

KOMPENDIE - ERL K6

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 "K6 kompendium"

Hallihallå alla monsterdiggare och K6or. Preklin är över, men ännu hänger vi i med kompendier. Mycket är copy-paste från K3 med lite omskrivningar och tillägg kring behandling och diagnostik. Som alltid kan vi inte garantera att det är heltäckande eller korrekt, men för oss har det räckt.

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 T6 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

MANLIG HYPOGONADISM	6
EN KORT RECAP FRÅN K4	6
TESTOSTERON	6
HORMONELLA FÖRÄNDRINGAR MED ÅLDERN	7
OLIKA TYPER AV HYPOGONADISM	7
HYPERGONADOTROP HYPOGONADISM	7
KLINEFELTERS SYNDROM	8
DEFEKT ANDROGENRECEPTOR	8
HYPOGONADOTROP HYPOGONADISM	8
KALLMANNS	8
ANABOLA STEROIDER	9
HYPOFYSSVIKT	9
FUNKTIONELL HYPOGONADISM	9
OBESITAS	9
LATE-ONSET HYPOGONADISM (LOH)	9
UTREDNING	9
SYMPTOM VID HYPOGONADISM	10
BEHANDLING	10
TESTOSTERONSUBSTITUTION	10
KONTRAINDIKATIONER	10
EREKTIL DYSFUNKTION	11
EREKTIONENS FYSIOLOGI	11
ORSAKER	11
PSYKOGEN ED	11
DIABETES MELLITUS	11
KARDIOVASKULÄR SJUKDOM	11
FARMAKA	12
UTREDNING	12
ANAMNES OCH UNDERSÖKNING	12
BEHANDLING	12
TYP 1 DIABETES - BEHANDLING	12
ETIOLOGI - MED TILLÄGG	13
PÅVERKAN PÅ BLODSOCKRET	13
HORMONER MED BLODSOCKERHÖJANDE EFFEKT	13
HUR PÅVERKAR ALKOHOL?	13
SYMPTOM	13
DIAGNOS	14
LABB	14
SÅ RENT KRASST, HUR SKILJER MAN PÅ T1D OCH T2D	15
UPPFÖLJNING DIABETESMOTTAGNINGEN	15
FOTVÅRD	16
BEHANDLING	16

AKUTA KOMPLIKATIONER VID T1D	16
KETOACIDOS - K4	16
TYPISK BLODGAS	17
LÅNGSIKTIGA KOMPLIKATIONER AV T1D	17
BEHANDLING AV DIABETESKOMPLIKATIONER	18
LIPIDER	18
ACE-HÄMMARE	18
HBA1C	18
INSULINBEHANDLING VID T1D	19
LÅNGTIDSVERKANDE	20
DIREKTVERKANDE	20
ATT INITIERA INSULINBEHANDLING	21
INSULINPUMP	21
EGENKONTROLL AV GLUKOS	22
KAPILLÄR GLUKOSMÄTNING	22
FLASH GLUCOSE MONITORING - LIBRE	22
CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING	22
TOLKA GLUKOSKURVAN	23
TYP 2 DIABETES	23
DEFINITION DIABETES	24
METABOLA SYNDROMET	24
DEFINITION	24
UTVECKLING AV TYP 2 DIABETES	24
THRIFTY GENES THEORY	25
LIPIDRUBBNING	25
SEKUNDÄR HYPERTRIGLYCERIDEMI - TYP 2 DIABETES	25
PATOFYSIOLOGI	25
TYPISKA PROVSVAR - HYPERTRIGLYCERIDEMI	25
ATEROSKLEROS	26
STENO-2	26
LEVNADSVANOR	26
BLODTRYCKSMÅL	26
GLYKEMISK KONTROLL	26
BIGUANIDER - FÖRSTAHANDSVALET	27
SULFONYLUREA	27
SGLT2-HÄMMARE	27
GLP-1 RECEPTORAGONISTER	28
DPP4-HÄMMARE	28
ALFAGLUKOSIDAS-HÄMMARE (ej k6)	28
INSULINBEHANDLING VID T2D	28
LIPIDKONTROLL	29
STATINER	29
KOLESTEROLABSORPTIONSHÄMMARE (EZETIMIB)	29
RESINER - GALLSYRABINDANDE LÄKEMEDEL	30
PCSK9-hämmare	30

NYTTA MED LDL-SÄNKANDE BEHANDLING	30
OBESITAS	30
TAKE HOME MESSAGE	31
TYREOIDEA	31
ANATOMI	31
NORMAL FYSIOLOGI	31
FEEDBACK SYSTEMET	31
TYREOCYTEN OCH TSH-RECEPTORN	32
HORMONSYNTES	32
JOD	32
NATRIUMJODIDSYMPORTERS - NIS	33
FRÅN TYREOCYT TILL MÅLCELL	33
NON THYROIDAL ILLNESS (NTI)	33
STRUMA	34
HYPOTYREOS	34
POTENTIELLA SYMTOM VID HYPOTYREOS	34
SYMTOMBILD I ETT SAMMANHANG	35
OLIKA TILLSTÅND	36
SUBKLINISK HYPOTYREOS	36
TYREOIDITER	36
SUBAKUT TYREOIDIT (DE QUERVAINS TYREOIDIT)	36
GRAVIDITET	36
POSTPARTUMTYREOIDIT	36
MYXÖDEMKOMA	37
DIAGNOSTIK	37
LABORATORIEANALYS	37
SJUKDOMSSTADIER	37
BEHANDLING	38
ADMINISTRERING	38
HYPERTYREOS	38
POTENTIELLA SYMTOM VID TYREOTOXIKOS	38
SYMTOMBILD I ETT SAMMANHANG	39
OLIKA TILLSTÅND	39
SUBKLINISK HYPERTYREOS	39
GRAVES SJUKDOM	39
TOXISK NODÖS STRUMA	40
TYREOIDIT	41
JODINDUCERAD TYREOTOXIKOS	41
TYREOTOXISK KRIS	41
DIAGNOSTIK AV TYREOTOXIKOS	41
BEHANDLING	41
TYREOSTATIKA	42
RADIOJODBEHANDLING	43
KIRURGI	43
TYREOIDEACANCER	43

FYND VID ULTRALJUD OCH CYTOLOGI	44
OLIKA TYPER AV TUMÖRER	44
BEHANDLING	44
KALCIUMBALANS	44
BAKGRUND	44
VAR HITTAR VI VÅRT KALCIUM?	45
CA-BALANS I KROPPEN	45
KALCIUMBALANS I BLODET	45
PARATHYROIDEAHORMON, PTH	46
CALCITRIOL	46
MÄTNING AV KALCIUM I BLODET	46
HYPOKALCEMI	47
BEHANDLING	47
ETT STYCKE SAMMANFATTANDE TABELL	48
HUNGRY BONE SYNDROME	49
HYPERKALCEMI	49
BEHANDLING	50
HYPERPARATYREOIDISM	50
HYPERKALCEMI AKUT	50
ETT STYCKE SAMMANFATTANDE TABELL	50
SAMMANFATTNING KALCIUMTOLKNING	52
TUMÖRER I PARATYREOIDEA	52
QUIZTIME	53
OSTEOPOROS	53
BAKGRUND	53
PATOFYSIOLOGI	53
REMODELLERINGSPROCESSEN	54
ÖSTROGEN	54
RISKFAKTORER	54
UTREDNING	55
FRAKTURRISK (FRAX)	55
BENTÄTHET - DXA	56
BEHANDLING	56
VILKA SKA UTREDAS OCH BEHANDLAS?	56
ICKE-FARMAKOLOGISK	56
FARMAKOLOGISK	56
ANTIRESORPTIVA	57
ANABOLA BEHANDLINGAR	57
CALCIUM OCH D-VITAMIN TILLSKOTT	58
HYPOFYSSJUKDOMAR	58
HYPOTHALAMUS	58
HYPOFYSSAXLAR	59
GH-IGF 1-AXELN	59
PROLAKTINAXELN	59
OXYTOCINAXELN	59

HYPOFYSADENOM	59
DIAGNOSTICERING	60
PROVER	60
SPECIALUTREDNING HYPOFYSSJUKDOMAR	61
ÖVER-/UNDERPRODUKTION I HYPOFYSEN	61
SYMPTOM - UNDERPRODUKTION	61
DIABETES INSIPIDUS	61
ADDISONKRIS	62
SYMPTOM - ÖVERPRODUKTION	62
AKROMEGALI	62
HYPERPROLAKTINEMI	62
Mb CUSHINGS (LÄS MER UNDER HYPERKORTISOLISM)	63
ÖVRIGA HYPOFYSSJUKDOMAR	63
KRANIOFARYNGEOM	63
HYPOFYSAPOPLEXI	63
LYMFOCYTÄR HYPOFYSTIT	63
BEHANDLING	63
INDIKATIONER FÖR KIRURGI	64
TRANSNASAL OPERATION	64
RADIOTERAPI	64
BINJURESJUKDOMAR	64
PRIMÄR HYPERALDOSTERONISM	65
ALDOSTERONETS EFFEKT	65
ANDRA EFFEKTER	65
UTREDNING	65
OLIKA FORMER AV PHA	66
BEHANDLING - MINERALKORTIKOIDRECEPTORANTAGONISTER (MRA)	67
HYPERKORTISOLISM (CUSHINGS SYNDROM)	67
CUSHINGS SYNDROM	67
ORSAKER TILL HYPERKORTISOLISM (CUSHINGS SYNDROM)	68
UTREDNING	68
KORTISOLETS DYGNSRYTM	68
KORTISOLMÄTNING	68
BEHANDLING	69
PRIMÄR BINJUREBARKSVIKT (ADDISON)	69
ORSAKER	70
AUTOIMMUNT POLYGLANDULÄRT SYNDROM (APS)	70
UTREDNING	71
PROVER	71
FORTSATT FÖRLOPP	71
SYNACTHEN-TEST	71
BEHANDLING	71
AKUT KORTISOLBRIST (ADDISONKRIS)	72
ÖVERSKOTT AV KATEKOLAMINER	72
FEOKROMOCYTOM	72

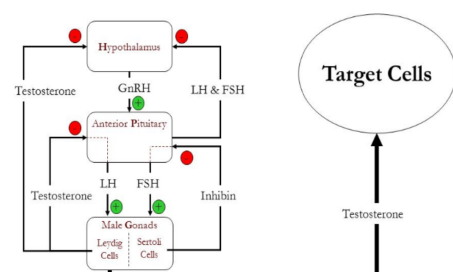
UTREDNING	73
PREOPERATIV MEDICINSK BEHANDLING	73
GENERELL OPERATIONSTEKNIK	73
ENDOKRINA NEOPLASIER	73
MULTIPEL ENDOKRIN NEOPLASI	73
MEN TYP 1	74
PANKREASTUMÖRER VID MEN 1	74
HYPOFYSTUMÖRER VID MEN 1	74
MEN TYP 2	75
TENTAFRÅGOR	75
ELEKTROLYTRUBBNINGAR	75
PLASMAOSMOLALITET	75
HYPONATREMI	75
FASTSTÄLLA HYPONATREMI	75
ANAMNES - TIDSFÖRLOPP OCH SYMTOMBILD	76
FORTSATT UTREDNING	76
STATUS - FASTSTÄLLA VOLYMSTATUS	76
LABORATORIEANALYS	77
LÅGT S-KORTISOL	77
ORSAKER	78
AKUT HYPONATREMI	78
KRONISK HYPONATREMI	78
BEHANDLING	80
KRONISK HYPONATREMI - EJ SVÅRA SYMTOM	80
RISKER VID BEHANDLING	81
KOMPLIKATIONER	82
HYPERKALEMI	82
FÖRSKJUTNING AV INTRACELLULÄRT K ⁺	82
FYND	82
EKG	83
PSEUDOHYPERKALEMI	83
BEHANDLING	83

MANLIG HYPOGONADISM

EN KORT RECAP FRÅN K4

TESTOSTERON

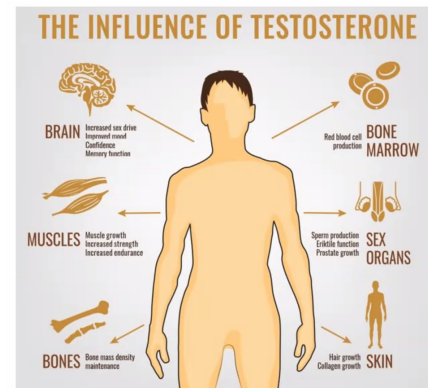
Testosteron är ett hormon som bildas av leydigcellerna i testikeln hos mannen, vars produktion liknar den som sker i thecacellerna hos kvinnan. Testosteronet stimulerar sedan, tillsammans med



FSH, sertolicellerna till att driva spermatogenesis. Testosteron kan både 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;

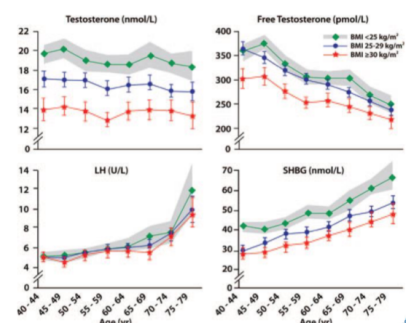
1. **Testosteron** självt passerar cellmembranet och binder till intracellulära androgenreceptorer → effekt i muskler och hjärna
2. Omvandling till **dihydrotestosteron**, som också binder till androgenreceptorer → effekt i hud och prostata
3. Omvandling till **östrogen** genom aromatas, som binder till östrogenreceptorer → effekt i hår, hjärna och ben



OBS! 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.

HORMONELLA FÖRÄNDRINGAR MED ÅLDERN

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 till höger 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.

OLIKA TYPER AV HYPOGONADISM

Manlig hypogonadism definieras som en kombination av låga nivåer testosteron (oförmåga hos testiklarna att producera tillräcklig mängd testosteron), med samtida symtom på testosteronbrist. I dessa lägen myntas vanligen begreppet **subfertilitet**, vilket innebär att individen har lägre chans att kunna göra en kvinna gravid (jämfört med andra i samma ålder). Anledningen till att infertilitet inte används är för att det sällan föreligger ett absolut hinder.

OBS! I de allra flesta fall beror manlig subfertilitet på en primär testikulär dysfunktion, som antingen endast drabbar spermieproduktionen eller även påverkar Leydigcellernas testosteronproduktion.

HYPERGONADOTROP HYPOGONADISM

Även känt som primär hypogonadism

MEDFÖDD

- Klinefelters syndrom
- Defekt androgenreceptor
- Anorki - avsaknad av testikel
- Kryptorkism - missbildning där en eller båda testiklarna ligger kvar i bukhålan eller i ljumskkanalen.

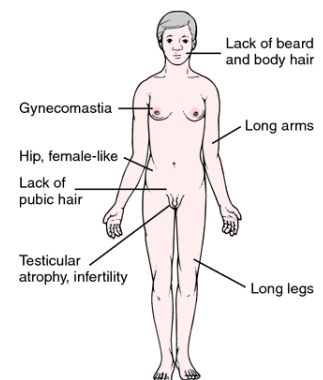
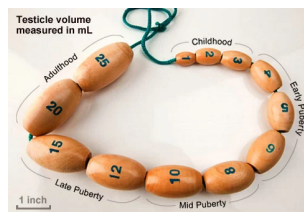
FÖRVÄRVAD

- Testikeltrauma
- Infektion (orkit)
- Operation/strålning testiklar
- Läkemedel (ex. cytostatika)

KLINFELTERS SYNDROM

Klinefelters syndrom, kännetecknat av karyotypen 47, XXY, är den vanligaste kromosomrubningen (incidens 1 per 600 män), men där endast 25% av patienterna blir diagnostiserade. Syndromet orsakar manlig subfertilitet och igenkänns genom höga värden av FSH och LH, små testiklar, långvuxenhet samt gynecomasti (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. En normal testikelstorlek för en vuxen individ är 15-25 ml.

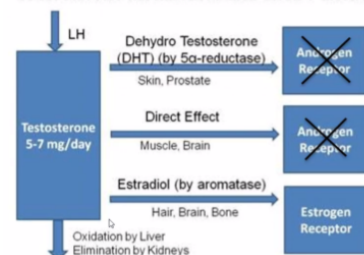


DEFEKT ANDROGENRECEPTOR

Mellan 1-5/100 000 födda barn föds med androgenokänslighet och detta gör att effekterna av både testosteron och dihydrotestosteron uteblir, vilket medför att kroppsutvecklingen blir helt kvinnlig. Det finns två olika grader:

- Fullständig androgenokänslighet (CAIS)
- Partiell androgenokänslighet (PAIS)

Testosterone Metabolites and Their Functions



HYPOGONADOTROP HYPOGONADISM

MEDFÖDD

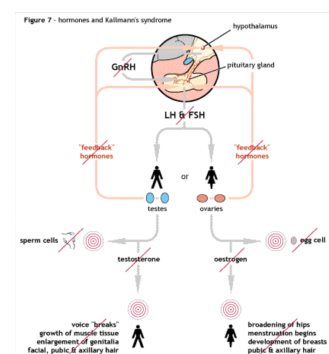
- Kallmanns syndrom
- Hypofyosvikt

FÖRVÄRVAD

- Läkemedel eller dopingmedel
- Operation/strålning huvud
- Hypofystumör

KALLMANNS

Sjukdomen karakteriseras av en defekt GnRH-sekretion, som följaktligen även leder till FSH- och LH-brist. Orsaken till att hypotalamus inte bildar GnRH är att de nervceller som producerar hormonet inte vandrat från vävnad i näsan till hypotalamus under fosterutvecklingen.



Gentitalutvecklingen blir närmast infantil med endast sparsam könsbehåring → patienterna behandlas med testosteron. Vanligt förekommande hos dessa patienter är även anosmi/hyposmi (avsaknad/nedsatt luktsinne) och dövhet. Flera typer av genetiska mutationer har identifierats, men den vanligaste är mutation i genen ANOS1 (på X-kromosomen).

ANABOLA STEROIDER

Anabola steroider kan också orsaka manlig subfertilitet, vilket uppstår då det tillförda preparatet utövar negativ feedback på hypotalamus och hypofys → låga nivåer av FSH, LH och endogent testosteron (kroppen stänger av sin egna produktion). Trots avslutad tillförsel av anabola steroider är det svårt att återfå funktionen i HPG-axeln.

HYPOFYSSVIKT

Vid låga värden på LH och FSH, i kombination med ett för lågt värde på testosteron talar för en hypogonadotrop hypogonadism. Föreligger även inadekvata värden på TSH och t4 (låga eller i nedre referens) talar proverna starkt för en hypofysinsufficiens. Ett tillstånd som kan orsaka hypofysinsufficiens är prolaktinom, varpå prolaktin också är ett bra prov att ta. Som alltid vid misstänkt tumör i hypofysen behöver denne visualiseras, vilket görs med en MR Sella.

FUNKTIONELL HYPOGONADISM

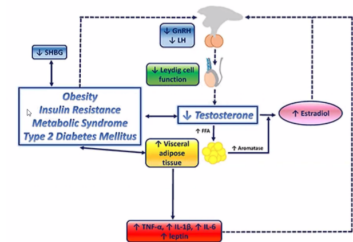
Är den vanligaste typen av hypogonadism, och ses vid flera kroniska sjukdomstillstånd såsom:

- Metabola syndromet
- Fetma
- Diabetes mellitus
- Kronisk njursjukdom
- ASCVD
- Kronisk lungsjukdom

OBS! Även akuta sjukdomar, såsom sepsis, kan orsaka låga testosteronnivåer.

OBESITAS

Obesitas är den i särklass viktigaste faktorn till sänkta testosteronnivåer hos äldre män, samtidigt som sänkta testosteronnivåer i sin tur orsakar ökad adipogenes (ökad bildning av adipocyter i kroppen) och ökad visceral fettinlagring → snabb viktuppgång. Summa summarum, en ond cirkel bildas som dessutom är svår att bryta. Ökade nivåer av leptin och östrogen, båda bildat i fettväv, stör gonadaxeln och resulterar i en defekt utsöndring av GnRH. Bästa behandlingen vid funktionell hypogonadism är behandling av grundsjukdomen, som vid obesitas blir **viktminskning**.



OBS! I detta läge kommer vi sekundärt få en hypogonadotrop hypogonadism, då felet INTE sitter hypothalamus eller hypofys. Föreläsaren denna termin definierade detta som en funktionell hypogonadism.

LATE-ONSET HYPOGONADISM (LOH)

Att äldre män får lägre testosteronnivåer är vanligt, men att de dessutom utvecklar symptom är mindre vanligt. LOH syftar på att den **åldrande mannen utvecklar en testosteronbrist MED symptom**, vilket kan bero på någon av de tre ovannämnda typerna av hypogonadism. Absolut vanligast är dock funktionell hypogonadism.

UTREDNING

Likt i alla lägen är anamnes- och statustagande viktigt, men för att komma vidare ytterligare ska S-testosteron tas. Skulle detta prov visa lågt värde tas nytt prov (för att bekräfta), tillsammans med:

- SHBG → beräkna fritt testosteron (aktuellt hos patienter med T2D, då dessa överproducerar SHBG)
- LH + prolaktin → undersöka problematik från hypothalamus/hypofys

OBS! Ta alltid S-testosteron på män med hypogonada symtom, utebliven pubertetsutveckling och/eller små testiklar.

SYMPTOM VID HYPOGONADISM

Symtomen vid hypogonadism kan variera kraftigt från individ till individ, och i vissa fall vara mycket ospecifika, vilket gör diagnosen är svår att ställa → klinisk undersökning måste kompletteras med S-testosteron för att upptäcka en testosteronbrist. Tecken och symtom som dock har stark kopplade till hypogonadism är (mannen till höger i bild):



- | | |
|--|---|
| • Minskad libido | • Minskad skäggväxt och kroppsbehåring |
| • Erektile dysfunktion | • Små eller krympande testiklar |
| • Minskad muskelmassa och muskelstyrka | • Lågtraumafrakturet (tecken på osteoporos) |
| • Aspermi - avsaknad av ejakulat | • Vallningar och svettningar |

BEHANDLING

Målet med behandling är symptomregress och normalisering av testosteronvärdet

Primärt bör eventuella sjukdomar associerade med hypogonadism behandlas, där en exempelvis viktreduktion hos överviktiga kan ge en signifikant ökning i testosteronkoncentration.

TESTOSTERONSUBSTITUTION

Överväg behandling med nedanstående hos män med lågt testosteronvärde (<12 nmol/L) OCH hypogonada symtom, om inga kontraindikationer finns. Huvudfokus är, förutom att symtomlindra, att öka både muskel- och benstyrkan.

- **Testosteron gelbehandling** - **Testogel**, **Tostrex** och **Testavan** är alla tre läkemedelsnamn som kan ges i dosen 50-100 mg dagligen (30-40 mg hos äldre). En transdermal behandling som appliceras på huden.
- **Testosteronundekanoat (Nebido)** - injiceras i en muskel (vanligen glutealt) där det kan lagras och gradvis frisätts. Ges var 8-12 vecka.

KONTRAINDIKATIONER

Nedanstående tillstånd är **absoluta** kontraindikationer:

- Aktiv prostatacancer - stimuleras av testosteron
- Aktiv bröstcancer hos män
- Barnönskan
- Hjärtinfarkt/stroke sista halvåret - testosteron stimulerar hematopoesen (brist kan orsaka anemi), vilket ökar risken för trombbildning.

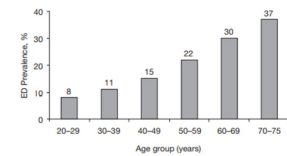
Det finns även **relativa** kontraindikationer, såsom vid svår LUTS orsakad av prostataförstoring. Eftersom prostatatillväxt drivs av testosteron kan de redan befintliga besvären förvärras, men behandlingen kan trots

detta genomföras om det finns möjlighet till uppföljning med kontroller av prostata i detta fall. Även den stimulerade hematopoesen, med stigande TPK och Hb, är potentiella biverkningar som regelbundet måste kontrolleras för.

EREKTIL DYSFUNKTION

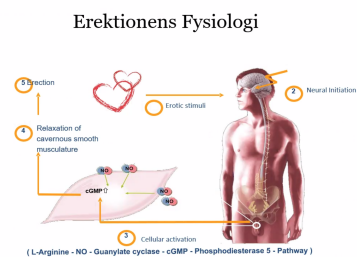
ED är ett symptom!

Erektile dysfunktion definieras som oförmåga att erhålla eller upprätthålla en tillfredsställande erektion för sexuell aktivitet. Exempel på tillstånd som kan orsaka ED är påverkad kärlfunktion, nervimpuls, hormonbalans eller sympatikuspåslag. Prevalensen av ED ökar med åldern (se bild).



EREKTIONENS FYSIOLOGI

Vid erotiska stimuli kommer nervimpulser att skapas i hjärnan. Dessa nervsignaler leds sedan, via ryggmärgen och sacrala erektionsneuron, till den glatta muskulaturen i corpus cavernosum. NO, som utsöndras från endotelceller och parasympatiska fibrer, är en viktig transmittorsubstans i detta läge då det ökar cGMP → relaxation av den glatta muskulaturen. Vid relaxation ökar blodflödet till penis, vilket är det som slutligen resulterar i en erektion. **Fosfodiesteras E5 (PDE5)** är det enzym som bryter ned cGMP, och en blockad av detta enzym blir således en behandling just vid ED.



ORSAKER

Bra riskfaktorer att känna till är rökning, fetma och metabola syndromet (samma mekanism som vid *Funktionell hypogonadism*).

PSYKOGEN ED

ED är dock allra vanligast orsakade av psykologiska faktorer, såsom prestationsångest, stress och oro som alla leder till ett sympatikuspåslag → direkt kontraproduktivt mot det parasympatikuspåslag vi är ute efter.

Män med depression har 16x ökad förekomst av ED i jämförelse med män utan, och det är utöver detta viktigt att känna till att sexuell hälsa förstärker psykisk hälsa. Häpnadsväckande observation var att suicidantalet för män sjönk kraftigt då patentet på **sildenafil (Viagra)** gick ut.

OBS! Pojkar i ung ålder har normalt sett varierande sexuell förmåga, och för att diffa detta mot ED är det viktigt att fråga om intakt natt-/morgonerektion. Påträffas detta rör det sig INTE om ED.

DIABETES MELLITUS

Diabetes leder till neuropati och endoteldysfunktion, vilket både kommer påverka nervimpulserna och kärlen i "erektionens fysiologi". Diabetes mellitus ses hos 40% av männen med ED, och ED är även 3-4x vanligare hos män med diabetes mellitus. Svårighetsgraden av ED korreleras till diabetesens duration, glykemisk kontroll samt eventuella mikro-/makroskopiska komplikationer.

KARDIOVASKULÄR SJUKDOM

ED delar samma riskfaktorer som hjärt-kärlsjukdom och metabola syndromet, och kan även ses som en viktigt prediktor där 60% med hjärt-kärlsjukdom tidigare haft ED (vanligen 3-5 år emellan). Kardiovaskulär sjukdom ses även hos 30% av män med ED.

OBS! ED hos en frisk man KAN vara den första manifestationen av allvarlig sjukdom.

FARMAKA

Läkemedel som sekundärt kan orsaka ED är:

- **Antihypertensiva** - tiaziddiuretika, betablockare och spironolakton
- **Antipsykotika**
- **Antidepressiva** - motsägande på grund av psykogen ED, men så är det...
- **Opioider**
- **Kortison**
- **Statiner** - förbättrar ED

UTREDNING

ANAMNES OCH UNDERSÖKNING

I **anamnesen** bör följande punkter tas upp:

- Sjukdomsanamnes - snabb eller långsam försämring? Libido? Morgonerektion?
- Riskfaktorer?
- Läkemedel?
- Relationsstatus

I **undersökning** bör följande punkter utföras:

- Diabeteskontroll → HbA1c
- BMI
- Androgena karakteristika - skägg-/hårväxt, testikelstorlek och gynekomasti
- Övriga blodprover:
 - Hb
 - Lipider
 - TSH + T4
 - Prolaktin
 - Testosteron

OBS! Exempel på anamnestiska frågor, undersökningar och blodprover har kommit på tidigare **tenta**.

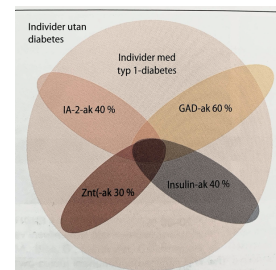
BEHANDLING

PDE5-hämmare i tablettform (känt som Viagra) är förstahandsbehandling, framförallt vid vaskulär ED (samtidig diabetes eller CVD). Det går även att lokalbehandla (**alprostadil**), både intrauretralt och intracavernosalt → fungerar bra mot neurogen ED (kan uppstå postoperativt).

TYP 1 DIABETES - BEHANDLING

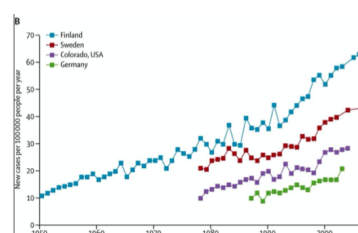
Etiologi, diagnos och symtom är taget från K4 med lätta omskrivningar och förkortningar. Behandling är nytt för K6. Tentafallen kring diabetes typ 1 är väldigt typade av det vi hittat, så här gör en rätt i att kunna saker utantill.

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.



ETIOLOGI - MED TILLÄGG

Typ 1 diabetes utgör huvuddelen av diabetes hos barn (98%), fast typ 2 blir vanligare även i 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. Incidensen varierar mellan länder och är väldigt hög i bland annat Finland och Sverige. Incidensen ökar också av okänd anledning.



PÅVERKAN PÅ BLODSOCKRET

HORMONER MED BLODSOCKERHÖJANDE EFFEKT

1. **Glukagon** - ökar glykogenolys samt glukoneogenesen (kortsiktigt)
2. **Adrenalin** - ökar glykogenolys samt motverkar insulin (kortsiktigt)
3. **Kortisol** - ökar glukoneogenesen och leder till insulinresistens i fett och muskulatur (långsiktigt)
4. **GH** - ökar glukoneogenesen (långsiktigt)

HUR PÅVERKAR ALKOHOL?

Alkohol kan öka blodsockret initialt, men i ett senare skede nedreglerar det glukoneogenesen vilket ökar risken för en hypoglykemi.

SYMPTOM

Felix 5 år inkommer till vårdcentralen efter att ha haft **feber** för en vecka sedan och **inte blivit pigg efter infektionen**. Han har **kissat på sig** vissa nätter, varit väldigt **törstig** och **kräkts**. 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 uppmärksamats 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 de inte det ska tankarna direkt falla på hyperglykemi och glukosuri. Kräkningar kan i detta fallet tyda 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 PRIMÄRT → risk för hjärnödem. Ge det lite senare, under kontrollerade förhållanden.

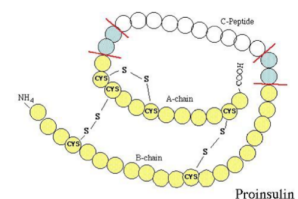
Väl på avdelning eller under mer kontrollerade förhållanden:

1. Tryck på nån liter vätska (NaCl), trappa sedan ned för att undvika övervätskning
2. Natriumet kommer sedan att upprätthålla osmolalitet i blodet när man ger insulin och glukos strömmar in i cellerna.
3. När insulin ges är det viktigt att följa kalium, då det kan uppstå en "relativ kaliumbrist" vid korrigering av metabol acidosis. När kalium förflyttas intracellulärt med glukoset finns risk för hypokalemi.
4. Följ även glukos - risk för hypoglykemi vid för stor sänkning.

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 HbA1c 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.

OBS 1! För att **bekräfta/utesluta diagnosen** diabetes mellitus tas P-glukos, och för att **utvärdera graden av hyperglykemi de senaste veckorna** tas HbA1c.

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

LABB

Antikroppar, vilka ofta (men inte alltid) ses;

- GAD65 → Glutamatdekarboxylas
- IA2 → Antigen i betacellerna
- IAA → Autoantikroppar mot insulin
- ZnT8 → Zink transportör

Övriga prover

- C-peptid - låga nivåer tidigt i sjukdomsförloppet talar för T1D men är svårbedömt
- 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 barn med en förstagrads släkting 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).

SÅ RENT KRASST, HUR SKILJER MAN PÅ T1D OCH T2D

En återkommande **fråga på tentor**. Det som talar för att någon **drabbats av T1D** är:

1. Debut innan 35 år
2. Normalviktig
3. Snabbt insjuknande i ketoacidosis.
4. Testar man för antikropparna GAD och IA2 (i ett första skede).
5. Dessutom tar man C-peptid, vilket dock är svårbedömt → ett väldigt lågt värde talar för T1D.
6. Extremt högt HbA1c talar också för T1D, däremot går det INTE att använda HbA1c för att differentiera mellan T1D och T2
7. Friska för övrigt
8. Autoimmun sjukdom - ex addison, tyreoidasjukdom, vitiligo, autoimmun gastrit

T2D brukar snarare ha en bild av:

1. Debut efter 35 år
2. Blygsamma symtom
3. Relativ insulinbrist
4. Del av det metabola syndromet med högt BT och övervikt
5. 2-3 gånger högre risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdomar

UPPFÖLJNING DIABETESMOTTAGNINGEN

Vid diabetes tilldelas patienterna en diabetessköterska som följer en över tid. Under mottagningsbesöket går man igenom anamnes och blodsockerkurvor. Dessutom görs en bedömning av labbprover samt noggrann status som inkluderar (**tenta**):

- Hjärt/lungstatus
- Blodtryck
- Hjärtfrekvens
- Bukpalpation
- Fotstatus
- Söker efter ev lipohypertrofier (kuddar av fett som bildas subkutan om man sprutar in insulin för många gånger på samma ställe)

FOTVÅRD

Hudinfektion hos patienter med diabetes är den vanligaste typen av infektion. Detta beror på defekter i granulocyternas funktion vid diabetes mellitus. Dessutom, med en försämrad cirkulation som vid perifer kärlsjukdom har sår sämre förmåga att läka. Utöver det kan neuropati leda till sämre känsel i fötterna och därmed heller inte känner av när sår uppstår.

Fotstatus skall genomföras **årligen** hos en diabetessköterska.

- **Inspektion**
 - Felställningar/deformiteter
 - Fotsår
- **Cirkulation**
 - Pulsar i a. Tibialis posterior och a. dorsalis pedis - om de inte känns tydligt → ankel brachial index.
 - Hudtemp
- **Nervfunktion**
 - Monofilament
 - Vibrationssinne

Utifrån detta görs en **riskbedömning** Grupp 1-4;

1. Låg risk, friska fötter.
2. Medelhög risk. Fynd av neuropati/angiopati, torr hud, rodnad, deformiteter
3. Hög risk. Perifer neuropati, nedsatt cirkulation. Tidigare fotsår, fotdeformiteter
4. Mycket hög risk. Pågående allvarlig fotsjukdom.

BEHANDLING

AKUTA KOMPLIKATIONER VID T1D

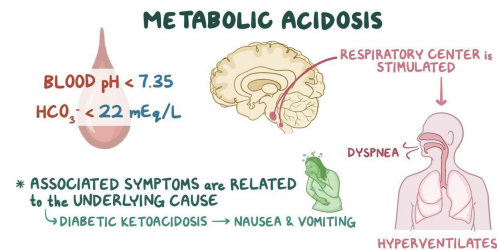
KETOACIDOS - K4

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). **KRITERIER - HÖGT GLUKOS, HÖGA KETONER, LÅGT PH.**

I labb mäter man

1. **Artärblodgas/venösblodgas** för att mäta pH, pO₂ och pCO₂ (i och med att det är syret som förändras mest mellan artär och venösblodgas, och det är inte ett värde vi är jätteintresserade av spelar det ingen roll vilket man tar)
2. **BE - base excess.** Ju lägre BE man har, desto mer baser har nyttjats för att kompensera den metabola acidosen. Därmed kan BE som närmar sig -3 vara en bra indikator om man håller på att bli kraftigt acidotisk.
3. **El-status**
4. **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 7.35 klassas man som acidotisk. Kroppen har flertalet sätt att kompensera detta;

1. **EXTRA FOKUS UNDER K6:** 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 **falsk hyperkalemi**. **Varför säger man att den är falsk?** Jo, kaliummängden har inte "ökat", utan det har bara skett en förflyttning mellan intracellulärt och blodbanan. Det innebär att när man förser patienten med insulin kommer kaliumvärdena att SJUNKA (**tentafråga**). Därmed kan det vara aktuellt att tillsätta kalium i vätskebehandlingen redan vid kaliumvärden under 5 mmol/l samt att noggrant följa upp elektrolytvärdena (Na och K) - hypokalemi skall alltid förebyggas.

Risken med en hyperkalemi är arytmier → hypo-, hyper eller snabba förändringar är farliga

- a. Ett lågt insulin måste korrigeras långsamt för att inte orsaka för stora svängningar i kaliumnivå

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.

OBS! Ketonkroppar verkar i medulla oblongata och triggar illamående, samt reflexer såsom kräkreflexen.

TYPISK BLODGAS

Blodgasen är tagen från en patient med nydebuterad diabetes och ketoacidosis. När man tolkar en blodgas ska man först skriva upp vad var och en av värdena indikerar. **INGEN** konklusion görs innan alla komponenter är definierade.

- pH indikerar - Acidemi
- pCO₂ - Respiratorisk alkalos

		Fall 1	
		Diabetes debut hos 5årig pojke	
		BI s 35 mmol/l	
		REFERENSVÄRDEN	
pH	6,91	pH	7,36-7,45
pCO ₂	2,3	pCO ₂	4,5-6,0 kPa
pO ₂	10,0	pO ₂	10-13 kPa
BE	-27	BE	±3 mmol/l
SaO ₂	95	SaO ₂	93-99 %
StB	3,8	StB	21-25 mmol/l

- BE - Metabol acidosis

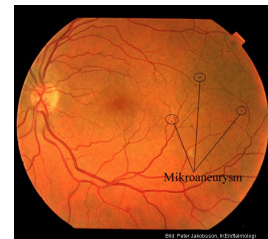
I detta fall ses en metabol acidosis med inkomplett respiratorisk kompensatorisk alkalos, vilket resulterar i en acidemi. Den metabola acidosen är så magnifik att det är tveklöst den primära rubbningen och den respiratoriska alkalosen är således sekundär.

LÅNGSIKTIGA KOMPLIKATIONER AV T1D

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). Ju högre HbA1c, desto högre är risken för diabeteskomplikationer. Utöver de mikro- och makrovaskulära komplikationerna ökar även risken för kardiovaskulär sjukdom och förtida död.

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)



De mikrovaskulära komplikationerna kommer betydligt snabbare än de makrovaskulära.

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

BEHANDLING AV DIABETESKOMPLIKATIONER

LIPIDER

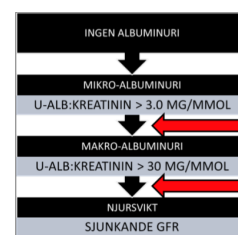
Alla med typ 1 diabetes och hög kardiovaskulär risk (bedöms enligt SCORE) ska behandlas med statiner, oavsett vilket LDL-värde de har. Det finns dock dåligt med studier när man ska börja med statiner. Målvärdet skiljer sig även åt beroende på om man har låg eller hög risk.

- Låg risk: 2.5 mmol/l
- Hög risk: 1.8 mmol/l

ACE-HÄMMARE

ACE-hämmare används vid T1D för att förebygga diabetes-nefropati. Detta genom att man har lägre risk för hypertoni, som kan resultera i mikro/makroalbuminuri och ökat kreatinin-värde. Vid diabetes har man ett blodtrycksmål på 130/80. Lägre kan övervägas hos yngre, däremot finns ingen vinst med att sträva under 120 mmHg.

Verkningsmekanismen för dessa läkemedel är en minskad produktion av Ang II (renin ökar, men kan inte utöva effekt) → både mer vatten och natrium utsöndras via urinen. Även bradykinin (vasodilator) ackumuleras, som i normalfallet bryts ned av ACE → ökar bradykinins blodtryckssänkande effekt. Ett välkänt läkemedelsexempel är **enalapril**.



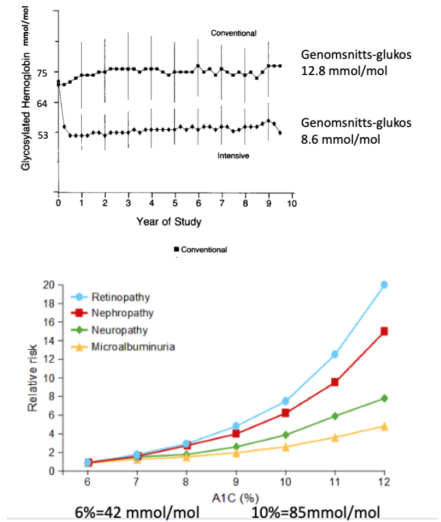
Biverkning: Torrhosta (av någon konstig anledning), vilket är ofarligt. Desto farligare är angioödem → halsen svullnar. Detta beror på att stigande mängder bradykinin ökar permeabiliteten i kärlväggen.

HbA1C

Patienter har, som tidigare nämnt, en ökad risk för förtida död och död i hjärt- och kärlsjukdom. Detta gäller även vid välkontrollerad HbA1c under 53 mmol/mol. Rent generellt minskar dock incidensen för CVD hos patienter med T1D.

I en studie kallad DCCT framkom det att intensiv behandling gav lägre HbA1c, och vad menas då med intensiv behandling? Jo, det innefattar en målstyrd insulindosering, täta återbesök och mer än 3 injektioner per dag jämfört med 1-2 injektioner och bestämda doser. Resultatet går att observera till höger i grafen.

Efter 6.5 år såg man en **minskad risk för mikrovaskulära komplikationer**, men fortsatt samma risk för makrovaskulära komplikationer. Bilden med de färgglada graferna visar att retinopati och nefropati har störst möjlighet till riskreduktion vid lägre HbA1c.



Efter DCCT-studien skedde följande:

1. Målstyrd intensivbehandling blev standard i riktlinjer
2. De intensivt behandlade patienterna i studien steg i HbA1c efter studiens avslutning, vilket indikerar att det är lättare att hålla god glykemisk kontroll i en studie än i klinisk praxis.

EDIC är en observationell långtidsuppföljning på DCCT studien som tittade på riskreduktionerna efter 17 samt 27 år efteråt. Varvid man fann att:

- **Minskad risk för makrovaskulära komplikationer** - det tar alltså många år med god glykemisk kontroll för att minska riskerna för CVD.
- **Totalt mortalitet** såg man en relativ riskreduktion på 33%

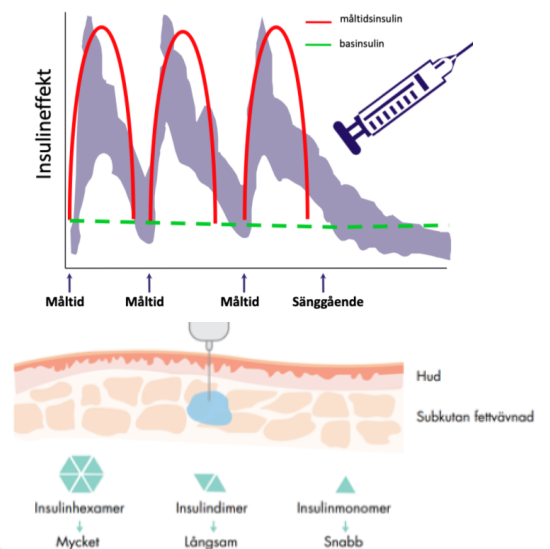
Kontentan av studierna:

- **God glykemisk kontroll minskar risken för**
 - Mikrovaskulära diabeteskomplikationer
 - Kardiovaskulär sjukdom - på lång sikt
 - Förtida död - på lång sikt

INSULINBEHANDLING VID T1D

Vid insulinbehandling vill man efterlikna fysiologisk insulin profil genom att 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 men INTE hela dygnet (*används inte i särskilt stor utsträckning i dagsläget*).



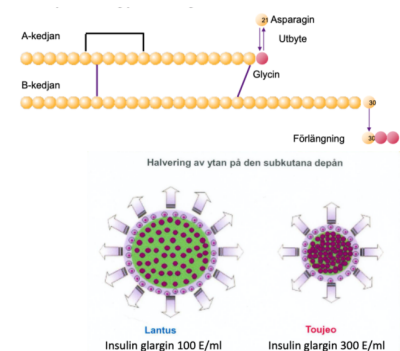
2. Skulle inte nattinsulin räcka, utan patienten behöver insulin under hela dygnet används ett **långverkande insulin** (**Detemir**, **Degludec** eller **Glargin**). Upptaget görs långsamt genom;
 - a. Insulinet kopplas till en fettsyra som binder till albumin
 - b. Bildar lösliga multihexamerer → har 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.

OBS! Man sätter aldrig ut **basinsulin**, ÄVEN om patienten enbart dricker vatten. Detta beror på att levern fortsätter producera socker i fasta, vilket vi återkommer till.

LÅNGTIDSVKÄNDE

Insulin glargin - Neutrala pH i subkutan vävnad gör att glargin kristalliseras vid injektionen, vilket ger en fördröjd absorption och effektduration. Asparagin har bytts ut mot glycin, vilket ger en stabil hexamer. Dessutom kopplas två argininmolekyler på, vilket förändrar den isoelektriska punkten.

1. **Lantus** - "vanliga glargin"
2. **Abasaglar** - Biosimilar, ett läkemedel som liknar ett redan godkänt biologiskt läkemedel, men som inte är identiskt. Dvs inte regelrätt glargin men med samma effekt.
3. **Toujeo** - Högre koncentration glargin, men i en mindre volym som behöver injiceras → långsammare absorption i och med en mindre yta i den subcuta ytan injiceras. Standardkoncentration är 300 E/ml.



Insulin detemir - Fettsyra kopplas på insulinmolekylen. Fettsyran binder till albumin, vilket ger en långsam absorption och förlängd effektduration. Något kortare duration jämfört med glargin och används ofta i 2-dos.

1. **Levemir**

Insulin degludec - En fettsyra har kopplats på insulinmolekylen. Fettsyran faciliterar multihexamerer, vilket gör den stabil och långverkande.

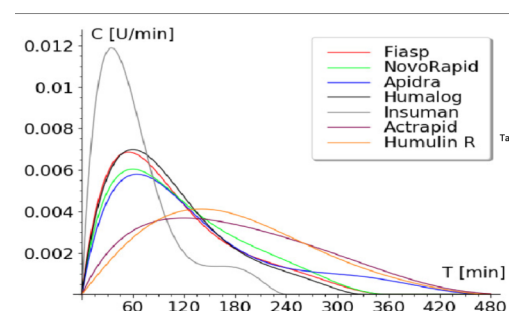
1. **Tresiba** - Standardkoncentration skiljer sig och kan vara 100 eller 200 E/ml

DIREKTVERKANDE

I första hand använder man direktverkande insulinanaloger. I undantagsfall använder man snabbverkande humaninsulin, såsom *actrapid*, *humulin regular* och *insuman rapid*. Nackdelen med detta är att de tar väldigt lång tid innan de får effekt, men att de därefter sitter i väldigt länge. Detta är inte en sådan fysiologisk effekt som man eftersträvar.

Funktionen med **direktverkande analoger** är att få en snabbare insättande effekt och kortare effektduration än snabbverkande humaninsulin. När de ges subkutant startar den glukossänkande aktiviteten inom 10-20 minuter och når maximala plasmanivåer 30-70 minuter efter subkutan injektion.

1. **Insulin lispro**



- a. Humalog - standardkoncentration kan vara 100 eller 200 E/ml
- b. Lispro
- 2. **Insulin Aspart**
 - a. Novorapid
 - b. Fiasp - snabbare initial absorption
 - c. Sanofi aspart
- 3. **Insulin glulisin**
 - a. Apidra

Humalog, Lispro, Novorapid, Sanofi aspart och Apidra är medicinskt likvärdiga varvid enbart Fiasp skiljer sig genom att vara lite snabbare initialt till sin absorption.

Standardkoncentrationen är 100 E/ml. Viktigt är att man inte ska räkna om. 1 enhet är alltid en enhet. Killgissning; ibland skiljer sig koncentrationen mellan preparat, så tänk i enheter och inte i ml för då kan det blir knepigt när man ska addera den totala mängden enheter.

ATT INITIERA INSULINBEHANDLING

När man ska börja med insulinbehandling finns det alla möjliga varianter hur man lägger upp det, beroende på vad som passar en själv och ens matvanor. Man börjar ofta försiktigt för att inte riskera hypoglykemi, MEN när man startar en insulinbehandling går man efter följande principer:

1. **Räkna ut total dygnsdos - 0.25 E/kg kroppsvikt**
 - a. Hälften ges i basinsulin - Glargin eller degludec
 - b. Hälften ges i direktverkande måltidsinsulin - Lispro, Aspart, Glulisin
2. **Måltidsinsulinet delas ungefär på 3 till varje måltid** - lite mer till frukost
3. **Mät blodsocker före och efter frukost, lunch, kvällsmat samt innan sänggående → 6-8 ggr per dag**
 - a. Ibland även nattetid för att bedöma basinsulinets nivå.

Därefter kan man öka doserna med 10-20% tills målvärden uppnås. Slutdosen brukar ofta ligga på 0.5-0.7 E/kg i total dygnsdos. **Målvärden för socker ligger på.**

- Preprandiellt: 4-6 mmol/L
- Postprandiellt: 6-8 mmol/L

OBS! Detta är copypaste en **tentafråga**.

INSULINPUMP

Insulinpumpen verkar genom att ge små doser av direktverkande insulin kontinuerligt (ungefär var 6:e minut) som bas och vid måltid ges extra bolusdosor → **i insulinpumpen används endast direktverkande insulinanaloger**. Med insulinpumpen kommer lite specialfunktioner som är rätt praktiskt; exempelvis finns en dygnsprofil vilket gör att man kan undvika "gryningsfenomenet" (GH+adrenalin+kortisol stiger, insulinkänsligheten sjunker → P-glukos stiger) och ha högre basaldos på morgonen då blodsockret naturligt stiger. Man kan även ställa in fördröjd bolusdos vid mat som är svårkorrigerad, ex pizza som innehåller mycket fett → tar lång tid innan detta blir kolhydrater och rubbar balansen. Kan dessutom sänka basaldosen temporärt vid fysisk aktivitet, då andra icke-insulinkänsliga glukotransportörer uppregleras.

Indikationerna för insulinpump är idag många:

- Återkommande hyper-/hypoglykemier
- HbA1c över 70 mmol/mol
- Svårhanterat gryningsfenomen

- Ökad möjlighet till fysisk aktivitet
- Skiftarbete/byte av tidszon ofta

Fördelarna med insulinpump har dokumenterats som måttligt, men signifikant, lägre HbA1c och färre allvarliga hypoglykemier. Däremot ses ingen skillnad med avseende på icke-allvarliga hypoglykemier eller kroppsvikt.

OBS! Alla patienter med pumpbehandling måste stå på långverkande insulin vid behov, utifall pumpen skulle haverera.

EGENKONTROLL AV GLUKOS

För att undvika hypoglykemi och bibehålla god glykemisk kontroll är det viktigt att kontrollera och följa upp glukosnivåerna. Detta kan göras genom kapillära självtester eller subkutana sensorer (FGM eller CGM). Oavsett om man har sensor eller ej är det **VIKTIGT** att patienten ska kunna utföra **kapillära egentester** också, då det finns viss osäkerhet, fördröjning och andra risker med de subkutana sensorerna.



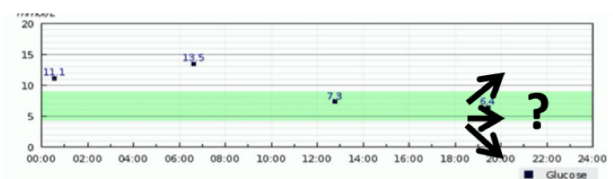
Det finns tre sätt att mäta glukos:

- 1. Kapillär glukosmätning**
 - a. Ger aktuellt värde
- 2. Flash Glucose Monitor (FGM)**
 - a. Vävnadsglukos
 - b. Trendpil
 - c. Glukos-historik
 - d. Larmfunktion
- 3. Continuous Glucose Monitor**
 - a. Vävnadsglukos
 - b. Trendpil
 - c. Glukos-historik
 - d. Larmfunktion



KAPILLÄR GLUKOSMÄTNING

En kapillär glukosmätning ses som en del av den grundläggande behandlingen vid T1D, som skall mätas 6-8 gånger dagligen, direkt innan man äter och 2-3 timmar efteråt, samt eventuellt på natten. På detta sätt får man ett direkt stickprov på vad det kapillära värdet ligger på. Nackdelen är att man inte får någon indikation på var sockret är på väg.



FLASH GLUCOSE MONITORING - LIBRE

FGM är en sensor som mäter glukos subkutant som skall bytas var 14:e dag, som kan larma vid högt respektive lågt blodsocker. Värdet "scannas" in med den lilla kontrollen eller telefonen genom att föra den mot knappen. Knappen kan enbart spara information en begränsad tid, vilket gör att det krävs en scanning var 8:e timme. I och med att den larmar vid låga respektive höga värden ser man något bättre HbA1c vid FGM.

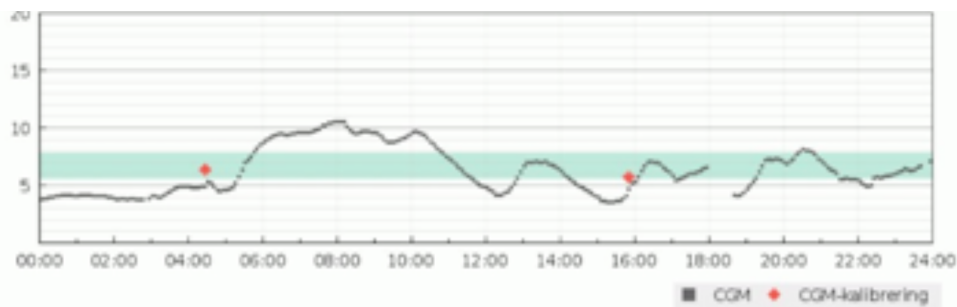
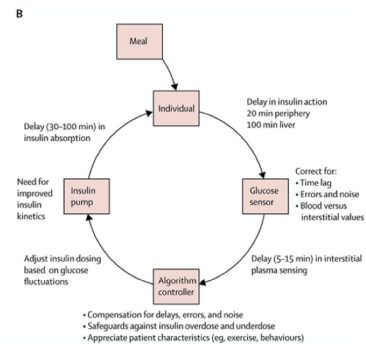
CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING

CGM mäter **vävnadsglukos** (liksom FGM) med hjälp av en liten sensor som sitter i underhudsfettet. Sensorn kräver att bytas var 10e dag. Fördelen med denna sensor är att den kan kommunicera med en insulinpump, däremot är den lite dyrare vilket gör att inte alla kan erbjudas detta. Sensorn mäter vävnadsglukoset var 5e minut och även denna kan ha förinställda larm.



Jämfört med klassisk kapillär provtagning resulterade CGM i **signifikant lägre HbA1c** samt **bättre egenskattad livskvalitet**. Precis som vid pump är indikationerna för både FGM och CGM att man har återkommande hyper/hypoglykemier, HbA1c över 70, hypoglykemier som hindrar arbete/idrott eller behov av frekventa egenkontroller (mer än 10 per dag)

Med en CGM har man alltså möjlighet till en closed loop → interaktion mellan CGM och insulinpumpen.

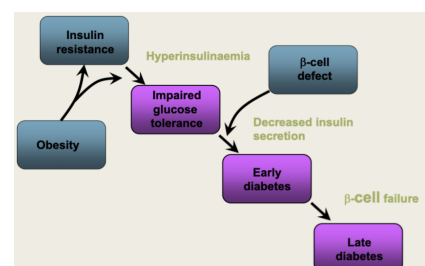


TOLKA GLUKOSKURVAN

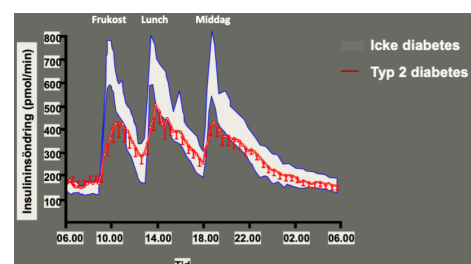
Patienten har nattliga hypoglykemier och tendenser till rekyler tidigt på morgonen. Dessutom ser man låga värden efter lunch.

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 tröttnar ut → nedsatt insulinsekretion och utveckling av "tidiga" diabetesymtom (läs glukotoxicitet 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:

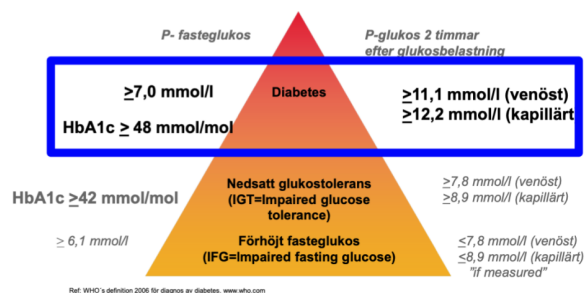
- **Frekvent urinering** - ökad osmolalitet i tubuli pga ökad mängd glukos gör att vatten följer med → kissar mer
- **Ökad törst** - den ökade urineringen gör att vi vill dricka mer
- **Ökad hunger** → GLP1 frisätts ej adekvat → ökad hunger, samt att glukos ej kan tas upp i vävnad och bryts ned → viktninskning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

Det finns en ökad risk vid förstagsradsläktingar annars inte.

DEFINITION DIABETES

Tåls att rabblas igen, men diabetes klassas det som när fasteglukos är över 7 och HbA1c är 48. P-glukos efter glukosbelastning har som sig bör en högre gräns på 11,1 om provet tas venöst eller 12.2 om det tas kapillärt.

Även lite olika nivåer av glukoskänslighet går att utläsa på bilden till höger.



METABOLA SYNDROMET

Vem löper risk att få typ-2-diabetes? T2D är en del av det metabola syndromet. Det finns studier som antyder att insulinresistens är den gemensamma nämnaren för de enskilda komponenterna i syndromet. Metabola syndromet har därför tidigare också kallats för Insulin Resistens Syndromet.

DEFINITION

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

Kriterie	Joint statement
Bukfetma	Regionspecifika gränser. $\geq 94/80$ cm i Europa
Triglycerider	≥ 1.7 mmol/L*
HDL	Män: < 1.0 mmol/L. Kvinnor: < 1.3 mmol/L*
Blodtryck	Systoliskt ≥ 130 och/eller diastoliskt $\geq 85^*$
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.

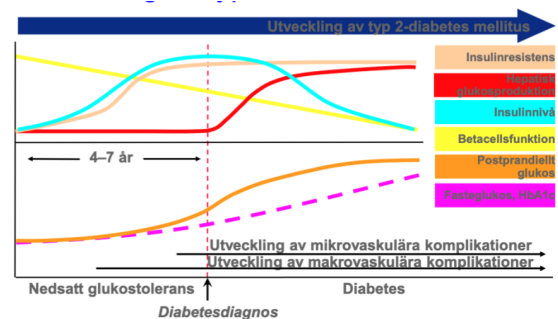
OBS! Likt stjärnan nederst i bilden visar räknas medicinering med insulin, antidiabetika, blodtryckssänkande eller lipidsänkare som ett "poäng" i deras respektive kategori.

UTVECKLING AV TYP 2 DIABETES

Sjukdomen är dynamisk, vilket gör att en sorts behandling i ett visst skede blir helt fel i ett annat. Vi noterar den röda vertikala linjen som visar när diabetesdiagnosen ofta ställs. Redan innan diagnos är ställd så har vi en insulinresistens som betacellerna ser till att kompensera för. Successivt börjar betacellerna att sluta fungera och kan längre inte kompensera för kalaset.

Heptisk glukosproduktion är nytt för K6, och kan vara lite knepigt att förstå sig på. Levern har som funktion i alla människor att i en jämn ström bilda socker under natten för att vi inte ska behöva gå upp och äta mitt i natten. Vid T2D får man en patologisk uppsvingning under natten, vilket leder till ett förhöjt socker på morgonen. Detta kallas ibland för **gryningsfenomenet**.

När diagnosen ställs är vårt jobb att förhindra mikro- och makrovaskulära komplikationer.



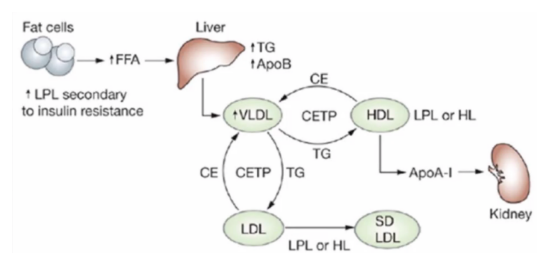
THRIFTY GENES THEORY

Teorin syftar till att en positiv selektion av gener har skett som gynnar insulinresistens. Dessa hjälpte våra förfäder att överleva perioder av svält. Idag har detta dock bytts till sin motsats...

LIPIDRUBBNING

SEKUNDÄR HYPERTRIGLYCERIDEMI - TYP 2 DIABETES

Hypertriglyceridemi kan vara en sekundär rubbning orsakat av insulinresistens, vilket brukar vara möjlig att identifiera med hjälp av ytterligare provsvar. Triglyceriderna samvarierar starkt med graden av hyperglykemi.



PATOFYSIOLOGI

Typ 2 diabetes beror i hög grad på insulinresistens, och vid låga värden av insulin eller just insulinresistens ökar nivån av fria fettsyror i plasman. Den ökade mängden FFA rör sig till levern, där denna svarar med att börja producera VLDL i högre utsträckning. Vid höga nivåer av TRL (VLDL, IDL, CM och CMr) ökar även aktiviteten av enzymet **CETP**, vilket (enligt bilden till höger) utför ett utbyte av TAG till CE mellan VLDL och LDL respektive HDL → de annars mer kolesterolrika lipoproteinerna blir med **triglyceridrika**.

- **När LDL blir triglyceridrik** kommer dem att kunna brytas ned av olika lipaser i blodet (tar bort TAG) → small dense LDL skapas. Dessa partiklar har varken mycket kolesterol eller TAG → LDLC är lågt, men **fraktionen av LDL-partiklar** är superhög!

- **När HDL blir triglyceridrik** kommer det också att brytas ned i större utsträckning genom lipaser → utsöndras via njurarna.

TYPISKA PROVSVAR - HYPERTRIGLYCERIDEMI

Fenotypiskt ses alltid en kraftig stegring av triglycerider (TG), men även kolesterol (TC) kan i **vissa fall** öka. Trots låga värden av både HDL och LDL kan alltså TC vara högt, och detta beror i första hand i dessa lägen på den höga koncentrationen av VLDL (kolesterol är en viktig byggsten i dessa lipoproteiner → och dessa hade ökad syntes).

- **Höga TAG-nivåer** - Det mest typiska och viktigaste kännetecknet → **högt RemC**.
- **Lågt HDL** - På grund av att HDL tar upp mer TAG, genom utbyte av kolesterolstrar leder det till att mängden kolesterol i HDL-partiklarna minskar.

Kort sammanfattat så är förekomsten av triglyceridrika partiklar i blodet för hög, vilket både beror på att de tillverkas i för stor grad samt att nedbrytningen/utsöndringen är för dålig. I ett försök att kompensera detta förändras lipidsammansättningen i TRL, LDL och HDL → bildning av sdLDL. Dessa partiklar är kolesterolfattiga och elaka. Ett LDLC-värde kan därav vara **missvisande**, medan ett ApoB-värde anger det exakta antalet "elaka"-partiklar i blodet.

ATEROSKLEROS

Åderförkalkningsprocessen skiljer sig inte så mycket från aterosklerosen från en utan T2D MEN det går betydligt snabbare och blir mer utbrett med T2D vilket är en av anledningarna till att man har lägre optimala lipidvärden på T2D diabetiker samt väljer CABG istället för PCI vid hjärtinfarkt. Läs mer under T1D om makrovaskulära komplikationer och hur det går till samt under CREN.

STENO-2

Steno-2 är en studie som kartlade hur en multifaktoriell intervention för att förhindra makrovaskulära sjukdomar.

- Förändring av levnadsvanor
- Glykemisk kontroll
- Lipidkontroll
- Blodtryckskontroll

Vid en efterstudie av Steno-2 såg man att detta hade god effekt, och vikten av att påbörja behandling direkt då det är svårt att reversera och ta igen senare. Man såg en absolut riskreduktion av total dödlighet med 20%.

LEVNADSVANOR

Denna typ av åtgärd är väldigt viktig. Både för att livsstil är en riskfaktor för ASCVD, men även för att det i många fall är orsaken till att exempelvis en lipidrubbing uppstått. Det finns flera typer av livsstilsinterventioner som kan ge goda resultat, men det kräver ett regelbundet motivationsarbete där diabetessjuksköterskorna drar det tyngsta lasset. Till dessa hör bland annat:

- Regelbunden fysisk träning
- Rökstopp
- Minskat kaloriintag

BLODTRYCKSMÅL

Bör ligga under 140/85 mmHg.

GLYKEMISK KONTROLL

Vad är ett bra behandlingsmål? Vid typ 1 vill man ha ett HbA1c under 55 mmol/mol, men när det kommer till T2D finns det lite fler lager beroende på vilken typ av behandling patienten får:

1. Metforminbehandlad - under 45
2. Tablettbehandlad - under 50
3. Insulinbehandlad - under 52

OBS! För äldre och sköra patienter är man beredd att gå upp till 60-75, efter att ha vägt för- och nackdelar mot varandra → ett högre HbA1c är bättre än hypoglykemier.

BIGUANIDER - FÖRSTAHANDSVALET

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 minskar glukosnybildningen i lever och ökar glukosupptaget i muskeln. Man ser ingen viktuppgång eller risk för hypoglykemier med detta läkemedel. Effekten av LM är en linjär dos-responskurva upp till 2000 mg, där startdosen ligger på 500 mg. Denna dos titreras sedan successivt upp, för att minska magbiverkningar som annars gör att patienterna slutar ta dessa tabletter (dålig compliance).

Metformin har dock enstaka **kontraindikationer**:

- Metformin kan resultera i **laktatacidos**. Detta är en ovanlig biverkning, men ack så viktig att komma ihåg då den kan vara potentiellt livshotande. Metformin kan ackumuleras i blodet, och vid toxiska koncentrationer öka laktatproduktionen i kroppen. Detta leder till sänkt pH i blodet, vilket orsakar symptom såsom hyperventilation.
- Metformin är **INTE** nefrotoxiskt - men vid njursvikt (GFR under 30), leverinsufficiens, kardiell svikt och alkoholism är det kontraindicerat då risken för ackumulation är ökad.

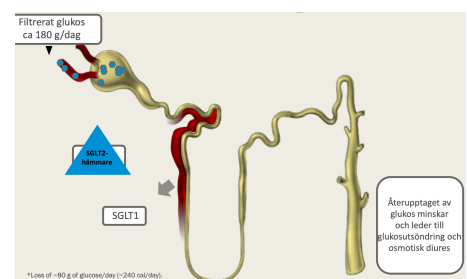
OBS! När metformin inte räcker görs tillägg med nedanstående tabletter.

SULFONYLUREA

Sulfonylurea, kan även kallas glinider, **ökar frisättningen av insulin** från betacellerna oberoende av glukosnivåerna i blodet. En potentiell **biverkning** blir därigenom hypoglykemi. Patienter tenderar även gå upp ca 3 kg i vikt med dessa läkemedel → kan vara fördelaktigt att ge till gamla, smala och därmed sköra tanter. Dos-responskurvan är flack och högre doser skall därmed undvikas. Det finns ingen mening med att öka antalet doseringstillfällen.

SGLT2-HÄMMARE

SGLT2 står för 90% av glukosreabsorptionen i proximala tubuli. Vid blockering av denna transportör, exempelvis med **empagliflozin**, börjar patienten att kissa glukos (glukosuri) → minskar sockret i blodet. Detta kommer även medföra ökade urinmängder med ca



375ml/dag, då glukos ökar osmolaliteten i urinen (vatten följer). Läkemedlet har en HbA1c-sänkande effekt jämförbar med övriga perorala diabetesläkemedel. Dessa inducerar inte några hypoglykemier och en viktneigung på ca 2-3kg.

En **nackdel** med dessa läkemedel är att den glukosinnehållande urinen hamnar i de urogenitala regionerna, vilket ökar risken för tillväxt av svamp. Man ser dessutom en ökad förekomst av diabetes ketoacidosis.

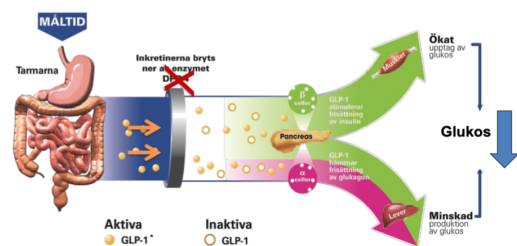
OBS 1! SGLT2-hämmare, tillsammans med metformin och GLP-1 receptoragonister, är de tre mest frekvent använda antidiabetika.

OBS 2! SGLT2-hämmare är inte bara ett diabetesläkemedel, utan det har visat sig **öka CVD-skydd samt njursvikts-skydd oberoende** av den glykemiska kontrollen och även hos individer utan diabetes.

GLP-1 RECEPTORAGONISTER

GLP-1 är ett hormon (en inkretin) som utsöndras från tarmen i samband med måltid vid töjning av magsäcken. Inkretiner bryts ned av DPP4, men genom att ge syntetiskt GLP1 kan man förhindra denna nedbrytning vilket ökar dess effekt. Det har flera glukosreglerande egenskaper, bland annat dessa:

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



Initialt kan många patienter drabbas av illamående, trots att de flesta preparaten tas parenteralt (med undantag för Semaglutid). Dessa läkemedel har även visat sig ge ett ökad CVD-skydd.

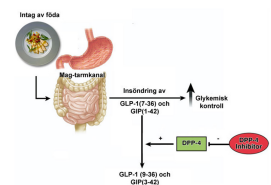
Av någon anledning minskar inkretineffekten (GLP-1) vid typ 2 diabetes → motsatt effekt till det ovan nämnda. Detta är orsaken till varför man tablettbehandlar med GLP-1 receptoragonister, vilket är ett av de tre antidiabetika som används flitigast.

OBS 1! GLP-1 stiger efter en gastric bypass.

OBS 2! Vid obesitas kan man ge högre doser av Semaglutid.

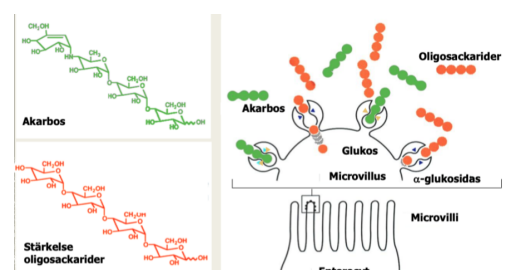
DPP4-HÄMMARE

Sitagliptin hämmar det enzym som bryter ned GLP-1 (ses i bilden under GLP-1 receptoragonister). Låg risk för hypoglykemier. Likt metformin, och till skillnad från sulfonylurea, är dessa läkemedel viktneutrale. En potentiell **kontraindikation**, likt för de allra flesta läkemedlen, är nedsatt njurfunktion. Dessutom ser man INGET CVD-skydd.



ALFAGLUKOSIDAS-HÄMMARE (ej k6)

Akarbos hämmar kompetitivt enzymet alfa-glukosidas som finns i tunntarmsepitelet. 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.

INSULINBEHANDLING VID T2D

Risken finns att systemet tröttnas ut helt och hållet → kräver substitution med insulin. Då väljer man NPH-insulin i första hand

- **Medellångverkande:** Till att börja med används **nattinsulin**, vanligen **NPH-insulin**. Detta är ett basinsulin, utformat för att täcka det nattliga behovet, men INTE hela dygnet. Detta medellångverkande är inte ett insulin som används så mycket vid T1D, medan de då mer flitigt använda långverkande insulinanaloger detemir, glargin och degludec endast används vid upprepade hypoglykemier.

Tumregeln är 0.5E/kg kroppsvikt, där 2/3 av enheterna ges på morgonen. Detta är högre än vid T1D eftersom insulinkänsligheten är mycket lägre.

LIPIDKONTROLL

En individs absoluta ASCVD-risk avgör vilken nytta individen skulle ha av preventiva insatser (läkemedel). Även komorbiditet (närvaro av en eller flera sjukdomar) och patientpreferenser har stor betydelse i beslut om prevention. Önskvärda LDL-nivåer vid T2D beror på den absoluta risken att avlida i kardiovaskulär sjukdom vilket bedöms med SCORE2. SCORE2 skattar den absoluta risken att avlida i kardiovaskulär sjukdom eller drabbas av icke-fatal hjärtinfarkt eller stroke inom 10 år och baseras på kön, ålder, rökning, systoliskt BT, och icke-HDL-kolesterol. LDL-nivåer:

- Mycket hög risk - under 1.4 mmol/L
 - Atorvastatin förstahands prep
- Hög risk - under 1.8 mmol/L
 - Rosuvastatin
- Måttlig risk - Under 2.5 mmol/L

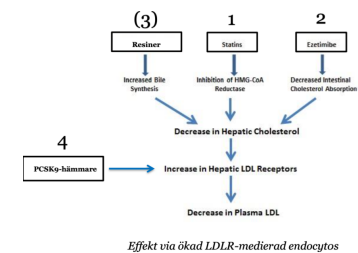
Här nedan följer nu fyra stycken vanliga läkemedel som används vid lipidrubbningar, där alla resulterar i ökat uttryck av LDLR.

STATINER

Statiner är förstahands-medikament mot hyperkolesterolemi. Den huvudsakliga verkningsmekanismen för denna läkemedelsgrupp är att **hämna HMG-CoA-reduktas**, vilket är det hastighetsbegränsande enzymet i kolesterolsyntesen. Detta leder i sin tur till sänkta intracellulära kolesterolnivåer vilket leder till ökad transkription av LDLR-genen.

Vid ökat uttryck av LDLR på hepatocyterna tas partiklarna upp och apoB och LDLC minskar i blodet. Högpotenta statiner kan oftast reducera LDL-kolesterol med **50%**. Statinerna verkar också ha antiinflammatoriska och plack stabiliserande egenskaper - dock okända verkningsmekanismer.

Vad som är så bra med statiner är att det inte bara förbättrar lipidstatus, utan också minskar risken för allvarliga hjärt-kärlsjukdomar (främst hjärtinfarkt och kardiovaskulär död).



Den vanligaste biverkningen med statiner är leverpåverkan och muskelvärk. Detta är oftast dosberoende och undvikas med dosreduktion eller byte av preparat. En måttlig höjning av ASAT och ALAT är vanligt och oftast betydelselös, men bör leda till dosreduktion eller övervägande av annan terapi vid ökning med mer än 3x referens. Rhabdomyolys är en sällsynt, men synnerligen allvarlig form av muskelbiverkan. Rhabdomyolys innebär att musklerna bryts ned och frisätter ett ämne vilket kan leda till njursvikt (täpper till i glomeruli).

KOLESTEROLABSORPTIONSHÄMMARE (EZETIMIB)

Ezetimib är det enda registrerade kolesterolsabsorptions-läkemedlet och används när behandlingsmålet inte uppnås med enbart livsstilsinterventioner och statiner. Ezetimib ges då i första hand som en ytterligare lipidsänkare eftersom det självständigt har en ganska blygsam kolesterolsänkande effekt. Men tillsammans med statin ses en påtaglig potentiering av statineffekten.

Ezetimib verkar i tunntarmen genom att blockera upptaget av kolesterol. Följden blir att hepatocyternas kolesterolnivåer sjunker, vilket i sin tur leder till uppreglering av LDLR i ett försök att upprätthålla kolesterol homeostasen. På detta vis fås en ökad clearance av aterogena lipoproteiner från blodet, och LDL-kolesterol kan ytterligare sänkas med 15-20% utöver statineffekten.

RESINER - GALLSYRABINDANDE LÄKEMEDEL

Ytterligare komplement som idag inte används i sådan stor utsträckning. Detta läkemedel binder gallsyror i tunntarmen, och bryter på så vis deras enterohepatiska kretslopp genom att förhindra reabsorption → elimineras via avföringen. Den ökade gallsyrautsöndringen leder till en kompensatorisk gallsyrasyntes i levern, vilket ställer högre krav på kolesterolnedbrytningen. Följden av detta blir även här ett ökat uttryck av LDLR → minskat antal LDL-partiklar i blodet.

OBS! Ser viss effekt på insjuknande i kranskärslssjukdom. Magtarmbiverkningar är vanliga och begränsar användbarheten av preparatgruppen.

PCSK9-hämmare

Om statin tillsammans med ezetimib inte räcker för att erhålla en tillräcklig LDL-kolesterolsänkning, kan ibland en tredje lipidsänkare sättas in. Detta läkemedel kallas för **PCSK9-hämmare**, vilket är monoklonala antikroppar som genom specifik bindning till och hämning av PCSK9-proteinet kan reducera nedbrytningen av LDLR → ökat uttryck av LDLR på hepatocyternas yta. Denna behandlingsmetod kan erhållas, som tillägg till de två ovan nämnda effekterna, en ytterligare 50-60 % LDLC-sänkning.

Nackdelen med detta läkemedel är att den absoluta riskreduktionen enbart är 1.5% och man ser ingen effekt på kardiovaskulär eller total mortalitet. Biverkningarna är få, men behandlingskostnaden är mycket hög.

NYTTA MED LDL-SÄNKANDE BEHANDLING

För varje 1 mmol/L LDLC-sänkning så får man väldigt mycket lägre risk att drabbas av **stora ogynnsamma kardiovaskulära händelser (MACE)**. Denna riskminskning gäller för varje år som behandling pågår (kumulativt). En LDL-sänkning leder även till större förekomst av de goda, antiinflammatoriska cellerna som T-reg-celler, Th2 och M2-makrofager.

OBESITAS

Obesitas är en stor riskfaktor för det metabola syndromet. För att behandla detta rekommenderar man:

- Minskat kaloriintag och uppmuntra till fysisk aktivitet
- Eventuellt erbjuda dietist

- Läkemedel
 - Orlistat - enda som är omfattade av läkemedelsförmånen
 - Liraglutid/Semaglutid - GLP-1 receptoragonist
 - Nackdelen är att om man slutar med läkemedel går man upp i vikt igen. Kostar 70 kr per dag vilket väldigt få är beredda att betala.
 - Bupropion - antidepressivt
- Överviktskirurgi kan vara ett alternativ för en högmotiverad patient.

TAKE HOME MESSAGE

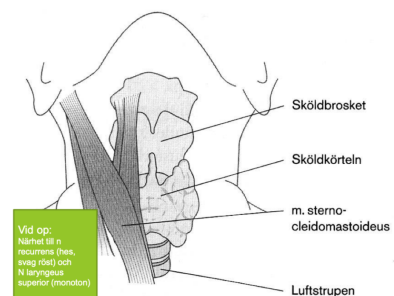
1. Metformin är förstahandsvalet vid T2D
2. SGLT2-hämmare och GLP-1-receptoragonister har visat skyddande effekt mot CVD
3. SGLT2-hämmarnas effekt omfattar även hjärt- och njursvikt, och sker oberoende av den glykemiska kontrollen och även hos individer utan diabetes
4. Statiner ges vid hög kardiovaskulär risk
5. Nya potenta läkemedel mot obesitas är på väg

TYREOIDEA

ANATOMI

På bilden till höger ses tyreoidneas/sköldkörtelnas lokalisation, och denna går att palpera för att kunna avgöra någon eventuell förstoring. Tyreoidnea kan makroskopiskt delas in i höger och vänster lob, samt isthmus (sammanfogar höger och vänster lob). Vid operation, ex. borttagning av tyreoidnea, 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

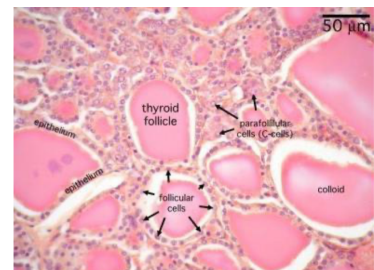


OBS! De fyra paratyreoideakörtlarna kan också ta skada vid detta ingrepp → primär hypoparathyroidism med hypokalcemi.

NORMAL FYSIOLOGI

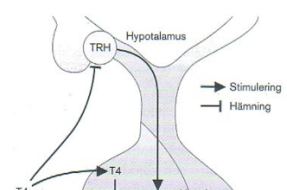
Tyreoidnea består av två stycken separata endokrina system:

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



FEEDBACK SYSTEMET

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



TSH regleras framför allt av TRH och T4 (T3), likt 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 (minnesknep: tänk att östrogen är ett proliferativt hormon).

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 tyreoidas syntes av dess hormoner, men för en sjuk kan detta kvarstå som en hypothyreos.

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 som fäster in till TSH-R med förmåga att stimulera 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.



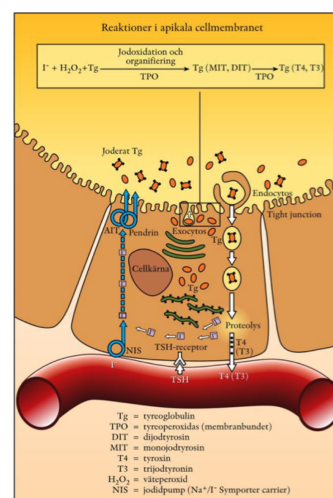
OBS! Utöver dessa antikroppar kan även flera endogena hormoner "fel"-stimulera TSH-receptorn, såsom **LH** och **hCG** (→ tyreotoxisk graviditet).

HORMONSYNTES

Syntesen av tyreoidhormon kräver fyra stycken viktiga komponenter:

- Jodidjon (I^-)
- Tyreoglobulin (Tg)
- Tyreoperoxidas (TPO)
- Väteperoxid (H_2O_2)

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 follikelinhålllet samt grunden för syntesen av T3 och T4. TPO katalyserar omvandlingen av Tg till MIT och DIT, vilket slutligen resulterar i fritt T3 och T4.



Vid tyreoidasjukdom kan antikroppar mot TPO påträffas, men vad de har för patologisk betydelse vet man ännu inte. TPO-ak är inte en specifik markör för någon enskild sjukdom, men det indikerar att det finns en autoimmun tyreoidasjukdom. Det tyder alltså på att tyreocyterna sammanfallit vilket lett till att TPO tagit sig ut i blodbanan → ökad risk för antikroppsbildning.

JOD

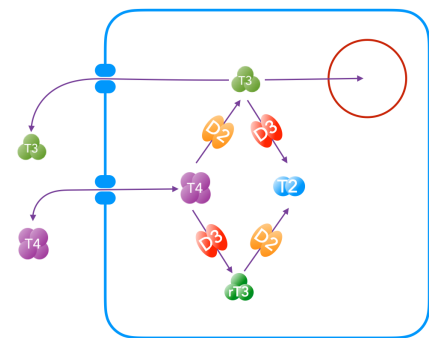
Jod (jodid) är väsentligt för tillverkningen av tyreoidhormon, och därför är det viktigt med ett dagligt intag av det. Det rekommenderade dagliga intaget är 150 µg/dygn (gravida 200 µg/dygn). Vid jodbrist finns det läkemedel, såsom **Amiodarone** (antiarytmika), som innehåller MASSVIS med jod. Utöver 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.

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

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

Till tyreocyterna tas jodid upp genom natriumjodid-symporters, så kallade NIS. TSH reglerar både funktionen samt syntesen av NIS → stimulering av TSH-R leder således till ökat jodupptag. 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.

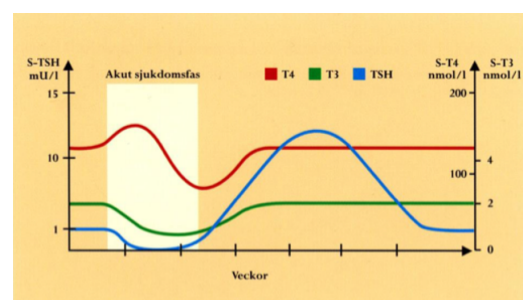
Tyreoidahormoner finns i två "aktiva" former, trijodtyronin (T3) samt tyroxin (T4), där T3 har en klart högre biologisk aktivitet än T4. Trots detta är det T4 som i betydligt större mängd utsöndras från tyreoida. Väl i blodet transporteras det bundet till transportproteiner (>99%), i huvudsak till **tyroxinbindande globulin (TBG)**, men även till **transtyrelin (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).



Efter konverteringen till T3 tar sig hormonet in i cellkärnan och binder till intranukleära receptorer (TR) → två huvudsakliga verkningsmekanismen:

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

Vid bedömning av tyreoida är det viktigt att ha detta tillstånd i åtanke, då akuta och kroniska sjukdomar samt trauma 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.

Utöver hjärtinfarkt kan detta även ses vid tillstånd som; svält, allmänsjukdom (ex. pneumoni) samt tillförsel av vissa läkemedel. Detta gör tyreoidaprover svårtolkade vid NTI, varpå vi inom vården ska avvakta med att ta prover tills patienten är frisk.

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. Det kan även föreligga en höjning av T3, vilket dock inte mäts i kliniska sammanhang. Vid progress i sjukdom sjunker dock även T4 så småningom, vilket även kan ses vid svårare tillstånd som sepsis eller IVA-vård.

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. Vid hypothyreos utvecklas struma oftare till följd av TRAK eller mutationer i TSH-R. Mer om struma kommer nedan.

HYPOTHYREOS

Vid underfunktion i tyreoida benämns tillståndet **hypothyreos**, vilket innebär brist på tyreoidahormon. Vanligast sitter felet i tyreoida (kan bero på läkemedel såsom tyreostatika), men det kan även uppkomma (yttest ovanligt) på grund av TRH- eller TSH-brist (problem i hypothalamus eller hypofys).

POTENTIELLA SYMPTOM VID HYPOTHYREOS

I mångt och mycket motsatta symptom mot de vid hypothyreos

- **Energiomsättning**
 - Viktuppgång
 - Kall och frusen
- **Psykiska besvär**
 - Trötthet - ses även vid hypothyreos
 - Trögtänkt
 - Depression - kolla alltid TSH vid depression, då en hypothyreos annars är lätt att missa
- **GI**
 - Obstipation - känsligheten för betaadrenerga receptorer blir mindre vilket gör att katekolaminer inte kan aktivera motilitet i tarmen på samma vis
- **Torr hud**
- **Hjärta**
 - Bradykardi
- **Fertilitet**
 - Oligomenorré/amenorré - TRH, som stimulerar TSH, kommer att vara högt → TRH stimulerar prolaktinnivåerna sekundärt, genom blockad av dopamin. Dopamin kommer normalt sätt att hämma prolaktin → prolaktin hämmar i sin tur LH/FSH → utebliven menstruation.
- **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 (detta på grund av att 99% är proteinbundet i blodet).

SYMTOMBILD I ETT SAMMANHANG

PATIENTFALL 1

Flera månader lång anamnes på koncentrationssvårigheter, somnat under arbetstid, glömt att låsa ytterdörren och förlagt saker. Undersökningen visar ingen nackstyvhet (utesluta meningit) eller annat observandum i neurologstatus.

- TSH högt, T4 lågt → ospecificerad **hypothyreos**.

PATIENTFALL 2

Deprimerad patient sedan ett år tillbaka, som nu under en tid varit ineliggande på psykiatrisk klinik. Symtombilden ser ut som trött, håglös och viktuppgång.

- TSH högt, T4 lågt och TPOak högt → **kronisk autoimmun tyreoidit** (kallas **Hashimotos sjukdom** om samtidig struma föreligger).

PATIENTFALL 3

62-åring man söker med en ettårig anamnes på tilltagande trötthet, yrsel och allmän ostadighet. Hustrun tycker att hennes man åldrats påtagligt senaste året. I status noteras allmän blekhet, lätt svullnad i ansiktet samt torr hud. Patienten beklagar sig även ha tappat hårväxt på bröstet och i armhålorna. Blodtryck är 105/75, och patienten står inte på någon regelbunden medicinering.

- TSH normalt, T4 lågt och T3 lågt. Misstanke om **hypofyssvikt** finns, då anamnes talar för att flera hormonaxlar är drabbade. Hypofyshormoner analyseras därför, och utfaller låga → panhypopituitarism. Hypofyssvikt är ett exempel på tillstånd som kan orsaka **central hypothyreos**, vilket definitionsmässigt innebär att felet sitter i hypothalamus och/eller hypofys.

PATIENTFALL 4

Tidigare frisk ung kvinna söker med en ettårig anamnes på smärta i höger skuldra. Första gången utfaller TSH högt och T4 normalt. För kontroll tas TSH och T4 igen, tillsammans med T3 och TPOak → allt normalt, förutom TSH som nu stigit ännu mer (455 mIU/L).

- TSH-producerande tumör är extremt ovanligt, och dessutom är t4 normalt
- Inget typiskt mönster för NTI, samt att dessa svajningar brukar vara mer diskreta.
- Tyreoideahormonresistens är även det extremt ovanligt
- **Labbfel** är ganska vanligt

Oftast brukar det räcka med att ta om proverna en gång, men i detta läge räckte det inte. Det höga TSH i detta fall beror mest sannolikt på makro-TSH, vilket är en makromolekyl bestående av TSH och IgG. Dessa immunkomplex har sämre njurclearance och cirkulerar därmed längre i blodet (upptäcks vid analys), men saknar biologisk aktivitet in vivo.

PATIENTFALL 5

Patienten söker för trötthet, håravfall och torr hud. I status hittas inget anmärkningsvärt, men tyreoida palpéras med en lätt suspekt förstoring.

- TSH högt, T4 nedre referens, T3 normalt och TPOak högt → **subklinisk hypothyreos** som med stor sannolikhet med tiden kommer övergå till en kronisk autoimmun tyreoidit.

PATIENTFALL 6

En patient med Addisons sjukdom inkommer till endokrinavdelning i samband med influensa, där infektionen förhindrat honom från att ta sina läkemedel (hydrokortison och aldosteron).

- TSH högt och T4 normalt → bör patienten sättas in på Levaxin? **NEJ!** Normalt sett så hämmar **kortisol fysiologisk insöndringen av TSH. När en patient drabbas av kortisolsvikt kommer det att istället resultera i** en TSH-stegring. Denna försvinner vid kortisol substitution.

OLIKA TILLSTÅND

SUBKLINISK HYPOTYREOS

Innebär förhöjda TSH-nivåer, men fortsatt normala T3 och T4. Vid samtidig förhöjning av TPOak är risken mycket stor att med tiden utveckla en kronisk autoimmun tyreoidit (stärker indikationen för substitutionsbehandling direkt). Vid stigande nivåer av TSH försämras gradvis kroppens lipidmetabolism, muskelfunktion, hjärt-lungfunktion samt kognition. Skulle patienten dock ännu inte uppvisa några symtom kontrolleras TSH, T4 och TPOak efter 3-6 månader.

OBS! Gravida med subklinisk hypotyreos ska alltid behandlas med Levaxin, likt kvinnor med samtidiga infertilitetsproblem.

TYREOIDITER

Autoimmun tyreoidit med struma benämns **Hashimotos tyreoidit** och utan struma **atrofisk tyreoidit**. 90% med autoimmun tyreoidit har höga TPO-ak, men diagnosen kan endast fastställs (golden standard) genom finnålspunktion 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 tyrotoxisitet då infektionen leder till att tyreodea rupturerar vilket frisätter för stora mängder tyreodeahormoner. Detta kommer däremot övergå till en hypotyreodism när hormonerna brytits ned.

SUBAKUT TYREOIDIT (DE QUERVAINS TYREOIDIT)

Kraftig inflammatorisk reaktion med förhöjda CRP/SR och LPK, men INTE förhöjda TPO-ak (i jämförelse med normalbefolkningen) → ingen autoimmun genes. Kliniskt igenkänns detta som akut insättande smärta i sköldkörteln, uttalad sjukdomskänsla, muskelvärk och subfebrilitet.

GRAVIDITET

Vid samtidig hypotyreos (TSH > 4 mIE/L) under graviditet ökar risken för graviditetskomplikationer, där barnet kan utveckla kretinism → utvecklingsstörning och utseendemässiga särdrag. Fostret börjar producera tyreodeahormoner v. 10-12, men endast i låga nivåer. Substitution är därför viktigt fram till och med v. 18-20.

OBS! Skulle modern tidigt i graviditeten påvisa TSH >2.5 och höga TPOak bör Levaxin sättas in → better safe than sorry.

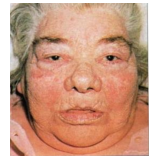


POSTPARTUMTYREOIDIT

Ca 6 % av gravida insjuknar 2–4 månader efter partus i postpartumtyreoidit, som är en s k utsvämningstyreoidit. Under det akuta inflammatoriska stadiet sker ett follikelsönderfall med passivt läckage av tyreodeahormon vilket ger en toxisk fas med förhöjda tyreodeahormonvärden och suppresserat TSH. Den toxiska fasen klingar sedan snabbt av (några veckor) och avlöses av en hypotyreotisk fas med låga tyreodeahormonvärden, som inträffar 3–12 månader efter partus och håller i 4-10 veckor.

MYXÖDEMKOMA

Ett i dagsläget sällsynt ytterlighetstillstånd, som karakteriseras av extremt låga värden av t3 och t4. De låga nivåerna av tyreoidhormon ger en uttalad hypotyreos med mental påverkan (behöver nödvändigtvis inte vara koma) samt hypotermi. Andra vanligt förekommande symtom är bland annat hypotension, hyponatremi och bradykardi.



Vanligast drabbade är äldre kvinnor med tidigare okänd eller dåligt kontrollerad hypotyreos, som sedan råkar ut för ett svårare tillstånd (ex. sepsis eller hjärtinfarkt). Vid minsta misstanke (alla med koma och hypotermi) ska detta behandlas direkt, för att därefter vara frikostig med tyreoidaprover.

DIAGNOSTIK

Diagnostiken vid manifest hypotyreos är lätt när blodprov kan kontrolleras. Basen i analysstrategin är TSH, med samtidig bestämning av t4 → ger graden av hypotyreos. Oftast är t3 länge normalt, då det är det biologiskt mest aktiva hormonet som kroppen vill bevara normalt så länge som möjligt. Vid en mindre uttalad stegring av TSH < 10 (ref. 0.3-3.7 mIE/L), komplettera med TPOak. Dessa antikroppar finns hos ca. 90% av patienter med hypotyreos, vilket kan stödja hypotyreosdiagnostiken. Viktigt att känna till är dock att de även påträffas hos 10-15% av en frisk kvinnlig befolkning (dock vanligen med låg titer). Det är i dessa lägen fortsatt en autoimmun markör, men det försvårar diagnostiken då det inte nödvändigtvis behöver röra sig om en hypotyreos.

LABORATORIEANALYS

Vid misstanke kring hypotyreos skall alltid TSH tas, och allra helst TSH reflex → kollar även t4 om TSH skulle avvika. En nackdel med att enbart ta TSH är risken för att missa en central hypotyreos, där TSH är normalt men t4 avviker. Så länge en knöl inte palperas är punktion ej aktuellt, och vid misstänkt hypotyreos kommer en tyreoidascint inte tillföra något då det råder lågt upptag generellt i tyreoida.

OBS! En makrocytär anemi kan uppkomma sekundärt till en hypotyreos, då aktiviteten i benmärgen minskar.

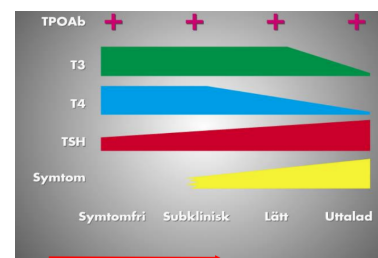
FELKÄLLOR

- **TSH** - en ovanlig felkälla är närvaro av heterofila antikroppar (makro-TSH), som kan ge falskt förhöjda värden, då de interfererar med metoden som bestämmer TSH.
- **t3/t4** - läkemedlet heparin (även lågmolekylärt) kan ge falskt höga värden, medan antiepileptika kan ge falskt låga värden.

SJUKDOMSSTADIER

Hypotyreos orsakas vanligtvis av en autoimmunitet, men även generellt kan det klassificeras som:

- **Subklinisk** - TSH är högt, medan T3 och T4 fortsatt är normala. Patienten uttrycker inga symtom.
- **Lätt** - TSH är högt, T4 låg och T3 normalt. Oftast är TPOak påvisbara → behandlas med **Levaxin**.
- **Uttalad** - 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. Sällan nödvändigt att vidare undersöka TPOak → behandlas med **Levaxin**.



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

BEHANDLING

Målet med behandling av hypotyreos är **normaliserat TSH** (inte T4/T3 som kanske hade känts mest naturligt), **symtomfrihet** samt **undvikande av översubstitution**. De flesta uppnår symtomfrihet redan efter 2 veckor, medan det för andra kan dröja upp till ett år. Behandlingen består uteslutande av **Levaxin** (T4), som i kroppen sedan dejodinerar till T3.

Initial dos kan variera mellan **25-50 µg/dygn**, vilket bland annat beror av den rådande TSH-nivån. Vid lätt förhöjning (>10 mIE/L över referens) kan 50 µg sättas in på direkten, medan vid högre nivåer (>100 mIE/L över referens) är det viktigt att börja med en låg dos på 25 µg för att med tiden trappa uppåt. Detta beror på att kroppen annars kan hamna i ett stressstillstånd, med symtom som liknar en hypertyreos. Doseringen ska även baseras på patientens kroppsstorlek → vid viktnedgång måste dosen minskas för att undvika översubstitution.

Upptäppning sker vanligen efter två veckor första gången, men nästa kontroll och dosändring görs tidigast efter 5-6 veckor efter insättandet av Levaxin. Detta beror på att **halveringstiden för T4 är ca. 7 dagar, vilket gör att steady state inte uppnås förens efter 5-6 veckor (5xT_{1/2}) (Vissa tentasvar säger 6-8 veckor och andra 5-6)**. Slutdosen hamnar mellan 50-200 µg, och beror på kroppsstorlek, ålder samt restfunktion. Målet med behandlingen är att få TSH att ligga i det nedre referensintervallet.

OBS 1! Vid behandling med Levaxin kan TSH-värdet lite missvisande primärt öka ytterligare, vilket förklaras genom att det tillförda T4 ökar ämnesomsättningen i hypofysen → vaknar till.

OBS 2! Vid hypofyssvikt ska ALLTID kortisolsvikten behandlas först med Solu-Cortef och vätska, då det annars finns risk för utvecklande av Addisonkris. Kortisolbristen kan i sig stimulera en TSH frisättning genom att kortisol fysiologisk annars hämmar det.

OBS 3! Vid TSH >10 mIE/L bör patienten alltid substitueras med Levaxin (om misstanke kring subklinisk hypotyreos råder), då det vid hypotyreos råder ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom och hjärtsvikt → bland annat pga atrogen lipidbild.

ADMINISTRERING

Kalk- och järnmedicin, liksom mjölkprodukter och kaffe stör tarmresorptionen av tyroxin. Bäst är därför att ta tyroxin fastande, före frukost, men även vid sänggåendet brukar fungera.

HYPERTYREOS

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

POTENTIELLA SYMTOM VID TYREOTOXIKOS

- **Energiomsättning**
 - Viktnedgång

- Varm och svettig - beror på den ökade mitokondireaktiviteten
- **Psykiska besvär**
 - Trötthet
 - Humörsvängningar
 - Sömnsvårigheter
 - Depressivitet - svårt att samla sina tankar
- **Muskelsvaghet**
 - Minskad muskelmassa
- **Hjärta**
 - Konditionsförsämring
 - Takykardi - äldre och hjärtsjuka patienter löper ökad risk att utveckla förmaksflimmer och hjärtsvikt
- **Sympatiska nervsystemet**
 - Tremor
 - Stirrande blick
 - Oro
- **Fertilitet**
 - Oligomenorré/amenorré

SYMPTOMBILD I ETT SAMMANHANG

PATIENTFALL 7

Patient (34 år) söker VC för sömnsvårigheter, varpå blodprover tas. TSH lågt, t4 högt, t3 högt och kalcium högt. Patienten remitteras till endokrinmottagning där det även framkommer att patienten haft svårt att fokusera, hjärtklappningar och svettningar. Patienten har även gått ned 10 kg det senaste året.

- Ytterligare prover tas, där TPOak är låga men TRAK höga → **Graves sjukdom**

PATIENTFALL 8

Patient (84 år) söker för oregelbunden hjärtrytm och andfåddhet sedan i förmiddags. Patienten har sedan flera år tillbaka känt sig nervös och orolig, men inte observerat någon säker viktnedgång. En förstorad och något knölig körtel palperas med högersidig övervikt. Förmaksflimmer konstateras, med en puls på 120 slag/min.

- TSH lågt, t4 högt och TRAK negativt → **toxisk multinodös struma**

PATIENTFALL 9

Patient (30 år) söker akut för smärta vid sväljning och sjukdomskänsla. Temp på 38,4, men i svalget noteras endast lätt rodnade slemhinnor och tonsiller utan anmärkning. Tyreoidea palperas lätt förstorad, men starkt ömmande.

- TSH lågt, t4 högt och sänka hög → **subakut tyreoidit**, vilket innebär en tyreotoxikos men ingen hypertyreos. Bör alltid misstänkas vid tresiffrig sänka, ömmande körtel och högt t4.

OLIKA TILLSTÅND

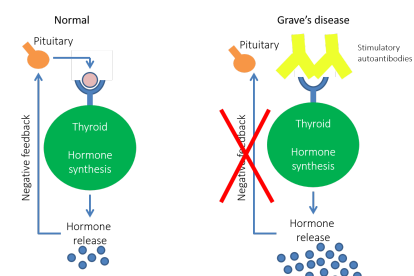
SUBKLINISK HYPERTYREOS

Innebär sänkta TSH-nivåer (<0.3), men fortsatt normala t3 och t4. Graden av TSH-sänkningen har betydelse för symtombild och långtidsrisker, där dessa patienter bland annat löper risk för:

- Förmaksflimmer och kardiovaskulär död om >60 år
- Minskad bentäthet → frakturer

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 samt oftast **yngre personer**. 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 tyreoideahormon. TRAK orsakar således en **follikelväxt genom**

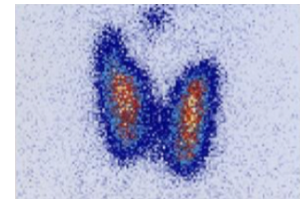


hyperplasi (likt TSH) → struma. Vid Graves sker även en massiv infiltration av lymfocyter, där majoriteten av dessa är T-celler. B-celler förekommer också, men är inte i närheten av så många som kan ses vid Hashimotos sjukdom. Vid Graves aktiveras Th-celler och differentierar till Th1 → stimulerar de lokala B-cellerna att producera TRAK.

Genetiskt är Graves en polygen sjukdom → beror på flera olika gener som vanligen förekommer i släkten (familjär). Den kan dock även uppkomma sporadiskt, och är vanligen associerad till andra autoimmuna sjukdomar (är en del av APS 2 tillsammans med autoimmun adrenalit och T1D).

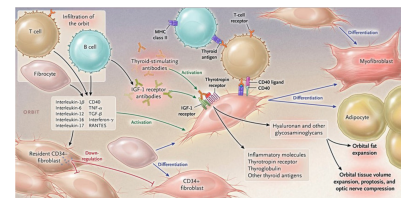
OBS! Riskfaktorer för utveckling av Graves har visat sig vara bland annat rökning, högt jodintag och stress.

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 **tecnetiumscintigrafi (s.k. scint)**, där technetium är ett ämne som tas upp likt jod. Vid Graves är upptaget homogent → visar aktivitet i hela tyreoida.



ENDOKRIN OFTALMOPATI

Endokrin oftalmopati, även känt som tyreoida associerad oftalmopati (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 (proptos). Svullnaden kan även orsaka svårigheter med att stänga ögonen, retrobulbär smärta och ögonmuskelpåverkan som kan leda till dubbelseende.



Fig 18. Endokrin oftalmopati. Patient med exophthalmos och ligamentskondens.

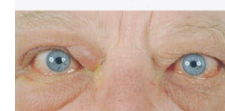


Fig 19. Endokrin oftalmopati. Konjunktival ödem och kemos. Utått stickande ögon.



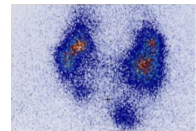
Fig 20. Endokrin oftalmopati. Optikusatrofi hos äldre patient.

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. Det är även viktigt att få patienten **euthyroid**, samt undvika hypothyreos då det ofta förvärrar tillståndet. EXTREMT viktigt med **rökstopp**. 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 (30-40%), där noderna antingen kan vara solitära (ensamma) eller multipla (flera). Begreppet struma betyder "förstorad tyreoida", och kan då (vid hypertyreos) 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. Thyreoidahormoner 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 tyreoida. 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.

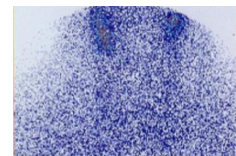


Behandlas i första hand med radiojodid.

TYREOIDIT

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

Inflammationen leder till ett sönderfall av tyreoidas folliklar, vilket resulterar i en passiv utsvämning av follikelinnehåll, d v s tyreoidahormon, vilket ger tyreotoxiska symtom primärt. 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 eller förhöjda inflammatoriska parametrar (oftast tresiffrig sänka). En tyreoidit med initial tyreotoxikos följs vanligen av en hypotyreos då cellerna gått sönder.



JODINDUCERAD TYREOTOXIKOS

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

TYREOTOXISK KRIS

Motsvarar hypotyreosens myxödemkoma

Ett sällsynt tillstånd, men som kan uppstå vid otillräckligt behandlad/obehandlad tyreotoxikos i samband med svår stress. Kan ses symtom/fynd som uttalad ångest, motorisk oro, takyarytmier, kräkningar, diarréer och hög feber.

DIAGNOSTIK AV TYREOTOXIKOS

Vid suspekt tyreotoxikos tas enbart TSH som initialt screeningtest, medan det vid en stark misstanke om tyreotoxikos bör tas både TSH samt t4. Skulle svaret tala för en tyreotoxikos kompletteras proverna med t3 och TRAK. Vid fortsatt oklar diagnos, trots tyreotoxiska provsvar, kan ett vidare steg i utredningen vara en scint → studera upptag för att kunna fastställa diagnos.

BEHANDLING

Vid överproduktion finns det tre typer av behandlingar en patient kan tänkas rekommenderas, vilka anges nedan. Viktigt är dock att inte glömma bort symptombehandling, vilket behandlas genom betablockad som bör initieras tidigt om inga kontraindikationer föreligger. Propranolol, som är en kortverkande och icke-selektiv

betablockerare, är den mest beprövade betablockaren vid tyreotoxikos, och kan ges i dosering 20 mg x 3. Förväntas ha effekt på sympatikusförmedlade symtom såsom hjärtklappningar, skakningar, sömnsvårigheter, ångest och svettningar.

TYREOSTATIKA

Tyreostatika ges till unga personer med **Graves sjukdom**, lätta till moderata symtom, eller vid liten struma. Det kan även ges som förbehandling inför kirurgi/radiojodbehandling, vilket kan bli aktuellt vid mer uttalade symtom vid Graves (symtom i ögonen). Det finns **två sätt** att behandla med tyreostatika för att minska produktionen av sköldkörtelhormon, och det mest använda tyreostatikan kallas för **Thacapzol** (hämmar TPO). Thacapzol har dock visat sig vara kontraindicerat vid amning (tar sig över via bröstmjölken, varpå **Propylcil** används istället.

1. Patienten tar en såpass **hög dos** tyreostatika att dennes egna produktion av sköldkörtelhormon upphör helt, och kombinerar detta med att ta **Levaxin**. På detta sätt kan kroppen bibehålla rätt mängd tyreoideahormon i blodet, utan att tyreoidea behöver vara aktiv → tekniken 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 tyreoideahormonerna men inte är förmöget pga tyreostatikan.
2. Patienten tar en **lägre dos** tyreostatika, för att minska produktionen av sitt egna hormon → en lagom mängd i blodet. Med den här metoden behöver du lämna blodprov oftare, eftersom det är vanligt att dosen av tyreostatika behöver ändras över tid.

OBS! En patient som tidigare haft tyreoideacancer 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.

DOSERING

För långtidsbehandling rekommenderas en initial dagsdos av 10-40 mg uppdelad på två doser (1-4 tabletter 2 gånger dagligen). Initialdosen anpassas lämpligen till sjukdomens aktivitet som i sin tur avspeglas i serumkoncentrationen av trijodtyronin (T3). Efter 2-8 veckor kan dosen successivt minskas och tyroxin kan tilläggas i substitutionsdos. Behandlingen pågår i 1-1,5 år.

OBS! Fördelar med tyreostatika är att patienten slipper radiojodbehandling och kirurgi. Nackdelar blir istället ökad biverkningsrisk samt hög recidivrisk (40-50% vid Graves, alltid vid multinodös).

PATIENTINFORMATION

Vid behandling med tyreostatika är vi inom vården skyldiga att informera om ovanliga biverkningar, både muntligt och skriftligt. De allra flesta patienterna tål dessa preparat väl, men det finns emellertid en ovanlig biverkan några få drabbas av. Denna biverkning kallas för **agranulocytos**, och innebär att de neutrofila granulocyterna sjunker (och ibland till och med försvinner helt) → patienten har inte fullgott skydd mot infektion (en vanlig förkylning kan ge sepsis). Skulle patienten under behandling få feber, halsont eller annat tecken på infektion är det viktigt att du genast slutar att ta tabletterna och tar kontakt med läkare. Vissa får även biverkningar i form av **utslag** eller **ledvärk**, vilka inte är lika allvarliga.



Kontakt med läkare bör dock ändå tas i dessa lägen för diskussion om fortsatt behandling.

OBS! Om patienten är en kvinna bör hon starkt avrådas från graviditet under pågående tyreostatikabehandling, då det har potentiella teratogena (fosterskadande) effekter.

RADIOJODBEHANDLING

Vid denna behandling tillförs en jodidisotop per os, som tas upp av tyreoida och bestrålar denna "inifrån" → effekt inom 6-18 veckor. I och med att jodidisotopen tas upp av tyreoida utgörs, innan behandlingen, alltid en scint för att försäkra sig om att indikationen är rätt (baserat på upptaget). Denna behandling ges sedan vid:

- Graves utan oftalmopati (risk för förvärring vid oftalmopati)
- Toxisk multinodös struma
- Toxiskt adenom
- Recidiv efter operation
- Medelålders (35 år nedre gräns)
- Äldre patienter

Målet med behandlingen är att uppnå ett icke-toxiskt tillstånd, vilket innebär antingen eutyroidism eller en tyroxinsubstituerad hypothyreos.

Nedan följer fem punkter som skulle tala emot radiojod, och för långtidsbehandling med tyreostatika:

- Patientens egna preferenser
- Måste göras på sjukhuset
- Önskemål kring framtida graviditeter
- Ålder (görs inte under 35 år)
- Svårt att klara transporterna involverade vid behandling
- Svårt att följa strålningsföreskrifter (ex. dement patient som vandrar runt på ålderdomshemmet)
- Radiojod ökar TRAK vilket vill undvikas vid oftalmopati.

KIRURGI

Fördelar med kirurgi är att det är en definitiv och snabb terapi, som är lämplig för yngre patienter och speciellt kvinnor i barnafödande ålder. Det utförs dock endast vid utvalda fall av tyreotoxikos, vilket kan vara vid:

- Multinodös struma
- Förstoringer/noder som orsakar lokala symtom (tar plats)
- Recidiv av Graves efter tyreostatika
- Malignitet

Nackdelar med tyreoidektomi är att det kan medföra biverkningar från **stämbandsnerv** (recurrensskador) och **paratyreoidea**. Vid kramper och domningar i fingrar, eller perorala stickningar, kan patienten ha drabbats av hypoparatyroidism. Detta innebär att paratyreoidea börjat producera för lite parathormon → låga kalciumvärden i blodet (hypokalcemi), som följdaktligen kan leda till stickningar i kroppen samt muskelkontraktioner (kramper). Biverkningarna behandlas med kalciumtillskott, och vid behov även D-vitamin.

OBS! Inför operation vill vi först på patienten euthyroid genom tyreostatika.

TYREOIDEACANCER

Statusfynd som kan inge misstanke om tyreoidcancer är:

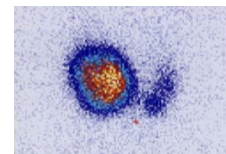
1. Vanligtvis är både TSH och T4 normala hos en patient med tyreoidcancer (eutyroid). Maligna tyreocyter har sällan förmågan att överproducera tyreoidhormoner (dvs. hypertyreos är mycket ovanligt). Halva tyreoida brukar även räcka för att producera tillräckligt med tyreoidhormoner → även ovanligt med hypothyreos.

2. En stor, hård och regelbunden knöl i tyreoida. Även förstörade 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 **tecnetiumscintigrafi**.

Skulle scintigrafien uppvisa ett toxiskt adenom (upptag i begränsat område, se bild) går man alltid vidare med ett **ultraljud** för att undersöka tyreoidas 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.

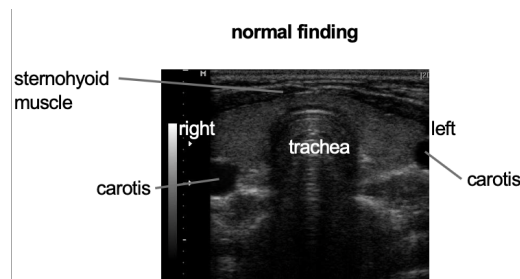


Ultraljud är bra på så vis att det är enkelt, och ger en snabb primär bild av tyreoidas morfologi, som även kan särskilja mellan knölar och andra abnormaliteter (bilden till höger är normal).

Vid misstanke om malignitet eller knölar, som inte kan förklaras av stegrat TRAK, behöver detta utredas mikroskopiskt. Detta genomförs då genom en

ultraljudsvägledd fin nålpunktion (punktionscytologi). Det är dock inte helt omöjligt att patienter i dessa situationer har andra lesioner (sjukliga förändringar), och för att

dessa inte ska förbises kan det vara motiverat med morfologisk ultraljudsundersökning innan själva punktionen.



OBS 1! Vid Graves behöver inte punktionscytologi genomföras, men kan göras om noder är särskilt framträdande. Vid annan orsak till hypertyreoidism (låga TRAK) är det alltid indicerat att genomföra punktion.

OBS 2! Scintigrafi och DT/MR kan också användas, men endast i särskilt utvalda fall, men vid indikation på att punktera är det alltid ultraljud som genomförs.

FYND VID ULTRALJUD OCH CYTOLOGI

Vid Graves ses en generellt ökad vaskularisering, medan det vid annan hypertyreoidism (inte orsakad av Graves) ses istället ökad vaskularisering runt själva adenomet.

OLIKA TYPER AV TUMÖRER

De vanligaste tumörtyperna i tyreoida är papillär och follikulär, vilket är tur då de båda har en god prognos. Vid tumöruppkomst säger varken fysikalisk undersökning eller provtagning särskilt mycket om huruvida förstoringen är malign eller benign. Något som dock gör det är ultraljud, där kalcifieringen runt neoplasia är mer homogen vid ett benignt adenom. Även cytologi kan påvisa mycket relevant information, där maligna celler kan särskiljas från "enbart" atypiska celler som ses vid ett benignt tillstånd.

OBS! Scintigrafi hjälper INTE diagnosen vid cancer, då dess upptag snarare relateras till hormonproduktion.

BEHANDLING

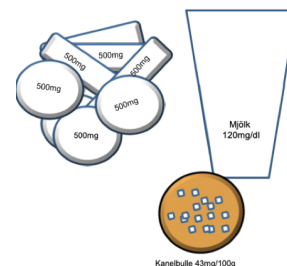
Läs Behandling under Hypertyreos

KALCIUMBALANS

BAKGRUND

Kalcium är ett grundämne med viktig funktion i många olika system i vår kropp, såsom cellsignaler, 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 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?

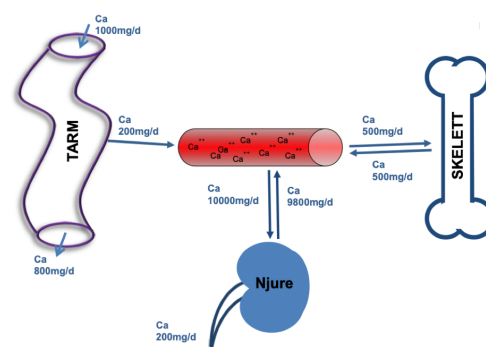
Majoriteten av Ca^{2+} ligger lagrat i skelettet (99%), 0.5% intracellulärt och den sista halva procenten finns extracellulärt i blodbanan. Det är den extracellulära komponenten vi kommer att fokusera på, då det är denna andel som kroppen vill hålla konstant för att alla processer skall fungera normalt.

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 tas 200mg upp 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.



KALCIUMBALANS I BLODET

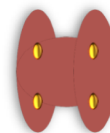
Om vi nu zoomar in på regleringen för hur balansen i blodet upprätthålls. Vi börjar högst upp, med parathyroidea och dess effekter på lagspelarna Calcitriol och PTH.

PARATHYROIDEA - Här finner man Ca^{2+} känsliga receptorer som känner av koncentrationen av kalcium i blodet, exempelvis låg. Signal skickas och PTH börjar utsöndras. PTH har tre viktiga funktioner:

1. Ökar benresorption (stimulering av osteoklaster), vilket leder till ökad frisättning av kalcium
2. Ökad stimulering av enzymet 1-alfa-hydroxylas i njuren, vilket leder till ökad mängd aktivt vitamin D som i sin tur ökar kalciumupptaget från tarmen.
3. Ökat reabsorbering av Ca^{2+} från primärurinen, till bekostnad av ökad utsöndring av fosfat. Detta bidrar i sin tur också till minskad hypokalcemi då fosfat binder upp fritt kalcium i blodbanan.

PARATHYROIDEAHORMON, PTH

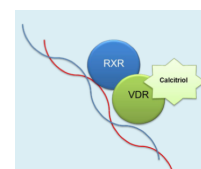
PTH utsöndras från parathyroidea körtlarna (normalt 4st). Hormonet är en polypeptid som verkar på cellmembranbundna G-proteinkopplade receptorer. Regleringen av utsöndringen sker som tidigare nämnt av kalciumkänsliga receptorer i paratyreoidea.



CALCITRIOL

Calcitriol, även kallat 1,25-dihydroxy-vitamin D₃, är den aktiva formen av vitamin D. Detta, tillskillnad från "vanligt vitamin D" som vi köper på apoteket, har 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.

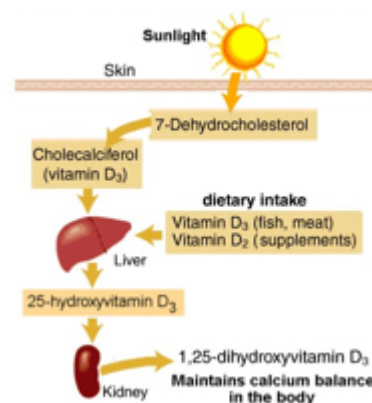


OBS! Calcitriol kommer framförallt att gå till tarmen och möjliggör ett ökat upptag av kalcium.

Vi börjar från början, hur får vi i oss vitamin D (inaktivt)?

1. När solen står 30 grader ovan horisonten (eller när 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 att passera levern, och genom enzymet vitamin D-25-hydroxylas görs 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.



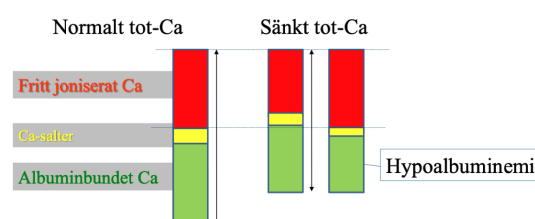
I njuren finns enzymet **1-alfa-hydroxylas**, som är hårt reglerat i tubuli.

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 akut provsvar på joniserat kalcium så kan man korrigera efter albumin som ofta ingår i en normal screening. Vid lågt albumin tyder det på att Ca^{2+} inte binder in till albumin i den utsträckning det ska göra → kompensatoriskt normalt fritt Ca^{2+} .

Bilden till höger visar två olika utfall av sänkt total kalcium. Längst 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.

OBS! Vid avvikande joniserat kalcium, gå vidare med att ta PTH.

HYPOKALCEMI

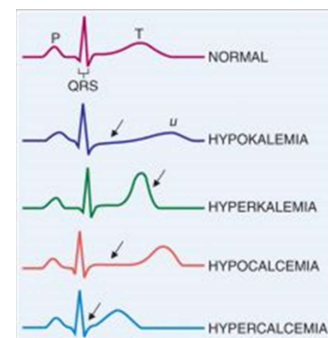
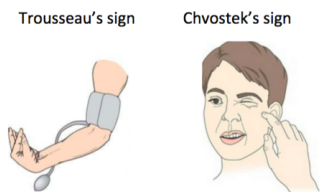
Vid en hypokalcemi har man brist på kalcium. För att förstå symtombilden kan man ha tumregeln att kalcium ligger som en skyddande hinna på nerver och muskler. Försvinner den hinnan blir området instabilt och extra retbart.

Vid **långsam** utveckling av hypokalcemi sker en adaptatio som kan medföra följande symptom:

- **Depression, oro, förvirring**

Först vid **uttalad** hypokalcemi kan följande ses:

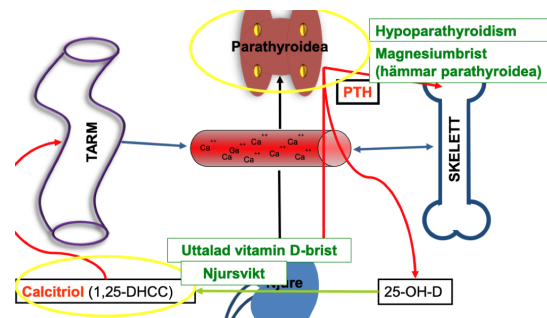
- **Ökad neuromuskulär retbarhet**
 - **Stickningar, pirningar** - främst i mun och händer (tidigt symptom)
 - **Muskelkramper/spasm, muskelvärk** - extracellulärt Ca^{2+} utövar normalt en viss hämning på natriumkanaler, vilket medför att dessa lättare depolariseras vid en hypokalcemi.
- **Trötthet**
- **Chvostecks 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.
- **Kardiella; arytmier, förlängd QT-tid.**



I och med att symtombilden kan vara ganska ospecifik är detta ytterligare en heads up 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



BEHANDLING

Grundstenarna i behandlingen av hypokalcemi är:

- **Kalciumtillförsel** - vid lätt hypokalcemi ges kalciumtabletter per os, men till en exempelvis krampande patient ges **kalciumglukonat** intravenöst.
- **Magnesium** - kan ges både per os eller intravenöst, och ett exempel på läkemedel är **Emgesan**.
- **D-vitamin** - kan ges både i aktiv eller inaktiv form, vilket baseras på bakomliggande orsak. Viktigt att tänka på är att inaktivt vitamin D, ex. **Etalpa**, inte kommer ha någon effekt vid primär hypoparatyreoidism. Detta beror på att PTH, krävs för hydroxyleringen av 25(OH)D3 till 1,25(OH)D3 (kalcitriol), dvs aktivt D-vitamin. Även om vi ger högre doser kolekalciferol kommer detta inte, i avsaknad av PTH, kunna hydroxyleras till kalcitriol.

ETT STYCKE SAMMANFATTANDE TABELL

Likt i alla lägen finns det självklart fler orsaker som kan orsaka hypokalcemi, men de vanligaste och de vi ska känna till är nedanstående fyra:

ORSAK	ETIOLOGI	LABB	BEHANDLING
HYPOPARATHYROIDISM Trots låga nivåer av Ca^{2+} kan inte paratyreoidea svara med höjt PTH. För att hitta dessa patienter är anamnesen viktig, då vanligaste orsaken är komplikation efter operation eller strålning.	- Iatrogen (vårdorsakad) - Autoimmunitet (APS) - Mutationer - Anläggningsdefekt	- J-Ca Lågt - PTH Lågt	- Aktivt vitamin D - stort OBS är dess smala terapeutiska fönster - Kalcium Uppföljning - J-Ca, PTH, fosfat var 3-6 mån - U-Ca årligen
HYPOMAGNESEMI Vid en kronisk magnesiumbrist blir parathyroidea trögare på att reagera vid en hypokalcemi → sänder ut en inadekvat mängd av PTH. PTH får även en minskad effekt perifert.	- Kräkning/diarré - Malabsorption - Alkoholism - Mutation i Mg-kanal - Beh. med cisplatin, omeprazol eller tiaziddiuretika.	- J-Ca lågt - PTH Lågt - Mg Lågt/normalt	- Magnesium - testa att behandla för att kunna särskilja från hypoparatyreoidism - Seponera ev. läkemedel som kan påverka magnesium -OBS! Mg finns primärt inuti cellerna så prover kan fortsatt visa normala värden. Testa att behandla med magnesium ifall misstanke finns
D-VITAMINBRIST Har vi för lite substrat kan PTH inte påverka omvandlingen av 25-OH-D till kalcitriol, och därmed blir upptaget av Ca från	- Bristande UV-B exposition - Malabsorption - ex. orsakat av kronisk tarminflammation Personer som är gamla,	- J-Ca lågt - PTH högt - 25-OH-vitD lågt - GFR normalt - Fosfat lågt (beror på PTH)	- Ut i solljus - Tillskott av vanligt vitamin D D-vitaminbehov - Spädbarn, barn och vuxna (<75 år) → 10 µg/dygn

tarmen inadekvat	har täckande klädsel och/eller mörk hudpigmentering löper högre risk		- Vuxna med liten solexponering → 20 µg - Vuxna (>75 år) → 20 µg 10 µg = 400E
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 mha calcitriol som kräver 1-alfa-hydroxylas för att bildas.	Njursvikt → hyperfosfatemi → nedsatt aktivering vit D3 → hypokalcemi → PTH ökar	- J-Ca Sänkt - PTH högt - GRF lågt - Fosfat högt	- Fosfatbindare - binder upp fosfat, och förhindrar dess inbindning till Ca - Aktivt vitamin D

OBS! Njursvikt kan leda till både hypo- och hyperkalcemi. Vid hyperkalcemi kan en tertiär hyperparathyroidism uppstå genom att självständig produktion av PTH uppstår. Man får då mycket mycket högt PTH.

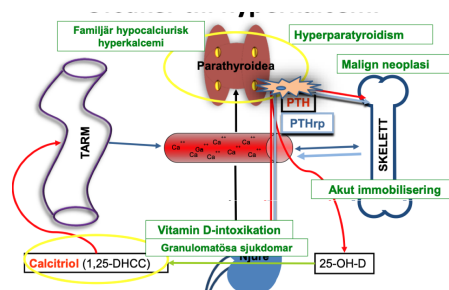
HUNGRY BONE SYNDROME

“Hungry bone syndrome” kan ses postoperativt till en primär hyperparatyreoidism eller tyreodektomi, och uppstår då till följd av ett kraftigt ökat, men övergående, kalciumbehov p.g.a. remineralisering av skelettet → medför **hypokalcemi**. Det ökade PTH-pådraget under hyperparatyreoidismen har skapat en ökad aktivitet, inte bara av osteoklasterna, utan även av osteoblasterna. När PTH-nivån plötsligt faller, i samband med paratyreoidektomin, upphör de mesta av osteoklasternas aktivitet, medan osteoblasterna fortsätter sin uppbyggandeaktivitet av benvävnad → medför en ökad remineralisering. Initialt kan höga kalkdoser krävas och hypokalcemin kan vara långvarig. Detta tillstånd kan även uppstå efter en **tyreoidektomi**, som efterföljs av hypokalcemi (**tenta**).

HYPERKALCEMI

Enkelt nog kan man tänka att symtomen här är tvärtom mot vid hypokalcemi, förutom den detaljen att man även här blir trött och nedstämd.

- **Mage/tarm**
 - Aptitlöshet
 - Obstipation
 - Buksmärtor
 - Dyspepsi
 - Ileus
- **CNS**
 - Trötthet
 - Nedstämdhet
 - Huvudvärk
 - Konfusion
 - Somnolens
 - Koma
- **Muskelsvaghet**



- **Polyuri, törst, dehydrering** → kissar ut stora mängder kalcium som drar med sig vätska, vilket även medför ökad risk för njursten
- **Hypertoni, QT-tiden förkortas, arytm, 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 neoplasi (tillhör även skelettet)
 - Familjär hypokalciurisk hyperkalcemi (FHH)
- **Njure**
 - Vitamin D intoxikation
 - Granulomatösa sjukdomar
- **Skelett**
 - Malign neoplasi
 - Akut immobilisering

BEHANDLING

HYPERPARATYREOIDISM

- **Kirurgi** - indikationerna för operation av en pHPT är:
 - Njursten
 - Nefrokalcinos
 - Osteoporosfraktur
 - Högre Ca-värden
 - GFR < 60 ml/min
- **Aktiv expectans** - kan göras om prover lämnas årligen samt bentätheten kan mätas regelbundet. Vid behov ges även bisfosfonater
- **Calcimemetika** - Ökar känsligheten i kalciumsensorer, vilket får PTH att sänkas. Det ger således en symtomlindring, men har inte visat sig ha någon skyddande effekt på ben eller njurar. Vanligt med biverkningar från GI. Ett exempel på sådant läkemedel är **Mimpara**.

HYPERKALCEMI AKUT

Seponera allt som höjer kalcium

Vid akut behandling av hyperkalcemi är det viktigt att ha dessa punkter i åtanke:

- **Rehydrering** - 0,9% NaCl (3-6L första dygnet, utifrån symptom och övrig sjuklighet) → mycket vätska behövs
- **Kalcitonin** - **Miacalcic** medför en snabb men övergående sänkning, där effekten avtar efter 3-5 dygn till följd av att dess receptorer nedregleras fort. Kalcitonin hämmar osteoklaster samt ökar utsöndringen av Ca via urinen (glöm inte rehydrering).
- **Bisfosfonat** - hämmar likt kalcitonin osteoklaster, men har både ett långsammare tillslag (effekt efter några dygn) och längre effekt. Det kan därför vara smart att inleda behandling med kalcitonin, för att sedan övergå till bisfosfonat.

OBS 1! Kortison ges vid behov (beroende på orsak) och furosemid (loop-diuretika) om patienten håller på att övervätskas.

OBS 2! En patient skickas till akuten om denne har över 1,7 mmol/l.

ETT STYCKE SAMMANFATTANDE TABELL

Likt i alla lägen finns det självklart fler orsaker som kan orsaka hyperkalcemi, men de vanligaste och de vi ska känna till är nedanstående sex:

ORSAK	ETIOLOGI	LABB	BEHANDLING
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 (vanligast) eller hyperplasi (15%) i paratyreoidea. Med hjälp av ultraljud går det att identifiera vilka körtlar som är överaktiva Om ung och haft andra endokrina tumörer själv eller i släkt → misstänk MEN (både 1 och 2) och hereditet	- J-Ca högt - PTH högt - U-Ca högt - GFR normalt - (ALP kan stiga) I och med att J-Ca och PTH är högt samtidigt kan man va säker på att det är HP, med undantag för FHH	- Kirurgi - Aktiv expektans - Calcimimetica Komplikationer - Osteoporos - Njursten - Nefrokalcinos - deposition av kalcium i njurparenkymet - Hjärt-kärlsjukdom
MALIGNITET Kan bero på paramalignt fenomen utan lytiska destrukturer (PTHrp frisätts - kalcium urgröpning) eller skelettmetastaser med stark osteolys, 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! - Cancerbehandling - Bisfosfonat (hämmer osteoklasterna) - Kortison
FAMILJÄR HYPOKALCIURISK HYPERKALCEMI, FHH Kalciumsensorer aktiveras först vid högre nivåer, men i och med att mutationen finns i hela kroppen kommer U-Ca vara lågt trots att J-Ca är förhöjt (bra att känna till denna bild kliniskt)	Mutation i genen för kalciumsensorer, resulterar i en högre set-point Ca ²⁺ /PTH	- J-Ca Högt - PTH normalt/lätt högt - U-Ca lågt (stora skillnaden från PH) Var noga med att efterfråga hereditet!	Ingen behandling, kroppen är adapterad till högre nivå. Vid misstanke om en pHPT görs inför operation en dygnsansamling av urin för att analysera kalk. Detta för att utesluta FHH, så att inte patienten opereras i onödan.
VITAMIN D INTOXIKATION Risk vid en överdosering är att stora mängder kalcium utsöndras med urinen (reabsorberingen räcker inte till), vilket kan föranleda en njursvikt då	Överdoserering av aktivt vitamin D (smalt terapeutiskt fönster) Patienter med hypokalcemi och vit D-behandling behöver följas upp för att undvika detta tillstånd.	- J-Ca högt - PTH lågt - U-Ca högt - GFR sjunkande Kolla medicinlista!	- Sätt ut/reducera aktivt vitaminD - Kortison - minskar upptaget av kalcium från tarmen

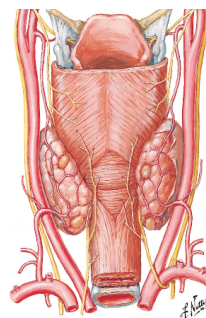
kalciemet drar med sig stora mängder vätska. Detta gör att GFR sjunker.			
GRANULOMATÖSA SJUKDOMAR Endogen vitamin D-intox: Vid sarkoidos är makrofager kapabla att aktivera 25-OH-D till calcitriol, oreglerat av PTH. Detta ger samma labbild som vid vitamin D intox	Sarkoidos	- J-Ca högt - PTH lågt - U-Ca 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, där osteoklaster dominerar.	- J-Ca högt - PTH lågt - U-Ca förhöjt	- Hydrering - Mobilisering om möjligt - Bisfosfonat

SAMMANFATTNING KALCIUMTOLKNING

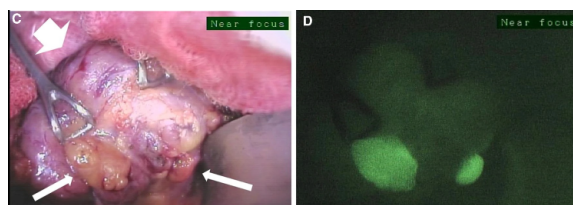
	PTH högt	PTH normalt	PTH lågt
Kalcium högt	Primär HPT Tertiär HPT (FHH)	Primär HPT Tertiär HPT FHH	Malignitet Sarkoidos Immobilisering Thyreotoxikos Överbehandling
Kalcium normalt	D-vitaminbrist Njursvikt Malabsorbtion	FRISK	Malignitet Sarkoidos Immobilisering Thyreotoxikos Överbehandling
Kalcium lågt	D-vitaminbrist Njursvikt Malabsorbtion	Primär hypoparatyroidism Magnesiumbrist	Primär hypoparatyroidism Magnesiumbrist

TUMÖRER I PARATYREOIDEA

Den huvudsakliga indikationen på att operera paratyreoidea är vid en symtomgivande primär hyperparatyroidism. Bilden till höger visar en schematisk posterior vy på de fyra körtlarnas lokalisation, men viktigt att känna till är att de inte alltid ligger så symmetriskt som bilden visar.



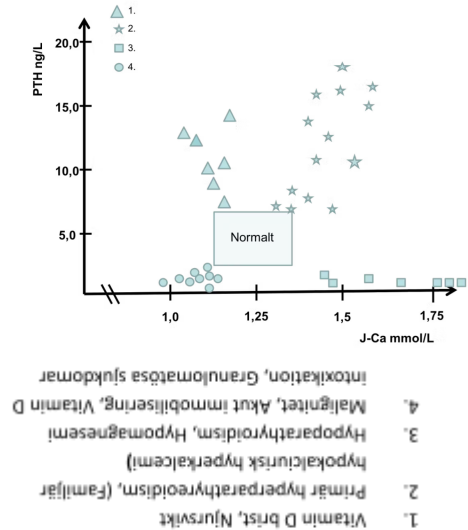
För att identifiera en tumör i en (eller flera) paratyreoidea kan antingen ultraljud, scint eller DT användas. Under själva operationen kan det sedan vara svårt att lokalisera dessa, men med hjälp av autofluorescence (se bild) kan kirurgen få körtlarna att lysa upp → förenklar operationen.



Viktigt att känna till är även att det under kirurgi av paratyreoidea intraoperativt mäts PTH, för att kunna avgöra om operationen är färdig (normaliserat PTH). I vissa fall opereras ett tydligt adenom bort, men PTH fortsatt håller sig över referensvärdet → stark misstanke om att det finns ytterligare ett adenom som behöver opereras.

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)



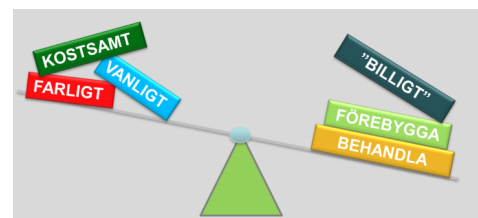
OSTEOPOROS

BAKGRUND

En osteoporosfraktur innebär en fraktur som orsakats av lågenergivåld och drabbar oftast under-, överarmen, höft eller kotkompressioner. Osteoporos kan med andra ord klassas som "skelettsvikt". Detta är ett otroligt vanligt tillstånd där varannan svensk kvinna över 50 år får fraktur under återstående tid av livet. Sverige toppar faktiskt frakturligan i Europa med 124 000 frakturer per år.

Detta är förknippat med en högre mortalitet, näst efter demens och ischemisk hjärtsjukdom. Det går även att se att 20% dör inom ett år efter en höftfraktur. Dessutom ser man en förlust av autonomitet, smärta och livskvalitet.

30 000 sjuksköterskor hade vi kunnat anställa, om vi istället sluppit lägga dessa pengar på frakturrelaterade kostnader... men, nog med det tråkiga. Fördelen med att jobba med osteoporos är att det finns väldigt mycket att göra, både att **förebygga** och **behandla**, till **små kostnader**. Dock, för att slänga in lite mer negativitet igen, så är det dessvärre bara 33% (treatment gap) som får adekvat behandling efter en fraktur, så detta är fortfarande ett väldigt underbehandlat tillstånd.



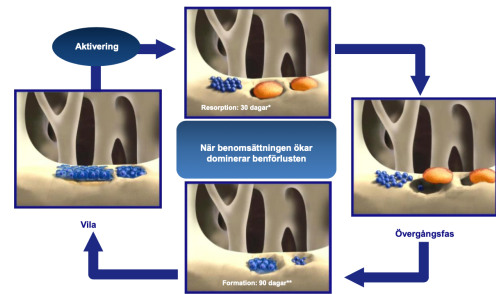
PATOFYSIOLOGI

Ofta kan man komma på sig själv att tänka att ben är ett dött material, men det är det ju då inte. Ben formas hela livet och är en aktiv vävnad som påverkas av läkemedel, livsstil och massa annat. Remodelleringsprocessen sker varje dag och är en balans mellan osteoklast- och osteoblastaktivitet.

Remodellering är ett bens kontinuerliga omsättning av benmassa och mineraler. Årligen säger man att 10% av skelettet byts ut. Skelettet når sin största täthet "peak bone mass" kring 20-30 års ålder.

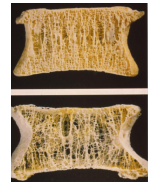
Celler inblandade i remodellering:

1. **Osteoblast (bygger upp)** - Bygger upp benet genom att frisätta benmatrix. Kollagennätverket, "osteoid", innehåller vesiklar med kalciumfosfat. Kollagen och kalciumfosfat blandas och kommer att ge ny benmatrix.
2. **Osteoklast (krossar, kaputt, kaos)** - Krossar/bryter ner benet enzymatiskt. De har fler än en cellkärna (10-20 st), då de har ursprung från flera celler hematopoietiskt. Vid nedbrytning av ben kommer de att skapa sk. "Howships lakuner" i benmatrix.
3. **Osteocyter (själva bencellerna)** – Inmurade osteoblaster med låg metabol aktivitet. Viktig roll som sensorer för benomsättning, då de känner av kalcium, belastning, stress osv.



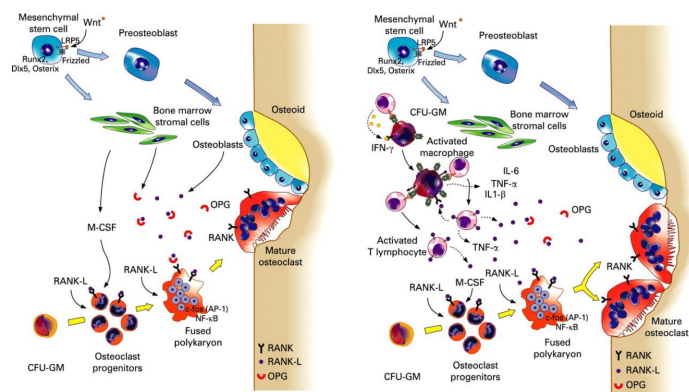
REMODELLERINGSPROCESSEN

Vid osteoporos ser man med hjälp av ett svepelektronmikroskop att delar av trabeklerna inte finns, och att benets struktur därmed försämras → trabekulära perforationer. Bilden visar en osteoporotisk kota som sjunkit ihop, vilket även identifierar varför det endast krävs lågenergivåld för att få en fraktur att uppstå i jämförelse med den övre friska kotan. I vissa utalade fall räcker en enstaka hostattack eller nysning för att en kompression ska uppstå.



Vid fysiologiskt tillstånd:

Osteoblaster utsöndrar RANKL, och stromala benmärgsceller OPG (förhindrar interaktionen RANKL och RANK). I normala råder balans mellan dessa, vilket gör att mängden aktiva osteoblaster motsvarar mängden osteoklast som aktiveras av RANKL. Detta ses i den vänstra bilden.



Vid patologiskt tillstånd:

Vid inflammation aktiveras även T-celler, vilka liksom osteoblasterna också utsöndrar RANKL. Till en början uppregleras utsöndringen av OPG, men med tiden räcker inte detta till → osteoklasterna aktiveras i för stor utsträckning. Detta ses i den högra bilden.

ÖSTROGEN

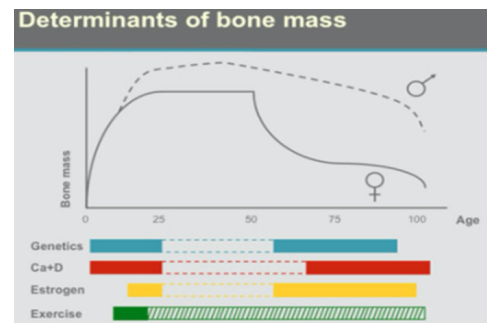
En sänkt halt av östrogen, vilket sker efter menopaus, kommer att öka uttrycket av RANK-ligand, vilket leder till ökad resorption. RANK-ligand kommer som tidigare nämnt att vara en viktig ligand för osteoklasternas

utveckling, funktion och aktivitet. Samtidigt som detta sker, leder även en minskad halt östrogen till mindre OPG.

RISKFAKTORER

Bilden visar hur olika faktorer är involverade i "peak bone mass". Notera att mekanisk belastning är viktigt för att stimulera remodelleringen. Nedan följer en lista på riskfaktorer, i inbördes ordning, för osteoporos.

1. **Ålder**
2. **Kvinnligt kön**
3. **Genetik**
4. **Mediciner**
5. **Sjukdomar**
6. **brist på Ca+D**
7. **Lågt BMI**



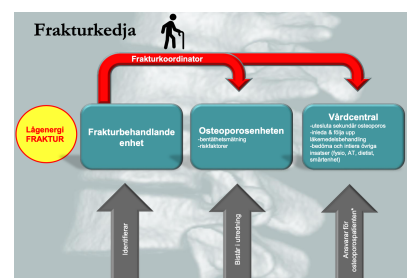
Risikfaktorerna bakom risken för osteoporotisk fraktur är dock en annan:

1. **Låg bentäthet - dvs osteoporos**
2. **Tidigare lågenergifrakturer**
3. **Fallbenägenhet**
4. **Nedsatt syn/kroppslängd**

UTREDNING

Vid en lågenergifraktur ska patienten direkt slussas in i frakturkedjan, där det i vissa regioner finns en frakturkoordinator som hjälper till. Den frakturbehandlande enheten identifierar skadan och slussar vidare till osteoporosenheten där följande genomförs:

1. Bentäthetsmätning
2. Bedömer riskfaktorer



Bedöms patienten ha en hög frakturrisik fortgår vi med **blodprover (orsak)** på vårdcentral eller annan enhet som nu ansvarar för patienten. Dessa syftar till att utesluta sekundära orsaker, kontrollera om behandling kan ges på ett säkert sätt, bedöma och initiera övriga insatser som fysio, dietist eller smärtenhet. Provpaketet som tas på VC ses till höger.

Basal:

Kreatinin

Joniserat kalcium

PTH

25-OH vit D

Utvidgad:

Fosfat och magnesium

Blodstatus

SR

ALP

Tyreoidastatus

Leverstatus

Proteinstatus

Testosteron

Transglutaminas-ak

Tryptas

Två begrepp som kan vara värda att känna till är:

- **Primär osteoporos** - uppkommer postmenopausalt eller till följd av stigande ålder (hos både män och kvinnor)
- **Sekundär osteoporos** - uppkommer sekundärt till:
 - Läkemedel - ex. kortison, heparin eller cytostatika → kolla läkemedelslistan
 - Sjukdomar - ex. anemi (blodstatus), malignitet (SR), skelettnedbrytning (ALP), hypertyreos (tyreoidastatus), leversvikt (leverstatus)

FRAKTURRISK (FRAX)

För att skatta framtida frakturrisk använder man FRAX, och denna kalkylering kan göras både med eller utan känd bentäthet. Denna metod använder man för att skatta procentuell risk att inom 10 år få fraktur i höft, kota, radius eller humerus. Nackdelen med denna metod är att den inte kan användas på yngre patienter, samt att den inte efterfrågar något om hereditet.

Eva 65 år Radiusfraktur Inga övr. riskfaktorer DXA Höft -0.4 Ländrygg -1.0 FRAX innan BMD 22% med BMD 11% Behandling: Nej	Gerd 65 år Radiusfraktur Hereditet, Rökare DXA Höft -2.6 Ländrygg -2.0 FRAX innan BMD 40% med BMD 39% Behandling: Ja
---	---

OBS! FRAX är ett verktyg som kan UPPSKATTA en patients framtida frakturrisk, men att du som läkare måste skapa dig en egen känsla → finns en osteoporosrisk och/eller frakturrisk?

BENTÄTHET - DXA

DXA, dual energy X-ray absorptiometry, är ett fancy ord för bentäthetsmätning. Detta är en undersökning med låg stråldos, men som ger:

1. **BMD** - bone mineral density
2. **T-score** - ett värde på patientens bentäthet, i jämförelse med en ung vuxen kvinna. Gränsvärdena är bra att hålla koll på, då de kommit på tidigare **tenta**.
3. **Z-score** - bentäthet, i jämförelse med annan person i samma ålder. Detta används endast i specialfall, och då framförallt på yngre patienter.

T-score	
>-1	Normal bentäthet
-1 - -2,5	Osteopeni
< -2,5	Osteoporos
<- 2,5 + fraktur	Manifest osteoporos

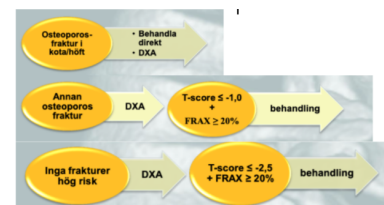
OBS! Svagheterna med DXA är att man kan få falskt bra värden vid ex kotpålagringar och kompressioner. Dessutom går det inte att mäta områden med protes.

BEHANDLING

Det viktigaste att komma ihåg är att det är frakturrisken som behandlas, och inte bentätheten. Låg bentäthet är dock en riskfaktor, MEN i slutändan är det inte benmängden som spelar roll utan benkvaliteten.

VILKA SKA UTREDAS OCH BEHANDLAS?

Rent krasst ska vi satsa där vi har mest att vinna, och i dagsläget utgår vården ifrån att hitta alla som haft en lågenergifraktur → slussas in i frakturkedjan.



IKKE-FARMAKOLOGISK

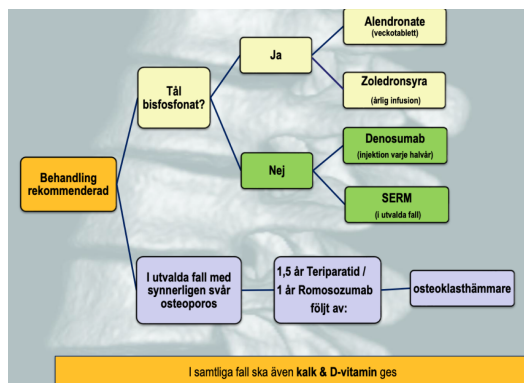
Icke-farmakologisk behandling handlar primärt om:

- **Eliminera riskfaktorer**
 - Fallprofylax
- **Träna**



- Stötar - stöttar remodelleringen
- Styrka
- Balansera - minskar risken för fall
- **Ät rätt**

Detta blir ett teamwork mellan läkare, fysioterapeut, arbetsterapeut, dietist, sjuksköterska och friskvård.

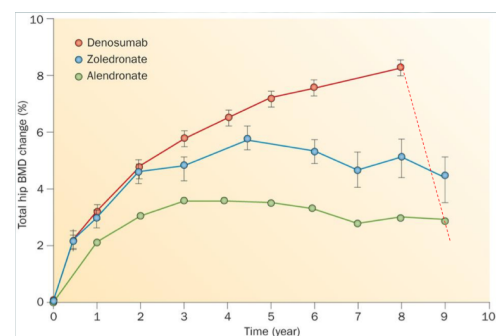


FARMAKOLOGISK

ANTIRESORPTIVA

- **Bisfosfonater** - Bisfosfonater är ett osteoklasthämmande medel som binds på benytan och leder till sämre funktion av osteoklasterna. Detta ger en långvarig effekt, men kräver relativt god njurfunktion (GFR>35). Vanligast använder man detta 3-5 år. Viktigt att följa upp bentätheten under behandlingen, och göra behandlingsuppehåll när bentäthet förbättras (vanligen efter 3-5 år). Det finns en del biverkningar, som muskulära eller gastrointestinala besvär, varvid denosumab kan övervägas istället.

- **Alendronat/Tridepos**
 - Ges peroralt
 - Veckotablett
 - Låg compliance
- **Zoledronsyra**
 - Årlig infusion
 - Influensaliknande besvär



- **RANKL-hämmare** - Hämmar effektivt osteoklasternas utveckling och aktivitet, men medför i motsats till ovan ytterst sällan biverkningar. Stor **OBS!** på detta läkemedel är dock att det är väldigt svårt att sätta ut till skillnad från de andra. Läkemedlet är väldigt effektivt och bygger upp skelettet i upp till 8 år, men sätter man därefter ut det återgår BMD till ursprungsläget redan efter 1 år. Var alltså noggrann med uppföljning.
 - **Denosumab**
 - Subkutan injektion var 6e månad

ANABOLA BEHANDLINGAR

Dessa läkemedel är reserverade för patienter med svår osteoporos och kotkompressioner. Behandlingstiden är begränsad och följs därefter med osteoklasthämmare (antiresorptiva), bisfosfonater eller denosumab. Annars löper man stor risk för snabb benförlust vid utsättning.

- **PTH-analoger**

- **Teriparatid**
 - PTH-analogen stimulerar osteoblaster att bilda nytt ben, framförallt trabekulärt.
 - Daglig subkutan injektion i 18 månader
 - Kontraindicerad vid skelettumörer/metastaser
- **Sklerostin-hämmare**
 - **Romsozumab**
 - Antikropp som binder och hämmare sklerostin (ett protein som hämmar tillväxten av ben)
 - 2 subkutana injektioner en gång per månad i 12 månader
 - Kontraindicerat vid tidigare hjärtinfarkt, stroke eller hypokalcemi

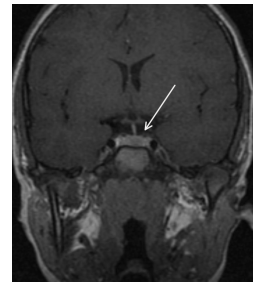
CALCIUM OCH D-VITAMIN TILLSKOTT

ALLA ska behandlas med kalcium och D-vitamintillskott, typ iallafall.

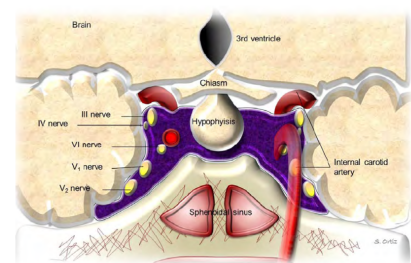
- Alla med osteoporosbehandling
- Vid påvisad brist
- De äldsta
- Vid samtidig kortisonbehandling
- Vid brist på solexponering (täckande klädsel, inomhus)

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 deriverad från oropharynx (ektoderm), som under utvecklingen formar en pung kallad Rathke's ficka i riktning mot hjärnan. Neurohypofysen är istället deriverad från nedåtväxande neuroektoderm (framtida infundibulum) från den tredje ventrikeln i diencephalon. De två olika loberna skiljs åt av pars intermedia, vilken består av just Rathkes 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.
- **Lateral** om hypofysen finner man sinus cavernosus som innehåller kranialnerv III, IV, V1, V2 och VI som styr ögonens muskulatur bland annat. Vid tillväxt av hypofys kan man alltså drabbas av Horners syndrom.



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.

Det finns en skrälldus med olika tumörer som kan uppstå i hypofysen, men de viktigaste och vanligaste är **Rathkes cystor, kraniofaryngiom och adenom**. Även **hypofysiter** är ganska vanligt vilket man ska tänka när

patienten har kortisolbrist och en samtidigt infektion. Innan vi dyker in på det så repeterar vi lite normal fysiologi.

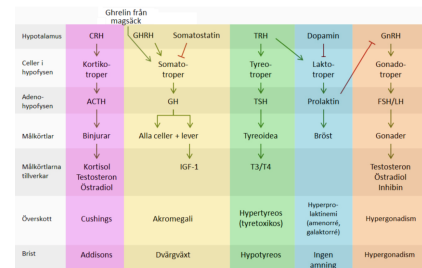
HYPOTHALAMUS

Ligger basalt i hjärnan, framför hjärnstammen och nedanför den tredje ventrikeln (diencephalon). Från hypothalamus utsöndras hormoner som reglerar hormonproduktionen i adenohypofysen som sedan utsöndras i dess portakretslopp. I hypothalamus produceras även ADH och oxytocin som via axoner utsöndras från eller lagras i Herringkroppar i neurohypofysen.

HYPOFYSAXLAR

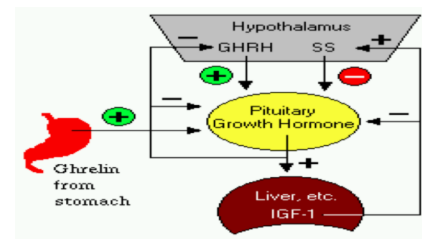
Hypofysaxlarnas hormoner utsöndras rytmiskt → koncentrationsvariationerna är stora under dygnet.

- 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



GH-IGF 1-AXELN

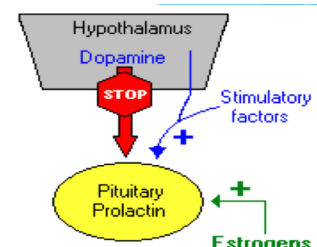
Tillväxthormonet GH ökar vid fysisk aktivitet, stress och sömn, till följd av ökad GHRH-stimulering från hypothalamus. Somatostatatin (SS) som också utsöndras från hypothalamus, exempelvis efter matintag, har istället inhiberade effekter på hypofysen. Till skillnad från övriga hypofyshormoner, vilka 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 (**hämmar LH och FSH**) är två av dem. Det kan även påverka 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. Östrogen, som bilden visar, är på så vis en indirekt negativ feedback genom att vid höga nivåer stimulerar produktion av prolaktin, som i sin tur hämmar LH/FSH vilket hämmar östrogenproduktionen.



OXYTOCINAXELN

Oxytocin verkar på glatt muskulatur i uterus (livmoderkontraktioner under födsel) och på den glatta muskulaturen som omger mjölkkörtlarnas alveoler och utförsgångar (mjölkutsöndring). Det är även ett väsentligt hormon för anknytningen direkt efter födseln.

HYPOFYSADENOM

Hypofysadenom är benigna tumörer och utgör 10-15% av alla primära intrakraniella tumörer. Dessa adenom har en hög subklinisk prevalens, även kallat **incidentalom**. Tumören kallas **mikroadenom** om dess storlek är under 1 cm. Om tumören är större än 1 cm kallas den **makroadenom**. Små tumörer upptäcks endast om de producerar hormoner eller så hittas de av en slump i samband med andra hjärnundersökningar.

Man brukar dela upp adenomen mellan funktionella och icke-funktionella adenom, beroende på om de producerar hormoner eller ej. Dessutom bör de klassificeras i enlighet med WHO.

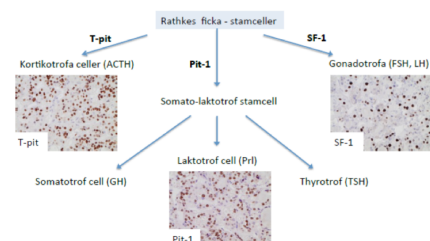
Klinisk fenotyp	Hormonsekretion	Andel	Cellursprung	Transkriptionsfaktor
Hyperprolaktinemi	Prolaktin	33-66%	Laktotrof	PIT-1
Akromegali	Growth Factor	8-16%	Somatotrof	PIT-1
Mb Cushings	ACTH	2-6%	Cortokotrof	T-PIT
Hypertyreos	TSH	<1%	Thyrotrof	PIT-1
Hypergonadism	LH/FSH	Ovanligt	Gonadotrof	SF-1
Kliniskt icke-funktionell	-	15-54%	Oftast gonadotrof	

DIAGNOSTICERING

Vid misstänkt hypofystumör, gör ALLTID MR Sella för att finna makroadenom. DT sella KAN vara ett alternativ om MR inte är möjligt.

Histopatologisk diagnos ska inkludera histomorfologiskt och immunhistokemiskt bedömd tumörtyp. Mitoser och Ki67 utgör proliferationsindex och är av prognostiskt värde, vilket därför bör undersökas rutinemässigt. Det typiska hypofysadenomet har **benigt utseende och låg proliferationsindex**, men vid Ki67 över 3% anses det vara en 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, se tabellen ovan.



PROVER

Minnesregel; Om man ska kontrollera om hormonnivåerna är höga, ska prover tas när de rent rytmiskt borde vara låga, samt tvärtom → vill man kolla om hormonnivåer är låga, ska prover tas 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 (för mycket cortisol)
 - kl 8 skall värdet vara som högst → Addisons (för lite cortisol)
 - Står mer om dexametasonhämningstest under Cushings.
 - Kan även genomföra tU-kortisol
- **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

SPECIALUTREDNING HYPOFYSSJUKDOMAR

- **Törst-provokationstest**
 - 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 urinproduktionen i samband med minskat vätskeintag (kroppen vill behålla vatten), samtidigt som urinosmolaliteten ökar (samma mängd slagg, mindre vatten). Skulle njurarna dock vara oförmögna att koncentrera urinen, som vid en diabetes insipidus, skulle både urinmängd och -osmolalitet förbli oförändrad under testets gång → tyder på diabetes insipidus.
- **Desmopressintest - skilja central och nefrogen diabetes insipidus**
 - För att skilja på central och nefrogen kan behandling med **desmopressin (Minirin)** 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).
 - Minirin binder till vasopressin-receptorer typ 2 (V2-receptorer) i njurens samlingsrör. Detta leder till en ökad syntes av vattentransportörer, så kallade aquaporiner. Genom dessa vattentransportörer reabsorberas vatten, varvid urinmängderna minskar.
 - **Litium** kan inducera nefrogen diabetes insipidus.

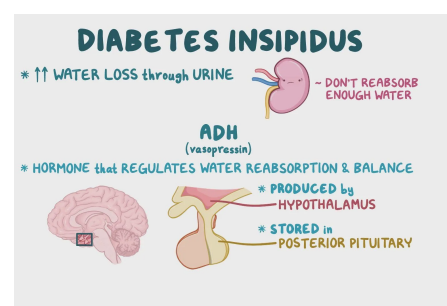
ÖVER-/UNDERPRODUKTION I HYPOFYSEN

Den vanligaste orsaken till både överproduktion och hypofyssvikt är **hypofysadenom**, och av dessa är icke-hormonbildande (30%) och prolaktinom (30%) de mest frekvent förekommande. Vid hypofyssvikt är även **hypofysoperationer** samt **strålbehandling** vanliga orsaker, vilka orsakar bestående skada på hypofysen.

SYMPTOM - UNDERPRODUKTION

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 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). Detta kan orsakas av litiumbehandling.

Sjukdomstillstånd som kan orsaka diabetes insipidus inkluderar kraniofaryngiom, metastaser, hypofysit och infiltrativa sjukdomar måste därför beaktas. Diabetes insipidus är ytterst sällan orsakad av ett hypofysadenom (ingen undanträngning som orsakar bristfällig produktion av ADH).

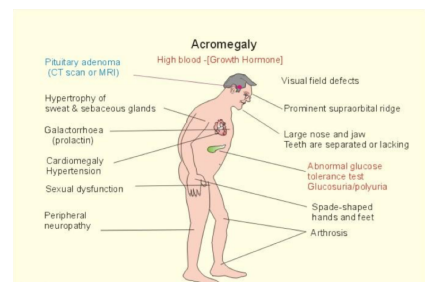
ADDISONKRIS

Vid adenom som undertrycker hypofysen riktiga funktion kan brist på ACTH, och därefter även kortisol, uppstå. Uppstår bristen snabbt och akut kallas detta för addisonkris och brukar karakteriseras av riktigt lågt BT, förvirring, elektrolytrubbningar och kräkningar bland annat. 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, förrän Solu-Cortef sätts in. Detta beror på att kortisol potentierar den vasokonstringerande effekten av adrenalin och noradrenalin.

SYMPTOM - ÖVERPRODUKTION

AKROMEGALI

I motsats till att GH är högt under natten, och lågt under dagen blir nivåerna konstant förhöjda. Akrala skelettet (fötter och händer) växer, hjärtat växer och patientens hud blir grövre vilket ofta observeras i ledstatus. GH verkar lipolytiskt, vilket förorsakar ökad risk att utveckla diabetes typ 2. Ofta sjunker även nivåerna könshormoner.



Vilka ytterligare frågor kan vara lämpliga att specifikt ställa, vid misstanke om att patienten utvecklat akromegali?

Byte av skor? För små ringar? Svettningar? Huvudvärk/synpåverkan?
Menstruationsrubbning? Karpaltunnelsyndrom? Ärftlighet för hypofyssjukdom?

Vilka prover bör man ta?

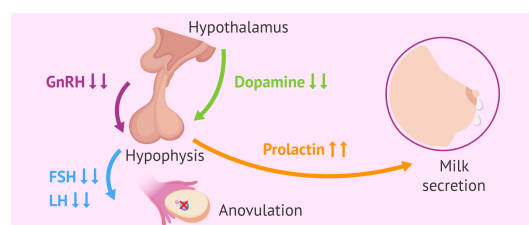
- S-IGF-I och S-GH (4h kurva).
 - S-IGF-I är till största delen proteinbundet i plasma, och har väsentligen stabil plasmanivå under dygnet, medan frisättningen av GH är pulsatil med flera toppar nattetid under djupsömn. Kortvariga stressutlösta GH-toppar kan även ses under dagtid. Därmed är ett enstaka GH-värde svårt att bedöma.

Behandling:

- Behandlas med somatostatin (negativ feedback).

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 träningspass. Vid uppkomst av ett större prolaktinom kan detta förhindra dopaminets framkomst till hypofysen, genom att trycka på hypofysstälken → ytterligare ökad produktion av prolaktin.



Orsaker till hyperprolaktinemi är många:

- Viss medicinering, såsom neuroleptika (antipsykotika) och opiater
- Lakrits
- Primär hypotyreos
- P-piller

Symtom:

Hyperprolaktinemi kan orsaka galaktorré (rinnande bröst) och gonadinsufficiens (hypogonadotrop amenorré och minskad libido).

Behandling:

Hyperprolaktinom behandlas oftast farmakologiskt med dopaminagonist. Dopamin från hypothalamus hämmar (i normala fall) produktion och frisättning av prolaktin. En påverkan på hypofysstjälken försämrar dopamintransporten, och resulterar i en minskad hämning av prolaktin → stiger i serumkoncentration. Indikationer för operation kan vara ex. dålig effekt eller dålig tolerans mot farmakologisk behandling, eller graviditetsönskan.

Mb CUSHINGS (LÄS MER UNDER HYPERKORTISOLISM)

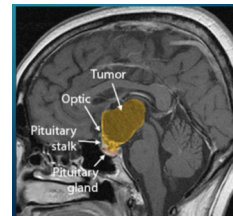
Cushings sjukdom orsakas av en hypofystumör som insöndrar adrenokortikotropt hormon (ACTH), vilket leder till en sjukligt förhöjd insöndring av kortisol från binjurebarken. Tumören är oftast benign (adenom), men i mycket sällsynta fall malign (carcinom). Endogent Cushings syndrom (hyperkortisolism) är ovanligt.

Behandlas med kortisonsynteshämmare, som **ketokonazol**, tills operation.

ÖVRIGA HYPOFYSSJUKDOMAR

KRANIOFARYNGEOM

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 symptom som synstörning, huvudvärk och kräkningar. 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+).

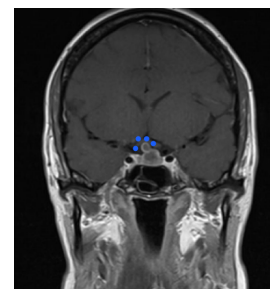


HYPOFYSAPOPLEXI

Hypofysapoplexi är ett ovanligt och potentiellt livshotande tillstånd som avser infarkt, hemorragisk infarkt eller ren blödning i ett hypofysadenom. Detta kan resultera i en underproduktion av hypofyshormoner, samt brukar ge sig i uttryck som åskknallshuvudvärk. Differentialdiagnos till åskknallshuvudvärk är subarachnoidalblödning.

LYMFOCYTÄR HYPOFYSIT

Innebär en infektion i hypofysen. Denna diagnos kan misstänkas efter en MR-bild där en utbuktning ses vid hypofysen. Detta ska misstänkas vid en tidigare infektion, samt om patienten ger uttryck som en diabetes insipidus.



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.

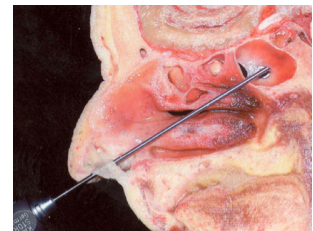
INDIKATIONER FÖR KIRURGI

Trots att adenomen är benigna väljer man ibland att operera. Indikationerna är följande:

1. Synpåverkan - tunnelseende pga tryck på chiasma
2. Annan masseffekt
 - a. Huvudvärk
 - b. Hydrocephalus
3. Hormonell överproduktion
4. För att få PAD
5. Hypofysapoplexi
6. Påvisad tillväxt, hotad syn eller endokrin funktion

TRANSNASAL OPERATION

Allra flesta opereras numera genom transnasial-transfenoidal approach. Detta görs med mikroskop, endoskop eller en kombination. Risken med detta är carotisskada, opticusskada, skada i sinus cavernosus (CN III, IV, V, VI) samt liquorré (likvorläckage). Även blödning, meningit och hypofysinsufficiens (med extra hänsyn till kortisol) är komplikationer som kan uppstå.



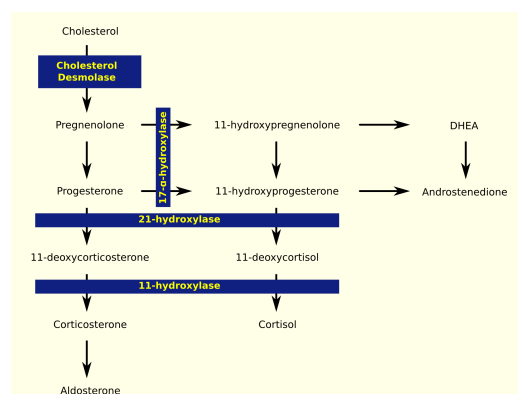
RADIOTERAPI

- Strålbehandling med 40-50 Gy, som delas upp på flera tillfällen.
- Majoriteten riskerar dock att utveckla hormoninsufficienser till följd av detta.

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.

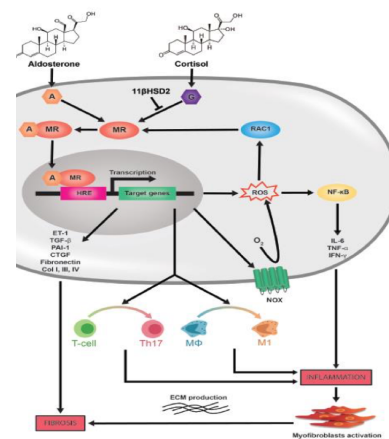
PRIMÄR HYPERALDOSTERONISM

Idag saknar vi ett bra system för hitta patienter med primär hyperaldosteronism, och det finns förmodligen ett stort mörkertal. I en amerikansk studie visade det sig att 14% av patienter med hypertoni har en förhöjd aldosteron/renin-kvot, och av dessa hade endast 6% (av hela kohorten) bekräftad primär hyperaldosteronism → är den vanligaste orsaken till sekundär hypertoni. Desto högre blodtryck en patient uppmäts att ha, desto större är sannolikheten att den är orsakad av en primär hyperaldosteronism.

ALDOSTERONETS EFFEKT

Aldosteron har som vi vet effekter på natriumretentionen i njurtubuli. När Na^+ reabsorberas i njuren utsöndras kalium i lumen (via Na^+/K^+ -pumpen), vilket i $\frac{1}{3}$ av fallen 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**.

Aldosteron kommer att binda till intracellulära mineralokortikoid-receptorer (MR), som sedan kan translokera till kärnan och binda till mineralokortikoid responsiva element (MRE) 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.

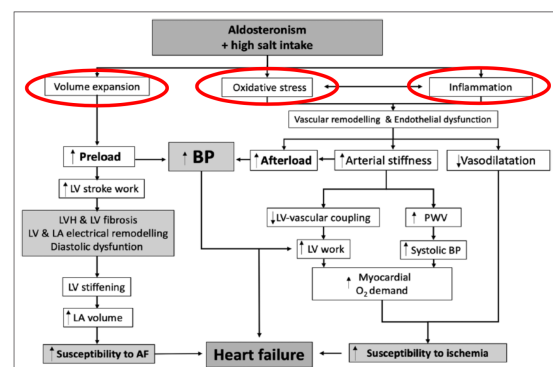


OBS! Detta enzym går att hämma genom att äta stora mängder **lakrits** och att detta kan vara värt att fråga vid anamnes.

ANDRA EFFEKTER

I jämförelse med patienter med essentiell hypertoni, löper de med primär hyperaldosteronism ökad risk för att utveckla vänsterkammahypertrofi, mikroalbuminuri samt annan hjärt-kärlsjukdom. Mekanismerna bakom detta ses i bilden till höger, samt kan lite kort beskrivas som att aldosteronism samt högt saltintag orsakar:

1. **Oxidativ stress** - Potentierar reaktiva syreradikaler, vilket både leder till ökad **inflammation** (ökad aktivitet i kroppens immunsystem) och endotel dysfunktion.
2. **Ökad blodvolym** - Primärt ökar detta preload, som vidare driver på myokardiell fibros och höjer blodtrycket.



UTREDNING

Taktiken för att hitta dessa patienter kan delas upp i tre steg:

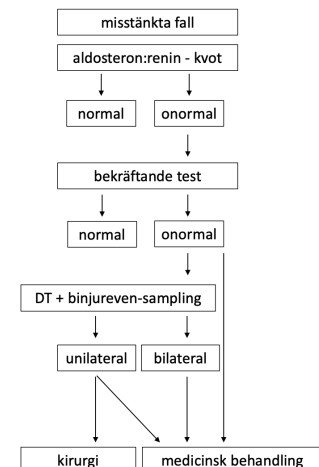
(1) MISSTÄNKTA FALL

Identifiera misstänkta fall och utred med aldosteron/renin-kvot. Exempel på misstänkta fall är:

- Hypertoni med BT >150/100 mmHg
- Resistent hypertoni
- Hypertoni med hypokalemi
- Släkthistorik för hyperaldosteronism

Labmässigt ska kvoten vara hög vid en hyperaldosteronism, vilket indikerar på högt aldosteron och lågt renin. Andra kvoter (felkällor) värda att känna till är:

- **Hypertoniläkemedel** - falskt högt renin och lågt aldosteron
- Betablockare - minskad sympatikus, vilket ökar filtrationen i glomeruli. Mer natrium når macula densa, vilket minskar utsöndringen av renin (och aldosteron).

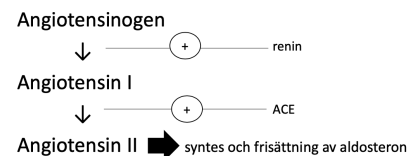


(2) BEKRÄFTANDE TEST

Bekräfta diagnosen genom något av följande hämningstest, där ingen av dem visat sig vara bättre än den andra:

- **Saltbelastningstest (vanligast)** - ger natrium per os eller intravenöst, vilket borde sänka både renin och aldosteron. P-aldosteron mäts både innan och efter. Om aldosteron sjunker är fyndet normalt, medan om det fortsatt är förhöjt är fyndet patologiskt (aldosteronutsöndring är INTE beroende av renin).
- **Captopril-hämningstest** - captopril sänker angiotensin II, vilket normalt sett borde medföra sänkt aldosteron. Annars samma resonemang som ovan.
- **Florinef-test** - fludrokortison (florinef) är ett syntetiskt aldosteron som ökar retentionen av natrium, vilket borde medföra en sänkning av endogent aldosteron.

Normal fysiologi



(3) DT + BINJUREVEN-SAMPLING

Till sist är det dags att bestämma behandling, och för att göra detta måste vi först reda ut om den primära hyperaldosteronismen är unilateral eller bilateral. DT kan ge en överblicksbild och stark misstanke om det ena eller det andra, men för att vara på den säkra sidan görs även en insamling av venöst blod i direkt anslutning till var och en av de två binjurarna. I det venösa blodet mäts sedan P-aldosteron, vilket borde vara nämnvärt stegrad vid den drabbade binjuren. Detta för att minska risken för att en frisk opereras bort vid unilateral sjukdom, och den sjuka består. Vid bilateral sjukdom är detta inte samma problematik, då både kommer att behandlas genom medicinsk intervention.

OLIKA FORMER AV PHA

En tumör i ena binjuren kallas för Mb Conn och behandlas genom kirurgi, vilket är fallet i 1/3 av fallen av PHA. Det är dock viktigt att utreda eventuellt höga aldosteronnivåer vidare, för att säkerställa om det istället kan röra sig om en bilateral hyperplasi (2/3 av alla fall) som då behandlas medicinskt.

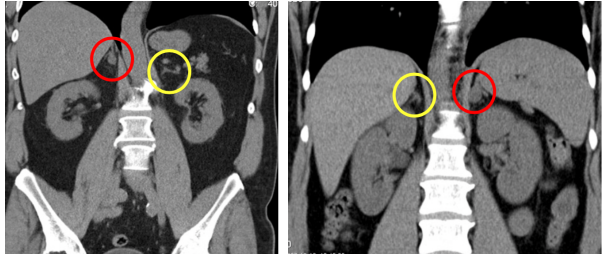
Unilateral sjukdom - kan botas kirurgiskt

- **Aldosteron-producerande adenom (Mb Conn)** - Unilaterala (på ena sidan) aldosteron-producerande adenom beror i 40% av fallen på en mutation (KCNJ5) som ger en kronisk depolarisering → inflöde av kalcium, och därmed en aktivering av aldosteronsyntesen.

Bilateral sjukdom - behandlas medicinskt

- **Bilateral adrenal hyperplasi (BAH)** - generell storleksökning
- **Glucocorticoid remediable aldosteronism (GRA)** - Sker en crossover av gener, vilket gör att aldosteron-syntas börjar bildas som svar på ACTH (egentligen avsett för att enbart stimulera kortisolproduktion). Tillståndet är även känt som **familjär hyperaldosteronism**.

Bilderna till höger (två olika patienter) visar lokaliseringen av våra två binjurar, samt visar det vi på röntgen uppfattar som en **tumör**. På den kontralaterala sidan i båda bilderna ses en **normal** binjura. Tänk dock på att det alltid i dessa lägen krävs en venös sampling innan operation.



OBS 1! Patienter som opereras för Mb Conn tenderar alla att bli normokalema, samt att 70% får ett förbättrat blodtryck (varav 30% får normaliserat blodtryck).

OBS 2 (gäller alla endokrina tumörer)! De två vanligaste orsakerna till att identifiera endokrina tumörer är (1) av **oförväntade hormonnivåer** (oftast höga) eller (2) av **ren slump** vid bildiagnostik av annan anledning (s.k. incidentalom).

BEHANDLING - MINERALKORTIKOIDRECEPTORANTAGONISTER (MRA)

- **Spironolakton** - En direkt hämmare av aldosteronreceptorn (aldosteronantagonist), som även visat sig ha goda effekter på att minska vänsterkammarsvikt.
 - Biverkning: Hyperkalemi
- **Eplerenon** - Aldosteronantagonist, men som INTE blockerar testosteron (patienten får inte gynekomasti). Detta LM är en nyare och mer selektiv aldosteronantagonist som, precis som spironolakton, har goda blodtryckssänkande effekter.
 - Biverkning: Hyperkalemi

HYPERKORTISOLISM (CUSHINGS SYNDROM)

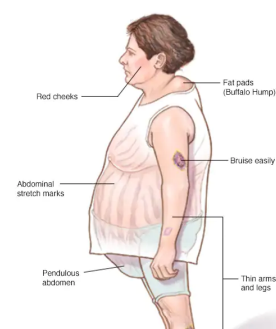
Vi tar ett steg längre in i barken till Zona Fasciculata där glukokortikoiderna bildas. Diverse sjukdomar kan resultera i en överproduktion av kortisol, vilket leder till en symtombild som kallas för Cushings syndrom. Vi börjar nedan med att gå igenom syndromet, för att sedan gå vidare till vad som kan orsaka det.

OBS! Detta är i sig inte en sjukdom utan är en symtombild (ett syndrom), som likt ovan nämnt kan uppstå till följd av flera olika tillstånd. ETT av dessa tillstånd är Mb Cushings, som likt exempelvis långvarig behandling av glukokortikoider, båda resulterar i Cushings syndrom.

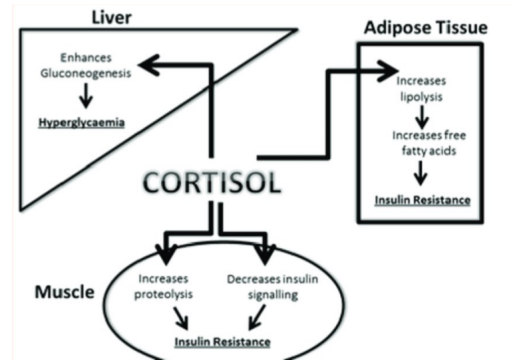
CUSHINGS SYNDROM

Är ett ganska ovanligt syndrom, trots att det talas mycket om det i plugget. Det har en incidens mellan 0.2-5 fall/miljon invånare/år samt en prevalens mellan 29-79 personer/miljon invånare. Förhållandet mellan drabbade kvinnor och män är 3:1.

- **De 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 (K4)
- **Blåliga striae (bristningar)** - huden blir ofta väldigt skör och brister då lättare, framförallt på magen. Vid graviditet eller normal viktuppgång kan man få bristningar, men då ofta bleka.



Tillsammans ger ovanstående symtom en hög risk för samsjuklighet. Kardiovaskulära sjukdomar och osteoporos är vanligt framträdande, och det är därför av yttersta vikt att även behandla dessa vid upptäckt av ett Cushings syndrom.

OBS! I bilden ses en sammanfattande bild bakom kortisolets inverkan på fett, proteiner och glukos i kroppen.

ORSAKER TILL HYPERKORTISOLISM (CUSHINGS SYNDROM)

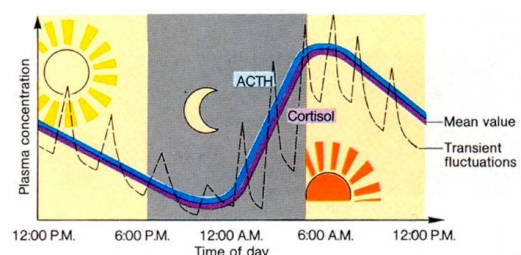
1. **Exogent tillfört** - Den vanligaste orsaken till hyperkortisolism beror på ett exogent tillfört överskott av kortisol så som vid behandling av autoimmuna sjukdomar.
2. **Endogen - ACTH-beroende**
 - a. **ACTH-producerande hypofysadenom (Mb Cushing)**. Binjuren genomgår hypertrofi vilket leder till en överproduktion. Opereras transspenoidalt. Läs mer under Endokrina neoplasier.
 - b. **Ektopisk ACTH-produktion** orsakas oftast av tumörer belägna i lunga, tymus eller pankreas.
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.

De **ACTH-beroende** tumörerna identifieras via både högt kortisol och ACTH, samt om hypofystumör via MR Sella. Skulle MR utfalla negativt, påbörja sökning med PET för ektopiska tumörer. De tumörer som i motsats är **oberoende av ACTH** upptäcks dessa biokemiskt av höga värden av kortisol, men låga av ACTH. DT och MR kan bilddiagnostiskt stärka misstanken om binjuretumör.

UTREDNING

KORTISOLETS DYGNSRYTM

Kortisol är ett stresshormon som vid fysisk och psykisk stress kommer att stimuleras av CRH från hypothalamus.



Kortisol bildas i varierad mängd under dygnet och nivåerna är som lägst under djupsömnen mitt i natten och som högst precis vid uppvaknandet. En bra minnesregel att ha i huvudet är att ett lågt värde på kortisol mellan kl. 22-24 talar emot Cushings syndrom.

KORTISOLMÄTNING

Exogen tillförsel av kortisonpreparat bör primärt uteslutas. Som screeningtest vid Cushings syndrom rekommenderas analys av kortisol i **dygnsmängd urin**, **dexametasonhämningstest** över natt eller **salivkortisol** kl 22-23. Vid val av screeningtest bör eventuella felkällor för respektive test beaktas (se dessa nedan). Vid stark klinisk misstanke bör minst två av testerna utföras.

- Vid kortisol överskott överskrider snabbt bindarkapaciteten i plasma hos kortisolbindande globulin vilket leder till ökad filtration varvid man kan mäta i saliv och urin.

STEG 1 - SCREENING

Vid stark misstanke om kortisol överskott görs ett dexametasonhämningstest där 1 mg **dexametason** ges (syntetisk glukokortikoid) kl 22-23. Denna tillförsel borde normalt sätt hämma kortisolproduktionen och vid morgonens kortisolprov borde visa betydligt lägre nivåer än vanligt. Viid fortsatt höga nivåer talar det för en **autonom kortisolproduktion** (dvs talar emot en ACTH producerande hypofys adenom) och ett plasmakortisol över 50 nmol/l kl 08.00 följande morgon motiverar fortsatt utredning. Falskt negativa resultat kan ses bl a vid behandling med naturläkemedel (t ex Johannesört), vilka påskyndar metabolismen av dexametason.

STEG 2 - DEFINITIV DIAGNOSTIK

Vid positiva screeningtester vidtas definitivt diagnostik. Här ingår särskilt bestämning av ACTH i plasma för att särskilja mellan binjureorsakad Cushings syndrom respektive icke-binjure orsakad.

Vid ACTH-beroende Cushings syndrom (icke-binjureorsakad) behövs som regel analys av ACTH i avflödesvener från hypofys och periferi för att avgöra om ACTH-överskottet kommer från hypofys eller annan lokal (ektopiskt). Hyperkortisolism måste föreligga i samband med att undersökningen görs.

FELKÄLLOR

Vid depression, alkoholism, obesitas och skiftarbete kan dygnsrytmen av ACTH/kortisol vara störd → missvisande resultat. Om patienten intar johannesört induceras de metaboliserande enzymen som bryter ned dexametason → snabbare nedbrytning, som resulterar i mindre effekt och missvisande svar.



BEHANDLING

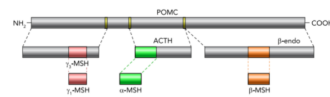
Vid en tumör, oavsett hypofys, binjure eller ektopiskt är den primära behandlingen kirurgi. Det finns medicinsk behandling för kortvarigt bruk (preoperativt), men inget som löser problemet. Medicinering mot övriga symtom som uppkommit, exempelvis T2D, dyslipidemi, hypertoni och osteoporos bör också tas till hänsyn och behandlas.

OBS! Psykiatriskt ohälsa är vanligt. "Kuratorshjärtat" kan behövas vid bemötandet med dessa patienter.

PRIMÄR BINJUREBARKSVIKT (ADDISON)

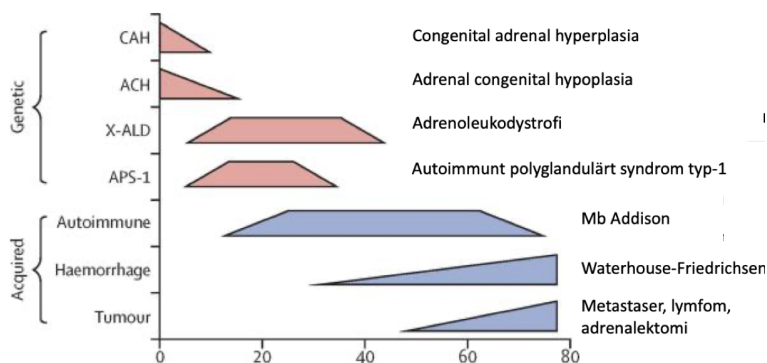
En primär binjurebarksvikt kan visa sig genom allt ifrån långdragna symtom som progredierar, till kris-symptom (Addison-kris). Några av de symtomen man kan observera nämns nedan, och en minnesregel för detta är att många av dem är tvärtom från vid en binjure som producerar FÖR MYCKET hormoner;

- Trötthet
- Nedsatt aptit, vikt förlust
- Salthunger på grund av försämrad förmåga att reabsorbera natrium → hyponatremi och hyperkalemi
- Hypotension och ortostatism
- Hypoglykemi på grund av att kortisol inte kan stimulera glukoneogenes
- Cirkulatoriskt chock - "Septisk bild, och svarar inte på vätska". Kroppen behöver en viss mängd kortisol för att katekolaminer ska kunna verka vasokonstringerande.
- 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).



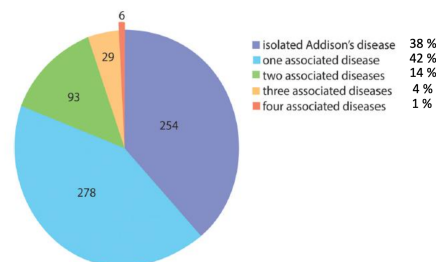
ORSAKER

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 en brukar upptäcka sjukdomen, samt 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, så tänk alltid att "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 adrenal 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.

Waterhouse-Friderichsens syndrom

Bilaterala binjureblödningar, som åtföljs av nekros och livshotande kortisolsvikt. Akut behandling är nödvändig, och kortisolsubstitution är i detta läge absolut livräddande. Tillståndet kan uppstå vid sepsis samt vid påverkad koagulation (trombocytopeni/antikoagulation). Detta är ytterst ovanligt, men viktigt att hitta hos de få som är drabbade. En klassisk orsak bakom detta tillstånd är meningokocksepsis hos små barn.

OBS! Andra tillstånd som kan orsaka binjurebarksvikt är infektioner, blödningar (likt Waterhouse-Friderichsens syndrom) och metastaser.

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 hypoparathyreoidism, 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 tyreoidasjukdom.

OBS! Delfenomen som stärker en eventuell misstanke om APS 2, som nämnts lite diffust på **tentor**, är atrofisk autoimmun gastrit (ak mot parietalceller) och vitiligo (autoimmun hudsjukdom som karaktäriseras av depigmenterade hudområden i vilka det saknas melanocyter). Vid förekomst av dessa, och en av de tre nämnda ovan, finns stark misstanke men ingen säkerhet gällande diagnos.

UTREDNING

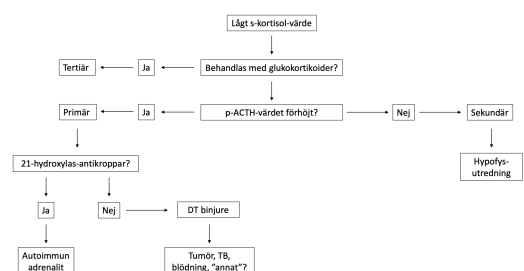
PROVER

Vid misstänkt binjurebarksvikt kan följande prover tas:

- Kortisol (på akuten)
- ACTH (på akuten)
- 21-hydroxylas ak
- Natrium
- Kalium
- Glukos

FORTSATT FÖRLOPP

Vid lågt **kortisolvärde** behöver först en tertiär binjurebarkssvikt uteslutas, vilken kan uppstå om patienten samtidigt går på grund av långvarig behandling med glukokortikoider. Kan detta uteslutas går vi vidare till värdet på **ACTH**. Är det förhöjt indikerar det på att svikten är primär (problem i binjuren) och är det inte förhöjt, utan snarare för lågt, indikerar det på att svikten är sekundär (hypofyssvikt som inkluderar ACTH-brist). Likt bilden till höger visar går vi vid misstanke om primär svikt vidare med att analysera **21-hydroxylas-antikroppar**, som vid upptäckt skulle indikera en autoimmun adrenalit (Mb Addison).



SYNACTHEN-TEST

Vid ett synacthen-test undersöks patientens kortisolaxel. Skulle patienten vara eller bli inläggad på sjukhus kan ett synacthen-test genomföras, där principen är att syntetiskt ACTH tillförs till patienten. Blodtryck, puls och S-kortisol mäts både innan och efter 30 respektive 60 min, och detta görs för att se om binjuren svarar på tillförseln med ACTH. Testet utfaller normalt om alla tre testparametrar stiger. Detta görs dock INTE i det akuta skedet, utan görs på en stabil patient med oklar diagnos.

Ett synacthen-test kan även göras postoperativt av en hypofystumör, när hydrokortison successivt börjar trappas ut. Detta för att undersöka om binjuren kommer att kunna svara på ACTH, när/om hypofysen vaknar till liv. Detta kan ses som en självklarhet att binjuren svarar på ACTH, men det finns fall efter en hypofystumör där det uppkommer en störning i kortisolaxeln → ACTH kan inte längre driva binjurens produktion av kortisol, trots att ACTH utsöndras i adekvata mängder. Av denna anledning görs detta test, för att se om patienten kommer kunna upprätthålla sin egna kortisolproduktion eller om hen behöver fortsatt substitution med hydrokortison.

BEHANDLING

Behandlingen vid primär binjurebarksvikt är densamma, oavsett vilken sjukdom som orsakat svikten. Tillförsel av glukokortikoider görs genom **hydrokortison** (och även till de med sekundär svikt), som är uppdelat på 3 doser/ dag. Doserna är även olika stora (ex. 15 mg + 5 mg + 5 mg), för att försöka härma kroppens normala hormonnivåer med högt kortisol på morgonen som sedan sjunker. Patienten skall även noggrant instrueras att vid feber öka hydrokortisonet med 20 mg per grad feber. Patienten bör också utrustas med "kortisonkort", som anger patientens diagnos och behov av kortisonsubstitution i samband feber.

Mineralkortikoiden aldosteron ersätts istället med en dos/dag av **florinef** (0,1 mg), och ges vanligen enbart till de med primär svikt. Vid undersubstitution riskerar patienten att utveckla hypotension, ortostatism, salthunger samt elektrolytrubbningar. Vid översubstitution utvecklar många ödem. Ibland ges till kvinnor behandling med dehydroepiandrosteron (DHEA), vilket är en prekursor till testosteron (brukar inte krävas för full pott på **tentor**).

OBS 1! Undvik att kompensera mineralkortikoid-brist med ökad dos glukokortikoid → ökad risk för biverkningar.

OBS 2! 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 patient kan det uppstå en addisonkris. En akut försämring kan bero på en magsjuka med uttorkning som ej tillåter intag av kortison, men även annan stress som kirurgi, trauma eller sepsis kan få en kris att uppstå. Detta 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** (100 mg) intravenöst som bolus och vätska. Detta görs akut och 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 vasokonstringerande effekten av adrenalin och noradrenalin. Utöver behandling ska regelbundna kontroller av puls, blodtryck och elektrolyter göras.



ÖVERSKOTT AV KATEKOLAMINER

Nu går vi hela vägen in i medullan för att titta på katekolaminerna, där 80% av det som utsöndras är adrenalin och 20% är noradrenalin. Nedan följer en 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 → Vasodilation + bronkdilatation

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 binjuremargen eller från paraganglier (parasympatiska ganglier i huvud/halsregionen). I vissa fall lokaliserar 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 samt 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 (lisch noduli), skolios och Cafe au lait fläckar (kan ses på översta bilden).



Vid upptäckt av denna typ av tumör kan det vara bra att behandla patienten med alfareceptorblockerare preoperativt, för att minska risken för en hypertensiv kris under operationen. Ett feokromocytom kan uppkomma sporadiskt, och i dessa fall utförs endast en unilateral adenalektomi. Det finns dock flera feokromocytom som är arvetära (25%), och vid hög risk för framtida malignitet kan en bilateral adenalektomi övervägas.

Feokromocytom 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 (metoxiadrenalin och -noradrenalin). Detta kan göras genom (1) **faste-plasma** eller (2) **dygnsurinsamling**.



Faste-plasma-metanefriner



Dygns-urin metoxykatekolaminer

PREOPERATIV MEDICINSK BEHANDLING

Preoperativt ges alfablokad (**Alfadil**), med en startdos på 4-8 mg/dygn. Målblodtryck preoperativt < 130/80 mmHg i liggande och > 100 mmHg i stående. Räcker inte alfablokad kan behandling bytas till betablokad EFTER utsättning.

GENERELL OPERATIONSTEKNIK

En binjura kan opereras via flera olika tekniker, vilket både beror på patientens kroppsdimensioner samt vilken av de två njurarna kirurgen gillar. Vanligen läggs patienten på sidan, vilket bilden till höger visar. Skulle detta dock vara svårt finns det även möjlighet att operera patienten från ryggsidan (inte lika många organ i vägen).



ENDOKRINA NEOPLASIER

MULTIPEL ENDOKRIN NEOPLASI

Multipel endokrin neoplasia (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, njurarna 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 **parathyreoidea**, **hypofys** eller **pankreas**. Dessutom brukar dessa personer ha förhöjd Ca^{2+} . För att 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 lågt 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, nekrotiskt migratoriskt 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 diagnos. 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
- GH
- Prolaktin

OBS! Man tittar alltid efter TSH, LH/FSH också men dessa är väldigt ovanliga.

PARATYREOIDEA

Läs mer under tidigare rubrik!

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.

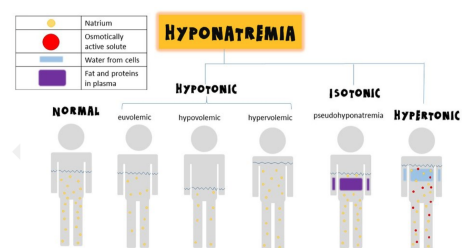
Hos en individ med MTC, men som istället har detta i kombination med orala mukösa neurom, korneal nervfiberanomali och eller marfanoid kroppshabitus klassas syndromet istället som MEN 2B, men att kunna skilja mellan 2A och 2B är lite överkurs. Symtom vid denna typ av sjukdom kan uppkomma redan innan 3 års ålder.

ELEKTROLYTRUBBNINGAR

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 $2 \times \text{P-Natrium} + \text{P-Glukos} + \text{P-Urea}$. 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 urinmolalitet samt koncentration.

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 SYMTOMBILD

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 hjärnödemed, som i sin tur kan ge neurologiska symtom. Dessa patienter kräver därigenom akut korrigerande behandling. Däremot fick vi till oss vid typfall att man nästan alltid kan utgå från att den är kronisk om det inte är en superatlet som svettats livet ur sig som kommer in.

Vid **kronisk hyponatremi**, som är betydligt vanligare, är prognosen bättre (hyponatremien uppkommer under längre tid än 48 timmar). Dessa patienter löper DOCK risk för komplikationer om hyponatremien korrigeras för snabbt → osmotiskt demyeliniseringssyndrom (läs mer under behandling). Det är således viktigt i det initiala skedet att avgöra om hyponatremien 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.

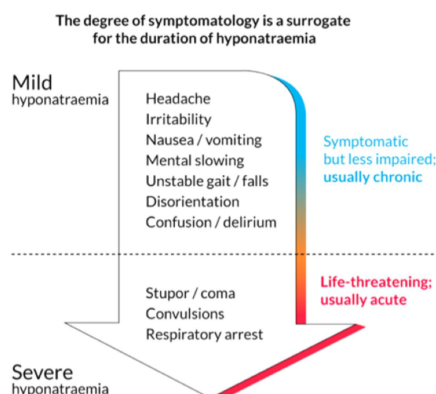
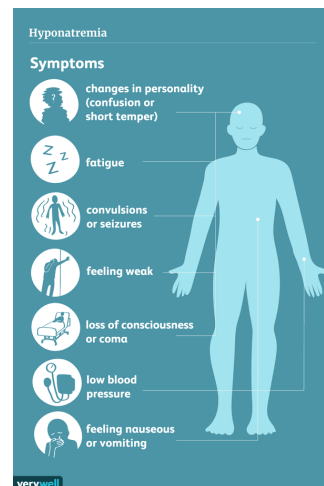
Symtom beror på graden av hyponatremi samt på hur snabbt den har utvecklats. Patienter med akut hyponatremi har oftast mer uttalade symtom som är orsakade av hjärnödemed, medan patienten med kronisk hyponatremi ofta har lindrigare symtom eftersom hjärnödemed minskas efter ett tag av hjärnans anpassningsmekanismer.

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**.

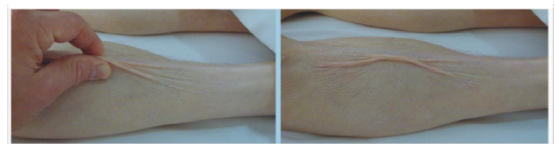
Eftersom koncentrationen av natrium också beror på kroppens vätskevolym, kan olika kombinationer av brist eller överskott av natrium och vatten leda till olika typer av hyponatremi. Hyponatremi klassificeras således även utifrån patientens volymstatus vilket bedöms efter en **klinisk undersökning**:

- **Hypovolem** - kombinerad brist av natrium och vatten (mer brist på natrium). (tentafråga där man dessutom skall i korta drag beskriva mekanismen)
 - Huddurgor - celler utan vatten
 - Blek perifert - vasokonstriktion
 - Takykard - svag puls
 - Mörka ringar under ögonen - vener blir mer framträdande
- **Hypervolem** - kombinerat överskott av natrium och vatten (mer vatten)
 - Halsvenstas
 - Ascites
 - Ödem
 - Rassel
 - Svagt rosa skum kring munnen
- **Euvolem** - 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
Euvolem	> 30	> 100	SIADH, binjurebarksvikt, Minirinöversdosering, 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 **huddurgor** 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 fastställa/utesluta polydipsi, där gränsvärdet för detta är 100 mosm/kg. En U-osm på < 100 talar starkt för polydipsi, och är det enda provet som krävs för att bekräfta diagnosen (tillsammans med en anamnes på bokstavligen talat sjuka mängder vätska).

- 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 **binjurebarkssvikt** eller **akut hypotyreos** sätts behandling in. Den faktiska diagnostiseringen ses inte som lika akut.

- S-kortisol
- ACTH
- TSH och T4

OBS! Ytterligare en hormonrubbning som kan ge hyponatremi är diabetes mellitus.

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 vätskebalansrubbningar 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 hjärnödem 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

OBS! 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 natriumbirst 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 natriumbirst. 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 (därför namnet). Vid detta tillstånd föreligger ett överskott av vatten i

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, opiat (inklusive morfin och oxikodon), klofibrat, karbamazepin, vincristin, nikotin, narkotika, antipsykotika, ifosfamid, cyklofosfamid, NSAID med flera - ADH analoger: Desmopressin, vasopressin
5. Övriga orsaker	- Ärtlig (vasopressin V₂-receptor mutation) - Idiopatisk - Övergående: orsakad av smärta, stress, illamående, generell anestesi, hård träning - Akut intermitterande porfyri

kroppen, med en marginellt ökad extracellulär vätskevolym. Kliniskt är detta dock ej uppenbart.

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 återabsorbera mindre natrium → **U-Na är mätbart**.

För att kompensera vattenöverskottet frisätts natriuretiska peptider ANP 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. Den vanligaste maligniteten bakom SIADH är småcellig lungcancer.

Viktiga diffdiagnoser till SIADH är:

- Överdoserering av Minirin (ADH)
- Hypotyreos (bradykardi → låg HMV → ökad mängd ADH → spär ut Na^+)
- **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, **långt 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 korrigering. Akut hyponatremi kan nämligen ge upphov till hjärnödeme och död. Därför är det viktigt att hyponatremi snarast korrigeras.
- Långsamt påkommen hyponatremi behandlas med långsam korrigering (inte snabbare än 6-8 mmol/dygn), vilket även det är oerhört viktigt för att undvika **osmotiskt demyeliniseringsyndrom**. Skulle behandlingen gå för fort kan den antingen avbrytas, ändras med tillförsel av hypoton vätska eller reverseras med **minirin** (ADH → ökad vattenreabsorption).
- Uteslut alltid binjurebarksvikt och svår hypotyreos (myxoödemkoma). 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 mmol/L i timmen → 6-8 mmol/dygn

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.

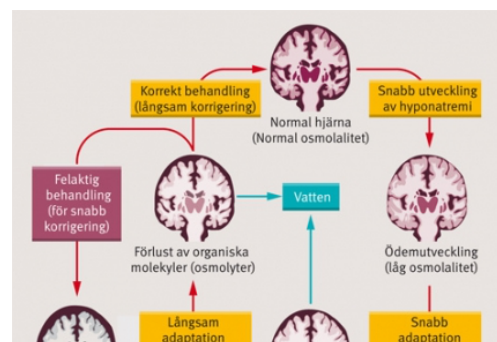
EUVOLEM HYPONATREMI

Patienten sätts på vätskerestriktion och ges natriumklorid i tablettform, 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. Eventuella "suspekta" läkemedel tas bort (ex SSRI), då dessa kan ge ökad risk för SIADH.

Det finns idag även specifik behandling mot SIADH **OM** vätskearens + natriumklorid inte skulle ge tillräcklig effekt. Detta läkemedel kallas för **tolvaptan**, är en vasopressin-receptorantagonist och är snusligt dyrt. Det verkar genom att hindra det renala återupptaget av vatten (hämning av aquaporiner) → ökad diures. För att patienten inte, i motsats, med denna behandling ska löpa ökad risk att bli intorkad, avslutar man alltid vätskearens 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**. **OBS!** Riktlinjer säger att man inte ska korrigera med mer än 8 mmol/dygn.



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 korrigerings av P-Na. Risken är enbart kopplad till korrektionshastigheten, och INTE till själva behandlingsformen. Det som kroppsligt sker vid en för snabb korrektion 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 (transitorisk hyponatremi) för att kompensera den höga osmolaliteten, vid korrigerings 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

HYPERKALEMI

PRINCIPIELLA ORSAKER TILL HYPERKALEMI

Ökat intag	
● Intoxikation	Ovanligt.
● Födoämnen	Vanlig bidragande orsak vid avancerad njursvikt. Frukt och grönt, exempelvis avokado, banan och melon, är särskilt kaliumrika.
Ökat kaliumutsläpp från celler	
● Cellsönderfall	Exempelvis rabdomyolys, tumörlyssyndrom, hemolys.
● Insulinbrist	Sänkt effekt av Na^+/K^+ -ATPas.
● Hyperosmolaritet, hyperglykemi	K^+ och vatten förs med osmotiskt tryck in i extracellulärutrymmet.
● Metabol acidos	Skifte av H^+ intracellulärt mot K^+ extracellulärt, och sänkt effekt av Na^+/K^+ -ATPas.
● Motion	Fysiologisk, övergående effekt. Sällan kliniskt relevant.
● Läkemedel	Bland annat icke-selektiv betablockad, digitalis, ciklosporin, takrolimus.
Försämrade utsöndring	
● Njursvikt	Vanligt. Karaktäriseras i termer av akut/kronisk och prerenal/renal/postrenal.
● Hjärtsvikt	Ofta kombination av njursvikt och läkemedel.
● Binjurebarksvikt	Aldosteronbrist.
● Läkemedel	Bland annat MRA, ACE-hämmare, ARB, heparin, trimetoprim, NSAID.
● Förstopning	5-10 procent av kroppens kaliumelimination sker via avföringen.

MRA = mineralreceptorantagonister; ARB = angiotensinreceptorblockerare.

KONSENSUS

SUMMARY IN ENGLISH

De flesta är ense om att

- allvarlig hyperkalemi är ett potentiellt livshotande tillstånd som ska behandlas och utredas akut
- en försämrade renal elimination av kalium förekommer i de allra flesta fall
- läkemedelspåverkan är vanlig.

Åsikterna går isär vad gäller

- vid vilka exakta gränsvärden av kalium olika insatser ska påbörjas
- huruvida alla patienter vid ett visst kaliumvärde ska ges kalcium, eller enbart de med EKG-förändringar
- hur central beta-2-agonisternas plats är i behandlingen
- vilka resiner som är att föredra.

FÖRSKJUTNING AV INTRACELLULÄRT K^+

Förskjutning av kaliumjoner från intra- till extracellulärutrymmet kan ske av en rad orsaker:

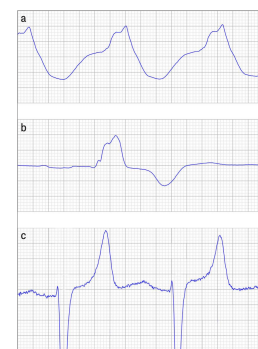
1. Vid acidos sker en förskjutning eftersom funktionen av Na^+/K^+ -ATPas är pH-beroende.
2. Vid metabol acidos finns även en bufferteffekt där H^+ förflyttas intracellulärt och K^+ extracellulärt för att bibehålla elektroneutralitet. Denna skiftning är mindre uttalad vid laktacidos och ketoacidos.
3. Vid ketoacidos kan hyperkalemi ses till följd av insulinbrist, då insulin också aktiverar Na^+/K^+ -ATPas.
4. Vid hyperglykemi förs vatten och kaliumjoner extracellulärt på grund av ökat osmotiskt tryck.
5. Vid massivt cellsönderfall ökar kaliumkoncentrationen genom att intracellulärt K^+ då läcker ut i blodbanan.

FYND

Symtom kopplade specifikt till hyperkalemi upp- kommer sent i förloppet, och om sådana föreligger är det ett allvarligt tecken. Det man kan förvänta sig är bland annat muskelsvaghet, parestesier, muskuloskeletala smärtor och palpitationer.

EKG

EKG-förändringar som kan uppkomma varierar beroende på hyperkalemi och allvarlighetsgrad. Ett tidigt tecken är T-vågor med höga amplituder i bröstavledningar och kort QT-tid. Detta förklaras av att K^+ -kanaler ansvariga för repolarisation uppregleras vid hyperkalemi, vilket ökar möjligheten för cellmembranet att depolarisera. Därefter kan breddökade QRS-komplex uppstå, P-vågen utplånas och till slut kan rytmen övergå i en oscillerande sinusvåg (inte att förväxla med sinusrytm). Försämrade retledning leder till bradykardi,



grenblockeringar och AV-dissociation, och slutligen kan ventrikeltakykardi, ventrikelflimmer och asystoli uppkomma.

PSEUDOHYPERKALEMI

Det är viktigt att omkontrollera ett högt rapporterat kaliumvärde hos en opåverkad patient med normalt EKG för att undvika felbehandling.

- Muskelarbete (t ex att patienten spänner sig vid provtagning)
- Provtagning med stasband
- Provtagning genom venös infart
- Hemolys i provröret

BEHANDLING

- **Kalcium** stabiliserar membranpotentialen och sänker arytmirisken.
- Den vanligaste akuta behandlingen är **insulin**.
Genom aktivering av membranbundet Na^+/K^+ -ATPas har insulin en direkt effekt som förflyttar K^+ intracellulärt. Glukos ges samtidigt för att undvika hypoglykemi.
- **Beta-2-stimulerare** har på samma vis som insulin en direkt effekt på membranbundet Na^+/K^+ -ATPas med en kaliumsänkande effekt som resultat → inhalera salbutamol

Behandlingsschema vid akut hyperkalemi

