyroidism. Detta innebär att paratyroidea börjat producera för lite parathormon → låga kalciumvärden i blodet (hypokalcemi), som följaktligen kan leda till stickningar i kroppen samt muskelkontraktioner (kramper). Biverkningarna behandlas med kalciumtillskott, och vid behov även D-vitamin.

BEHANDLING VID HYPERTYREOS

Vid överproduktion finns det tre typer av behandlingar en patient kan tänkas rekommenderas:

TYREOSTATIKA

Vid Graves, lätta till moderata symtom samt vid liten struma påbörjas en tyreostatikakur. Vid symtom i ögonen är det också tyreostatika som väljs. Det finns två sätt att behandla med tyreostatika för att minska produktionen av sköldkörtelhormon, och den mest använda tyreostatikan kallas för **Methimazole**.

- **Det ena** innebär att patienten tar en såpass hög dos tyreostatika att dennes egna produktion av sköldkörtelhormon upphör helt (methimazole hämmar TPO). Därefter får patienten, i kombination med tyreostatikan, ta **Levaxin (tyroxin)** som består av T4. På detta sätt kan kroppen bibehålla rätt mängd tyreoidhormon i blodet, utan att tyreoiden behöver vara aktiv. Denna typ av behandling kallas för **block and replace**.
 - En patient som går på Levaxin, men ändå har låga nivåer av T4 tyder på att patienten tar en underdos. Oftast brukar detta bekräftas med att TSH är högt, då hypothalamus/hypofysen försöker höja tyreoidhormonerna men inte är förmöget pga tyreostatikan.
 - En patient som tidigare haft tyreoidacancer ges Levaxin oftast i högre dos än patienten egentligen behöver. Detta beror på att man vill utnyttja den negativa feedback-mekanismen, där höga värden av T4 leder till minskad utsöndring av TSH. Detta är önskat då TSH anses kunna stimulera tillväxt av maligna tyreocyter.
- **Det andra** sättet innebär att du tar en lägre dos tyreostatika. Då minskar produktionen av hormon och du kan få en lagom mängd av ditt eget sköldkörtelhormon i blodet. Med den här metoden behöver du lämna blodprov oftare, eftersom det är vanligt att dosen av tyreostatika behöver ändras över tid.

RADIOJOD

Ges framförallt till medelålders och äldre patienter, samt vid recidiv efter operation. Används främst vid Graves (utan ögonsymtom) och toxisk nodulär struma.

KIRURGI

Primärt för patienter med stor struma samt för Graves-patienter med uttalade ögonsymtom eller de som inte svarar på tyreostatika.

OBS! Oavsett typ av tyreotoxikos brukar även patienten behandlas med betablockad. Detta påverkar inte hormonnivåerna på något sätt, men det minskar patientens symtom (ex. mindre skakig).

UNDERFUNKTION

Vid underfunktion i tyreoida benämns tillståndet **hypothyreos**, vilket innebär brist på tyreoidahormon. Primärt och vanligast sitter felet vid hypothyreos i tyreoida (kan bero på läkemedel), men det kan även sekundärt och ytterst ovanligt uppkomma på grund av TRH- eller TSH-brist (problem i hypothalamus eller hypofys). Hypothyreos orsakas vanligtvis av en autoimmunitet, och kan klassificeras:

- **Subklinisk** - TSH är högt, medan T3 och T4 fortsatt är normala. Patienten uttrycker inga symtom.
- **Lätt-måttlig** - TSH är högt, T4 låg och T3 normalt. Behandlas med **Levaxin**.
- **Svår** - TSH är högt och både T4 samt T3 lågt. Kroppen bibehåller den aktiva formen T3 så länge det bara går, men till sist sjunker även denna. Behandlas med Levaxin.

Incidensen av hypothyreos är 2-3% hos kvinnor, och under 1% för män.

POTENTIELLA SYMPTOM VID HYPOTHYREOS

OBS! Symtomen vid hypothyreos är, i mångt och mycket, motsatta mot de vid hyperthyreos.

- **Energiomsättning**
 - **Viktuppgång** - motsatt vid hyperthyreos
 - **Kall och frusen (vanligast)** - motsatt vid hyperthyreos
- **Psykiska besvär**
 - **Trötthet (vanligast)** - ses även vid hyperthyreos
- **GI**
 - **Obstipation (förstoppning)**- känsligheten för betaadrenerga receptorer blir mindre vilket gör att katekolaminer inte kan aktivera motilitet i tarmen på samma vis
- **Hjärta**
 - **Bradykardi** - motsatt vid hyperthyreos
- **Sympatiska nervsystemet**
 - **Neuropati**
- **Fertilitet**
 - **Oligomenorré/amenorré** → pga TRH som stimulerar TSH kommer vara högt → TRH stimulerar prolaktinnivåerna → prolaktin hämmar LH/FSH (detta var en egen slutsats, har skickat mail till föreläsare utan framgång)
- **Jodbrist**
 - **Kretinism** - Jodbrist hos en gravid kvinna kan påverka barnets intellektuella utveckling. Idag testas även alla nyfödda barn för tyreoidahormon, då låga värden kan medföra dvärgväxt och utvecklingsstörning. Behandlas med några få tabletter.

Dessa symtom tar oftast lång tid att utveckla, och det beror på att T4 omvandlas till T3, som är det mest aktiva hormonet. Eftersom kroppen har stora reserver av T4 (halveringstiden för T4 är ungefär en vecka) brukar det ta några veckor innan man känner av några symtom, även om hela tyreoida är borttagen.

TYREOIDITER

Autoimmun tyreoidit med struma benämns **Hashimotos tyreoidit** och utan struma **atrofisk tyreoidit**. 90% med autoimmun tyreoidit har höga TPO-ak, men diagnosen ställs genom fin nålspunktion som visar bild med lymfocytär infiltration av både B- och T-celler. Det sker en autoimmun destruktion av epitelcellerna. En tyreoidit kan dock till en början ha en symptom och labbbild av en tyrotoxicitet då infektionen leder till att tyreoida rupturerar vilket frisätter för stora mängder tyreoidahormoner. Detta kommer däremot övergå till en hypothyreodism när hormonerna bryts ned.

STRUMA

Begreppet struma betyder "förstorad tyreoida", och kan förekomma både vid hyper- samt hypothyreos. Vid hypothyreos utvecklas struma som ett kompensationsfenomen på att tyreoida inte kan upprätthålla tillräckliga nivåer tyreoidahormon i kroppen. Vid låga nivåer av T3 och T4 ökar insöndringen av TSH, vilket stimulerar proliferation av folliklepitel och folliklar. Det finns flera faktorer som kan bidra till uppkomsten av struma:

- **Jodbrist** - Jod krävs för bildandet av tyreoidahormoner → TSH ökar
- **Graves sjukdom** - TRAK antikroppar binder till samma receptorer som TSH
- **Strumogener** - Tiocyanat är en strumogen som hittas i bland annat kål och sojabönor → TSH ökar
- **Rökning** - Innehåller tiocyanat → TSH ökar
- **Genetiska faktorer** - Påverkar tyreoidas förmåga att tillväxa

ELEKTROLYTRUBBNINGAR

60% av kroppsvikten utgörs av vatten, där $\frac{2}{3}$ påträffas intracellulärt och resterande $\frac{1}{3}$ extracellulärt. Den extracellulära vätska utgörs i sin tur av intravaskulär och interstitiell vätska. I bilden till höger visas en tabell för hur särskilt viktiga elektrolyter på ett ungefär bör ligga i kroppen.

Jon	Intracellulärt (mmol/l)	Plasma (mmol/l)
Na ⁺	12	142
K ⁺	140	3.9
Ca ²⁺	0.002	2.5
Mg ²⁺	17	0.6

VIKTIGA HORMONER

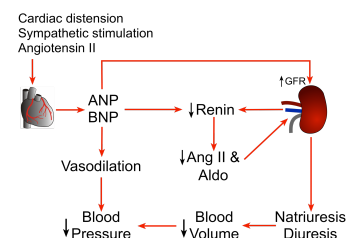
ALDOSTERON

Aldosteron är en mineralkortikoid som utsöndras från binjurens yttersta lager, zona glomerulosa, för att sedan verka på de basolaterala Na/K-pumparna i distala tubuli samt i samlingsröret i njuren. Hormonet har natriumsparende egenskaper, vilket följaktligen även leder till en ökad reabsorption av vatten. Aldosteron kommer dock, i motsats, öka utsöndringen av kalium → lägre kaliumkoncentrationer i blodet. Brist på aldosteron leder således till **hyponatremi** och **hyperkalemi**.

Aldosteron ingår även i RAAS-systemet, vilket innebär att aldosteron produceras i ökad mängd vid lågt blodtryck samt att det självt har förmåga att höja blodtrycket (vatten följer natrium).

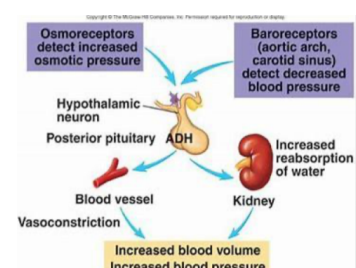
ANP OCH BNP

ANP och BNP utsöndras från hjärtats förmak vid aktivering av förmaksreceptorer, vilket sker vid ökad fyllnad (högt tryck). Dessa peptidhormoner orsakar bland annat natriures (ökad utsöndring av natrium med urinen), vilket i huvudsak reducerar blodvolymen då vatten passivt följer natrium (mer vätska i urinen). Detta genom att verka blockerande av aldosteron, ADH och angiotensin II. Peptiderna har även förmåga att sänka blodtrycket, genom att verka vasodilaterande. ANP-systemet fungerar på detta vis som ett antagonistiskt (balanserat) system mot RAAS.



ADH

ADH produceras som svar på förändrad osmolalitet (detekterad av osmoreceptorer) eller förändrat blodtryck (detekterat av baroreceptorer), vilka signalerar till hypothalamus. ADH utsöndras dock först från



neurohypofysens (hypofysens baklob) kapillärnätverk innan det når systemkretsloppet. ADH upprätthåller vätskebalansen i kroppen samt ökar urinosmolaliteten, och gör detta genom att verka på:

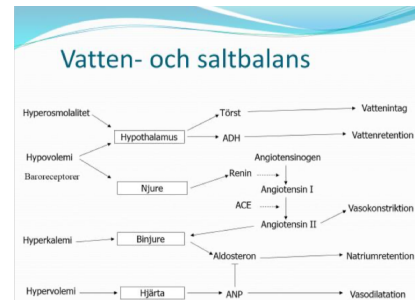
- **Njurarna** - ökar återabsorptionen av vatten i samlingsrören genom ett ökat uttryck av aquaporiner, vilket leder till en minskad volym primärurin.
- **Cirkulationssystemet** - orsakar vasokonstriktion

Sammantaget leder detta till en både ökad blodvolym, samt även ett förhöjt blodtryck.

VATTEN- OCH SALTBALANS

Hur regleras balansen mellan vatten och salt vid olika kroppsliga tillstånd (se bild)?

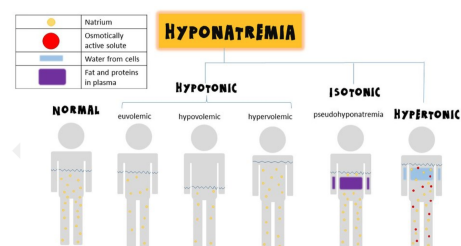
- **Hyperosmolalitet** - hypothalamus aktiveras av **osmoreceptorer**, som i sin tur triggar ökad törst (→ vattenintag) samt förhöjd ADH-frisättning (→ vattenretention).
- **Hypovolemi** - **osmoreceptorer** detekterar den förhöjda osmolaliteten i blodet, och hanterar detta på samma sätt som är beskrivet ovan. Vid hypovolemi minskar även aktiviteten **baroreceptorerna**, lokaliserade i aortabågen samt carotiderna, på grund av minskad sträckning. Via nervus vagus eller glossopharyngeus sänds nu signaler som resulterar i förhöjt sympatikuspåslag, vilket resulterar i generell vasokonstriktion samt ökad aktivitet i RAAS. Den förhöjda produktionen av angiotensin II resulterar i sin tur också till ökad vasokonstriktion, samt även till ökad natriumretention via aldosteron.
- **Hyperkalemi** - ökar aktiviteten i binjuren. Aldosteron produceras i större utsträckning → mer natrium återabsorberas, vilket följaktligen leder till ökad kaliumutsöndring för att återgå till normal kaliumnivå.
- **Hypervolemi** - lågtrycksreceptorer, främst lokaliserade i höger förmak och kammare, aktiveras vid högt venöst återflöde. ANP utsöndras, vilket både har vasodilaterande och aldosteroninhiberande effekter. Sammantaget blir resultatet ett sänkt blodtryck, vilket även är förklaringen till varför patienter med hjärtsvikt tenderar att ha just detta.



PLASMAOSMOLALITET

Begreppet betyder "antalet lösta partiklar i en lösning", vilket i kroppen främst utgörs av mängden natrium, glukos och urea (även alkohol är en osmotisk substans). Normalt bör den kroppsliga osmolaliteten ligga mellan 280-300 mOsm/kg, och beräknas enligt formeln $2 \times P\text{-Natrium} + P\text{-Glukos} + P\text{-Urea}$. Natrium står för huvuddelen av plasmaosmolaliteten, vilket leder till att en patient med hyponatremi vanligtvis även drabbas av ett hypoosmolärt tillstånd. Det finns dock vissa undantag:

- **Hyponatremi och hög osmolalitet (hyperton)** - Typexemplet för detta är högt plasmaglukos, såsom vid diabetes typ 1. Natrium sjunker kompensatoriskt, till den ökande koncentrationen av plasmaglukos, genom att gå in i cellerna → kallas för **transitorisk hyponatremi**.
- **Hyponatremi och normal osmolalitet (isoton)** - Andra osmotiskt aktiva substanser som ersätter intravaskulärt natrium. Detta kan uppstå vid höga triglycerider eller proteiner i blodet, och kallas för **pseudohyponatremi**.



HYPONATREMI

Vid en hyponatremi skall man fastställa en hyponatremi och därefter vidare går utredningen till som sådan;

1. **Anamnes** → undersök tidsförloppet, har det pågått mer eller mindre än 48 h?
2. **Status** → fastställa vätske/volym-status
3. **Laboratorieanalys** → Plasma och urin osmolalitet samt Na koncentration.

På detta sättet kan man systematisk följa tabellen till höger för att lista ut vilken typ av hyponatremi som föreligger.

FASTSTÄLLA HYPONATREMI

Hyponatremi är den **vanligaste** elektrolytrubbningen och uppkommer då det råder ett vattenöverskott i kroppen, i relation till mängden natrium och definieras som ett P-natrium **< 135 mmol/l**. Av ineliggande patienter har ca. 15-30% hyponatremi och dessa patienter tenderar att ha en förlängd vårdtid samt ökad mortalitet, som är relaterad till graden av hyponatremi:

- Mild → 130-134 mmol/l
- Moderat → 125-129 mmol/l
- Allvarlig < 125 mmol/l

ANAMNES - TIDSFÖRLOPP OCH SYMPTOMBILD

Hyponatremi bör alltid utredas, då det kan vara tecken på en allvarlig bakomliggande sjukdom som kräver specifik behandling. Vid **akut hyponatremi** (uttalad hyponatremi som uppkommit under mindre än 48 timmar) är mortaliteten mycket hög, runt 20 %. Akut uttalad hyponatremi kan orsaka hjärnödem, som i sin tur kan ge neurologiska symtom. Dessa patienter kräver därigenom akut korrigerande behandling.

Vid **kronisk hyponatremi**, som är betydligt vanligare, är prognosen bättre (hyponatremi uppkommer under längre tid än 48 timmar). Dessa patienter löper DOCK risk för komplikationer om hyponatremi korrigeras för snabbt → osmotiskt demyeliniseringssyndrom (läs mer under behandling). Det är således viktigt i det initiala skedet att avgöra om hyponatremi är akut, d v s har tillkommit inom de senaste 48 timmarna eller om den kan betecknas som kronisk. Hyponatremi oavsett kliniska symtom betecknas som kronisk om inte motsatsen kan bevisas.

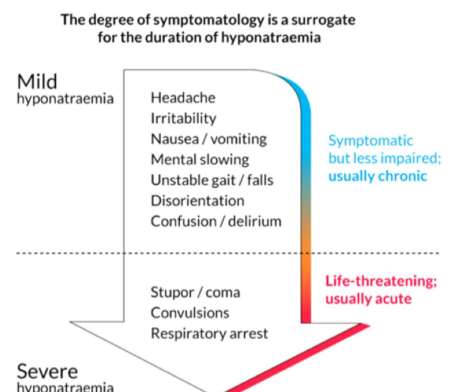
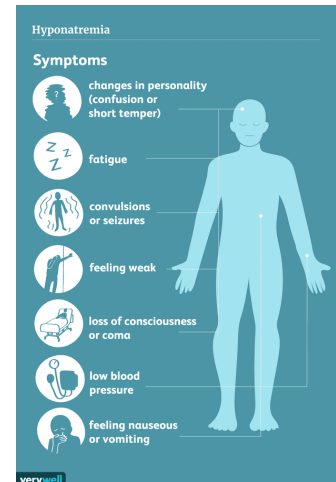
Symtom beror på graden av hyponatremi samt på hur snabbt den har utvecklats. Patienter med akut hyponatremi har oftast mer uttalade symtom som är orsakade av hjärnödem, medan patienten med kronisk hyponatremi ofta har lindrigare symtom eftersom hjärnödem minskas efter ett tag av hjärnans anpassningsmekanismer.

Akut hyponatremi

- Snabbt påkommen förvirring
- Kramper
- Koma

Kronisk hyponatremi

- Successivt påkommen trötthet
- Ostadighet (fallrisk)
- Förvirring



- Illamående och kräkningar
- Huvudvärk

FORTSATT UTREDNING

STATUS - FASTSTÄLLA VOLYMSTATUS

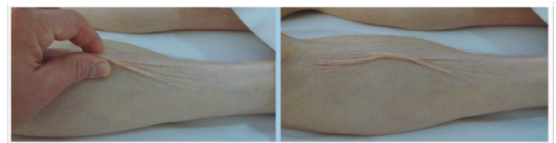
Hyponatremi orsakas dock inte alltid av **natriumbrist**. Eftersom koncentrationen av natrium också beror på kroppens vätskevolym, kan olika kombinationer av brist eller överskott av natrium och vatten leda till olika typer av hyponatremi. Hyponatremi klassificeras således även utifrån patientens volymstatus vilket bedöms efter en **klinisk undersökning**;

- **Hypovolem** - kombinerad brist av natrium och vatten (mer brist på natrium) → hudturgor
- **Hypervolem** - kombinerat överskott av natrium och vatten (mer vatten) → ödem
- **Euovolem** - ökad vattenvolym utan signifikant natriumbrist → inga/små kliniska tecken

Hydreringsgrad	U-Na (mmol/L)	U-Osm (mosm/kg)	Diagnos
Hypovolem	< 30	> 100	Extra-renala natriumförluster såsom diarré och kräkningar.
	> 30	> 100	Renala natriumförluster såsom tiaziddiuretika, primär binjurebarksvikt, saltförlorande nefropati, ketonuri, osmotisk diures, CSW
Hypervolem	< 30	> 100	Hjärtsvikt, Leversvikt, Nefrotiskt syndrom
	> 30	> 100	Njursvikt
Euovolem	> 30	> 100	SIADH, binjurebarksvikt, Minirinöverdoser, uttalad hypotyreos

Tillsammans med den kliniska bedömningen av tidsförloppet och graden av hyponatremi, är den bakomliggande bristen eller överskottet av natrium och vätska avgörande i behandling av de olika typerna av hyponatremi.

Vid hyponatremi värderas **hudturgor** och **slemhinnor** för att värdera om patienten är hypovolem (intorkad). Vid fynd av **ascites**, **ödem** eller **central venstas** tyder det istället på att patienten är hypervolem. Det är även viktigt, precis som alltid, att fråga om patienten står på några **läkemedel**.



LABORATORIEANALYS

Innan behandling **MÅSTE** även följande prover beställas:

- Elektrolytstatus (Na, K, och krea)
- Blodstatus
- Leverstatus
- P-glukos - kan pressa ut Na från blodet
- S- och U-osmolalitet
 - U-osm används i huvudsak för att utesluta polydipsi, där ett värde under 100 mosm/kg tyder på det
- U-Na och K

Följande prover är inte akuta, och kan därför tas på morgonen dagen efter. Däremot är de sjukdomstillstånd dessa prover tyder på ytterst akuta → vid minsta misstanke om binjurebarksvikt eller akut hypotyreos sätts behandling in. Den faktiska diagnostiseringen ses inte som lika akut.

- S-kortisol
- ACTH
- TSH och T4

LÅGT S-KORTISOL

Primär kortisolbrist - orsakas av en binjurebarkssvikt, som på grund av binjureskada inte är förmögen att utsöndra vare sig mineralkortikoider, glukokortikoider eller androgener. Avsaknaden av aldosteron gör att natrium utsöndras via njurarna, medan kalium retineras. I dessa lägen måste denna tendens kompenseras med hjälp av läkemedel med stark mineralkortikoideffekt, såsom med **fludrokortison**, eller genom kontinuerlig tillförsel av extra natrium. Detta för att även kortisolproduktionen försvinner, vilket i normala fall också har en mineralkortikoideffekt (så länge det inte inaktiveras till kortison av 11-beta-HSD).

Sekundär kortisolbrist - orsakas istället av en ACTH-brist från hypofysen, vilket innebär att RAAS fortfarande är intakt. Trots låga värden av uppmätt kortisol, så är risken för allvarliga vätskebalansrubbingar mindre → enbart hydrokortison behöver tillföras.

ORSAKER

För riktade diagnostiska åtgärder och rätt behandling bör tidsförlopp för hyponatremi samt patientens volymstatus värderas genom noggrann anamnes och klinisk status. Genomgång av patientens elektrolytstatus tillbaka i tiden samt potentiella medicinändringar kan också bidra till att hitta den bakomliggande orsaken.

AKUT HYPONATREMI

Inträffar i regel hos sjukhusvårdade patienter, där vanliga orsaker är tillförsel av hypotona vätskor (mycket vatten i förhållande till natrium) eller nyinsättning av mediciner. Även binjurebarkssvikt kan ge akut hyponatremi, då aldosteron krävs för återabsorption av natrium. **Risk** vid akut hyponatremi är hjärnödemed då vattnet kommer att följa med in i cellerna vilket orsakar svullnad → intrakraniellt tryck → Ischemi → nekros

KRONISK HYPONATREMI

De vanligaste orsakerna är; tiaziddiuretika, SIADH samt alkoholism. Kombinationer av dessa orsaker är vanliga. Typexempel är den äldre patient som går på tiaziddiuretika (NaCl-symporterantagonist → ökad diures) och har en lindrig kronisk hyponatremi, som sedan i samband med annan sjukdom (ex. pneumoni) utvecklar en förvärrad hyponatremi.

	Kliniska tecken utöver sjukdom:	Orsaker om U-natrium < 30 mmol/l:	Orsaker om U-natrium > 30 mmol/l:
Hypovolem	Torra slemhinnor, minskad hudturgor, hjärtklappning, Lågt blodtryck, Urea och renin förhöjda Intorkning	<u>Extrarenala förluster</u> Diuretika Gastrointestinala förluster <u>Kräkningar och diarréer</u> Brännskador och pankreatit	<u>Renala förluster</u> Diuretika Mb Addison <u>CSWS</u> Nefropatiska saltförluster
Euvolem		Hypotona lösningar Hypotyreos SIADH	Hypotona lösningar <u>SIADH</u> (hypofyssvikt?) Ölntoxikation
Hypervolem	Ödem, ascites, Förhöjt centralt ventryck, lungödem	Cirros, <u>hjärtsvikt</u> Psykogen polydipsi	<u>Njursvikt</u> , hjärtsvikt

HYPVOLEM HYPONATREMI

En kombinerad natrium- och vattenbrist föreligger, däremot är saltbristen större. Den låga intravaskulära volymen stimulerar till ADH (antidiuretiskt hormon) insöndring i blodet, vilket i kombination med fortsatt vätskeintag (hypoton vätska, typ vatten pga törstig) underhåller och försämrar hyponatremi. Potentiella orsaker bakom hypovolem hyponatremi är:

Renala förluster

- Tiaziddiuretika - 14% av samtliga patienter med hyponatremi står på tiaziddiuretika
- Binjurebarkssvikt - allra vanligast orsakat av Addisons sjukdom → mineralkortikoidbrist (aldosteron)
- CSW (Cerebral salt wasting syndrome) - sällsynt tillstånd som bör skiljas från SIADH, då behandlingen av tillstånden skiljer sig åt. En förenklad förklaring till CSW är en ökad renal utsöndring av natrium i kombination med ökat ADH. Dessa patienter är till skillnad från patienter med SIADH HYPOVOLEMA.

Extrarenala förluster

- Kräkningar
- Diarré
- Förlust av Na och vatten i svett, såsom hos långdistanslöpare

Specifikt vid hypovolem hyponatremi kan patienten råka ut för intorkning. Detta leder följaktligen till nedsatta hudturgor och lågt blodtryck, som i sin tur försöker kompenseras genom ökad hjärtfrekvens (→ hjärtklappning).

HYPERVOLEM HYPONATREMI

Ingen natriumbrist föreligger utan snarare ett överskott. Vattenmängden i plasma/extracellulär volym är dock väsentligt mer ökad, vilket ger en **relativ hyponatremi**. Potentiella orsaker bakom hypervolem hyponatremi är:

Renal vätskeretention

- Njursvikt → minskat GFR, RAAS aktiveras, återresorberar vatten utan egentligt behov. Relatera till stycket ovan. Snarare ett vattenöverskott än ett underskott av natrium.

Extrarenal vätskeretention

- Hjärtsvikt - hjärtats pumpförmåga är nedsatt → låg cirkulerande volym samt lågt blodtryck, på den arteriella sidan. På den venösa sidan ses dock perifer ödem
- Leversvikt

OBS! Viktigt att fort utreda om patienten är hypervolem, då dessa INTE får behandlas med extra vätska trots ett eventuellt lågt blodtryck. Tryck- och volymbelastningen på ett eventuellt redan sviktande hjärta skulle då bara bli ännu större.

EUVOLEM HYPONATREMI

Lätt ökad extracellulär vattenvolym, men med en signifikant natriumbrist. Potentiella orsaker bakom euvolem hyponatremi är:

- **SIADH** - Förkortningen står för "inappropriate ADH-secretion" och är den **vanligaste orsaken** bakom euvolem hyponatremi. Störningen beror på att neurohypofysen utsöndrar för mycket/icke-proportionerligt ADH, i relation till aktuell plasmaosmolalitet (därav namnet). Vid detta tillstånd föreligger ett överskott av vatten i kroppen, med en marginellt ökad extracellulär vätskevolym. Kliniskt är detta dock ej uppenbart.

Orsaker till SIADH	
1. Malignitet	- Lungcancer - Extrathorakal cancer, inklusive magtarmkanal, urinvägar, prostata, endometrium - Lymfom - Sarkom
2. Pulmonella sjukdomar	- Infektion - Astma - Cystisk fibros
3. Centrala nervsystemets sjukdomar	- Infektion - Blödning - Tumör - Övriga: Multipel skleros med flera
4. Farmaka	- Farmaka som stimulerar utsöndringen av ADH eller förstärker ADH effekt: Kloropropamid, SSRI, tricykliska antidepressiva, opiater (inklusive morfin och oxikodon), klofibrat, karbamazepin, vincristin, nikotin, narkotika, antipsykotika, ifosfamid, cyklofosfamid, NSAID med flera - ADH analoger: Desmopressin, vasopressin
5. Övriga orsaker	- Ärftlig (vasopressin V ₂ -receptor mutation) - Idiopatisk - Övergående: orsakad av smärta, stress, illamående, generell anestesi, hård träning - Akut intermittent porfyri

Den ökade mängden ADH leder till att **U-osm stiger** samtidigt som **S-osm sjunker**, då vatten i hög utsträckning återabsorberas i samlingsrören. Detta leder följaktligen även till att RAAS nedregleras, då kroppen försöker bli av med kroppens överskottsvolym genom att återabsorbiera mindre natrium→ **U-Na är mätbart**.

För att kompensera vattenöverskottet frisätts natriuretiska peptider från hjärtats förmak → upprätthåller diuresen från njurarna. En ny balans uppnås, med endast en lätt ökad blodvolym (**kliniskt euvolem**).

SIADH är **alltid** en uteslutningsdiagnos där andra orsaker till hyponatremi ska först ha uteslutits. För att sätta diagnosen krävs alltså

1. Klinisk euvolem
2. Lågt Plasma/serumosmolalitet
3. Oproportionerligt högt U-Na (över 30-40)

I bilden till höger ses potentiella orsaker bakom SIADH, där suspekta läkemedel och maligniteter som ger upphov till ektopisk ADH-produktion är vanligt förekommande.

- **Alkohol** - oftast större mängder öl eller vin, i kombination med dålig nutritionsstatus kan orsaka euvolem hyponatremi.

PRIMÄR POLYDIPSI

En fjärde form av hyponatremi som, till skillnad från de tre ovanstående tillstånden, är helt förorsakad av patienten själv. Primär polydipsi uppkommer då en patient antingen (1) dricker mer vatten än vad dennes njurar klarar av (intag blir större än utflöde) eller (2) äter en elektrolytfattig kost, vilket resulterar i en **ökad vätskevolym** i kroppen, **lågt ADH** samt en **låg urinosmolalitet**.

En 35 årig kvinna inkommer till akuten med en timmes anamnes på plötsligt påkommen akut konfusion med hallucinos, frekventa kräkningar och kraftfull motorisk oro. Det visar sig att kvinnan idrottat intensivt under dagen och druckit dåligt, varpå hon vid hemkomst druckit flera liter vatten.

- P-Na 127 mmol/L
- P-Osm 269 mOsm/kg (normalt 280-300)

Under dagen har kvinnan blivit både dehydrerad och tappat elektrolyter genom svettningar. När hon sedan snabbt dricker rikliga mängder elektrolytfritt vatten blir det extracellulärt hypoosmolärt i kroppen, varpå vatten flödar in i cellerna. I hjärnan orsakar detta hjärnödemed → trycker ihop ventriklarna, vilket resulterar i symptom hon upplever. Kvinnan behandlas genom en akut höjning av den extracellulära osmolaliteten genom **hyperton natriumklorid**.

BEHANDLING

Skulle en patient ha hyponatremi med svåra symtom, såsom kräkningar, krampanfall eller sänkt medvetandegrad ska **ALLTID en hyperton natriumklorid** sättas in i ett försök att höja patientens elektrolytvärden. I de allra flesta fallen har patienterna dock endast lätta till medelsvåra symtom, vilket gör att vårdpersonalen har tid att tänka. Innan behandling inleds ska **ALLTID** prover tas, och dessa går att läsa om under "*Fortsatt utredning*".

Tumregler vid behandling av hyponatremi med kliniska symtom:

- Snabbt påkommen hyponatremi behandlas med snabb korrigerig. Akut hyponatremi kan nämligen ge upphov till hjärnödemed och död. Därför är det viktigt att hyponatremi snarast korrigeras.
- Långsamt påkommen hyponatremi behandlas med långsam korrigerig, vilket även det är oerhört viktigt för att undvika **osmotiskt demyeliniseringssyndrom**.

- Uteslut alltid binjurebarksvikt och svår hypotyreos. Vid minsta misstanke om binjurebarkssvikt ska dropp och Solu-Cortef sättas in. Hypotyreos gör en patient bradykard, vilket följaktligen leder till lågt arteriellt blodtryck. Detta kan kroppen lösa genom att öka ADH-utsöndringen, vilket leder till ökad vattenreabsorption → för mycket vatten i omlopp i förhållande till natrium.
- Vid okänd duration, behandla alltid som vid kronisk!

KRONISK HYPONATREMI - EJ SVÅRA SYMTOM

Långsam Na-korrektion → $<0,5 \text{ mmol/L}$ i timmen

HYPOVOLEM HYPONATREMI

Natrium ges i dropp (0,9 % NaCl) och eventuell diuretika tas bort.

HYPERVOLEM HYPONATREMI

Vätskedrivande läkemedel (**furosemid/furix** - loop-diuretika) ges vid uttalat vattenöverskott.

EUVOLEM HYPONATREMI

Patienten sätts på vätskerestriktion, vilket innebär att de endast får dricka en viss mängd om dagen. Målet är att åstadkomma ett dagligt mindre vattenintag än urinvolym. Det kan dock ta flera dagar innan resultat ses. Även eventuella "suspekta" läkemedel tas bort, då dessa kan ge ökad risk för SIADH.

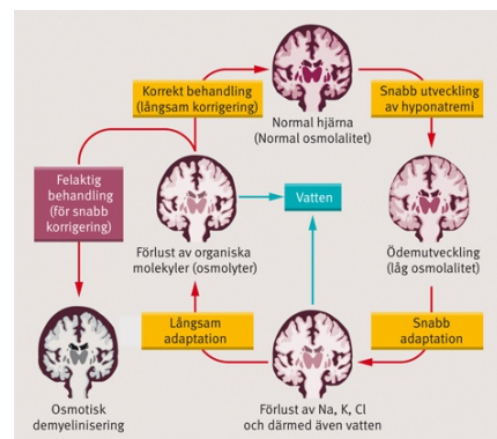
Det finns idag även specifik behandling mot SIADH OM vätskekarens inte skulle ge effekt. Detta läkemedel kallas för **tolvaptan** och är en vasopressin-receptorantagonist. Det verkar genom att hindra det renala återupptaget av vatten (hämmning av aquaporiner) → ökad diures. För att patienten inte, i motsats, med denna behandling ska löpa ökad risk att bli intorkad avslutar man alltid vätskekarensen innan insättning av läkemedlet.

RISKER VID BEHANDLING

Det är nämnt flera gånger tidigare, men det är värt att nämna igen. Vid behandling av en kronisk hyponatremi är det oerhört viktigt att höja natrium långsamt. Detta dels för att undvika överkorrigering av P-Na, men även för att undvika obehagliga biverkningar som **osmotisk demyeliniserande syndrom**.

SKÖRT STEADY STATE

Värt att känna till är även att kroppen självt, vid hyponatremi, svarar med att inom några timmar efter dess uppkomst börja pumpa ut elektrolyter (kalium, klorid och natrium) för att bromsa utvecklingen av ödem (hyponatremi ökar vätskeinträde in i celler, eftersom mindre P-Na leder till att vätska osmotiskt dras från plasman). Inom några dagar börjar även osmolyter (små osmotiskt aktiva organiska molekyler) pumpas ut. Vatten följer med molekylerna och svullnaden minskar.



OSMOTISKT DEMYELINISERANDE SYNDROM

Osmotiskt demyeliniserande syndrom är en biverkning som kan uppkomma 2-6 dagar efter en för snabb korrigering av P-Na. Risken är enbart kopplad till korrektionshastigheten, och INTE till själva behandlingsformen. Det som kroppsligt sker vid en för snabb korrigering är att myelinet, som omger nervcellerna, skrumprar ihop till följd av att den snabbt förhöjda osmolaliteten i blodet suger ut allt vatten från

cellerna. Diagnosen verifieras med MR av hjärnan och symtom som kan uppstå är sluddrigt tal samt koordinationssvårigheter.

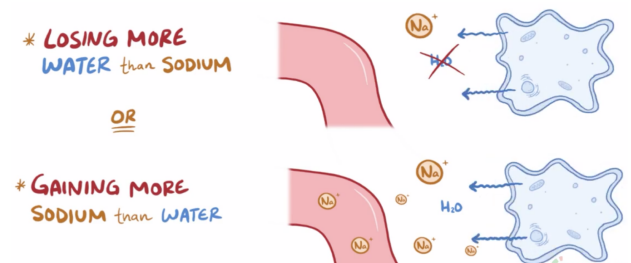
Återkoppling till diabetes; det är ödemutvecklingen (se bild) som man är rädd för i korrigeringen vid T1D vid megahögt glukos. Detta beror på att kroppen gjort sig av med Na (hyponatremi) för att kompensera den höga osmolaliteten, vid korrigerig med insulin kommer dock allt glukos gå in i cellerna och vattnet följer med → ödem.

KOMPLIKATIONER

- **Akut hyponatremi** - hjärnödem
- **Kronisk hyponatremi** som behandlas för snabbt - demyelinisering

HYPERNATREMI

Hypernatremi definieras som ett P-natrium $> 145\text{mmol/l}$. Koncentrationen av S-natrium är hårt reglerad genom reglering av vattenbalansen, vilket sker genom törst, antidiuretiskt hormon (ADH) och njurar. Rubbningar i vattenbalansen yttrar sig således som förändringar i P-natrium. Natrium utgör en betydande mängd av osmolaliteten, vilket betyder att avvikelse i P-natrium leder till avvikande osmolalitet. Vid hypernatremi föreligger alltid **förhöjd S-Osmolalitet med samtidig intracellulär dehydrering**.



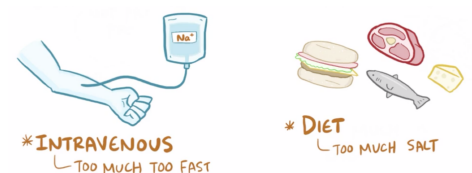
ORSAKER

Hypernatremi uppstår när man förlorar mer vatten än salt. Detta kan bland annat uppstå vid:

- Ren vattenförlust (ex. intorkning)
- Förlust av hypotona kroppsvätskor (ex. kräkning och diarré)
- Diabetes insipidus
- Hyperkalcemi (osmotisk diures samt hämning av ADH)

Eller när man samlar mer salt än vatten;

- Njurdysfunktion
- Iatrogen - får dropp med för högt saltmängd
- Diet

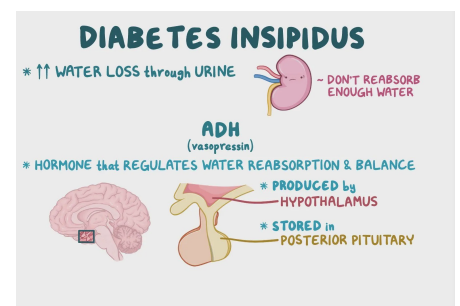


Vanligt vid hypernatremi är **rikliga urinmängder**, där eventuella diffdiagnoser till detta är:

- Diabetes mellitus (osmotisk diures)
- Njursjukdom (polyurisk fas)

DIABETES INSIPIDUS

Diabetes insipidus (DI) orsakas oftast av brist på ADH från hypofysen och kallas då **central DI**. Den centrala DI kan vara temporär, vid endast mindre cellskador, men även total vid mer uttalade cellskador. Cellskadorna kan orsakas av hypofysadenom, kraniofaryngeom, trauma eller av operationer.



Mindre vanligt är **nefrogen DI**, orsakad av minskad receptorkänslighet för ADH i njurarna (pga njurskada). Båda tillstånden orsakar polyuri och sekundärt till det ökad polydipsi (ökad törst).

SYMPTOM OCH KLINISKA FYND

Ofta föreligger det en tidig fas med uttalad törst, men vid $P\text{-natrium} \geq 150\text{-}160 \text{ mmol/l}$ tillkommer även neurologiska symtom på grund av den minskade hjärnvolymen:

- Förvirring
- Nedsatt vakenhet
- Muskelsvaghet
- Kramper

När orsaken beror av en förlust av hypotona vätskor (vätskor med mer vatten än natrium, såsom kräkning och diarré) föreligger även hypovolemi, som kan ge kliniska tecken som:

- Torra slemhinnor (framförallt i munnen)
- Nedsatta hudturgor
- Lågt blodtryck
- Takykardi kompensatoriskt till det låga blodtrycket



MNEMONIC: FRIED SALT Hypernatremia Signs & Symptoms

Fever (low), Flushed skin
Restless (irritable)
Increased fluid retention,
Increased blood pressure
Edema (peripheral, pitting)
Decreased urinary output, Dry mouth
Skin flushed
Agitated
Low-grade fever
Thirst

UTREDNING

Utredning av hypernatremi handlar främst om att finna den bakomliggande orsaken, vilket till största del sker genom en adekvat anamnes. I **anamnesen** vill man ta reda på om patienten haft tidigare neurologiska sjukdomar, tillkomst av neurologiska symtom, ökad törst, ökade urinmängder eller andra vätskeförluster genom diarré eller kräkningar samt användning av läkemedel såsom litiumtabletter.

I **status** försöker man notera allmäntillstånd, vakenhet och orienteringsgrad. Uppskatta hydreringsgrad (dehydrering) genom hudturgor, inspektera slemhinnor i mun, blodtryck, puls och temp.

När det gäller **prover** tas:

- B-Hb - Kan vara aningen förhöjt, pga dehydrering
- B-LPK + CRP - Utesluta eventuella infektion
- Elektrolytstatus (Na, K och krea + Ca)
- P-Glukos - samtidig hyperglykemi ökar osmolaliteten och måste behandlas

Komplementerande prover till ovanstående, om patienten visar sig ha hypernatremi är:

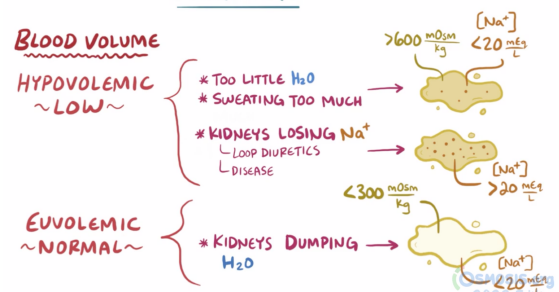
- U-osm
- P-osm
- U-Na
- S-kortisol
- S-TSH
- Fritt T4

OBS! Detta är samma prover som vid hyponatremi.

HYPOVOLEM - VÄTSKEBRIST

Vid fortsatt utredning analyseras ovanstående prover, där en primär jämförelse mellan osmolaliteten i urin och plasma kan vara vägledande. Skulle en patient vara intorkad på grund av **vätskebrist**, så borde njurarna

DIAGNOSIS



koncentrera urinen maximalt för att bibehålla så mycket vätska i kroppen som möjligt (både U- och P-osm är höga).

“EUVOLEM” - DIABETES INSIPIDUS

Skulle dock U-osm vara låg, i jämförelse med en hög P-osm, ska man direkt misstänka en central eller nefrogen diabetes insipidus. Vid minsta misstanke på central diabetes insipidus finns risk att patienten även lider av hypofyssvikt därav tar man hypofys relevanta prover också! För att ytterligare undersöka diabetes insipidus så gör man ett **tröstprovokationstest**.

Testet innebär att patienten inte får inta något vatten under de timmarna testet pågår, samtidigt som kroppsvikt, urinmängder och urinosmolalitet mäts. I normala fall minskar då urinproduktionen successivt, till följd av att kroppen vill behålla vatten i kroppen, samtidigt som urinosmolaliteten ökar. Skulle njurarna dock vara oförmögna att koncentrera urinen förblir både urinmängd och -osmolalitet oförändrad med timmarnas gång, trots att patienten blir mer och mer intorkad → tyder på **diabetes insipidus**.

För att skilja på central och nefrogen kan behandling med **desmopressin** inledas, där ett resultat med en förändrad U-osm tyder på oförmåga att utsöndra ADH (central DI) och med en oförändrad U-osm tyder på oförmåga för ADH att ge effekt (nefrogen DI). **Desmopressin** är ett LM som har liknande struktur som ADH och har därmed samma antidiuretiska effekt genom att uppreglera Aquaporiner.

Att mäta ADH känns som ett betydligt lättare sätt att utreda ADH-sekretion på, men på grund av att ADH är en kortverkande peptid med kort halveringstid går detta inte att mäta. Skulle dock ett prov på ADH-syntesen i kroppen vara absolut nödvändigt kan istället **copeptin** mätas, vilket är en spjälkningsprodukt från pre-prohormonet till ADH → ger ett hum om i vilken mängd ADH produceras. Lågt värde tyder på central DI och högt tyder på nefrogen DI.

BEHANDLING

Likt vid hyponatremi kräver en patient med **akut orsakad hypernatremi** en snabb korrigerig, medan en patient med **kroniskt orsakad hypernatremi** istället behöver en långsam korrigerig för att undvika hjärnödeme (sänkning i plasman leder till att vatten flödar in i cellerna).

Skulle det röra sig om att patienten drabbas av en hypofystumör, ex. ett kraniofaryngeom opereras detta endast vid behov (risk för patienten att tappa synen). Skulle hypofys och hypothalamus skadas under operationen får patienten följaktligen både diabetes insipidus och hypofyssvikt, vilket leder till daglig behandling med desmopressin (ADH), hydrokortison, levaxin (T4), GH samt östradiol/gestagen behandling.

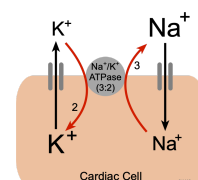
KOMPLIKATIONER

PRECIS TVÄRTOM FRÅN HYPONATREMI

- **Akut hypernatremi** - demyelinisering (tillsätter vi massa vätska kommer all vätska träda ut från cellerna)
- **Kronisk Hypernatremi** - hjärnödeme

GENERELLT OM KALIUMRUBBNINGAR

98% av kroppens kalium är intracellulärt, och hittas i huvudsak i muskelcellerna. För att upprätthålla balansen mellan natrium och kalium i kroppen har Na/K-pumpen en viktig funktion.



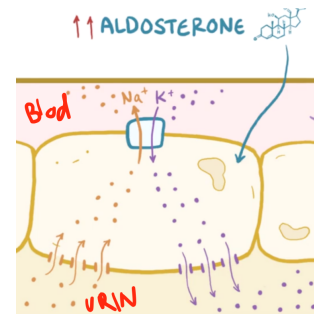
OBS! Det är snabba förändringar, oavsett om det blir hyper- eller hypokalcemi, som är livsfarligt för kroppen. Viktigaste riskorganet vid kaliumrubbningar är hjärtat.

HYPOKALEMI

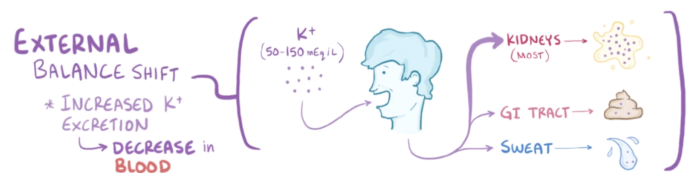
Hypokalemi (s-kalium < 3.5 mmol/l) kan orsakas av flera olika tillstånd, vanligast av transcellulär förflyttning (kalium förs in i cellerna):

EXTERN BALANSRUBBNING

Läkemedel är den absolut vanligaste orsaken till hypokalemi, då de förorsakar en ökad renal förlust av kalium. Allra vanligast är hypokalemi orsakad av diuretika, men kan även orsakas av andra läkemedel såsom fludrokortison (mineralkortikoid). Diuretika inhiberar Na resorption vilket leder till högre nivåer Na i distala tubuli. Mer natrium här finns då tillgängligt för Na/K (som aldosteron har effekt på) vilket gör att mer Natrium pumpas ut i blodet och Kalium ut i tubuli. Samma resultat blir alltså om man har en för hög produktion av aldosteron, **hyperaldosteronism/hjärtsvikt**, bara att aldosteron verkar direkt på Na/K-pumpen vilket stimulerar till större sekretion av K. Av denna anledning kan läkemedel som aldosteronantagonister, som också används i blodtryckssänkande syfte, kan istället orsaka **hyperkalemi**.



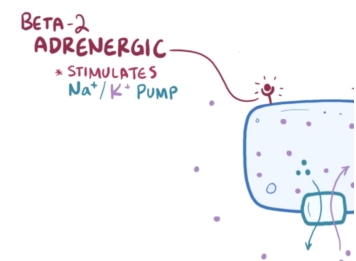
Gastrointestinala förluster är ytterligare en orsak som kan ge upphov till hypokalemi, och vanligast via kräkningar. Även en överanvändningen av **laxantia** (orsakar tarmtömning) har visat sig kunna ge hypokalemi.



INTERN BALANSRUBBNING

Metabol alkalos kan orsaka hypokalemi. För varje ökning av pH-värdet med 0,1, minskar P-Kaliumvärdet med 0,6 mmol/l på grund av att det förflyttas in i cellerna i utbyte mot H⁺. Detta är precis tvärtom vad som sker vid en metabol acidosis. Respiratorisk alkalos ger dock INTE upphov till kaliumrubbningar eftersom CO₂ kan fritt röra sig över membranet och behöver inte att "kosta" en kalium.

Katekolaminer - Även vissa katekolaminer kan stimulera den ATP-drivna pump som sköter Na/k pumpen, vilket stimulerar ett ökat inträde av K i cellen. Detta kan vara orsakat av yttre faktorer såsom LM med Beta-2-agonister.



En metabol acidosis kan ibland dölja en kaliumbrist - ett samtidigt normalt kaliumvärden talar egentligen för en kaliumbrist vid en metabol acidosis. Vid metabol acidosis kommer nämligen tvärtom från vid en metabol alkalos ske vilket resulterar i ett större utträde av kalium i plasma. Kan alltså leda till hyperkalemi. Återkommer.

SYMPTOM OCH KLINISKA FYND

Förekomst av symptom vid hypokalemi är kopplat till aktuell serumkoncentration.

- **3,0-3,5 mmol/l**: Ofta ospecifika eller inga symptom. Patienter med underliggande hjärtsjukdom och patienter som behandlas med digitalis löper ökad risk för arytmi. **Digitalis** stabiliserar hjärtrytmen vid förmaksflimmer och samtidig hjärtsvikt.

- **2,5-3,0 mmol/l**: Allmän svaghet, trötthet,, anorexi, illamående, obstipation, ileus och minskade senreflexer.
- **< 2,5 mmol/l**: Muskelnekros och vid lägre koncentration kan progredierande ascenderande förlamning förekomma.

Hypokalemi kan även leda fram till **EKG-förändringar**, med en initial förekomst av minskad amplitud av T-våg, T-vågsinvertering, tillkomst av U-våg, sänkt ST-sträcka och supraventrikulär eller ventrikulär takyarytmi.

BEHANDLING

Behandling av hypokalemi kan göras i form av:

- Kaliumsparande diuretika, såsom **spironolakton** (hämmar aldosteronreceptorn → mindre kalium i urinen)
- Kaliumklordtabletter, **kaleorid**, eller kaliumcitratlösning, **kajos**. Även vanliga kostråd är ett ofarligt och bra sätt att förebygga hypokalemi, där bland annat bananer innehåller mycket kalium.
- Det är även viktigt att förebygga eventuell samtidig magnesiumbrist.



HYPERKALEMI

Hyperkalemi (S-kalium > 5,6 mmol/l) orsakas vanligast av njursvikt, men uppkommer även vanligt som bieffekt av läkemedelsbehandling. Potentiella läkemedel att orsaka hyperkalemi är NSAID, ACE-hämmare och spironolakton. Även mineralkortikoidbrist, såsom vid Addisons sjukdom, kan resultera i detta då aldosteronets effekt försvinner.

Hyperkalemi resulterar vanligen i muskulär svaghet, som senare vid långt gången kan övergå i förlamning. På EKG ses initialt ökad T-vågsamplitud och kortare QT-intervall, för att på sikt sedan kunna övergå i allvarliga arytmier (ventrikelbradykardi och ventrikelflimmer).

Hyperkalemi kan även uppstå metabol acidosis för att kompensera den höga mängd H⁺ i blodet byts det ut mot K⁺ inne i cellerna. Läs mer under *diabetes* och *acidosis*.



MNEMONIC: MURDER

Signs & symptoms of Hyperkalemia

Muscle weakness

Urine: oliguria, anuria

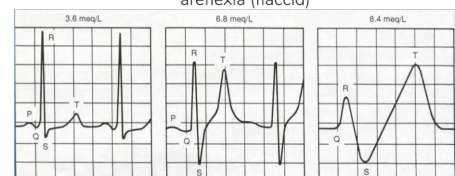
Respiratory distress

Decreased cardiac contractility

EKG changes: peaked T waves;

QRS widening

Reflexes: hyperreflexia or areflexia (flaccid)



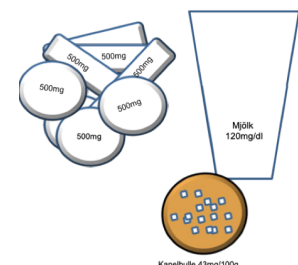
BEHANDLING

1. Nyttja insulinets effekt på Na/K → ge glukos och insulin.
2. Loop-diuretika
3. Avsluta behandling av aldosteronantagonister

KALCIUM RUBBNINGAR

BAKGRUND

Kalcium är en grundämne med viktig funktion i många olika system i vår kropp, såsom cellsignalering, enzymaktivitet och stadga i benstommen. Vid rubbning kan det ge upphov till kroniska och akuta komplikationer.



Hur mycket kalcium behöver vi? Rekommendationerna skiljer sig genom livets alla år, där äldre och gravida är i störst behov på ca 900 milligram. Vuxna ska äta 800mg. Medelsvensken äter idag mer kalcium än vad vi behöver, vilket ger oss en marginal. Vi hittar kalcium bladgrönsaker, kål och baljväxter, bröd och mejeriprodukter. De tabletter som skrivs ut som tillskott innehåller 500 mg, och kan likställas med 4 dl mjölk.

Kopplat till andra termer var detta en stor del av förståelsen för njursvikt under K3.

VAR HITTAR VI VÅRT KALCIUM?

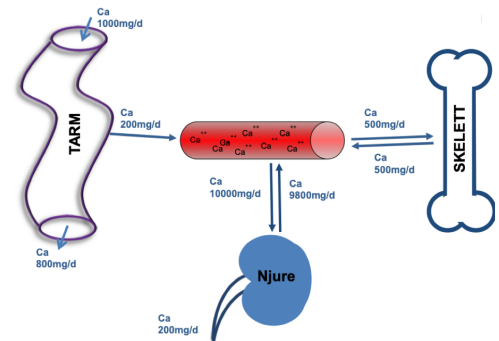
Majoriteten av Ca^{2+} ligger lagrat i skelettet (99%), 0.5% intracellulärt och den sista halva procenten finns extracellulärt i blodbanan. Det är den extracellulära komponenten vi kommer att fokusera på, då det är denna andel som kroppen vill hålla konstant för att alla processer skall fungera normalt.

Blodet har två viktiga medspelare för att hålla systemet konstant, vilket är paratyreoideahormon (PTH) samt calcitriol (aktivt vitamin D).

CA-BALANS I KROPPEN

För att förstå hur balansen kan rubbas går vi igenom hur balansen upprätthålls vid normala fall.

- **FLÖDE:** Vi får i oss ca 1000 mg per dag genom kosten. Beroende på behov kommer kalcium tas upp utifrån det, i bilden denna gången 200mg som sedan cirkulerar i blodet. 25-75% av kalciumet tenderas att tas upp. Ju äldre vi blir, desto sämre blir upptagningsförmågan → större krav på att vi får i oss rätt mängd.
- **UTGIFTER:** 10000 mg går dagligen till njuren, för att först filtreras men sedan återabsorberas. En tumregel att minnas är att samma mängd som vi får i oss via kosten, kommer att kissas ut för att hålla ett steady state. Vid behov av mer kalcium kommer mer kalcium reabsorberas från primärurinen.
- **OMSÄTTNING:** Varje dag sker en omsättning i skelettet där en stor mängd kalcium tas in, samt motsvarande del bryts ut. Denna omsättningen är extra hög när man är ung, och vid uppkommen obalans kan stora bekymmer uppstå med en drastisk ökning av kalcium i blodet → orsakar rubbningar.



CA-BALANS I BLODET

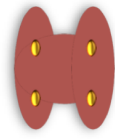
Om vi nu zoomar in på regleringen för hur balansen i blodet upprätthålls. Vi börjar högst upp, med parathyroidea och dess effekter på lagspelarna Calcitriol och PTH.

PARATHYROIDEA - Här finner man Ca^{2+} känsliga receptorer som känner av koncentrationen av kalcium i blodet, exempelvis låg. Signal skickas då och PTH börjar utsöndras. PTH har tre viktiga funktioner:

1. Ökar benresorption, vilket leder till ökad frisättning av kalcium
2. Minskar renal utsöndring av Ca^{2+} till bekostnad av fosfat. Detta bidrar också till minskad hypokalcemi då fosfat binder upp fritt kalcium i blodbanan
3. Aktiverar Vitamin D till Calcitriol → ökat upptag av Ca^{2+} från tarmen

PARATHYROIDEAHORMON, PTH

PTH utsöndras från parathyroidea körtlarna (normalt 4st). Hormonet är en polypeptid som verkar på cellmembranbundna G-proteinkopplade receptorer. Regleringen av utsöndringen sker som tidigare nämnt av kalcium känsliga receptorer i paratyreoidea.



CALCITRIOL

Calcitriol, även så kallat 1,25-dihydroxy-vitamin D₃, eller aktivt vitamin D. Detta har, tillskillnad från "vanligt vitamin D" som vi köper på apoteket, effekt på kroppen och dess kalciumupptag.

Calcitriol binder till en intracellulär receptor, VDR, som bildar ett komplex med retinoid-receptor X (RXR), innan det binder till DNA för att uttrycka olika gener.

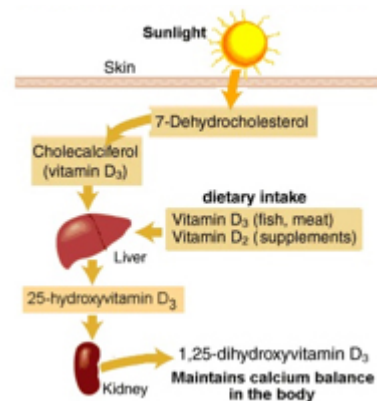


OBS! Calcitriol kommer framförallt gå till tarmen och möjliggör ett ökat upptag av kalcium.

Vi börjar från början, hur får vi i oss vitamin D (inaktivt)?

1. När solen står 30 grader ovan horisonten (eller skuggan är kortare än dig) kan 7-dehydrokolesterol i huden göras om till previtamin D (som vidare övergår till vitamin D₃). På 15 minuter i t-shirt kan ungefär 1000 enheter bildas daglig rekommenderad dos för vuxna är 600 enheter.
2. Via kosten får vi i oss vitamin D₃.

Vitamin D₃ kommer därefter passera levern, och genom enzymet vitamin D-25-hydroxylas göras om till 25-OH-vitamin D. Stor andel av det vitaminet vi får i oss görs om till detta → lagringsformen. Ett bra värde för att kontrollera vitamin D balansen hos en patient.



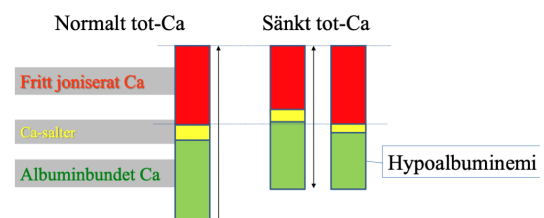
I njuren kommer sedan **1-alfa hydroxylas** finnas, som är ett hårt reglerat enzym i tubuli. Beroende på kroppens behov kommer enzymets aktivitet förändras för att aktivera 25-OH-Vitamin D till calcitriol (aktivt vitamin D).

MÄTNING AV KALCIUM I BLODET

När vi står på akuten och tar ett screeningprov får man:

- P-Kalcium (totalt)
 - Detta inkluderar fritt joniserat Ca, Ca-salter och albuminbundet Ca.

Vad som är av vikt i detta prov är det **fria joniserade kalciumet** (biologiskt aktivt), varvid man ska vara frikostig med att ta det extra provet "fritt joniserat Ca" vid misstanke om kalciumrubbning. Kan man inte få akutprovsvärde på joniserat kalcium så kan man korrigera efter albumin som ofta ingår i en normal screening. Vid lågt albumin tyder det på att Ca²⁺ inte binder in till albumin i den utsträckning det ska göra → kompensatoriskt normalt fritt Ca²⁺.



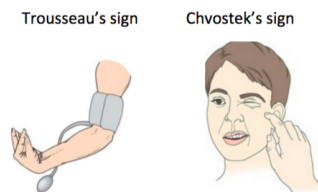
Bilden till höger visar två olika utfall av sänkt totalt kalcium. Längs till höger ser vi en hypoalbuminemi som uppstått kompensatoriskt för att upprätthålla normala kalciumnivåer. Här ser vi alltså inte en "äkt

hypokalcemi". Om vi däremot tittar på spalten i mitten ser vi att det fria joniserade är för lågt. Här är albumin normalt, fast ett sänkt totalt-Ca, vilket talar för en klinisk hypokalcemi.

HYPOKALCEMI

Vid en hypokalcemi har man brist på kalcium. För att förstå symtombilden kan man ha tumregeln att kalcium ligger som en skyddande hinna på nerver och muskler. Försvinner den hinnan blir området instabilt och extra retbart.

- **Stickningar, pinnningar** - främst i mun och händer (tidigt symptom)
- **Trötthet**
- **Muskelkramper/spasm, muskelsmär** - extracellulärt Ca^{2+} utövar normalt en viss hämning på natriumkanaler, vilket medför att dessa lättare depolariseras vid en hypokalcemi.
- **Chvosteks tecken** - perkussion av facialisnerven framför örat ger samtidig spasm i ansiktet
- **Trousseau's tecken** - ischemi i underarmen utlöst av blodtrycksmanschett uppblåst 20 mmHg över systoliskt blodtryck i 3 minuter förorsakar karpopedalspasm i händerna.
- **Depression, oro, förvirring**
- **Kardiellt; arytmier, förlängd QT-tid.**

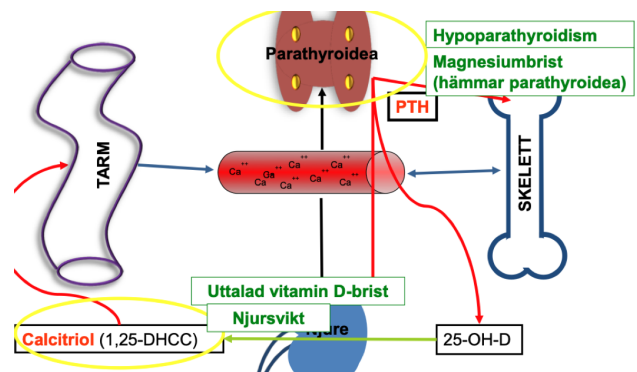


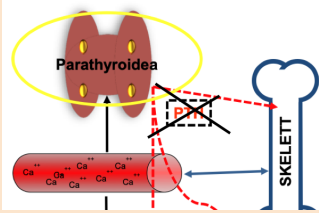
I och med att symtombilden kan vara ganska ospecifik är detta ytterligare en headsup om att frikostigt göra bestämning av joniserat kalcium.

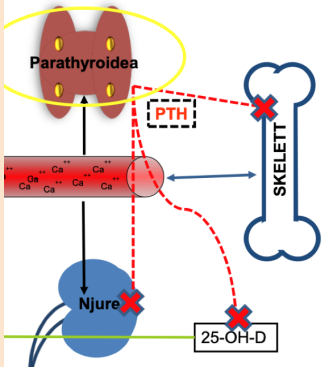
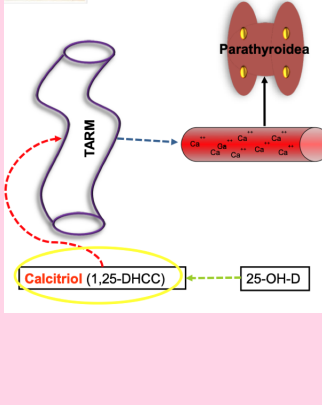
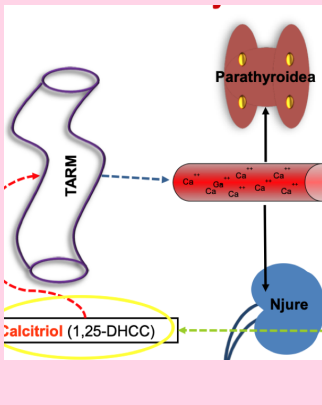
Orsaker till hypokalcemi kan bero på störningar i

- **Parathyroidea** → provsvar visar lågt PTH
 - Hypoparathyroidism
 - Magnesiumbrist (hämmer parathyroidea)
- **Njuren**
 - Uttalad vitamin D-brist
 - Njursvikt

Det finns självklart fler orsaker, men de vi ska känna till är dessa.



ORSAK	ETIOLOGI	LABB	BEHANDLING	ÖVRIGT
HYPOPARATHYROIDISM Får ingen motreaktion från parathyroidea vid lågt kalcium	Iatrogen (vårdorsakad) Autoimmun Mutationer Genetik	J-Ca Lågt PTH Lågt	Aktivt vitamin D (OBS smalt fönster) Kalcium	 Tänk på anamnesen, vanligaste orsaken är att sjukvården orsakat det genom operation.

HYPOMAGNESEMI Vid en kronisk magnesiumbrist blir parathyroidea trögare på att reagera vid en hypokalcemi → sänder ut en inadekvat mängd av PTH. Dessutom uppstår en perifer resistens mot PTH → sämre svar.	Malabsorption Kräkningar Alkoholism Mutation i Mg-kanal Cisplatin	J-Ca lågt PTH Lågt Mg Lågt/normalt Snarlik bild som vid hypoparathyroidism, kan testbehandla med magnesium	Magnesium	 The diagram illustrates the physiological response to hypomagnesemia. The parathyroid gland (Parathyroidea) is shown with a red 'X' over it, indicating impaired function. It secretes PTH (red dashed line), which acts on the bone (SKELETT) and the kidney (Njure). The bone response is also marked with a red 'X'. The kidney response is marked with a red 'X' and a red 'X' over the 25-OH-D box, indicating that the conversion of 25-OH-D to active vitamin D is impaired. Calcium levels (Ca²⁺) are shown as low in the blood.
D-VITAMINBRIST Har vi för lite substrat kan PTH inte påverka omvandlingen av 25-OH-D till calcitriol, och därmed blir upptaget från tarmen inadekvat Personer som är gamla, har täckande klädsel, mörk hudpigmentering löper högre risk	Bristande UV-B exposition Kronisk tarminflammation → malabsorption	J-Ca lågt PTH högt 25-OH-vitD lågt GFR normalt Fosfat lågt (beror på PTH)	Ut i solljus Tillskott av vanligt vitamin D	 The diagram illustrates the physiological response to vitamin D deficiency. The parathyroid gland (Parathyroidea) is shown with a red 'X' over it, indicating impaired function. It secretes PTH (red dashed line), which acts on the intestine (TARM) and the kidney (Njure). The intestine response is marked with a red 'X'. The kidney response is marked with a red 'X' and a red 'X' over the 25-OH-D box, indicating that the conversion of 25-OH-D to active vitamin D is impaired. Calcium levels (Ca²⁺) are shown as low in the blood.
NJURSVIKT Vid en njursvikt kan 1. Omvandlingen till calcitriol inte göras lika effektivt pga mindre tubuli vävnad som fungerar 2. Utsöndring av fosfat minskar (hyperfosfatemi), vilket gör att 1-alfa hydroxylas inaktiveras. Detta beror på att både kalcium och fosfat tas upp i tarmen	Njursvikt → Hyperfosfatemi → Nedsatt aktivering vit D3 → hypokalcemi → PTH ökar	J-Ca Sänkt PTH högt GRF lågt Fosfat Högt	Fosfatbindare Aktivt vitamin D	 The diagram illustrates the physiological response to kidney failure. The parathyroid gland (Parathyroidea) is shown with a red 'X' over it, indicating impaired function. It secretes PTH (red dashed line), which acts on the intestine (TARM) and the kidney (Njure). The intestine response is marked with a red 'X'. The kidney response is marked with a red 'X' and a red 'X' over the 25-OH-D box, indicating that the conversion of 25-OH-D to active vitamin D is impaired. Calcium levels (Ca²⁺) are shown as low in the blood.

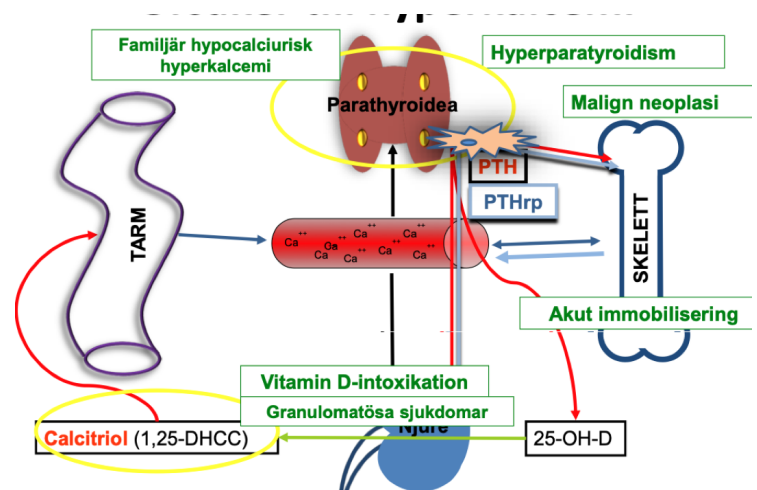
HYPERKALCEMI

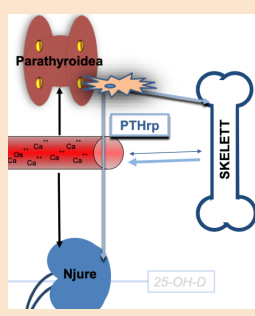
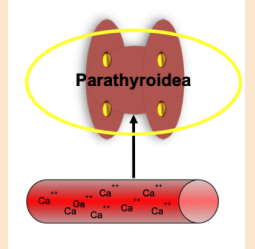
Enkelt nog kan man tänka att symtomen här är precis tvärtom, förutom den detaljen att man även här blir trött och nedstämd.

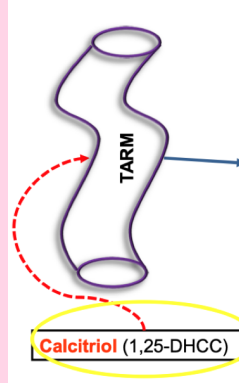
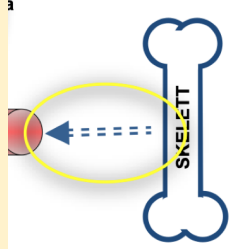
- **Aptitlöshet, buksmärtor, dyspepsi (symtom från övre magen), ileus**
- **Förstopning**
- **Muskelsvaghet**
- **Polyuri, törst, dehydrering** → kissar ut stora mängder kalcium som drar med sig vätska
- **Hypertoni, QT-tiden förkortas, arytmi, AV-block** - höga mängder kalcium kan verka vasokonstriktivt, varpå läkemedlet **Amlodipin**, kalciumantagonist utvecklats.

Orsakerna till en hyperkalcemi är fler, och där dessutom skelettet har ett finger med i spelet.

- **Paratyreoidea**
 - Hyperparathyroidism (vanligast)
 - Malign neoplas (tillhör även skelettet)
 - Familjär hypocalciurisk hyperkalcemi (FHH)
- **Skelett**
 - Malign neoplas
 - Akut immobilisering
- **Njure**
 - Vitamin D intoxikation
 - Granulomatösa sjukdomar

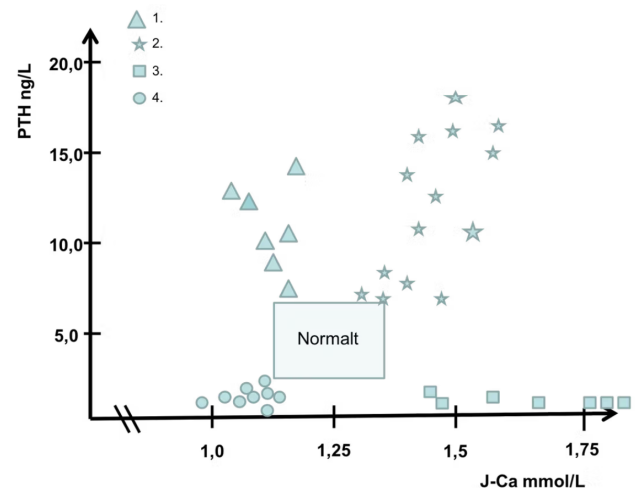


ORSAK	ETIOLOGI	LABB	BEHANDLING	ÖVRIGT
PRIMÄR HYPERPARATHYROIDISM Vanligt tillstånd som 2-4% av alla över 60 drabbas av. I normalfallet nedregleras PTH vid högt kalcium i blodet, men i dessa fall fortsätter utsöndringen.	Adenom eller hyperplasi i paratyreoidea Gör ultraljud för att identifiera vilka körtlar som är överaktiva	J-Ca Högt PTH högt U-Ca högt GRF normalt I och med att J-Ca och PTH är högt samtidigt kan man vara säker på att det är HP, med undantag för FHH	Kirurgi Aktiv expectans (övervakas)	Om ung och haft andra endokrina tumörer själv eller i släkt → misstänk MEN (både 1 och 2) och hereditet
MALIGNITET Kan bero på paramalignt fenomen utan lytiska destrukturer eller skelettmetastaser med stark osteolys (som stimulerar av PTHrP), vilket föranleder att kalcium bryts ut från skelettet	Vanligast vid myelom, småcellig bröst-, lung-, ventrikel och pankreascancer	J-Ca Högt PTH Lågt U-Ca Högt GFR sjunkande Vatten följer Ca i urinen → stor vätskeförlust → sjunkande GFR	VÄTSKA! Behandling mot cancer Bisfosfonat (hämmer osteoklasterna) Kortison	 Läs mer under prostatacancer
FAMILJÄR HYPOKALCIURISK HYPERKALCEMI, FHH Kalciumsensorer aktiveras först vid högre nivåer. I och med att mutationen finns i hela kroppen finns det en normal balans	Mutation i genen för kalciumsensorer, resulterar i en högre set-point Ca ²⁺ /PTH	J-Ca Högt PTH normalt/lågt U-Ca lågt (stora skillnaden från PH) Var noga med att efterfråga	Ingen behandling, kroppen är adapterad till högre nivå.	

mellan kalcium och urin.		hereditet!		
VITAMIN D INTOXIKATION Risk vid en överdosering är att kalcium kommer att utsöndras med urinet, vilket kan föranleda en njursvikt då kalciumet drar med sig stora mängder vätska. Detta gör att GFR kan sjunka.	Överdoserig av aktivt vitamin D (smalt terapeutiskt fönster → P med hypokalcemi och vit D-behandling behöver följas upp)	J-Ca högt PTH Lågt U-Ca högt (tar med vätska) GFR sjunkande Kolla medicinlista	Sätt ut/reducera aktivt vitaminD Kortison	
GRANULOMATÖSA SJUKDOMAR Endogen vitamin D intox. Vid sarkoidos är makrofager kapabla att aktivera 25-OH-D till calcitriol, oreglerat av PTH. Detta ger samma labbild som vid vitamin D intox	Sarkoidos	J-Ca högt PTH Lågt u-Ca högt GFR sjunkande	Kortison (inflammatorisk sjukdom)	
AKUT IMMOBILISERING Märks extra tydligt hos personer med hög benomsättning från början → ungdomar, tyreotoxikos	Relativt sett högre benresorption än formation. Osteoklasterna dominerar.	J-Ca högt PTH lågt u-Ca förhöjt	Hydrering Mobilisering om möjligt Bisfosfonat	

QUIZTIME

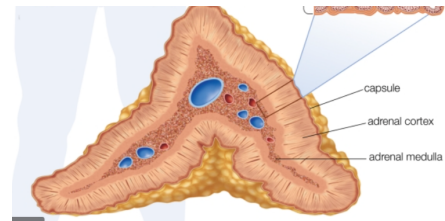
1. Vilka tänkbara diagnoser kan de med provvärden motsvarande trianglarna i bilden ha? (Lågt J-Ca, högt PTH)
2. Vilka tänkbara diagnoser har stjärnorna? (Högt J-Ca, Högt PTH)
3. Vilka tänkbara diagnoser har cirkelarna (Lågt PTH, Lågt J-Ca)
4. Vilka tänkbara diagnoser har fyrkanterna (lågt PTH, högt J-Ca)



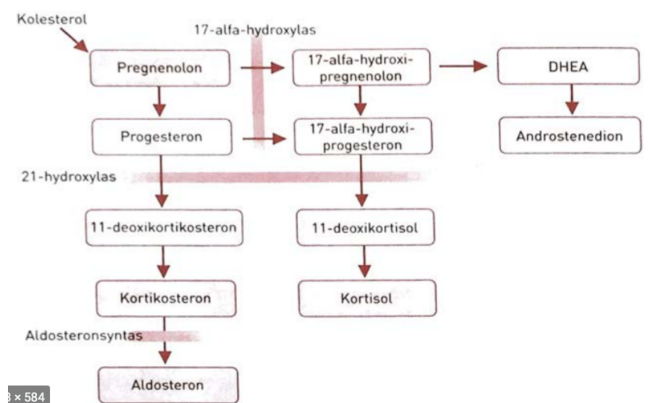
1. Vitamin D brist, Njursvikt
 2. Primär hyperparathyreoidism, (Familjär hypokalcemisk hyperkalcemi)
 3. Hypoparathyroidism, Hypomagnesemi
 4. Malignitet, Akut immobilisering, Vitamin D intoxikation, Granulomatösa sjukdomar

BINJURESJUKDOMAR

Människan har två binjurar, en för varje njure. När de fungerar som de skall märker vi knappt av dem, men när de krånglar kan de ge symtom från topp till tå då de producerar många av våra hormoner. Binjuren eller glandula suprarenales, har ett cortex och en medulla.



- I **cortex** bildas steroidhormoner som syntetiseras från kolesterol. Cortex svarar på stimuli från ACTH som bildas i hypofysen, som i sin tur svarar på stimuli från CRH utsöndrat från hypothalamus. Beroende på vart signaleringen går kommer olika enzymer verka på kolesterolet → ger olika slutprodukter.
 - **Zona Glomerulosa** - Mineralkortikoider - Aldosteron
 - **Zona Fasciculata** - Glukokortikoider - Kortisol
 - **Zona Reticularis** - Androgener
 - *Minnesregel; Go Find Rex, Make Good Sex*



- **Medulla** däremot är en förlängning av det centrala nervsystemet, som genom innervering av dess efferenter kan stimulera bildning av neurotransmittorer såsom adrenalin och noradrenalin.

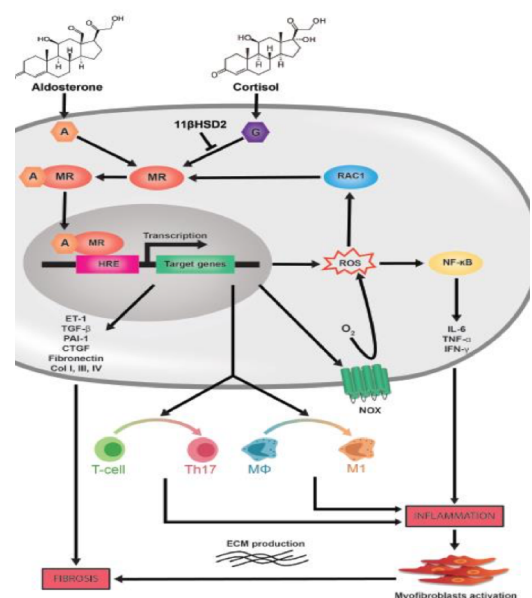
PRIMÄR HYPERALDOSTERONISM

Idag saknar vi ett bra system för hitta patienter med primär hyperaldosteronism och det finns förmodligen ett stort mörkertal. Primär aldosteronism (som det också kallas) är den vanligaste orsaken till sekundär hypertoni, som i sin tur står för 10% av alla fall av hypertoni.

Aldosteron har som vi vet effekter på natriumretentionen i njurtubuli. När Na^+ reabsorberas i njuren utsöndras kalium i lumen (via Na^+/K^+ -pumpen) vilket leder till en samtidig **hypokalemi**. Detta kan på sikt även leda till alkalos, då kroppen försöker bibehålla normala kaliumnivåer till följd av att H^+ utsöndras istället (H^+/K^+ -antiporters). Med saltet följer även vattnet vilket kan leda till en **hypertoni**.

Men utöver det har aldosteron andra effekter såsom;

1. Potentiera **reaktiva syreradikaler**, vilket leder till aktivering av NF- κ B och inducering av inflammation
2. Driver på **myokardiell fibros**, vilket innebär bindvävsomvandling i hjärta och kärl.
3. Immunceller bildar mer aktiva inflammatoriska celler → **inflammation**



Aldosteron kommer alltså att binda till intracellulära mineralkortikoid-receptorer som sedan kan translokera till kärnan och binda till glukokortikoid responsiva element (GRE) som ger uttryck för ENaC samt Na/k-ATPase i njurtubuli. Även kortisol kan binda till MR, vilket i normalfallet finns i betydligt högre koncentrationer än aldosteron. Kortisolmängden i njuren är turligt nog strikt reglerat av enzymet

11-B-hydroxysteroiddehydrogenas som kan konvertera kortisol till dess inaktiva form, kortison. **OBS!** Detta enzym går att hämma genom att äta stora mängder lakrits och att detta kan vara värt att fråga vid anamnes.

LABB:

Som följd av den ökade aldosteronsekretionen är renin supprimerat och aldosteron/renin kvot förhöjd. Vid misstänkt primär hyperaldosteronism, ta därför renin.

OLIKA FORMER AV PA

- **Unilateral sjukdom - kan botas kirurgiskt**
 - **Aldosteron-producerande adenom (Mb Conn)**
Unilateral (på ena sidan) aldosteron producerande adenom beror i 40% av fallen på en mutation (KCNJ5) som ger en kronisk depolarisering som leder till inflöde av kalcium och därmed en aktivering av aldosteronsyntesen.
- **Bilateral sjukdom - behandlas medicinskt**
 - **Bilateral adrenal hyperplasi (BAH) - generell storleksökning**
 - **GHR, glucocorticoid remediable hypertension - Familjär hyperaldosteronism.**
Sker en crossöver av gener som gör att aldosteron-syntas bildas som svar på ACTH som egentligen var avsett att stimulera en kortisolproduktion.

BEHANDLING - MINERALKORTIKOIDRECEPTORANTAGONISTER (MRA)

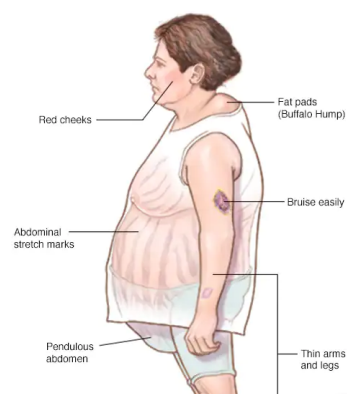
- **Spironolakton** - En direkt hämmare av aldosteronreceptorn (aldosteronantagonist)
- **Eplerenon** - Aldosteronantagonist, men som INTE blockerar testosteron. Detta LM är en nyare och mer selektiv aldosteronantagonist som, precis som spironolakton har goda blodtryckssänkande effekter. Någon av de två aldosteronantagonisterna tillsätts när samtliga förstahandsläkemedel är tillsatta, men vi fortfarande vill pressa blodtrycket ytterligare nedåt.
 - Biverkning: Hyperkalemi
- **Finerenon** - Ny non-steroidal MRA (finns ej i Sverige ännu)

HYPERKORTISOLISM (CUSHINGS SYNDROM)

Vi tar ett steg längre in i barken till Zona Fasciculata där glukokortikoiderna bildas. Diverse sjukdomar kan få en överproduktion av kortisol att bildas, vilket leder till en symtombild som kallas för Cushings Syndrom. **OBS!** Detta är i sig inte en sjukdom utan är en symtombild. Men för att komplicera det ytterligare finns det Mb Cushings också. Vi börjar med att gå igenom syndromet, och går sedan vidare till vad som kan orsaka det.

CUSHINGS SYNDROM

- **Vanligaste symtomen** är trötthet, minnessvikt och depression.
- **Smala armar och ben** - Muskelatrofi då muskulär proteinsyntes hämmas och proteinnedbrytning stimuleras
- **Central fettansamling** - Lipolys i fettväv stimuleras och mobiliseras. Detta i kombination med att insulinresistens



uppstår pga stimulerad glukoneogenes samt translokation av GLUT-4 hämmas → bukfetma. Läs under metabolt syndrom om detta känns jättekonstigt.

- *Ökad insulinresistens - Ökat blodsocker*
- **Osteoporos** - Osteoblaster hämmas
- **Aptit stimuleras** - leder till viktuppgång.
- **Akne, hirsutism** - läs om effekterna vid viktuppgång vid PCOS

Huden blir ofta väldigt skör och man ser ofta de karakteristiska fingerbreda striae (bristningar) på magen. Vid graviditet eller normal viktuppgång kan man få bristningar, men då ofta bleka.

Tillsammans ger dessa symtom en hög kardiovaskulär risk.

ORSAKER TILL HYPERKORTISOLISM

1. **Exogent tillfört** - Den vanligaste orsaken till hyperkortisolism beror på ett exogent tillfört överskott av kortisol så som vid behandling av autoimmuna sjukdomar.
2. **Endogen - ACTH-beroende**
 - a. **ACTH-producerande hypofysadenom (Mb Cushing)**. Binjuren genomgår hypertrofi vilket leder till en överproduktion. Läs mer under Endokrina neoplasier.
 - b. **Ektopisk ACTH-produktion** orsakas oftast av tumörer belägna i lunga, tymus eller pankreas.

OBS! För att skilja mellan Mb cushing och ektopisk ACTH-bildande tumör utför man ett **dexametasontest** som hämmar produktionen av ACTH. Detta görs också för att kontrollera om feedbackmekanismen för ACTH fungerar som det ska eller inte. När man ger dexametason 1mg skall kortisol ligga riktigt lågt dagen efter klockan 8.00. Om man får en liten minskning av ett tidigare väldigt högt kortisol tyder detta på att tumören sitter i hypofysen. Utan minskning alls bör man misstänka ektopisk tumör.

3. **Endogen ACTH-oberoende**
 - a. **Adenom eller carcinom i binjuren** - Adenom eller carcinom i binjuren som producerar kortisol oberoende av ACTH. Då kortisol produceras ges negativ feedback så att CRH och ACTH sjunker.

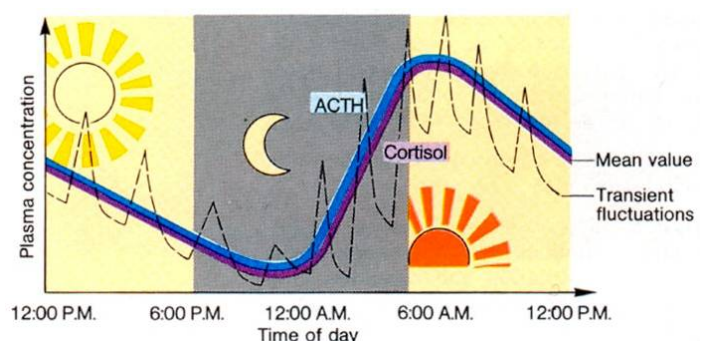
BEHANDLING

Vid en tumör, oavsett hypofys, binjure eller ektopiskt är den primära behandlingen kirurgi. Det finns medicinsk behandling för kortvarigt bruk men inget som löser problemet. Medicinering mot symtom som uppkommit så som T2D, dyslipidemi, hypertoni och osteoporos bör också tas till hänsyn.

OBS! Psykiatriskt ohälsa är vanligt. "Kuratorshjärtat" kan behövas vid bemötandet med dessa patienter.

KORTISOLETS DYGNSRYTM

Kortisol är ett stresshormon som vid fysisk och psykisk stress kommer att stimuleras av CRH från hypothalamus. Vid depression, alkoholism, obesitas och skiftarbete kan dygnsrytmen av ACTH/kortisol vara störd.



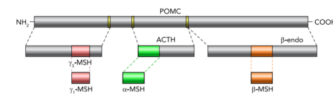
Kortisol bildas i varierad mängd under dygnet och nivåerna är som lägst under djupsömnen mitt i natten och som högst precis vid uppvaknandet.

Ett lågt värde mellan kl. 22-24 talar emot Cushings syndrom. Att mäta ACTH är viktigt för att avgöra om den ökade kortisolbildningen är ACTH-beroende eller ej. Om ACTH är omätbart är det troligen en kortisolbildande tumör i binjuren som orsakar sjukdomen. Vid normalt eller förhöjt ACTH är det mera troligt att det rör sig om en ACTH bildande hypofystrumör eller en ektopisk bildning av ACTH eller CRH från exempelvis en lungcarcinoid.

PRIMÄR BINJUREBARKSVIKT (ADDISON)

En primär binjurebarksvikt kan vara allt ifrån långdragna symtom som progredierar, till kris-symptom (Addison-kris). Några av de symtomen man kan observera → OBS minnesregel → tvärtom symtom från vid en binjure som producerar FÖR MYCKET hormoner;

- Trötthet
- Nedsatt aptit, vikt förlust
- Hypotension, ortostatism och salthunger på grund av försämrad förmåga att reabsorbera natrium
- Hypoglykemi på grund av att kortisol inte kan stimulera glukoneogenes
- Cirkulatoriskt chock = "Septisk bild men svara inte på vätska" → Väldigt typisk bild.
- Hyperpigmentering
 - I och med att gensvar från binjuren ej är adekvat kommer ACTH ej att hämmas genom negativ feedback, vilket leder till att vi får en överproduktion av ACTH. Detta gör att vi även får en ökad produktion av melanocytstimulerande hormon, då α -MSH (melanocytstimulerande hormon) är en del av ACTH-genen → patienter kan se bruna och fräscha ut mitt i vintern (John F. Kennedy).



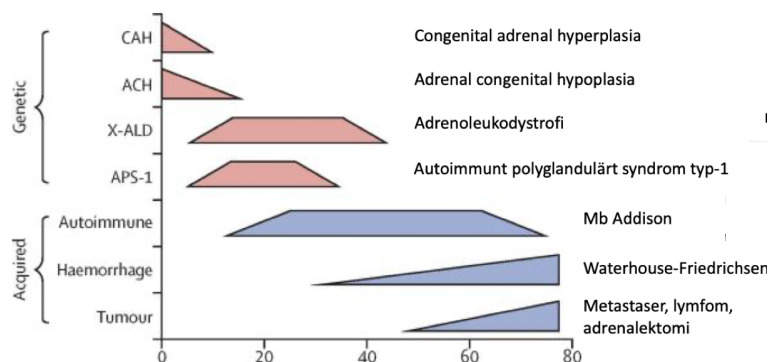
PROVER

Vid misstänkt binjurebarksvikt kan följande prover tas:

- Kortisol
- ACTH
- 21-hydroxylas ak
- Natrium
- Kalium
- Glukos

ORSAKER

Ofta slänger man sig med Addisons sjukdom så fort man talar om en primär binjurebarkssvikt, men egentligen är Addisons sjukdom EN av många olika sjukdomar som kan ge upphov till svikten. Dessa sjukdomar ska vi inte kunna i detalj, men flertalet har dykt upp på tentor. Bilden beskriver vid vilken ålder man brukar upptäcka sjukdomen, om det är en förvärvad eller genetisk.



- **Addisons sjukdom - Autoimmun adrenalit.**

Den dominerande diagnosen som ger primär binjurebarkssvikt. Autoantikropparna angriper 21-hydroxylas, vilket gör att kolesterolet ej kan fortgå till att bilda aldosteron eller kortisol. $\frac{2}{3}$ av addison-patienterna har **minst en ytterligare** endokrin diagnos. Finns det en autoimmunsjukdom finns det ofta flera. Läs mer om APS nedan.

- **Kongenital binjurehyperplasi**

Den klassiska formen av kongenital binjurehyperplasi beror på 21-hydroxylas-brist, vilket kan kännas lite konstigt att en hyperplasi orsakas av en brist. Det som sker är att bristen på 21-beta-hydroxylas orsakar en ansamling av intermediärer uppströms, då kortisol och aldosteron inte kan bildas. Detta leder istället till en ökad produktion av adrenala androgener → kan leda till infertilitet.

- **Adrenoleukodystrofi**

Mycket ovanlig sjukdom som enbart drabbar pojkar, då det är en X-bunden recessiv sjukdom. Fettsyror ska i normalfallet brytas ned intracellulärt, men då en gen för enzym som genomför detta saknas uppstår istället en ansamling av fettsyror → binjureatrofi. Vill man se en film om en pojke som lider av detta för lite kontext kan man se Lorenzos Olja.

AUTOIMMUNT POLYGLANDULÄRT SYNDROM (APS)

Det finns två varianter:

Typ 1 - Väldigt ovanligt och beror på en genetisk defekt i AIRE-genen (monogen sjukdom), vilket gör att presentationen av kroppsegna antigen i thymus ej kan presenteras för T-celler → autoimmunitet. Tre kardinal komponenter är; *Autoimmun adrenalit*, primär hyperparathyreoidism, kronisk mucocutan candidos.

Typ 2 - Betydligt vanligare och betydligt viktigare för oss som blivande kliniker. Det finns här ingen enkel gen att testa (**polygen sjukdom**), utan diagnostiseras genom att patient har $\frac{2}{3}$ följande komponenter; autoimmun adrenalit, typ 1 diabetes och autoimmun tyreoidesjukdom.

BEHANDLING

Behandlingen vid primär binjurebarksvikt är densamma, oavsett vilken sjukdom som orsakat svikten. Tillförsel av glukokortikoider görs genom **hydrokortison**, som är uppdelat på flera doser dagligen. Doserna är även olika stora, för att försöka härma kroppens normala hormonnivåer med högt kortisol på morgonen som sedan sjunker. Mineralkortikoiden aldosteron ersätts istället med en dos av **florinef**.

OBS! Dessa patienter tenderar att vara väldigt sköra, där magsjuka och diarré inte är ovanligt. Risken i dessa fall är att hydrokortisonet inte hinner absorberas → tar inte lång tid innan patienten utvecklar en addisonkris.

AKUT KORTISOLBRIST (ADDISONKRIS)

Vid debut av odiagnostiserad patient eller en akut försämring av en diagnostiserad pat kan det uppstå en addisonkris. En akut försämring kan bero på en magsjuka med uttorkning som ej tillåter intag av kortison. Även annan stress som kirurgi, trauma eller sepsis kan få en kris att uppstå, då binjurar brukar producera en liten skjuts av kortison vid stor stress på kroppen, men nu inte kan göra det.

Vid situationer som dessa inleder man behandling, med Solu-Cortef och vätska, akut utan att vänta på prover eller utredning. Vid addisonkris är det vanligt att patienten inte svarar på vätsketillförsel, förens Solu-Cortef sätts in. Detta beror på att kortisol potentierar den vasokonstrangerande effekten av adrenalin och noradrenalin.



ÖVERSKOTT AV KATEKOLAMINER

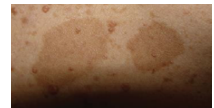
Nu går vi hela vägen in i medullan för att titta på katekolaminerna, där 80% av de utsöndras är adrenalin och 20% är noradrenalin. Snabb recap om receptorer och dess ligander, men observera att effekterna kan skilja något mellan olika vävnader:

- Alfa-1 → Vasokonstriktion (dominerar)
- Beta-1 → Ökad hjärtfrekvens och kontraktilitet
- Beta-2 → Vasodilatation

FEOKROMOCYTOM

En mycket ovanlig sjukdom, som beror på ökad produktion av noradrenalin och adrenalin. Uppkomsten kan bero på en katekolaminproducerande tumör i binjuren, som antingen kan vara benign eller malign. Tumörväxten kan även utgå ifrån två olika typer av vävnader, kromaffina celler i binjuremärgen eller från paraganglier. I vissa fall lokaliseras tumören enbart i binjuren, medan i andra fall utgör den en del av ett syndrom:

- **MEN-2 → Multipel endokrin neoplasi typ 2.**
 - Läs mer nedan
- **Von Hippel Lindaus sjukdom**
 - Ovanlig sjukdom där man har ökad risk för cystor, benigna och maligna tumörer. Kan ge upphov till retinala hemangioblastom.
- **Von Recklinghausen/Neurofibromatos typ 1**
 - Uppstår vid förändring på kromosom 17, och är mycket vanligare än de ovan. Kan ge upphov till fräckar i ljumskar, fläckar i irisen (Ishihara noduli), skolios och Cafe au lait fläckar (kan ses på översta bilden).



Feokromatos är en klassiker som endokrinologer bör titta efter. Klassiska symtomen innefattar huvudvärk, hjärtklappning, högt blodtryck (svårbehandlad), blekhet och svettningar. I vissa fall kan även en paradoxal hypotension uppstå, då katekolaminerna i större utsträckning binder till beta-2-istället för alfa-1 → vasodilatation. Symtomen kommer i attacker och kan tros vara ångestattacker.

UTREDNING

För att kunna diagnosticera feokromocytom kan två olika test göras, där båda syftar till att mäta metaboliter av katekolaminer. Detta kan göras genom (1) **faste-plasma metanefriner** eller (2) **dygnsurin metoxykatekolaminer**.



Faste-plasma-metanefriner



Dygns-urin metoxykatekolaminer

ENDOKRINA NEOPLASIER

MULTIPEL ENDOKRIN NEOPLASI

Multipel endokrin neoplasi (MEN) är ett sällsynt tillstånd med neoplasier på flera ställen i kroppen hos samma person. Tumörerna uppstår i de endokrina organen. De organ som oftast angrips är tyroidea, paratyreoidea, pankreas, binjurerna och hypofysen. Det finns tre huvudtyper av MEN. De kallas MEN 1, MEN 2a och MEN 2b, och de olika varianterna kännetecknas av särskilda kombinationer av tumörer.

MEN TYP 1

MEN1 är dominant ärftlig och karaktäriseras av **två endokrina tumörer** eller multifokala tumörer som utgår från **parathyroidea, hypofys** eller **GI-systemet (NET)**. Dessutom brukar dessa personer ha förhöjd Ca^{2+} . Får man tumörer i dessa organ innan 50 års ålder bör man dra öronen åt sig och fundera om det är en ärftlig variant. För att bekräfta diagnosen kollar man om personen besitter den specifika genen. Besvär kan uppstå vid 10-15 års ålder.

PANKREASTUMÖRER VID MEN 1

En typ av endokrin neoplasia är pankreastumörer som kan tillhöra bilden av en MEN typ 1. För att komma ihåg alla de olika tumörtyperna så kan man utgå ifrån de olika hormonerna som bildas i pankreas, vilket korrelerar med de kliniska symtom de ger upphov till;

- **Insulinom**
 - Symtom som hunger, svettning, hjärtklappning, koncentrationssvårigheter (typiska symtom vid lååågt blodsocker, hypoglykemi)
 - Kan testas genom svältprov → högt insulin trots jättelågt blodsocker. Talar emot T1D och T2D.
 - För att kompensera hypoglykemin höjs kortsiktigt glukagon, adrenalin och noradrenalin. Dessa hormoner ökar glukoskoncentrationen i blodet framförallt genom att stimulera nedbrytning av glykogen till glukos i levern (glykogenolys). Den mer långsiktiga effekten står kortisol och GH för.
 - D-3-hydroxybutyrat är lågt trots svältprover → beror på högt insulin som hämmar lipolys
 - En person med insulinom är benägen att gå upp i vikt. Delvis beror det på det ökade behovet av att äta, men till följd av insulinets hämmande effekt på lipolysen.
- **Gastrinom**
 - Magsår, reflux
- **VIP-om**
 - Sekretoriskt diarre
- **Glukagonom**
 - Diabetes, nekrolytiskt migratoriska erytem
- **Somatostatinom**
 - Diabetes (hämmar insulin), gallsten

OBS! Alla typer av NETs producerar och utsöndrar **kromogranin A** i blodet, varpå prover på detta tas för att kunna säkerställa diagnosen. Markören kan dock inte påvisa vilken typ av NET det rör sig om.

HYPOFYSTUMÖRER VID MEN 1

De vanligaste hypofystumörerna som producerar hormoner är följande;

- **ACTH**
 - Genomför dexametasonhämningstest för att undersöka om feedbackmekanismen är adekvat. Om testet ger liten effekt på kortisolet dagen efter kan man misstänka hypofystumör, annars bör man misstänka ektopisk ACTH bildande tumör.
- **GH**
- **Prolaktin**

OBS! Man tittar alltid efter TSH, LH/FSH också men dessa är väldigt ovanliga.

MEN TYP 2

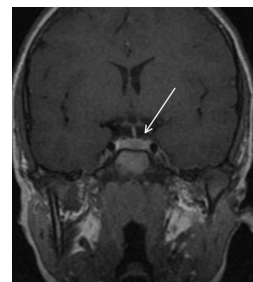
Genetiskt polyglandulärt cancersyndrom med en aktiverande mutation i onkogenen RET, vilket ger ohämmad celltillväxt. Denna genetiska defekt ger upphov till medullär **thyroideacancer** (MTC), vilket är ett måste vid MEN2A. RET kan även ge upphov till **primär hyperparathyreoidism och feokromocytom** (läs ovan), som för MEN2A ska ses hos pat eller hos två nära släktingar.

Hos en individ med MTC, men som istället har detta i kombination med orala mukösa neurom, korneal nervfiberanomali och eller marfanoid kroppshabitus klassas syndromet istället som MEN 2B, men att kunna skilja mellan 2a och 2B är lite överkurs.

Symtom vid denna typ av sjukdom kan uppkomma redan innan 3 års ålder.

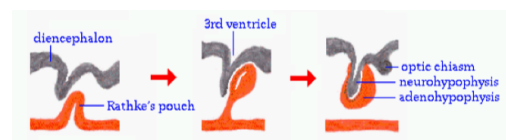
HYPOFYSSJUKDOMAR

I bilden till höger ses en bild på hypofysens anatomiska lokalisation i sagittalsnitt. Den är uppdelad i två lobber, en fram- och en baklob, som även kallas för adenohypofysen (eller pars distalis) och neurohypofysen (eller pars nervosa). Embryonalt är adenohypofysen derivat från oropharynx (ektoderm), som under utvecklingen formar en pung kallad Rathke's ficka i riktning mot hjärnan. Neurohypofysen är istället derivat från nedåtväxande neuroektoderm (framtida infundibulum) från den tredje ventrikeln i diencephalon. De två olika lobberna skiljs åt av pars intermedia, vilken består av just Rathke's ficka (embryonal rest). Ett landmärke för att kunna lokalisera hypofysen i koronalsnitt är mellan de två carotiskärlen (se nedre bild).



Hypofysen lokaliseras i sella turcica, där den hänger och dinglar i hypofysstjälken (infundibulum) vars ursprung ligger nära hypothalamus. Precis kranialt om hypofysen hittas även chiasma opticum, som vid tumörväxt i hypofysen kan bli klämd → de laterala synfälten försvinner och patienten drabbas av tunnelseende.

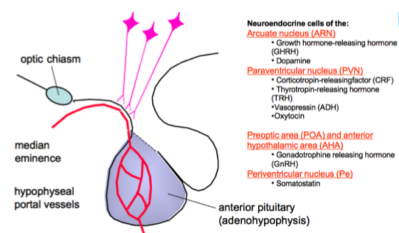
I normala fall växer hypofysen under barnåren, och hos en vuxen individ uppmäts den till ca. 1 cm stor. Under pubertet och graviditet kan hypofysen expandera, till följd av de höga nivåerna av GH under puberteten och höga nivåerna av prolaktin under graviditeten.



HYPOTHALAMUS

Ligger basalt i hjärnan, framför hjärnstammen och nedanför den tredje ventrikeln (diencephalon). Från hypothalamus regleras hormonproduktionen från adenohypofysen, via produktion av stimulerande och hämmande hormoner som sedan utsöndras i adenohypofysens portakretslopp. I hypothalamus produceras även de hormoner som utsöndras via eller lagras i Herringkroppar i neurohypofysen. När det gäller hormonproduktion i hypothalamus är det fyra kärnor som kan vara bra att hålla koll på:

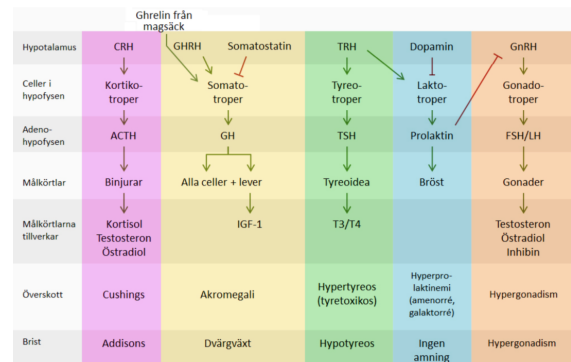
- **Arcuate nucleus (ARN)** - Utsöndrar GHRH och dopamin
- **Periventricular nucleus (PVN)** - Utsöndrar CRH, TRH, ADH och oxytocin
- **Preoptic area (POA) och anterior hypothalamic area (AHA)** - Utsöndrar GnRH
- **Periventricular nucleus (Pe)** - Utsöndrar Somatostatin



HYPOFYSAXLAR

Hypofysaxlarnas hormoner utsöndras rytmiskt → koncentrationsvariationerna är stora under dygnet.

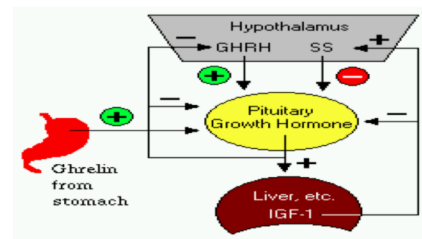
- ACTH - Peak vid uppvaknandet och sjunker sedan sakta under dag och natt. Vid misstanke om underproduktion, kolla prov på morgonen (normalt högt) och vice versa.
- Prolaktin - Följer ACTH
- TSH - Högt under natten, lågt under dagen
- GH - Högt under natten, lågt under dagen.
- GnRH - Utsöndras pulsatilt var 90e minut



OBS! Nedan följer kort om de hormonaxlar som ännu inte tagits upp under terminen.

GH-IGF 1-AXELN

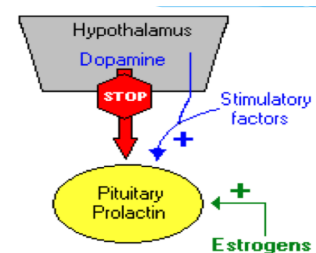
Tillväxthormonet GH ökar vid fysisk aktivitet, stress och sömn, till följd av ökad GHRH-stimulering. Somatostatin (SS) som också utsöndras från hypothalamus, typ efter matintag, har istället inhiberade effekter på hypofysen. Till skillnad från övriga hypofyshormoner, vilka har specifika målorgan stimulerar GH nästintill alla vävnader. På kort sikt har GH effekt på cellernas protein-, lipid- och kolhydratmetabolismen, medan det på lång sikt stimulerar tillväxt hos individen.



Ett organ som dock stimuleras lite extra är levern, där GH binder till GH-receptorer → bildande av IGF-1, som stimulerar proliferation av kondrocyter (bentillväxt) samt differentiering och proliferation av myoblaster (muskeltillväxt).

PROLAKTINAXELN

Prolaktin har många effekter, där bröstmjölksproduktion och hämrad reproduktionsförmåga (**hämmer LH och FSH**) är två av dem. Det kan även verka på metabolism och tillväxt, då peptiden liknar GH till 70%. Prolaktinet regleras på ett sådant vis att dopamin stänger av dess produktion → tar man bort dopamin får man prolaktin direkt. Frisättning av TRH (vid låga nivåer T3 och T4) kan i motsats leda till ökad frisättning av prolaktin, och nämnvärt är även att östrogen utövar positiv feedback. Östrogener, som bilden visar, är på så vis en negativ feedback genom att vid höga nivåer stimulera produktion av prolaktin, som i sin tur hämmar LH/FSH vilket hämmar östrogen produktionen.



OXYTOCINAXELN

Oxytocin verkar på glatt muskulatur i uterus(livmoderkontraktioner under födsel) och på den glatta muskulaturen som omger mjölkkörtlarnas alveoler och utförsångar (mjölkutsöndring). Det är även ett väsentligt hormon för anknytningen direkt efter födseln.

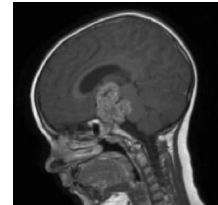
ÖVER-/UNDERPRODUKTION I HYPOFYSEN

Den vanligaste orsaken till både överproduktion och hypofyssvikt är **hypofysadenom**, och av dessa är icke-hormonbildande (30%) och prolaktinom (30%) de mest frekvent förekommande (icke-hormonbildande enbart vid hypofyssvikt).

- GH-producerande adenom (20%) → akromegali
- ACTH-producerande adenom (8%) → Cushings

Andra relativt vanliga orsaker till hypofyssvikt är även **hypofysoperationer** samt **strålbehandling**, vilka orsakar bestående skada på hypofysen.

Kraniofaryngeom är ytterligare ett tillstånd värt att känna till, vilket är en epitelial tumör som utvecklas från de embryonala resterna av Rathkes ficka. Dessa tumörer är ej funktionella och tenderar att växa suprasellärt, och kan således orsaka symtom som synstörning och huvudvärk. Själva hypofyssvikten kan i sin tur orsaka tillväxtrubbning hos barn (faller ur tillväxtkurva) och diabetes insipidus. Ökad incidens i barnålder (5-15 år) och hos äldre vuxna (65+). **Rathkes cysta** är också en tillväxt som utgår från Rathkes ficka, likt kraniofaryngeomet. Dessa innehåller dock ofta proteinvätska, och vid ruptur kan de förorsaka **hypofysit** → histologiskt ses massvis med lymfocyter.



SYMPTOM - UNDERPRODUKTION

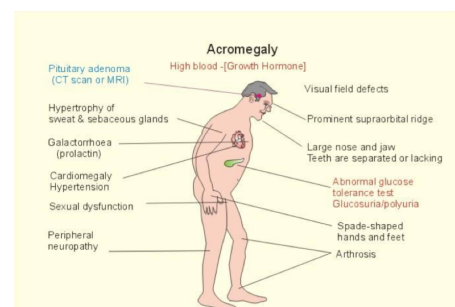
Patienter med hypofyssvikt kan uppvisa många olika symtom som antingen beror på den bakomliggande orsaken till hypofyssvikten, såsom **försämrad syn** (växande hypofystumör som trycker på chiasma opticum) samt **huvudvärk**. Symtom kan även uppkomma av hormonbristerna per se:

- Diabetes insipidus → ökade urinmängder

SYMPTOM - ÖVERPRODUKTION

AKROMEGALI

I motsats till att GH är högt under natt, och lågt under dag blir nivåerna konstant förhöjda. Akrala skelettet (fötter och händer) växer, hjärtat växer och patientens hud blir grövre. GH verkar lipolytiskt, vilket förorsakar ökad risk att utveckla diabetes. Ofta sjunker även nivåerna könshormoner.



HYPERPROLAKTINEMI

Fysiologiskt uppkommer hyperprolaktinemi vid graviditet och amning, med markant stegrade värden. Även stress och fysisk ansträngning kan orsaka en förhöjning, vilket är anledningen till varför prolaktin inte ska tas efter ett träningspass. Vid uppkomst av ett större prolaktinom kan detta förhindra dopaminets framkomst till hypofysen, genom att trycka på hypofysstjälken → ytterligare ökad produktion av prolaktin.

Hyperprolaktinemi kan även orsaka galaktorré (rinnande bröst) och gonadinsufficiens (hypogonadotrop amenorré och minskad libido).

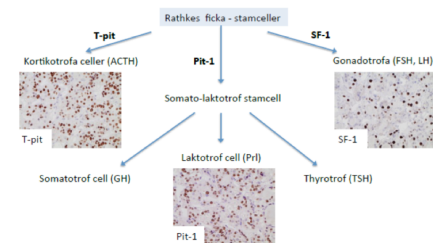
CUSHINGS (LÄS UNDERHYPOERKORTISOLISM)

DIAGNOSTICERING

Vid misstänkt hypofystumör, gör ALLTID MR Sella!

Histopatologisk diagnos ska inkludera histomorfologiskt och immunhistokemiskt bedömd tumörtyp. Mitoser och Ki67 utgör proliferationsindex och är av prognostiskt värde, vilket därför bör undersökas rutinmässigt. Det typiska hypofysadenomet har **benigt utseende och låg proliferationsindex**, men vid Ki67 över 3% → aggressiv tumör (prolifererar snabbare).

Det går även att immunhistokemiskt färga de tumörmisstänkta cellerna för olika transkriptionsfaktorer, vilka är väsentliga för olika cellers differentiering → tar reda på vilken typ av tumör det rör sig om.



PROVER

Minnesregel; Om man ska kontrollera om hormonnivåer är höga ska man ta prover när de rent rytmiskt borde vara låga. Samt tvärtom, vill man kolla om hormonnivåer är låga, ska man kolla prover när de rent rytmiskt ska vara höga.

För att labbmässigt kunna bekräfta/utesluta en hypofyssvikt eller adenom kan ett flertal hormonprover tas:

- Kortisol
 - kl 22 ska värdet vara som lägst → Cushings (fört mycket kortisol)
 - kl 8 skall värdet vara som högst → Addisons (för lite kortisol).
 - Står mer om dexametasonhämningstest under Cushings.
- Fritt T4 och TSH → kan tas när som helst på dygnet.
- FSH, LH, östradiol (kvinnor) och testosteron (män)
- Prolaktin → prolaktinom? Graviditet (stiger markant)?
 - Skall inte tas efter träning eller stress, och inte inom 3h från uppvaknande
- IGF-1 → akromegali

BEHANDLING

Viktigt att tänka på vid behandling av hypofysadenom (ex. operation) är att övriga delar av hypofysen kan ha atrofierat → vid snabbt borttagande försvinner ALL hormonproduktion och patienten behöver därför sättas in på hormonella läkemedel. Allra viktigast är tillförsel av kortisol.

ANDROLOGI

TESTOSTERON

Testosteron är ett hormon som bildas av leydigcellerna i testikeln hos mannen, vars produktion liknar den som sker i theacellerna hos kvinnan. Spermatogenesisen stimuleras både av FSH och testosteron i sertolicellerna. Hormonet är det viktigaste av mannens könshormoner och kommer direkt att stimulera spermatogenesisen. Testosteron kan verka på egen maskin eller agera förstadium till dihydrotestosteron och östrogen.

Dihydrotestosteron bildas genom att enzymet 5- α -reduktas omvandlar testosteron. Dessa hormoner har egentligen samma funktion med undantaget att dihydrotestosteron är mycket potentare. Testosteron kan alltså verka på tre olika vis;

1. Testosteron självt passerar cellmembranet och binder till intracellulära androgenreceptorer
2. Omvandling till dihydrotestosteron som också binder till androgenreceptorer
3. (Omvandling till östrogen genom aromatas som binder till östrogenreceptorer)

Androgeners målorgan är framförallt prostatan, huden, skelettet, hjärnan och testikeln.

- Vid manlig hypogonadism (testosteronbrist) kan nivåerna av RANKL öka, vilket i sin tur ökar mängden och effekten av osteoklasterna → efterföljande ökad benresorption och sänkt bentäthet.

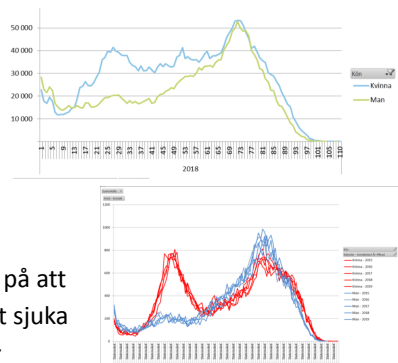
SKILLNAD FERTILITET MÄN OCH KVINNOR

En kvinnas könsceller anläggs under fosterlivet, medan mäns bildning av könsceller startar i och med puberteten. Äggen går åt och förrådet tar slut, vilket motsvarar den reproduktiva perioden för kvinnor. För män är det annorlunda, där könscellsbildning fortsätter långt upp i åldrarna. Mäns reproduktiva förmåga kan bibehållas, även om man märker en försämrad spermie kvalitet med ökande ålder.

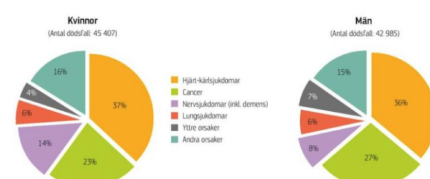
LITE STATISTIK

Män lever kortare! Medellivslängden för kvinnor i Sverige (2015) var 84,0 år, medan den för män var 80,4 år. De kommande åren förväntas medellivslängden att öka för båda könen, men med en fortsatt "fördel" för kvinnorna. Förklaringen bakom dessa skillnader är svåra att sätta fingret på, men observerat är bland annat:

- **Män har färre vårdkontakter än kvinnor** - Likt bilden till höger visar söker män betydligt mindre vård i unga år, för att med åldern sedan komma ikapp kvinnorna. Till skillnad från männen har kvinnorna två toppar, där den första uppkommer runt 25-30 års ålder → graviditetskontroller.
- **Äldre män förbrukar mer slutenvård än kvinnor** - Detta tros bero på att män tenderar att inte tar kontakt med vården förens de blivit svårt sjuka → behöver ligga inne. "Män blir inlagda på sjukhus och kräver dyr specialistvård, eftersom de inte söker vård i tid. Samhället skulle tjäna på att män började känna efter, och sen gick till vårdcentralen."
- **Män har generellt lägre utbildningsnivå än kvinnor** - Detta tryckte föreläsaren extra mycket på, att det finns mycket att göra på utbildningsfronten i ett försök att förlänga mäns medellivslängd.
- **Män tar generellt färre läkemedel än kvinnor** - Läkemedel har visat sig ha en god effekt, och kan i detta scenario liknas med att kvinnor tar hand om sig själva mer än män.



Orsaken bakom vårdkontakten skiljer sig också nämnvärt mellan könen, där den egentligen ENDA diagnosen män söker i större utsträckning är **cirkulationsorganens sjukdomar**. Värt att tänka på i alla dessa fall är dock att det alltid förekommer **mörkertal**, såsom att kvinnor i större utsträckning diagnosticeras med psykiatriska sjukdomar samtidigt som suicidtalet för män fortfarande toppar statistiken. Värt att även känna till, likt bilden till höger påvisar, är att de vanligaste dödsorsakerna bland både



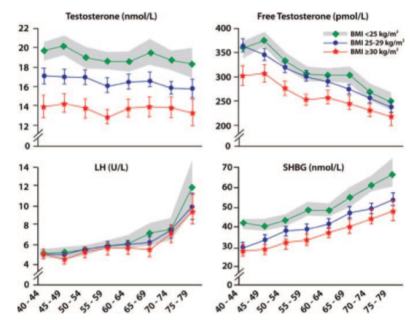
män och kvinnor ser snarlika ut. Hjärt-kärlsjukdomar och cancer står för nästan två tredjedelar av alla dödsfall i Sverige.

ÅLD RAND E

- **Gerontologi** - Normalt åldrande → universella biologiska förändringar
 - Osteoporos (uppstår 10 år senare än för kvinnor),
 - Större risk för män än kvinnor för fallskador samt död av höftfraktur
 - Aptit, lukt och smak minskar
 - Prostata tillväxt - kan både vara normalt och patologiskt
- **Geriatrik** - Åldrandets patologi, som beror av miljö, livsstil och sjukdomar.
 - Demens - högre mortalitet hos män men vanligare hos kvinnor
 - Hypertension - vanligare hos män
 - Diabetes mellitus

HORMONELLA FÖRÄNDRINGAR

Med åldern minskar både antalet leydigceller (testosteronproducerande), samtidigt som deras funktion även försämras. Detta leder till en **minskad sekretion** av testosteron, som följaktligen leder till en sänkning av totaltestosteron (se bild till höger). Hos personer över 60 år återstår i regel endast 70% av testosteronet, och en minnesregel för detta är att testosteronet minskar med 1% per år från och med 30 års ålder, vilket även korrelerar med den successivt minskande muskelmassan. I bilden ses dock även en betydligt kraftigare sänkning av det fria, bioaktiva testosteronet, vilket både beror på det minskade totaltestosteronet samt den **ökade produktionen av SHBG**.



Därmed minskar den negativa feedbacken på LH/FSH vilket gör att de stiger. Med åldern stiger även produktionen av SHBG från levern, vilket successivt binder upp mer och mer fritt testosteron i kroppen.

OBS! Sjunkande nivåer av testosteron leder generellt till; trötthet, nedsatt libido och ökad risk för osteoporos.

BENIGN PROSTATAHYPERPLASI (BPH)

Ett vanligt problem hos äldre män är BPH, vars storlek vid 20 års åldern ungefär är 20 ml men som med åldern sedan tenderar att öka i storlek. I tabellen till höger ses andelen av män i olika åldrar med BPH → vanligt förekommande. Orsaken bakom BPH är ännu inte helt klarlagd, men uppmärksammat är att kastrerade män inte utvecklar BPH samt att metabola störningar via IGF-1 kan orsaka tillväxt och kronisk inflammation i prostatan vilket kan vidareutvecklas till LUTS.

Ålder	LUTS (%)	BPH (%)
50-59	15-22	50
60-69	15-33	70
70-79	25-40	90

LUTS står för *lower urinary tract symptoms*, och är ett samlingsbegrepp för tillstånd som påverkar lagringen och tömningen av urinen från urinblåsan. Viktigt att tänka på är att BPH inte alltid orsakar tömningsproblematik för urinblåsan → BPH orsakar således inte alltid LUTS.

LUTS

Prevalensen för LUTS hos män är hög och ökar med åldern, likt tabellen ovan visar. LUTS kan hos män orsakas av en mängd olika tillstånd, vilket bilden till höger visar. Likt ovan nämnt delas LUTS in i lagrings- och tömningssymtom, där vissa sjukdomar



(ex. blåscancer och urinvägsinfektion) framför allt ger upphov till lagringssymtom. Lagringssymtomen upplevs vanligen som mest besvärande av patienten (inkontinens), och mer sällan klagar patienten över tömningssymtomen. Undantaget är vid totalretention (kan inte kissa alls), då patienten söker akut. Den typiske patienten besväras av att inte kunna åka till stan och handla utan att gå på toaletten flera gånger. Han kan inte gå på bio eller teater och han måste gå upp och kissa flera gånger varje natt.

SEXUALITET

Kan bevaras hela livet, och 60% av friska personer > 80 år uppger att de är sexuellt aktiva. 22% uppger även att de har samlag minst en gång i månaden. Med åldern och hälsan minskar dock libido, vilket bland annat kan bero på sjukdomar, läkemedel, slemhinnor och erektil dysfunktion. Vanligt är även att faserna (upphetsning, platå och refraktär) förlängs → mer stimuli behövs, samtidigt som orgasmen tenderar att bli kortare och svagare.

Erektil dysfunktion är multifaktoriellt, och beror således oftast inte på testosteron. Bra sjukdomar att ha i bakhuvudet är diabetes (33% får ED) och kärlsjukdom (24% får ED).

MANLIG HYPOGONADISM

Manlig hypogonadism definieras som oförmåga hos testiklarna att producera tillräcklig mängd testosteron, vilket primärt kan orsakas av en testikelstörning eller sekundärt av en hypotalamus-hypofys-gonadal dysfunktion → **manlig subfertilitet**.

I de allra flesta fall beror manlig subfertilitet på en primär testikulär dysfunktion, som antingen endast drabbar spermieproduktionen eller även påverkar Leydigcellernas testosteronproduktion. Anabola steroider kan också orsaka manlig subinfertilitet, vilket uppstår då det tillförda preparatet utövar negativ feedback på hypotalamus och hypofys → låga nivåer av FSH, LH och endogent testosteron.

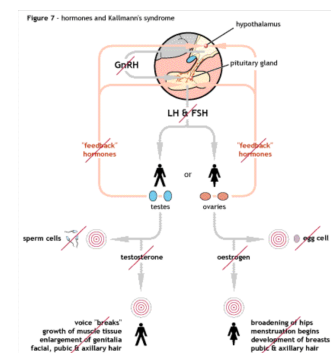
PRIMÄR HYPOGONADISM

Den vanligaste orsaken till reducerad manlig fertilitet är **minskad spermieproduktion**. Denna reduktion kan oftast relateras till en primär störning i testikeln funktion, och är endast i sällsynta fall sekundär till följd av en hypotalamus-hypofys-insufficiens eller överproduktion. Exempel på primära orsaker till störning är tobaksrök, alkohol, överhettning av testiklarna, droger, spark i pungen osv.

HYPOGONADOTROP HYPOGONADISM

Den hypogonadotropa hypogonadismen kan både vara ärftlig eller förvärvad, och den vanligaste ärftliga varianten kallas för **Kallmanns syndrom**. Sjukdomen karakteriseras av en defekt GnRH-sekretion, som följaktligen även leder till FSH- och LH-brist. Vanligt förekommande hos dessa patienter är även anosmi/hyposmi (avsaknad/nedsatt luktsinne) och dövhet. Flera typer av genetiska mutationer, både autosomala och X-kromosombundna, har identifierats.

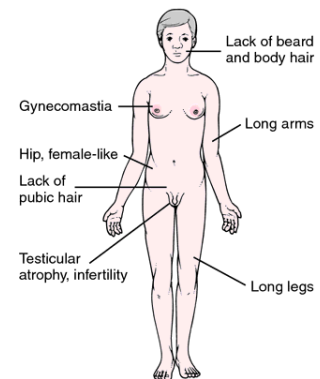
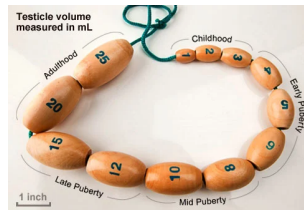
Gentitalutvecklingen blir närmast infantil med endast sparsam könsbehåring → patienterna behandlas med testosteron.



HYPERGONADOTROP HYPOGONADISM

Klinefelters syndrom, kännetecknat av karyotypen 47, XXY, är den vanligaste kromosomrubningen (incidens 1 per 600 män), men där endast 25% av patienterna blir diagnosticerade. Syndromet orsakar manlig subfertilitet och igenkänns genom höga värden av FSH och LH, små testiklar, långväxt samt gynekomasti (pojke/man utvecklar bröstkörtelvävnad i sina bröst).

En **orchidometer** är ett medicinskt instrument som används för att mäta testiklarnas volym. Vid Klinefelters syndrom atrofierar testiklarna och blir i storlek jämförbara med ett barns.



LATE-ONSET HYPOGONADISM (LOH)

Definieras av låga nivåer av testosteron OCH symtom på hypogonadism! 4-5% av män > 50 år drabbas.

Att äldre män får lägre testosteronnivåer är vanligt, men att de dessutom utvecklar symtom är mindre vanligt. LOH, **en testosteronbrist hos den äldre mannen**, kan bero på en **primär** (testikulär) defekt eller uppkomma **sekundärt** till en hypofysär eller hypotalamisk dysfunktion. Den sekundära orsaken är vanligare än den primära, vilket beror på att andra sjukdomar som obesitas (viktigaste), KOL och ASCVD har negativ effekt på den hypofysära och hypotalamiska funktionen. Viktigt att känna till är att ett manligt klimakterium, andropaus, med abrupt minskning av testosteronkoncentrationen inte finns → uppkomsten av LOH är multifaktoriell.

OBESITAS OCH HYPOGONADISM

Obesitas är den i särklass viktigaste faktorn som hos äldre män resulterar i sänkta testosteronnivåer, samtidigt som sänkta testosteronnivåer orsakar ökad adipogenes (ökad bildning av adipocyter i kroppen) och ökad visceral fettinlagring → snabb viktuppgång. Summa summarum, en ond cirkel. Ökade nivåer av leptin och östrogen, båda bildat i fettväv, stör gonadaxeln och resulterar i en defekt utsöndring av GnRH. Bästa behandlingen vid LOH och samtidig obesitas är **viktminskning**.

SYMPTOM

Generellt är symtomen vid LOH relativt ospecifika, vilket innebär att diagnosen är svår att ställa → klinisk undersökning måste kompletteras med testosteron i serum. Tecken och symtom som dock har stark koppling till LOH är:

- Aspermi - avsaknad av ejakulat
- Sexuell dysfunktion (minskad libido och impotens)
- Minskad skäggväxt
- Små eller krympande testiklar
- Lågtraumafraktureturer
- Vallningar och svettningar

BEHANDLING

Primärt bör eventuella sjukdomar associerade till LOH behandlas, där en exempelvis viktreduktion hos överviktiga kan ge en signifikant ökning i testosteronkoncentration. **Testosteronsubstitution** kan ges till patienter med symtom som kan kopplas till hypogonadism och där blodprover tyder på låga testosteronnivåer, med huvudfokus att öka både muskel- och benstyrkan. En viktig kontraindikation mot testosteronbehandling är metastaserad prostatacancer.

BUDSKAP

- Med den demografiska utvecklingen blir det allt viktigare att kunna ge högkvalitativ vård till den äldre befolkningen.
- LUTS och ED kan vara tecken på en generellt sänkt hälsoliv, och kan därför vara viktiga signaler till att förändra sin livsstil.
- Livsstilsförändringar och viktning kan minska LUTS, förbättra ED och höja testosteronnivåerna.
- Urologiska symtom är viktiga att identifiera för att kunna förbättra även den generella hälsan och livskvalitet hos den äldre mannen.

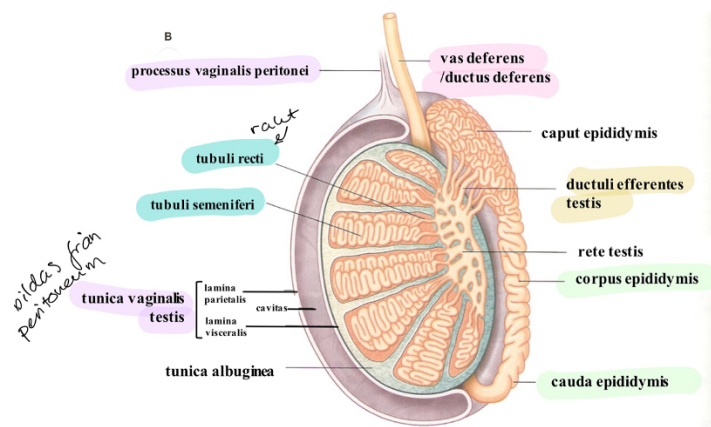


TESTIKELCANCER

Testikelcancer är idag en av få solida tumörsjukdomar med mycket stor möjlighet till bot, där överlevnaden idag är drygt 95%. Detta beror på kombinationskemoterapi med cisplatin och förbättring inom kirurgi och diagnostik (DT och tumörmarkörer)

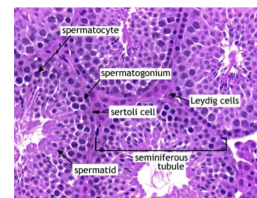
ANATOMI

Testis ligger belagd i scrotum, omges av en fibrös kapsel (tunica albuginea och tunica vasculosa) och består av tunna, ihopsnurrade sädeskanaler kallade *tubuli seminiferi*. På insidan av dessa finner vi sertoliceller, vilka producerar proteiner väsentliga för spermatogonier i spermatogenesisen. I den luckra vävnaden mellan sädeskanalerna ligger Leydigceller, vilka ansvarar för produktionen av testosteron och andra androgena hormoner. Sädeskanalerna leder till bitestikeln, epididymis, via rete testis där de nybildade spermerna mognar och förvaras. Från epididymis leder sedan *vas deferens*, som så småningom går ihop med urinröret.

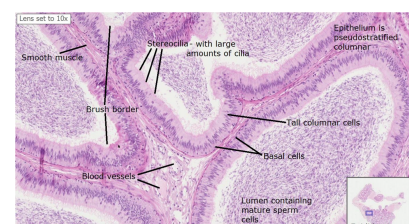


HISTOLOGI

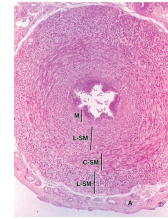
Testis/testikel - Dess många strukturer redovisas under föregående rubrik, men viktigt att hålla koll på är att sertolicellerna är stödjeceller. De bygger upp tubuli seminiferi och utgör blod-testis-barriären för att skydda den, i tubuli, pågående spermatogenesisen. Leydigceller finns istället belägna i stromat/interstitiet och har i uppgift att producera testosteron. I bilden till höger pekas dessa celler ut på ett bra sätt.



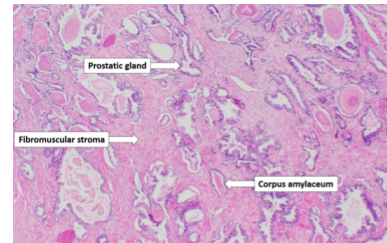
Epididymis/bitestikel - Epitelet utgörs av pseudostratifierat cylindriskt epitel med stereocilier (s.k. principalceller), vilket följer vas deferens hela vägen till prostata. Bland principalcellerna kan även basceller och intraepiteliala lymfocyter urskiljas. Basalt om epitelet hittas ett tunt lager glatt muskulatur, vilket pressar de mognade spermerna ut i vas deferens vid ejakulation.



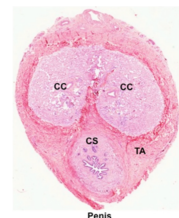
Vas deferens/sädesledare - För spermerna från epididymis till vesicula seminalis (sädesblåsor). Mukosan utgörs, likt i epididymis, av principalceller, men här även av underliggande lamina propria. Därefter följer tre lager glatt muskulatur; inre longitudinellt, mellerst cirkulärt och yttre longitudinellt. Då vas deferens inte löper i bukhålan omges denna av adventitia.



Prostata - Producerar basisk vätska, som skydd mot vaginans sura miljö. Prostata omges av en fibroelastisk kapsel, och består invändigt av tubuloalveolära körtlar (körtelepitel). Körtlarnas utförsgångar utgörs av pseudostartifierat cylindriskt epitel UTAN cilier, och mellan körtlarna och gångarna hittas fibromuskulärt stroma med kontraktile förmåga (vid BPH kan muskelavslappning ges för att prostata ska trycka mindre på urethra). I prostata kan även strukturer kallade corpora amylacea observeras, vilka utgörs av restprodukter från sekret och döda epitelceller. Desto äldre man, desto fler sådana strukturer kan urskiljas.

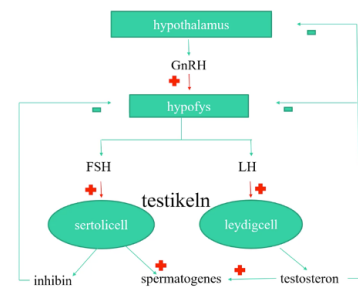


Penis - Utgörs yttligt av hud, och invändigt av erektile vävnad. Den erektile vävnaden, även kallad svällkroppar, är hålrum omgivna av endotelceller och glattmuskulatur. På latin heter dessa corpora cavernosa (CC) och corpus spongiosum (CS). Likt bilden till höger visar omges dessa svällkroppar av en hård bindvävshinna, kallad tunica albuginea, som möjliggör att ett högt tryck kan uppstå i corpora cavernosa → erektion. Uretra löper i CS, medan a. profunda penis löper i CC.



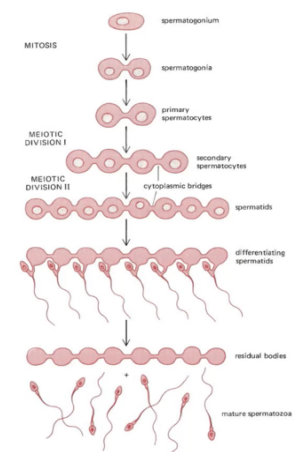
SPERMATO- OCH STEROIDOGENES

Spermatogenesisen äger rum i tubuli seminiferi, vilka kan lokaliseras i testis. Tubuli är uppbyggda av långa cylindriska sertoliceller (sträcker sig från basen av tubuli till dess lumen), vilka ser till att näring når de blivande spermerna under spermatogenesisen. Detta på grund av att spermatogenesisen frångår från blodbanan av blod-testisbarriären (sertolicellerna) → förhindrar att toxiska ämnen skadar spermatogenesisen.



Spermatogenesisen sätts igång vid puberteten, då sertolicellerna börjar stimuleras av **FSH och testosteron** → produktion av androgenbindande protein. Detta protein sätter sig sedan i tubuliväggen och möjliggör en, för spermatogenesisen, viktig koncentrerings av testosteronet efter dess bildning i Leydigcellerna (belägna i interstitiet och stimulerade av LH). Spermatogenesisen delas in i tre delar:

- **Spermacytokinesen (mitos)** - Spermatogonier ligger vid sertolicellernas basalmembran och genomgår första mitosen. Efter mitosen återbildas vissa celler till spermatogonier, medan andra differentierar till primära spermatocyter.
- **Meios** - Efter meiosdelning I bildas en sekundär spermatocyt, vilken sedan blir till en spermatid som är haploid efter reduktionsdelningen (meios II).
- **Spermiogenes** - Spermatiden genomgår till sist en mognadsprocess där flagell och rörlighet utvecklas. Utseendet av en spermie (spermatozoon) blir till, och spermatidens

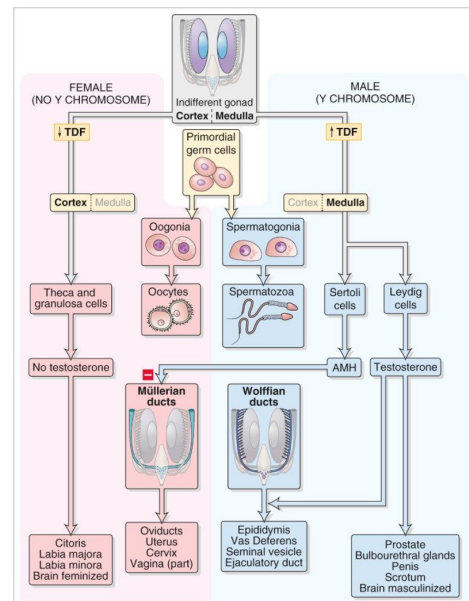


cytoplasma (residualkropp) frångår från dess respektive spermatozoon. DNA kondenseras i spermies huvud.

EMBRYOLOGI

I männens Y kromosom finner vi SRY genen som ger uttryck för en transkriptionsfaktor som startar en kaskad av transkription. Detta leder till uttryck av TDF (testis-determining-factor) vilket uppreglerar bildandet av Sertoli och Leydigceller bland annat. Sertoliceller uppreglerar AMH, som tillbakabildar de müllerska gångarna. Leydigcellerna å andra sidan uppreglerar bildandet av testosteron, som leder till vidare utveckling av Wolffian ducts (mesonephric duct) som bildar epididymis, vas deferens, seminal vesikel (sädesblåsor) och ductus ejaculatorius.

Som foster ligger begynnande testis retroperitonealt nära urnjurarna. Runt vecka 8 påbörjar nedvandringen genom inguinal kanalen. Ligamentet gubernaculum kommer ange testis migrationsväg nedåt, varvid tunica vaginalis testis också bildas genom att bukhinnan dras med ned i scrotum. Testis når scrotum i månad 9 och enbart sädesledaren, vas deferens, blodkärl och nerver kommer fortsatt gå igenom inguinalkanalen.



CANCER

EPIDEMIOLOGI

Testikelcancer är relativt ovanlig tumörform och utgör mindre än 1% av alla cancerfall. Däremot är det den vanligast förekommande cancer bland unga män i åldrarna 15-35 år och näst vanligaste i åldersgruppen 35-39.

ETIOLOGI

Orsaken till testikelcancer är okänd, men flertalet faktorer har associerats med en riskökning;

1. Cancer in situ anses vara ett förstadium till testikelcancer och återfinns hos 95% av patienterna med testikelcancer och hos 1% av befolkningen
2. Östrogenbalansen under fosterstadiet anses ha betydelse oklart varför
3. Kryptorchism (nedvandring av testikel ej skett normalt) finnas hos 10% av patienterna
4. Ärftlig benägenhet. Riskökningen ses som störst om en broder tidigare drabbats.
5. Ökad risk om man tidigare haft en testikelcancer.

SYMPTOM OCH KLINISKA FYND

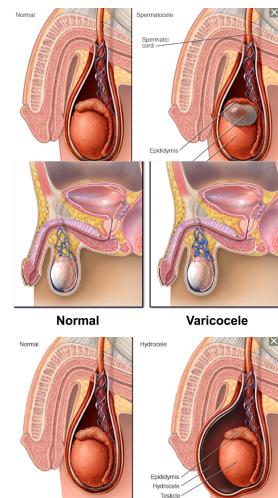
Det absolut vanligaste symtomen vid en testikelcancer är en **palpabel resistens i testikeln**. Andra symtom är mer **diffusa**, men har beskrivits som tyngdkänsla, ömhet, värk och obehagskänsla från testikeln. Även **gynekomasti** (bröstutveckling hos män) kan vara ett symtom.



DIFFERENTIALDIAGNOSER

En scrotal resistens har många differentialdiagnoser som kan vara bra att lägga på minnet;

- **Spermatocele** - godartad cystisk förändring på bitestikeln, innehållandes spermier och vätska
- **Varicocele (åderbråck)** - är ett förstorat venöst plexus i skrotum (plexus pampiniformis), som oftast orsakas av venös klaffinsufficiens.
- **Hydrocele** (vattenbråck) - ett godartat tillstånd som uppkommer då serös vätska bildas i skiktet mellan testis och tunica vaginalis.



UTREDNING

I och med att testikelcancer ofta är snabbväxande är det viktigt att diagnostik sker kvickt. Därmed bör pat utan dröjsmål skickas till närmaste urologklinik för utredning. Dessförinnan gör man en **akut ultraljudsundersökning** av testiklarna tillsammans med en **kroppsuundersökning**.

Vidare utredning innebär **markörprover** i blod i form av:

1. **beta-hCG** - tillverkas av neoplastiska celler och ses hos
 - 100% av choriocarcinom
 - 60% av embryonal cancer
 - 30% av gulesäckstumörer
2. **s-AFP** - produceras i gulesäcken och skall i princip vara omätbara vid ett års ålder. Är specifikt för icke-seminom och ses vid 75% av gulesäckstumörer och 70% av embryonal cancer. Ses alltså INTE vid seminom, då dessa inte urspringer från embryonal vävnad
3. **LD** - laktatdehydrogenas används för kontroll av behandling och recidiv, då det speglar tumörmassan
4. **s-testosteron, LH, FSH, s-HBG** - ytterligare prover som kan tas.

	AFP	β-hCG	LDH
Seminoma	0	+	++
Yolk sac tumor	+++	+	+
Choriocarcinoma	0	+++	+
Embryonal carcinoma	+	+	++
Teratoma	0	0	0

Dessutom görs datortomografi av thorax buk/bäcken i nära anslutning till operation, för att kunna lokalisera eventuella metastaser. Vid misstänkt tumör **opereras** patienten med borttagande av testikeln via ett **snitt i ljumsken**, vilket innebär att kirurgen når testiklarna via inguinal väg (inifrån) istället för scrotal väg (öppna scrotum utifrån). Under pågående operation kan även en biopsi från den kontralaterala testikeln tas, för att utesluta carcinoma in situ som senare skulle kunna ge upphov till invasiv cancer även i den andra testikeln. Anledningen till varför biopsin tas i samband med operationen är för att minska risken för tumörspridning (läs mer nedan). Alla patienter som genomgår denna operation skall innan erbjudas spermiefrysning, då ev. cellgifter och ingrepp kan påverka spermatogenesisen.

Beroende på klassificeringen och fynd vid primärutredningen görs förnyad stadieindelning efter sex veckor. Detta gäller dock inte om man kan konstatera metastasering.

SPRIDNINGSVÄGAR

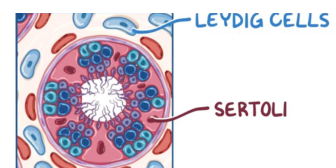
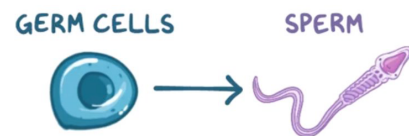
Scrotum har ett separat dränage av superficiala inguinala lymfkörtlar, medan testiklarna har ett dränage via retroperitoneala lymfkörtlar. Skulle en biopsi tas genom att en nål förs in i testikeln, via scrotum, ökar risken för seedning mellan de två separata lymfdränagen. Därav opererar man genom ljumsken direkt vid tumörmisstanke.



KLASSIFICERING

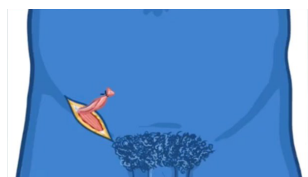
Klassificering görs, som vanligt, utifrån TNM. Därefter görs även en klassificering utifrån vilken typ av tumör det är;

1. **Germinalcellstumör** 95%
 - a. **Seminom** 60% - begränsad till testikeln
 - b. **Icke-seminom** 40% - stor andel spridd sjukdom vid diagnos
 - i. Teratom
 - ii. Embryonalcancer
 - iii. Gulesäckstumör
 - iv. Choriocarcinom
2. **Icke-germinalcellstumörer** (utgörs av könssträngs- och stromacellstumörer)
 - a. **Leydig**
 - b. **Sertoli**



BEHANDLING

1. **Kirurgi** - Inguinal orkidektomi. Borttagande av testikeln genom inguinal kanalen. Detta för att minska risken för spridning
2. **Patologisk undersökning** - PAD genomförs för att bestämma vilken typ av tumör samt klassificering enligt TNM
3. **Cytostatika** - beroende på om spridning har skett eller ej, eller andra risker för recidiv ger man cytostatika i form av cisplatin.
4. **Mäta nivåer av markörer** - Både innan och efter proceduren mäter man cancermarkörer, som ovan tagits upp. Om dessa är fortsatt förhöjda ger man cytostatika.



Om man finner resttumörer efter genomförd behandling skall man operera bort dessa. Vid non-seminom cancer, och vid upptäckt av lymfkörtelmetastaser genomgår utförs även en retroperitoneal lymfkörtelutrymning.

PENISCANCER

Peniscancer innebär en tumörväxt som oftast är belägen på glans och/eller förhud, och där tumören i majoriteten av fallen utgörs av en skivepitelcancer. Det är en relativt ovanlig typ av tumör, som endast 2 av 100 000 män årligen drabbas av i Sverige.

Av de män som drabbas av peniscancer är de allra flesta äldre, vilka vi vet sedan tidigare tenderar att söka vård "för sent". Vid tidig upptäckt av peniscancer kan 80% botas, medan den är avsevärt lägre vid metastaserad sjukdom (tenderar att göra detta till inguinala lymfkörtlar).

SYMPTOM

Initialt klåda eller en brännande känsla under förhuden, senare ulceration på glans eller förhud, som ofta blir infekterat med illaluktande vätska, särskilt vid **fimos** (trång förhud).

RISKFAKTORER

Fimos räknas som den klart viktigaste riskfaktorn för att drabbas av peniscancer, och män som blivit omskurna som barn har lägre risk. Andra riskfaktorer värda att nämna är även HPV-infektion, rökning, tidig sexualdebut, multipla sexpartners och låg SES.

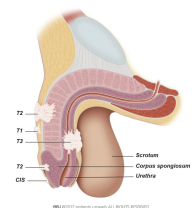
DIFFDIAGNOSER

- Kondylom - benigna könsvärtor
- Lichen sclerosus - En kronisk inflammatorisk dermatos (vitaktig och hård)
- Med flera

UTREDNING

Vid kvarstående symtom från penis ska misstanke om peniscancer väckas, och remiss till urolog eller dermatolog skickas. Symtom värda att spetsa öronen ytterligare vid är svårläkt sår, röda områden, förhårdnad, illaluktande flytningar från en trång förhud, återkommande blödningar och/eller smärta.

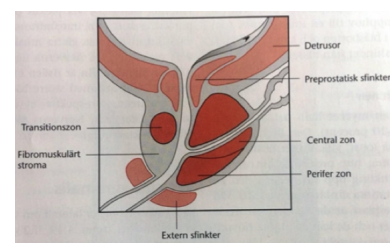
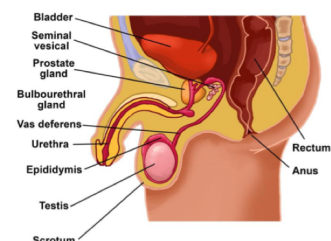
Peniscancer diagnosticeras genom den kliniska bilden, PAD och DT buk/bäcken (ev. metastasering).



PROSTATACANCER

ANATOMI

Prostatan är belägen mellan urinblåsan och bäckenbottenmuskulaturen. Anteriort är den infäst till os pubis och lateralt till muskulaturen. Posteriort om prostata hittas rektum och sädesblåsor. Genom prostata löper urethra och ductus ejakulatoris (intraprostatiska delen av vas deferens), vilka sammankopplas med varandra vid colliceln. Kranialt om prostata löper blåshalsen, och caudalt proximala urethra. Över, respektive under prostatan finns en sfinkter, där den övre styrs autonomt och den nedre med viljan. Skada på dessa, som vid operation, kan leda till inkontinens.



Själva prostatakörteln kan även delas upp i tre olika zoner; perifer zon (PZ), transition zon (TZ) och central zon (CZ). Prostatacancer ses oftast i PZ, medan benign hyperplasi (BPH) oftast ses i TZ.

Runt prostata löper även nervi erigentes, vilket är parasympatiska nerver med betydelse för erektionen. Vid aktivering blodfylls svällkropparna i penis → skulle dessa nerver inte fungera skulle patienten inte kunna få erektion, dock kunna känna fortsatt libido.

Lymfdränaget från prostata sker huvudsakligen till lymfstationer nära de stora bäckenkärlen (a./v. iliaca interna och communis), vilket är förklaringen till varför en lymfogen metastaserad PC ofta sätter sig där.

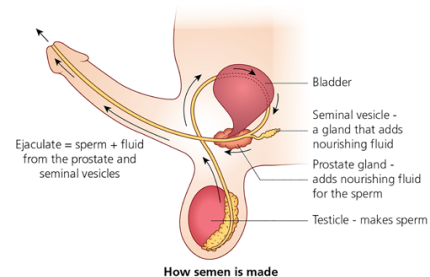
FYSIOLOGI

Prostatakörteln är uppbyggd av körtelkonglomerat och omgiven av en riklig mängd bindväv och glatt muskulatur. Körtelvävnaden producerar den del av sädesvätskan som INTE utgörs av spermier, men som ändå har en viktig funktion för befruktningen. Från prostatan, i körtelsekretet, utsöndras även PSA (prostataspecifikt antigen) som är ett enzym med underlättande effekter på **spermiepassagen genom cervix**.

Den glatta muskulaturen har stödjande funktion för mannens kontinens och ejakulation, tillsammans med andra omkringliggande strukturer. Både kontinentens och ejakulationen kontrolleras av det autonoma nervsystemet.

EJAKULATIONEN

Prostata producerar **25-30%** av sädesvätskans totalvolym, där den tillsammans med sädesblåsorna och Cowpers körtlar utgör den större delen av sädesvätskan (spermierna endast en mindre del). Under ejakulationen ansluter miljontals spermier, via ductus ejakulatorius, till prostatiske urethra där de blandas med prostatavätskan (innehållandes PSA). Prostata kontraherar då även → stänger blåshalsen och gör att sädesvätskan blir urinfri.



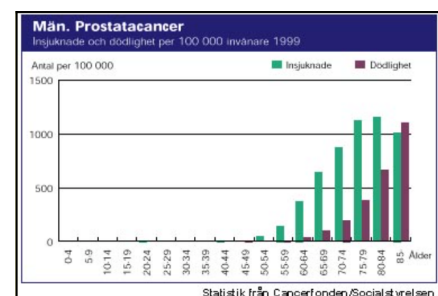
Spermierna är känsliga för sur miljö, vilket är anledningen till att sädesvätskan är **basisk** → agerar skydd mot den sura vaginala miljön i ett par timmar efter samlag. Sädesvätska är även klabbig, vilket får den att stanna inuti vaginan. Efter 15-20 min löser sedan PSA upp sädesvätskan och möjliggör därigenom spermernas passage, genom cervix och upp mot uterus.

PROSTATACANCER

EPIDEMIOLOGI

Näst vanligaste cancer hos män globalt (efter lungcancer), men vanligaste cancer i västvärlden. I västvärlden är både förekomsten och dödligheten i PC hög, och mest sannolika orsaken till detta är att vi lever längre samt har vårdssystem som är väl utrustade med PSA-prov. Med hjälp av PSA-test kan en PC-diagnos ställas i ett mycket tidigt stadium, samtidigt som många patienter med lågrisk kommer att diagnostiseras i "onödan" (PC är primärt inte farligt).

Varje år diagnosticeras 10 000 PC-fall i Sverige, samtidigt som 2000 män dör i PC → ca. 5% av alla manliga dödsfall per år. Det är främst den äldre mannens sjukdom, där 75% av fallen är över 75 år och 50% över 80 år. Föreläsaren menade även att en, så kallad, latent PC är



mycket vanligt när man blir äldre, och att merparten av alla män över 80 år har PC-förändringar vid obduktion (bifynd) → stor riskfaktor att bli gammal. PC-diagnos under 50 år är ytterst ovanligt.

Dagens PC-vård präglas av en tvetydighet, där det å ena sidan är en sjukdom med hög dödlighet samtidigt som det å andra sidan diagnosticeras ett högt antal med endast små beskedliga tumörer. Den stora utmaningen för vården är således att minska dödligheten, men samtidigt undvika att diagnosticera och behandla män i onödan.

RISKFAKTORER

Likt nämnt ovan är **hög ålder** den klart viktigaste riskfaktorn, men även **övervikt** och höga **testosteronvärden** (problematiskt vid ökat uttryck av androgenreceptorer) har visat sig ge ökad risk. Sannolikt finns även en familjär ärftlighet, som beror av att multipla gener samverkar (inte monogent). Patienter med två eller fler nära manliga släktingar med PC sägs ha ökad risk för att själv utveckla PC. En nyligen publicerad metaanalys anger även att män med mutation i **BRCA2** har en ökad risk för prostatacancer.

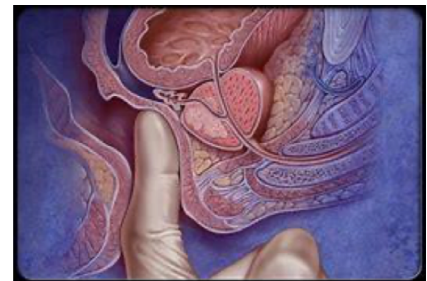
ETIOLOGI OCH PATOFYSIOLOGI

Etiologin är okänd, men vad man däremot vet är att steroidhormoner är centrala vid carcinogenesen till prostatacancer. Androgener (ffa. dihydrotestosteron) och östrogener inverkar på både epitelet i prostata och den fibromuskulära stromavävnaden. Testosteronnivåerna i epitelet sjunker medan östrogennivåerna i stromat ökar med åldern. Androgener uppfattas som promotorer i cancerutvecklingen, medan östrogen och dess metaboliter kan bidra till den direkta DNA skadan. Inflammatoriska faktorer och oxidativ stress tros också ha betydelse för cancerinitiering.

DIAGNOSTIK

För att en patient ska bli aktuell för fortsatt PC-utredning krävs minst en av nedanstående punkter:

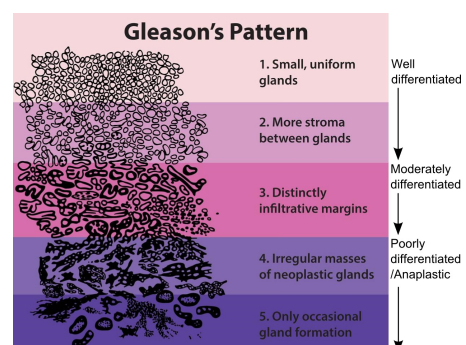
- PSA över 3, 5 eller 7 beroende på ålder (<70, <80 respektive >80 år)
- Klinisk misstanke om PC, såsom;
 - Knöl i prostata vid palpation → undersöker storlek och ömhet
 - Hematospermi (blod i sädesvätskan)
 - Nyttillkomna miktionsbesvär
 - Skelettsmärter med sklerotiska metastaser (PC ger ofta sklerotiska metastaser, vilket innebär övervägande bennybildning)



Vid bestämning om fortsatt utredning görs i dagsläget först en MR prostata, som används för att dels volymeräkna prostatan samt synliggöra eventuella tumörmisstänkta områden. Först efter MR-undersökning ska patienten träffa en urolog för klinisk undersökning med ultraljud, och enbart vid misstanke om cancer ska biopsi av prostatakörteln sedan tas. Detta utförs genom att en prob förs upp i rektum, och via proben kan både prostatastorleken avgöras, samt en mellannålsbiopsi tas.

HISTOLOGI

Den vanligaste prostatacancern utgår ifrån epitelet, och differentierade tumörer körtlebildande (adenocarcinom). Det är först efter mikroskopering av biopsierna som diagnos kan ställas. Vid diagnos graderas även adenocarcinomet i prostatan via Gleason, vilket är en skala som sträcker sig mellan 1-5 (1=benign och 5=mest malign). Gleasongraderingen är den helt dominerande

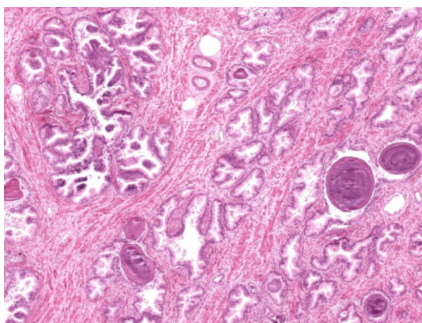


metoden för att histopatologiskt bedöma primärtumören vid prostatacancer, och en högre Gleasonsumma motsvarar en allvarligare tumör (lägre differentierad).

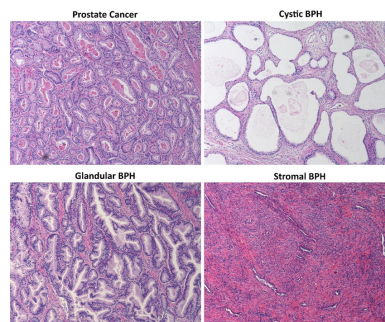
Gleasonsumma motsvarar den (1) dominerande graden adderat med (2) den högsta graden (om denna är högre än den dominerande) eller den näst vanligaste graden (om det inte finns malignitet med högre grad än den dominerande). Anledningen till att Gleasonsumma används beror på att tumörer i prostata ofta är multifokala och heterogena. För att lättare kunna skilja på normal och patologisk prostatavävnad ses nedan några bilder.

- Kännetecken för **malignitet** är frånvaro av normal körtelstruktur, pleomorfa cellkärnor och rikligt med mitoser.
- **BPH** innebär tillväxt av normal prostatavävnad, huvudsakligen inom övergångszonen (transitionszonen), gällande både körtelcellerna och omgivande stroma/glatt muskulatur.

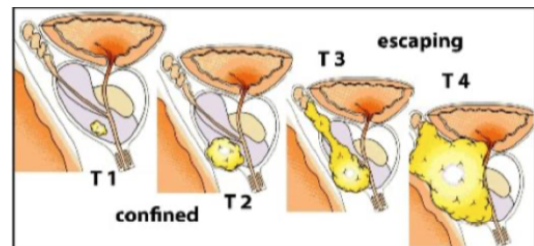
Normal



Onormal



OBS! Stadielindeining enligt TNM utförs också, där T=tumörstorlek, N=lymfkörtelmetastaser och M=fjärrmetastaser. Vanligaste differentialdiagnoserna vid förstorad prostata är prostatacancer och benign prostatahyperplasi (BPH).



RISKGRUPPSINDELNING

Mycket låg risk

- T1c ≤ 8mm
- Malignitet hittas i ≤ 4 av 8-12 systematiska biopsier
- PSA <0,15

Mellanrisk

- T2b
- Gleasonsumma 7
- PSA 10-19,9

Låg risk

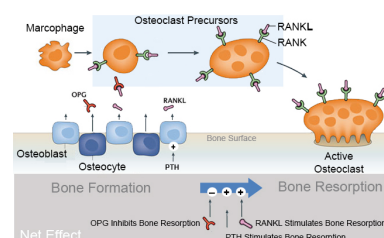
- T1-T2a
- Gleasonsumma ≤ 6
- PSA < 10

Högrisk

- T2c-T3
- Gleasonsumma 8-10
- PSA ≥ 20

METASTASUTREDNING

Metastaseriing tenderar att ske från tumörer som "uppnått" Gleason ≥ 4
→ Gleasongradering (tillsammans med T-stadie och PSA) estimerar



således risken för att en PC metastaserar. Spridningen sker huvudsakligen hematogent, och då oftast till skelettet (men potentiellt även till lever och lunga). Tumören kan även metastasera lymfogent till lymfstationer i bäckenet och paraaortalt. Mekanismen bakom detta är troligast relaterad till epitelial-mesenkymal transition (EMT), då det ökar tumörcellens mobilitet och förmåga till intravasation.

Metastasutredning genomförs enbart på patienter med högrisk, där lymfkörtelmetastaser primärt undersöks med MR eller DT-buk och fjärrmetastaser vanligen med skelettscintigrafi.

Skelettm metastaser kan vara lytiska (övervägande bennedbrytning) eller sklerotiska (övervägande bennybildning). Prostatacancer ger t ex oftast **sklerotiska metastaser**.

SKLEROTISKA METASTASER

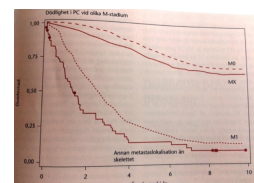
Sklerotiska metastaser kan orsaka komplikationer såsom smärta, frakturer (mer, men dåligt ben) och kompression av ryggraden. Uppkomsten av de sklerotiska metastaserna tros bero på en obalans mellan osteoblaster och osteoklaster, vilket uppstår vid förändringar i RANKL/RANK-signaleringen. Osteoblaster utsöndrar i normalfallet RANKL, som binder in till RANK-receptorer på osteoklaster → differentieras och aktiveras. Vid PC-metastas i skelettet börjar mindre RANKL utsöndras → mindre utdifferentiering av osteoklaster, och därav övervägande bennybildning.

OSTEOLYTISK METASTAS

Hittade ingen bättre placering so here we go. Metastaser i skelettet kan också vara en osteolytisk metastas. Det som sker är en ökad osteoklasaktivering och benupplösning, varvid tumörcellerna upptar det frigjorda utrymmet. Osteoklasterna aktiveras av RANKL som uttrycks av osteoblasterna. Osteoblasterna i sin tur stimuleras av tumörcellerna (ex av faktorn PTHrP). En ond cirkel kommer till stånd då tillväxtfaktorer frigörs från extracellulär matrix vilket gynnar tumörcellerna. Dessa kan uppkomma ex vid bröst-, njur-, lung- och thyroideacancer.

BEHANDLING

PC är en generellt långsamt växande tumör, vilket gör primärtumören lätt att behandla. Vid påvisade metastaser anses dock PC vara obotbar, och ingen **kurativ behandling** inleds. I dessa fall finns endast bromsande och symtomlindrande **palliativ behandling**, som vid PC baseras på androgen deprivation (minskad mängd androgener). Patienten som dör av PC, dör således generellt av metastaserad sjukdom. Bilden till höger anger dödligheten vid olika M-stadium, stor skillnad!



KURATIV BEHANDLING

Behandlingsalternativen för lokaliserad prostatacancer är:

- **Operation**, kallad radikal prostatektomi, är den vanligaste kurativa behandlingen.
- **Strålbehandling**, antingen med extern radioterapi eller brachyterapi.
- **Aktiv expektans**, vilket innebär att man avstår från behandling tills dess att den faktiskt behövs (patienten får mer symtom)
- **Hormonell behandling** - testosteron stimulerar prostata till mognad och tillväxt, samt underhåller dess normala funktioner. När denna stimulering försvinner (androgendeprivation) induceras apoptos i såväl normala som maligna celler i prostata och PC-metastaser. Nästan 100% med metastaserad PC får respons på androgendeprivationen.

OBS! Strålbehandling kan ge biverkningar i form av inkontinensbesvär och impotens. Godtagbara svar på tentan har även varit diarré/tarmbiverkningar och hudbiverkningar.

PALLIATIV BEHANDLING

Likt tidigare nämnt används palliativt bromsande behandling vid metastaserad sjukdom. Grunden för denna typ av behandling är androgendeprivation, och för de patienter som tål cytostatika sätts även det in som en kombinationsbehandling.

MER OM HORMONELL BEHANDLING

95% av det manliga testosteronet produceras i testiklarnas Leydigceller, och resterande 5% från binjurarna. Frisättningen av testosteron från Leydigcellerna beror på stimuleringen av LH, som i sin tur påverkas av GnRH (vilket utsöndras pulsatilt var 90:e minut).

Med hormonell behandling menas androgendeprivation, vilket i sin tur kan uppnås på flera olika sätt:

- **Kirurgisk kastration** - Målorganet för LH, testiklarna, tas bort i en operation som kallas för orchidektomi. Kroppen kan nu enbart producera testosteron från binjuren, vilket leder till ett **snabbt fall av cirkulerande testosteron**. I och med den snabba minskningen av testosteron, uppnås även en **snabb symtomlindring**. Proceduren är billig, enkel och medför att patienten inte behöver gå på några läkemedel. Dock kan **psykologiska problem** uppkomma efter en operation av denna typ.
- **GnRH-analog** - Ett läkemedel som stör pulsiliteten av GnRH-utsöndringen från hypothalamus, och istället orsakar en konstant frisättning. Vid konstant utsöndring av GnRH orsakar behandlingen primärt en ökad LH-utsöndring, vilket initialt leder till en **ökad PC-aktivitet**. Så småningom sjunker dock LH-utsöndringen, till följd av den uteblivna pulsiliteten, vilket leder till en **medicinsk kastrering** (tar 4-6 veckor). Behandlingen är **dyr**, men patienten får **behålla sina testiklar**.
- **Östrogenbehandling** - Via **negativ feedback** på hypofysen orsakar höga doser av östrogen en minskad LH-produktion. Denna behandling ger mindre biverkningar, pga **utebliven kastration**, såsom svettningar, minskad libido samt försämrad muskelstyrka. Trots detta är behandlingen **ovanlig** i dagsläget, då den istället visat sig öka risken för kardiovaskulära och tromboemboliska biverkningar.
- **Antiandrogen** - Ett läkemedel som enbart inhiberar androgenreceptorer, och således inte påverkar den endogena testosteronproduktionen → mindre/andra typer av biverkningar än kastration. Behandlingen kan användas både som primär- eller tilläggsbehandling, och särskilt viktiga är dessa läkemedel för **hormonrefraktära patienter** (patienter som inte svarar på annan behandling längre).

BIVERKNINGAR AV KASTRATION

I bilden till höger ses två tvillingar, där den högra brodern blivit kastrerad.

- | | |
|--|-----------------------|
| ● Minskad kroppslig hårväxt, men ökad mängd hår på huvudet | ● Krympande testiklar |
| ● Minskad libido | ● Värmevallningar |
| ● Ljusare röst | ● Svettningar |
| ● Minskad muskelmassa | ● Nedstämdhet |
| ● Ökad fettbildning | |

