

kardilatoriske kapacitet og fører til nedsat foster-vækst. Rygestop tidligt i graviditeten forhindrer denne effekt på den nyfødte.

KORRESPONDANCE: Malene R. Andersen, Klinisk-biokemisk Afdeling, Gentofte Hospital, DK-2900 Hellerup. E-mail: mardan01@geh.regionh.dk

ANTAGET: 24. februar 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

This article is based on a study first reported in *Circulation* 2009;119:857-64.

LITTERATUR

1. Butler NR, Goldstein H, Ross EM. Cigarette smoking in pregnancy: its influence on birth weight and perinatal mortality. *BMJ* 1972;2:127-30.
2. Celemajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-55.

3. Andersen MR, Walker LR, Stender S. Reduced endothelial nitric oxide synthase activity and concentration in fetal umbilical veins from maternal cigarette smokers. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:346-51.
4. Andersen MR, Stender S. Endothelial nitric oxide synthase activity in aorta of normocholesterolemic rabbits: regional variation and the effect of estrogen. *Cardiovasc Res* 2000;47:192-9.
5. Hegaard HK, Kjærgaard H, Møller LF et al. Determination of saliva cotinine cut-off to distinguish pregnant smokers from pregnant nonsmokers. *Acta Obstet Gynecol* 2007;86:401-6.
6. Bech BH, Obel C, Henriksen TB et al. Effect of reducing caffeine intake on birth weight and length of gestation: randomised controlled trial. *BMJ* 2007;334:409-14.
7. Chalou S, Moreno H, Beenowitz NL et al. Nicotine impairs endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:391-7.
8. Østergaard L, Stankevicius E, Andersen MR et al. Diminished NO release in chronic hypoxic endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H2894-903.
9. Gomez C, Berlin I, Marquis P et al. Expired air carbon monoxide concentration in mothers and their spouses above 5 ppm is associated with decreased fetal growth. *Prev Med* 2005;40:10-5.

Hypertension

Forhøjet blodtryk er muligvis det vigtigste helbredsproblem i den vestlige verden. Det forekommer hyppigt, er ofte asymptomatisk og ubehandlet forbundet med betydelig kardiovaskulær risiko. Imidlertid kan sygdommen ofte behandles med godt resultat. Det er derfor ikke underligt, at hypertension er genstand for en intens forskningsaktivitet – et område, hvor også danske forskere har gjort sig gældende.

Inden for de senere år er der sket betydelige

fremskridt i forståelsen af forhøjet blodtryk og dets påvirkning af organismen i mange sammenhænge også inden for den antihypertensive behandling. Et stort antal danske læger og forskningsgrupper har taget imod opfordringen til at opdatere Ugeskriftets læsere om hypertension. Resultatet fremgår af dette og foregående nummer af Ugeskriftet. God læselyst.

Tonny Jensen, redaktør

Hypertension og obstruktiv søvnapnø

Læge Pia Holland Gjørup & overlæge Jan Hedner

Obstruktiv søvnapnø (OSA) er karakteriseret ved kraftig snorken afbrudt af gentagne episoder med kollaps af de øvre luftveje på trods af respiratorisk arbejde (Figur 1). Dette kan medføre intermitterende svær hypoksi helt ned til 60% og af og til CO₂-retention samt ændringer i det normale søvnmønster med talrige korte opvågninger eller overgang til mere overfladiske søvnstadier i forbindelse med apnøen (arousals). Den afbrudte nattesøvn medfører træthed og nedsat opmærksomhed i dagtiden og som følge heraf øget risiko for arbejds- og trafikulykker [1]. Herudover er der efterhånden betydelig evidens for at OSA er associeret med hypertension [2].

Der er en tæt relation mellem overvægt og OSA.

Antallet af obstruktive apnøer stiger med stigende vægt hos den enkelte, og andelen af patienter med OSA stiger med stigende vægt i befolkningen som helhed, men tilstanden er ikke sjælden hos normalvægtige. OSA er cirka dobbelt så hyppig hos mænd som hos kvinder, og hyppigheden stiger med alderen hos begge køn. Det skønnes, at mindst 4% af den voksne befolkning har symptomatisk OSA [3], og prævalensen er formentlig stigende, da overvægt og fedme ses med stigende prævalens i vestlige lande.

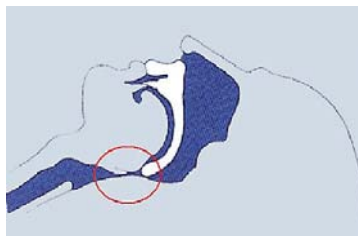
Behandlingen af OSA er *continuous positive airway pressure* (CPAP), som består af en maske, som dækker næsen (eller i få til fælde både næse og mund) fastholdt af stropper og tilkoblet en generator,

STATUSARTIKEL

Regionshospitalet
Holstebro, Medicinsk
Forskning og Medicinsk
Afdeling, og Sahlgrenska
Universitetssjukhuset,
Lungemedicin,
Sömnlaboratoriet

 **FIGUR 1**

Kollaps af de øvre luftveje medfører gentagne apnøer under søvn hos patienter med obstruktiv søvnapnø.



som danner et positivt luftvejstryk, der lige netop er kraftigt nok til at holde luftvejene åbne under søvn og dermed eliminere apnøer.

ASSOCIATIONEN MELLEM OBSTRUKTIV SØVNAPNØ OG HYPERTENSION

Dyrestudier viser, at gentagen obstruktion af de øvre luftveje under søvn ikke blot medfører forbigående natlig stigning i blodtrykket, men også vedvarende forhøjet blodtryk i dagtiden [4], og der er fundet sammenhæng mellem sværhedsgraden af OSA ved *baseline* og frekvensen af hypertension fire år senere [5]. Meget ofte ses manglende natligt blodtryksfald hos patienter med OSA, og ofte ses højt diastolisk tryk – også tidligt i forløbet. OSA er særdeles prævalent blandt patienter med behandlingsresistent hypertension [6], og omvendt synes frekvensen af udiagnosticeret hypertension at være høj blandt patienter med OSA. At der findes en kausal sammenhæng mellem OSA og hypertension, støttes af at risikoen for hypertension stiger med stigende sværhedsgrad af OSA [2]. Der findes ikke særskilte data for patienter med behandlingsresistent hypertension, men det er vist, at behandling med CPAP reducerer blodtrykket hos patienter med OSA [7] afhængig af kompliance og blodtrykket ved behandlingsstart [7, 8]. Der findes imidlertid ingen studier, der belyser effekten af systematisk screening for OSA hos patienter med hypertension.

Uafhængigt af den øgede risiko for hypertension, overvægt og andre risikofaktorer, indebærer ubehandlet OSA også øget risiko for akut myokardieinfarkt og apoplexia cerebri [9, 10], mens der ses en elimination af den øgede kardiovaskulære mortalitet og morbiditet hos patienter med selv svær OSA under CPAP-behandling [11]. OSA synes således at repræsentere en additiv og synergistisk effekt med andre mere etablerede risikofaktorer i udviklingen af kardiovaskulær sygdom, og behandling af en patient med OSA bør rettes mod alle risikofaktorer, ligesom alle hypertensive patienter bør udredes, hvis anamnese og klinik (snorken,

dårlig nattesøvn, observerede apnøer, træthed i dagtiden) tyder på OSA.

MULIGE PATOFYSIOLOGISKE MEKANISMER

Baggrunden for at så mange patienter med OSA udvikler hypertension og kardiovaskulær sygdom er formentlig multifaktoriel, da flere risikofaktorer som alder, mandligt køn, overvægt og trunkal fedme ofte er fælles for de to lidelser. Hver apnø er – ud over kortvarig desaturation/reoxygenering – ledsaget af øget sympatisk aktivitet til perifere blodkar og deraf følgende vasokonstriktion. Denne umiddelbare effekt af OSA ledsages af en lang række andre patofysiologiske mekanismer som kan være årsag til, vedligeholde eller forværre hypertension og kardiovaskulær sygdom. Nogle af disse mekanismer vil blive gennemgået i det nedenstående.

DET AUTONOME NERVESYSTEM

Adskillige undersøgelser viser ikke blot periodisk aktivering af det autonome nervesystem under søvn, men også vedvarende aktivering i dagtiden hos patienter med OSA. Urin- og plasmakatekolaminer er forhøjede og normaliseres efter CPAP-behandling eller trakeostomi [12]. *Muscle sympathetic nervous activity* (MSNA) stiger gradvist under apnøer, der er associerede med hypoksi, og øget MSNA mindskes under apnøer, hvis patienten forinden var hyperoxisk. OSA synes også at medføre vedholdende sympatisk overaktivitet, når patienten er vågen, og CPAP-behandling medfører signifikant reduktion af MSNA. Patienter med OSA er karakteriserede ved nedsat baro-refleks-sensitivitet både i vågen tilstand og under søvn, og dette bedres under behandling med CPAP. Bevis for at sympatisk overaktivitet i udviklingen af hypertension ved OSA kommer også fra dyrestudier. Hos såvel hunde som rotter sås blodtryksstigninger i forbindelse med obstruktive apnøer, som



FAKTABOKS

Obstruktiv søvnapnø (OSA) er en hyppig sygdom, som rammer mindst 4% af den voksne befolkning.

OSA er en hyppig, uafhængig og modifierbar årsag til hypertension. Den til tider svære hypoksi, søvnfragmenteringen og de hæmodynamiske ændringer, som ses ved OSA, synes at ændre fundamentale mekanismer for blodtryksregulation og dermed udviklingen af hypertension.

Ændringer i autonom aktivitet, neuroendokrin vaskulær kontrol, lipid- og glukosemetabolismen samt vaskulær endotelial dysfunktion er nogle af mekanismerne bag OSA-relateret hypertension.

Alle patienter med OSA bør udredes for hypertension, og patienter med hypertension bør man overveje at udrede for OSA.

svandt igen efter ophævelse af obstruktionen. Disse blodtryksændringer fandt ikke sted ved intermitterende *arousals* uden luftvejsobstruktion og kunne forebygges ved blokade af det sympatiske nervesystem [13]. Samlet set tyder dette på, at sympatisk aktivering er karakteristisk for patienter med OSA, og det er muligt, at dette spiller en vigtig rolle i udviklingen af hypertension og kardiovaskulær sygdom hos disse patienter.

DET METABOLISKE SYNDROM

Adskillige studier viser en uafhængig association mellem OSA og komponenter i det metaboliske syndrom, særligt insulinresistens og abnorm lipidmetabolisme. Denne association kan bidrage til den øgede kardiovaskulære risiko ved OSA, idet sygdommen i sig selv er en risikofaktor for udviklingen af kardiovaskulær sygdom, særligt hypertension. Omvendt kan øget sympatisk aktivitet, søvnfragmentering og intermitterende hypoksi bidrage til den metaboliske dysregulation. Resultaterne fra adskillige studier viser nedsat glukosetolerance og øget insulinresistens hos patienter med OSA, og associationen synes at være uafhængig af vægt. Insulinresistensen stiger med stigende sværhedsgrad af OSA, og i store epidemiologiske studier har man fundet, at OSA er en risikofaktor for insulinresistens, også efter korrektion for potentielle konfoundere som alder, køn og *body mass index* (BMI) [14]. Leptin, et hormon som regulerer vægten gennem kontrol af appetit og energiforbrug, er også en uafhængig kardiovaskulær risikofaktor. Resultaterne fra flere studier peger på, at OSA er associeret med hyperleptinæmi, og selv om et enkelt studie viser, at hypoksi var den primære determinant for leptin i plasma, har de fleste studier ikke kunnet vise, at leptin er associeret med OSA, når der korrigeres for overvægt og fedtdistribution. CPAP-behandling synes at medføre et fald i leptin, men muligvis ses dette fald kun hos ikkeovervægtige patienter med OSA. Det er derfor nødvendigt med mere forskning for at klarlægge forholdet mellem OSA og lipid dysfunktion.

RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON-SYSTEMET

Akut hypoksi medfører hos raske forsøgspersoner faldende aldosteron og uændret eller stigende renin og angiotensin. I undersøgelser af patienter med OSA vises imidlertid både forhøjet og nedsat aldosteron i plasma og normal eller forhøjet renin [15, 16]. Også undersøgelser af effekten af CPAP er modstridende, og resultaterne fra disse studier skal muligvis tilskrives tilstedeværelse af konfoundere.

ENDOTHELIN OG NITROGENOXID

Endothelin (ET) og nitrogenoxid (NO) dannes i det



FORKORTELSER

ANP = natriuretiske forkammerpeptider
BMI = *body mass index*
BNP = natriuretiske hjernepeptider
CPAP = *continuous positive airway pressure*
CRP = C-reaktivt protein
ET = endothelin
MSNA = *muscle sympathetic nervous activity*
NO = nitrogenoxid
OSA = obstruktiv søvnapnø
TNF- α = tumornekrosefaktor-alfa

vaskulære endotel, hvor det frigives abluminalt og stimulerer til henholdsvis kontraktion og relaxation af den glatte muskulatur. ET-syntesen stimuleres af hypoksi både i cellekulturer, hos forsøgsdyr og raske forsøgspersoner. Derfor synes det ikke overraskende, at plasma-ET er forhøjet hos patienter med OSA i flere studier [17]. NO-syntesen stimuleres også ved akut hypoksi, mens kronisk intermitterende hypoksi synes at nedsætte syntesen. NO-syntesen er da også nedsat hos patienter med OSA i de fleste studier [18]. De færreste studier har påvist forhøjet ET hos patienter med hypertension, mens NO entydigt synes nedsat. Det er endnu uafklaret, om en ændret balance mellem NO og ET spiller en rolle for udviklingen af hypertension hos patienter med OSA.

NATRIURETISKE PEPTIDER

Såvel hypoksi som negativt intratorakalt tryk medfører frigivelse af natriuretiske forkammerpeptider (ANP), dels via pulmonal vasokonstriktion, øget centralt venetryk og stræk af atriets myocytter, dels via øget venøst tilbageløb og distention af højre atrium og ventrikel. ANP er da også fundet forhøjet hos patienter med OSA og falder under behandling med CPAP [19], men det er tvivlsomt, om dette spiller nogen rolle i udviklingen af hypertension, da ANP er såvel natriuretisk og vasodilaterende og derfor har en blodtrykssænkende effekt. Natriuretiske hjernepeptider (BNP) er formentlig kun forhøjede hos patienter med OSA, som samtidig har hypertrofisk myokardium og/eller hjerteinsufficiens [19].

INFLAMMATION

Systemisk inflammation spiller en vigtig rolle i alle stadier af aterosklerose. To kendte markører for systemisk inflammation, C-reaktivt protein (CRP) og tumornekrosefaktor-alfa (TNF- α), er stærke prædiktører for fremtidige koronare hændelser og undersøgt hos patienter med OSA. Data tyder på, at OSA er associeret med forhøjet CRP og TNF- α i ellers raske individer, og at graden af forhøjelse af CRP korrelerer

med sværhedsgraden af OSA [20]. Effekten af CPAP er ikke entydig, idet der både er observeret fald og uændrede forhold under behandling [20]. Inflammatoriske mediatorer så som interleukiner og cytokiner er rapporteret at være påvirkede, men det er nødvendigt med større studier, hvor det er muligt at kontrollere for potentielle konfoundere, for endeligt at afgøre, om der findes en uafhængig association mellem inflammation og udviklingen af kardiovaskulær sygdom hos patienter med OSA.

KONKLUSION

OSA rammer mindst 4% af den voksne befolkning. OSA er associeret med udtalte hæmodynamiske ændringer under søvn, og der er etableret en forbindelse mellem OSA og kardiovaskulær sygdom, særligt hypertension. De bagvedliggende mekanismer inkluderer ændret autonom aktivitet, lipid og glukosemetabolisme, neuroendokrin vaskulær kontrol og vaskulær endotelial dysfunktion. OSA kan behandles og har adskillige kardiovaskulære risikofaktorer til fælles med hypertension, hvorfor man bør være opmærksom på risikoen for, at hypertensive patienter kan have OSA.

KORRESPONDANCE: Pia Holland Gjølrup, Medicinsk Forskning og Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Holstebro, DK-7500 Holstebro.
E-mail: pihan@ringamt.dk

ANTAGET: 5. februar 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Jennum P, Alving J, Backer V et al. Søvnåpne og andre søvnrelaterede respirationsforstyrrelser. Klaringsrapport nr. 6, Ugeskrift for Læger 2002.

2. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000;320:479-82.
3. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
4. Brooks D, Horner RL, Kozar LF et al. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997;99:106-9.
5. Peppard PE, Young T, Palta M. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;32:1378-84.
6. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A et al. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-7.
7. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ et al. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3): CD001106.
8. Malik J, Drake CL, Hudgel DW. Variables affecting the change in systemic blood pressure in response to nasal CPAP in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath* 2008;12:47-52.
9. Peker Y, Hedner J, Kraiczi et al. Respiratory disturbance index. An independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:81-6.
10. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-41.
11. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E et al. Long term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53.
12. Heitmann J, Ehlenz K, Penzel T et al. Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 2004;23:255-62.
13. Bao G, Metreveli N, Li R et al. Blood pressure response to chronic episodic hypoxia: role of the sympathetic nervous system. *J Appl Physiol* 1997;83:95-101.
14. Punjabi NM, Shahar E, Redline S et al. Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:521-30.
15. Møller DS, Lind P, Strunge B et al. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2003;16:274-80.
16. Maillard D, Fineyre F, Dreyfuss D et al. Pressure-heart rate responses to α -adrenergic stimulation and hormonal regulation in normotensive patients with obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 1997;10:24-31.
17. Gjølrup PH, Sadauskiene L, Wessels J et al. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hypertens* 2007;20:44-52.
18. Lattimore JL, Wilcox I, Skilton M et al. Treatment of obstructive sleep apnea leads to improved microvascular endothelial function in the systemic circulation. *Thorax* 2006;61:491-5.
19. Svatikova A, Shamsuzzaman AS, Wolk R et al. Plasma brain natriuretic peptide in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 2004;94:529-32.
20. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003;107:1129-34.

Hypertension hos gravide

Overlæge Elisabeth R. Mathiesen, overlæge Marianne Johansen, overlæge Anne Lise Kamper & professor Peter Damm

STATUSARTIKEL

Rigshospitalet,
Endokrinologisk,
Nefrologisk og
Obstetriske Klinik, og
Københavns Universitet,
Det Sundhedsfaglige
Fakultet

Hypertension under graviditet defineres ligesom hos ikkegravide som et blodtryk, der vedvarende er $\geq 140/90$ mm Hg. Det forekommer hos ca. hver tiende gravide [1], og der skelnes mellem fire typer af hypertension:

1. *Kronisk hypertension.* Hypertension, der er diagnosticeret før graviditeten eller før 20 graviditetsuger. Ofte essentiel hypertension.
2. *Gestationel hypertension.* Debut efter 20 graviditetsuger hos en forud rask gravid, ingen proteiuri.

3. *Præeklampsi/eklampsi.* Graviditetsbetinget hypertension med proteinuri og ved eklampsi tillige universelle krampeanfald. Kommer i reglen i 3. trimester, men er set så tidligt som efter 20 svangerskabsuger.
4. *Kronisk hypertension med præeklamptisk overbygning.*

Kronisk hypertension er associeret med en øget forekomst af præeklampsi, præterm fødsel, intrauterin fosterdød, væksthæmning hos fosteret samt neonatal mortalitet og morbiditet [2]. Derudover er der risiko