

# Hypertoni

## Samspelet med metabol belastning och påverkan av ålder och kön

Examensarbete, 30 hp

Läkarkandidat Christofer Håkansson

Handledare: Docent överläkare Karin Manhem, Specialistläkare Magnus Hiller

Avdelningen för molekylär och klinisk medicin, Institutionen för medicin  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Läkarprogrammet

Göteborg, Sverige 2014

# Innehåll

Abstract.....	2
Introduktion.....	4
Syfte och frågeställning .....	5
Etik .....	6
Material och metod.....	6
Statistisk metod .....	7
Variabler som använts .....	8
Resultat .....	10
Demografiska resultat .....	10
Resultat för korrelationer enligt Pearson .....	10
Univariata regressionsanalyser .....	11
Multivariata regressionsanalyser .....	12
Diskussion.....	13
Konklusioner och begränsningar.....	15
Populärvetenskaplig sammanfattning.....	16
Tack till.....	17
Referenser .....	18

## **Abstract**

Master Thesis, Programme in medicine, 2013

Hypertoni – samspelet med metabolbelastning och påverkan av ålder och kön  
Christofer Håkansson

Department of molecular and clinical medicine  
Institution of medicine Sahlgrenska Academy,  
University of Gothenburg, Sweden

## **Introduction**

In Sweden approximately 1,8 million people (almost 20 % of the population) suffer from hypertension. Hypertension is an important riskfactor for cardiovascular disease (CVD). Further CVD affects women later in life compared to men.

## **Aim**

The aim was to study the interaction between blood pressure and metabolic factors such as body mass index and waist-circumference. Moreover we aimed to evaluate the impact of gender and age on this interaction. Additionally we also wanted to examine the effects of blood pressure on the cardiovascular structure and function in gender and age-perspective.

## **Methods**

This is a descriptive observational study with 162 individuals recruited from observational investigations. Metabolic variables and blood pressure have been measured in all subjects and echocardiographic measurements and investigation of peripheral arterial function has also been performed.

## **Results**

Mean age of the population was 56 years and 80 % of the population was 50 years or older. There were 52 % women in the study. 60 % were non-smokers and 53 % had a mean 24-hour systolic blood pressure (SABPM) over 125 mm Hg. We found significant correlations between 24-hour systolic blood pressure and age, BMI, waist-measurement, septum-thickness, left ventricular mass, left ventricular mass index, deceleration time, intima media-thickness and pulse wave velocity in men, but in women only septum-thickness and augmentation index correlated significantly with SABPM .

## **Conclusions**

Our results suggest that middle aged men are more vulnerable to the effects of blood pressure on cardiovascular function and structure and further that metabolic factors associated with obesity and visceral fat influence blood pressure more in men than in age matched women.

## Introduktion

Hypertoni, högt blodtryck, är en riskfaktor för förtida kardiovaskulär sjukdom, såsom hjärtinfarkt, hjärtsvikt och stroke. Risken ökar i relation till blodtrycksnivå för såväl yngre som äldre och hos både kvinnor som män [1]. Högt blodtryck är betraktat som en av de viktigaste orsakerna till förtida död i världen, till och med när andra essentiella bidragande faktorer såsom infektioner, svält och rökning tas med i beräkningen [2]. I Sverige beräknas 1,8 miljoner människor ha hypertoni [3].

Hypertoni brukar klassas som  $\geq 140$  mm Hg systoliskt och  $\geq 90$  mm Hg diastoliskt [4]. Man använder ofta termen primär eller essentiell hypertoni för att beskriva den hypertoni som inte har en specifik utlösande faktor. Man har dock funnit starka kopplingar till olika faktorer vad gäller den primära hypertonin, där genesen anses vara multifaktoriell. En av de viktigaste faktorerna är övervikt och sambandet mellan övervikt och hypertoni har observerats på bred front i det industrialiserade samhället. Denna observation har gjorts oberoende av genus, etnicitet och ålder. Det visceralt, centralt distribuerade, fett har en starkare relation till hypertoni än det subkutant, perifert distribuerade, fett [5]. Den visceralt fettvävnaden har lägre insulinkänslighet och större lipolytisk aktivitet än den subkutant fettvävnaden [6, 7]. Lipolysen gör att fria fettsyror deponeras i blodomloppet, och bidrar i portalsystemet till att levern börjar producera triglycerider som resulterar i minskat HDL och ökat LDL. Dessa förändringar är förknippade med ökad risk för kardiovaskulär sjukdom. Det har i studier visats att perivaskulärt fett frisätter substanser som kan ha vasodilaterande effekt [8]. Hos hypertoniker med fetma tycks denna effekt vara reducerad [9]. Det finns också övertygande data som visar på samband mellan OSA (obstructive sleep apnea) och hypertoni. OSA är i sin tur tätt knuten till övervikt. En studie [10] visade på en oberoende dos-respons-relation mellan antal andningsuppehåll och risken att utveckla hypertoni 4 år senare. Signifikant sömnapné finns hos ca 40 % av obesa individer [11], och ca 70 % av alla OSA-patienter är obesa. Det spekuleras också i att OSA kan medföra en negativ spiral då patienten även drabbas av somnolens dagtid, vilket ökar riskerna för passivitet, stillasittande och ytterligare viktuppgång.

Där finns också, med avseende på åldern, en ökning av totalt kroppsfett samt central fetma. Denna åldersrelaterade ökning är större hos kvinnor än hos män [12]. Regelbunden konditionsträning skyddar men förhindrar inte helt den relativa fettökningen som parallellt uppkommer med stigande ålder [13, 14]. Detta innebär att även de bästa atleter som bibehåller en optimal

träningens mängd och -intensitet ökar kroppsfettet med 2 % på en 10-årsperiod. Vår moderna stillasittande livsstil spelar också in. I studier på nomadiserande populationer, i utkanten av dagens utbredda civilisationer, såsom Yanomamo indianer i norra Brasilien har man i princip inte funnit någon förekomst av högt blodtryck [15]. I studier på bushmen i Botswana [16] och Amondava-populationen i brasilianska Amazonas [17] verkar inte det arteriella trycket öka med åldern så som i vår del av världen.

Genesen till primär hypertoni är således multifaktoriell och hos den äldre befolkningen är kärlstelhet [18] frekvent förekommande. Faktorer som stigande ålder, förhöjda blodfetter, rökning och diabetes kan i sin tur vara orsak till kärlstelhet. Man kan också studera högt blodtryck ur ett genderperspektiv. Kvinnor får en förändrad fettfördelning efter menopaus, detta skulle kunna påverka den vasodilaterande effekten av perivaskulärt fett och bidra till den åldersrelaterade stegringen av systoliskt blodtryck som ses hos kvinnor efter menopaus. Östrogen har visat sig påverka sympatikovagal balans och adrenerg reaktivitet i kärl [19, 20]. Hypertoniutvecklingen ser således lite olika ut hos kvinnor jämfört med hos män. Svenska data [21] talar för att vi endast behandlar en liten minoritet av dem som har hypertoni, och då med en bristfällig måluppfyllelse. Den tilltagande fetmaepidemin, och det starka sambandet till hypertoni, gör forskning på området viktigt. Att belysa skillnader i hjärt-kärlstruktur mellan kvinnor och män är betydelsefullt då kardiovaskulär mortalitet skiljer sig åt mellan könen [22].

## **Syfte och frågeställning**

Syftet med examensarbetet är att undersöka samspelet mellan blodtryck och metabola faktorer, samt belysa eventuella skillnader ur ett ålders- och genderperspektiv. Syftet, mer specifikt, är också att ge en deskriptiv bild av hjärtats struktur och funktion i relation till blodtryck, och metabol belastning.

Frågeställningarna är följande:

Hur påverkas blodtryck av ålder, övervikt och gender, och vilket samband finns det mellan blodtryck och kardiovaskulär funktion och struktur sett ur ett gender- och åldersperspektiv?

## Etik

Studien är prövad och godkänd hos Regional Etikprövningsnämnd.  
Diarienummer 342-05.

## Material och metod

Populationsmaterialet kommer från populationsstudierna Intergene och PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology), som vi fått tillgång till i samarbete med professor Annika Rosengren. Individerna har tillfrågats konsekutivt om deltagande vid screening i dessa studier, och individer har därefter rekryterats med följande exklusionskriterier: Diabetes, pågående lipidbehandling samt manifest hjärt-kärlsjukdom.

Den ursprungliga studiestorleken är baserad på en power-analys där man med 80 % säkerhet skulle kunna påvisa en skillnad i vänsterkammarmassa (LVM) på 10 g mellan två grupper. Materialet som redovisas i denna rapport innefattar 162 försökspersoner. Vi eftersträvade en jämn könsfördelning.

Försökspersonerna kontaktades via brev om förfrågan att delta i studien. De som gav sitt medgivande kontaktades via telefon och bokades in på ett första möte. Där togs basal anamnes och status, ytterligare patientinformation gavs samt undertecknande av samtycke till att studien genomfördes.

Försökspersonen fick ett kodnummer som sedan följde denne genom kommande undersökningsmoment. Vid det andra besöket genomgick försökspersonen följande undersökningar: Viloblodtryck, registrering av längd, vikt och bukomfång. Ifyllande av frågeformulär om upplevd stress.

Blodprovstagning (ca 100ml). Mentalt stresstest i form av huvudräkning och färgordspel, där puls och blodtryck monitorerades under tiden.

Ultraljudsundersökning av hjärtat, och pulsvågshastighet på hals, ljumske samt handled (ickeinvasiv mätning) utfördes. Bestämning av intimemediatjocklek utfördes med hjälp av ultraljud. Slutligen kopplades en blodtrycksmanschett för 24 timmars registrering av blodtryck samt EKG. Försökspersonerna erhöll även material för urinsamling under ett dygn, för mätning av stresshormoner.

Försökspersonerna med blodtryckssänkande behandling fick denna utsatt två veckor före undersökningen. En blodtryckskontroll gjordes efter en vecka, och de som då visade ett högre blodtryck än 180/110 avbröts studiedeltagandet på och medicinen återinsattes. Blodprover som tagits i samband med undersökningarna har lagrats kodade i biobank. Bortsett från blodprovstagningen är samtliga metoder icke invasiva.

## Statistisk metod

Vi har använt oss av deskriptiv statistik vid beskrivningen av variabler, och har redovisat medelvärde, median, maximum och minimum, samt standard deviation. Materialets variabler har visat sig ligga nära normalfördelningskurvan.

Korrelationsmatriser enligt Spearman och Pearson har i första hand använts för att identifiera signifikanta samband variablerna emellan, och i andra hand se om dessa är linjära. Univariat och multivariat regressionsanalys har använts för att kvantifiera samband variabler emellan, samt justera för relevanta samvarierande variabler. Samtliga statistiska analyser har genomförts med IBM SPSS Statistics, version 21 (Chicago, Illinois, USA).

Högt ambulatoriskt systoliskt blodtryck (125 mm Hg) har bestämts i enlighet med de senaste europeiska riktlinjerna för ambulatorisk blodtrycksmätning (ESH 2007 och 2013).

Regressionsanalyserna har gjorts med populationen uppdelad efter kön och ålder (< 50 och  $\geq$  50 år). Vid regressionsanalyserna, dvs. kvantifieringen samt justeringen av sambanden, så justerade vi fyra variablers effekt på 24-timmars ambulatoriskt systoliskt blodtryck: Ålder, BMI, midjemått samt rökning.



## Variabler som använts:

Förkortning	Förklaring
BMI	Kroppsmassa-index
Bukomf	Bukomfång = midjemått
SBT	Systoliskt blodtryck
DBT	Diastoliskt blodtryck
sit	Sittandes
st	Ståendes
avg	Average (medelvärde)
map	Mean arterial pressure (medelvärde artärtryck)
pp	Pulse pressure (pulstryck)
hr	Heart rate (hjärtfrekvens)
IVSd	Septum-tjocklek
LVIDd	Left Ventrikel In Diastole diameter = vänsterkammardiameter i diastole
VKM	Vänsterkammarmassa
VKMI	Vänsterkammarmassa-index
MV_DecT	Mitralvalv decelerationstid = tiden det tar att fylla vänsterkammaren
MV_EA_Ratio	Kvot mellan snabba fyllnadsfasen och förmakskontraktionen
sept_S_max	Septum-hastighet (systole)
sept_E_max	Septum-hastighet (under snabba fyllnadsfasen)
IMT medel	Medelvärde av höger och vänster intima media-tjocklek
R PWVm_s	Radialis pulsvågshastighet
Aix	Augmentation index

Variabelnamn	Enhet	Variabelnamn	Enhet
Längd	meter	24hBT sys natt medel	mm Hg
Vikt	kg	24hBT dia natt medel	mm Hg
BMI	kg/m <sup>2</sup>	24hBT map natt medel	mm Hg
Bukomfång	cm	24hBT pp natt medel	mm Hg
Ålder	år	24hBT hr natt medel	antal/min
SBTsit medel	mm Hg	IVSd	mm
DBTsit medel	mm Hg	LVIDd	mm
SBTst medel	mm Hg	VKM	gram
DBT st medel	mm Hg	VKMI	gram/m <sup>2</sup>
puls_sit	antal/min	MV_DecT	ms (millisekund)
puls_st	antal/min	MV_EA_Ratio	
		sept_S_max	cm/s
24hBT sys medel	mm Hg	sept_E_max	cm/s
24hBT dia medel	mm Hg	R1 IMTn medel	mm
24hBT map medel	mm Hg	R1 IMTf medel	mm
24hBT pp medel	mm Hg	L1 IMTn medel	mm
24hBT hr medel	antal/min	L1 IMTf medel	mm
24hBT sys dag medel	mm Hg		
24hBT dia dag medel	mm Hg	R PWVm_s	m/s
24hBT map medel	mm Hg	Aix	
24hBT pp dag medel	mm Hg		
24h hf dag medel	antal/min		

## Resultat

### Demografiska resultat – deskriptiva data (*tabell 1*)

I *tabell 1* redovisas demografiska data och ambulatoriskt blodtryck på studerad population. Antalet försökspersoner var 162, varav 52 % kvinnor. Medelåldern för samtliga försökspersoner var 55,8 år. Medelåldern för kvinnor var 55,1 år och för män 56,5 år. Andelen försökspersoner under 50 år var 19,1 % och andelen  $\geq 50$  år var 80,2 %. Antalet individer med ett BMI  $< 25$  var 59 (36,4 %). Det togs bukmått på 159 individer med ett medelvärde på 91,5 cm. 97 av individerna var icke-rökare, 17 rökare och 41 ex-rökare ingick i studiepopulationen. 156 individer genomgick echokardiografisk undersökning, och 152 kärlfysiologisk undersökning. Fördelningen av materialet med avseende på ambulatoriskt systoliskt 24-timmarsblodtryck, ålder, BMI och bukmått har varit normalfördelat när det jämförts med Gauss-kurva.

### Resultat för korrelationer enligt Pearson (*tabell 2, 3, 4*)

Vi finner starka samband mellan 24-timmars ambulatoriskt systoliskt blodtryck och ålder, BMI, midjemått, septumtjocklek (IVSd), vänsterkammarmassa (VKM), vänsterkammarmassa-index (VKMI), tiden det tar att fylla vänsterkammaren (MV\_DecT), intima media-tjocklek (IMT) samt pulsvågshastighet (R\_PWV) för hela populationen (*tabell 2, 3, 4*). För samtliga ovan nämnda variablers samband till 24-timmars ambulatoriskt systoliskt blodtryck var sambandet tydligt för män ( $p < 0,01$  för alla) men för kvinnor var det bara IVSd ( $p = 0,002$ ) och IMT ( $p = 0,001$ ) som var signifikant.

Vid uppdelning i yngre och äldre ( $< 50$  och  $\geq 50$  år) sågs ett signifikant samband hos yngre mellan blodtryck och MV\_DecT ( $p = 0,012$ ) samt intima media-tjocklek (IMT) ( $p = 0,001$ ). Men för äldre sågs starka samband mellan blodtryck och ålder, BMI, midjemått, IVSd, VKM, VMKI, MV\_DecT, IMT samt R\_PWV ( $p < 0,01$  för alla).

I *tabell 2* redovisas korrelation mellan systoliskt blodtryck och ålder, BMI, bukmått, VKM och VKMI för 148 individer. I *tabell 3* redovisas korrelation enligt Pearson mellan systoliskt blodtryck och IVSd, vänsterkammardiameter i diastole (LVIDd), MV\_DecT, kvot mellan snabba fyllnadsfasen och förmakskontraktionen (MV\_EA\_Ratio), septumhastighet i systole (sept\_S\_max) och septumhastighet i snabba fyllnadsfasen (sept\_E\_max) för 148 individer. I *tabell 4* redovisas korrelation enligt Pearson mellan IMT, R\_PWV och augmentation index (Aix) för 148 individer.

### **Univariata regressionsanalyser (Figure 1-2)**

Ingen signifikant effekt på blodtrycket sågs hos kvinnorna vid de univariata regressionsanalyserna avseende ålder och metabola index. Effekten av ålder visade att för varje år ökar hos kvinnor systoliskt blodtryck med 0,4 mm Hg medan blodtrycket steg 0,7 mm Hg/år hos män. Resultatet för män blev signifikant ( $p < 0,00$ ) med ett förklaringsvärde på 11,3 %. När det gäller effekten av BMI ökade blodtrycket hos kvinnor 0,6 mm Hg ( $p = 0,10$ ) och hos män 1,8 mm Hg ( $p < 0,00$ ) för varje BMI-enhet med ett förklaringsvärde på 16,8 % hos männen. För varje cm i midjemåttet ökade blodtrycket med 0,1 mm Hg för kvinnor ( $p = 0,40$ ) och 0,5 mm Hg för män ( $p < 0,00$ ) med ett förklaringsvärde på 11,2 % hos männen. (Figur 1a-c): Här illustreras spridningen av materialet samt relationen mellan variablerna med 95-procentigt konfidensintervall.

Diagrammen illustrerar en univariat regressionsanalys där man med hjälp av den raka linjens lutning får en översiktlig känsla för vilken variabel som påverkar vilken grupp mest. Ej justerat förklaringsvärde ses också. Det 95-procentiga konfidensintervallet utgörs av två böjda linjer som gränslar den raka linjen för respektive grupp.

Vad gäller resultaten av 24-timmars ambulatoriskt systoliskt blodtrycks effekt på den kardiovaskulära funktionen och strukturen blev effekten på IVSd, IMT samt Aix signifikanta för kvinnor ( $p < 0,00$ ,  $p = 0,03$ ,  $p < 0,00$ ). Där båda könen fick signifikant resultat kan man säga att män ökade mer i IVSd än kvinnor vid höjning av systoliskt blodtryck med 1 mm Hg (0,032 mm jämför med 0,029). Vidare fann vi att män ökar mer i IMT än kvinnor vid en höjning med 1 mm Hg. På intima media ökar män nästan tvåfaldigt jämför med kvinnor. Ur uppdelningen i ålder ser vi att gruppen  $< 50$  år inte fick några signifikanta resultat på blodtrycket avseende ålder och metabola index ( $p = 0,23$ ,  $p = 0,46$ ,  $p = 0,39$ ). Däremot uppvisade samtliga variabler (ålder, BMI, midjemått) en signifikant effekt på blodtryck hos den äldre populationen ( $p < 0,00$  för samtliga). Gruppen  $< 50$  år ökade sitt blodtryck med 0,81 mm Hg för varje år medan gruppen  $\geq 50$  år ökade 0,99 mm Hg årligen. Hos den yngre gruppen sågs 0,40 mm Hg ökning av blodtrycket och den äldre gruppen steg med 1,43 mm Hg för varje BMI-enhet. Vad gäller midjemått så ökar detta blodtrycket hos de som är yngre än 50 år 0,11 mm Hg och de som är 50 och uppåt 0,52 mm Hg för varje cm. (Figur 2a-b)

Blodtryckets effekt på den kardiovaskulära bilden och funktionen hade större utslag för de äldre på LVIDd, VKMI, IMT samt R\_PWV, men LVIDd var ej signifikant ( $p = 0,27$ ). Den yngre gruppen fick större utslag på VKM, MV\_DecT, sept\_S\_max, samt Aix, men endast MV\_DecT var signifikant ( $p = 0,01$ ). Båda åldersgrupperna hade signifikanta resultat av blodtryckets effekt på MV\_DecT.

Där ser man att yngre påverkas med längre fyllnadstid vid en blodtryckshöjning jämfört med de äldre.

### **Multivariata regressionsanalyser (tabell 5, 6, 7, 8)**

I *tabell 5* redovisas påverkan av ålder, metabola index och rökning på ambulatoriskt systoliskt blodtryck. *Tabell 6* visar betydelsen av ambulatoriskt systoliskt blodtryck för echokardiografiska data och kärlfysiologiska mått. I båda tabellerna redovisas resultaten för kvinnor och män separat. I *tabell 7* redovisas betydelsen av ålder, metabola index och rökning för ambulatoriskt systoliskt blodtryck, och i *tabell 8* illustreras blodtryckets betydelse för echokardiografiska data och kärlfysiologiska mått, i relation till ålder. Skillnader mellan yngre och äldre anges.

Hos kvinnor sågs inga signifikanta effekter på blodtrycket vid de multivariata regressionsanalyserna med avseende på ålder, metabola index samt rökning, men man kunde identifiera en trend för betydelsen av ålder ( $p=0,06$ ). Den oberoende effekten av ålder visade att för varje år ökar kvinnor 0,4 mm Hg i blodtryck medan män ökar 0,7 mm Hg. Resultatet för män blev signifikant ( $p<0,00$ ) med ett justerat förklaringsvärde på 24 %.

När det gäller den oberoende effekten av BMI på blodtryck ökade kvinnorna 0,5 mm Hg och männen 1,8 mm Hg för var BMI-enhet de ökade. Resultatet för män var signifikant ( $p<0,00$ ) med ett justerat förklaringsvärde på 24 %.

Midjemåttets oberoende effekt på blodtryck var 0,1 mm Hg för kvinnor och 0,5 mm Hg för män för var ökning av 1 cm av midjemåttet. Ett signifikant ( $p<0,00$ ) resultat för män med ett justerat förklaringsvärde på 17,5 % framkom (*tabell 5*).

Vad gäller betydelsen av 24-timmars ambulatoriskt systoliskt blodtryck för den kardiovaskulära funktionen och strukturen ser man att en ökning med 1 mm Hg ger större inverkan på IVSd, LVIDd, VKM, VKMI, MV\_DecT, sept\_S\_max, IMT samt R\_PWV hos män än hos kvinnor. Kvinnor och män fick samma resultat på MV\_EA\_Ratio, men kvinnor fick ett större utfall på Aix. Följande samband var signifikanta för männen IVSd, VKM, VKMI, MV\_DecT samt IMT. Samtliga samband var icke-signifikanta för kvinnor förutom IVSd och Aix ( $p=0,001$ ,  $p<0,00$ ) (*tabell 6*).

Ur uppdelningen i ålder ser vi att gruppen < 50 år ökar sitt blodtryck med 0,28 mm Hg för var BMI-enhet medan gruppen  $\geq 50$  år ökar med 1,34 mm Hg. Vad gäller midjemått ökar de som är yngre än 50 år sitt blodtryck med 0,057 mm Hg och de som är 50 och uppåt 0,41 mm Hg för varje cm. Dessa samband var signifikanta ( $p<0,00$ ) för den äldre åldersgruppen men detta var inte fallet för

den yngre åldersgruppen (*tabell 7*). Rökning hade ingen signifikant effekt på blodtrycket ( $p=0,81$ ) för någon av grupperna. Blodtryckets effekt på den kardiovaskulära strukturen och funktionen hade större utslag för de äldre vad gäller IVSd, LVIDd, sept\_S\_max, R1\_IMTf och R\_PWV. Den yngre åldersgruppen fick större utslag på VKM, VKMI, MV\_DecT samt Aix av blodtrycket. Samtliga samband för den äldre åldersgruppen blev signifikanta förutom LVIDd, sept\_S\_max. Inga signifikanta samband framkom för de yngre förutom MV\_DecT (*tabell 8*).

I utförandet av multivaraita regressionsanalyser så har vi i samtliga analyser fått en låg variance inflation factor (VIF). I regel är  $< 5$  ett gott resultat, och vi har haft runt 1. Detta visar på att vi ej har några motsättningar eller problem som interfererar med antagandet av slutsatserna. Saknade data bedöms fallit bort slumpmässigt, och inte på något systematiskt sätt.

## Diskussion

Sammanfattningsvis fann vi att systoliskt blodtryck påverkas av ålder, BMI och midjemått hos medelålders män, men hos kvinnor i samma ålder fann vi endast en trend för ålderssignifikanta resultat. Vidare fann vi starka samband mellan 24-timmars ambulatoriskt systoliskt blodtryck och ekokardiografiska och kärlfysiologiska data för hela populationen där både män och kvinnor ingick. Troligen drivs detta samband av resultaten för män då inga signifikanta samband framkom hos den kvinnliga populationen. Mer specifikt hade systoliskt blodtryck större betydelse för män än kvinnor avseende vänsterkammardiameter i diastole, vänsterkammarmassa, vänsterkammarmassa-index, fyllnadstid av vänster kammare, intima media-tjocklek i karotiskärnen.

Ålderskillnader fann vi i form av att systoliskt blodtryck påverkades av BMI och midjemått hos den äldre åldersgruppen men inte hos den yngre.

En annan ålderskillnad var effekten av systoliskt blodtryck på ekokardiografiska och kärlfysiologiska mått, där vi fann starka samband för den äldre åldersgruppen avseende septumtjocklek, vänsterkammarmassa, vänsterkammarmassa-index, fyllnadstid av vänster kammare, septumhastighet i snabba fyllnadsfasen, intima media-tjocklek, pulsvågshastighet och augmentation index. Men hos yngre fanns det endast ett samband för fyllnadstid av vänster kammare, vid en höjning med 1 mm Hg i systoliskt blodtryck.

Det är välkänt att blodtrycket ökar med åldern [23] vilket vi också fann med ett starkt samband mellan blodtryck och ålder. I vårt material var männen också något äldre än kvinnorna vilket kan ha bidragit till att ålderns effekt inte framkom så tydligt hos kvinnorna. Parallellt med stigande ålder uppvisar metabol belastning ett starkt orsakssamband till högt blodtryck, i synnerhet har den viscerala bukfetman betydelse för ett stigande blodtryck [24]. Detta ligger helt i linje med våra resultat. Vilken av de två metabola faktorerna av BMI och midjemått som utgör den största riskfaktorn är dock svårt att fastställa utifrån vår studie. Hur många centimeter i midjemått som motsvarar ett steg i BMI återstår också att ta reda på. Mycket talar dock för att det är midjemåttet som har den största betydelsen för kardiovaskulär sjuklighet då ett högt BMI kan förklaras av en stor muskelmassa.

När man jämfört normotensiva kvinnor med hypertensiva har man funnit att de hypertensiva kvinnorna hade högre BMI och vidare midjemått än de normotensiva [25]. Vidare fann man att de hypertensiva kvinnorna hade förändringar på den kardiovaskulära strukturen och funktionen jämfört med de normotensiva. Att systoliskt blodtryck påverkar echokardiografiska och kärlfysiologiska markörer är således redan känt, men vi fann en större inverkan av systoliskt blodtryck på echokardiografiska och kärlfysiologiska mått hos män jämfört med hos kvinnor.

Våra fynd kan bidra till förståelsen av varför kvinnor drabbas senare i livet av kardiovaskulär sjuklighet såsom hjärtinfarkt, hjärtsvikt och stroke än män, och i förlängningen får en längre medellivslängd än män. Ytterligare en pusselbit kan vara att män påverkas mer eller tidigare i livet av metabola förändringar med ökat visceralt fett vilket illustreras av att vi inte fann någon inverkan av metabola faktorer på blodtrycket hos kvinnorna, men väl hos männen.

Det är sedan tidigare känt att ambulatoriskt blodtryck har en starkare relation till organskada än office-blodtryck [26]. I enlighet med detta har ambulatoriskt systoliskt blodtryck använts genomgående i denna studie då det också anses vara en stabilare variabel. Det har även tagits office-blodtryck, varvid man skulle kunna göra en jämförelse i framtida studier. Vi fann att ambulatoriskt systoliskt blodtryck hade betydligt större effekter på hjärtkärlstruktur och funktion hos män än hos kvinnor. Detta är intressant då man har sett att minskning i echokardiografiska mått såsom vänsterkammarmassa minskar risken för framtida kardiovaskulär sjuklighet [27]. Hypertoni har ogynnsamma effekter på hjärta och kärl och ökar risken för kardiovaskulär sjuklighet. De genderskillnader vi funnit avseende blodtryckets beroende av metabola

variabler och betydelse för hjärt-kärlstruktur kan bidra till förståelsen av varför kvinnor insjuknar senare i hjärt-kärlsjukdomar.

## Konklusioner och begränsningar

Slutsatser som vi dragit är att det finns samband mellan systoliskt blodtryck och ålder, BMI och midjemått framförallt för medelålders män. Vidare finns det ett samband mellan systoliskt blodtryck och echokardiografiska och kärlfysiologiska mått, och även här är det framförallt tydligt i den manliga populationen. Ur ett genderperspektiv kan man säga att effekten av höjning i systoliskt blodtryck på hjärt-kärlstruktur och funktion har ett större genomslag hos män än hos kvinnor, främst vad gäller vänsterkammardiameter i diastole, vänsterkammarmassa, vänsterkammarmassa-index, fyllnadstid av vänster kammare, intima media-tjocklek i karotiskärlen. För män finns kvantifierbara och oberoende resultat av det systoliska blodtryckets påverkan från ålder och metabola index.

Ur ett åldersperspektiv kan man se klara samband mellan systoliskt blodtryck och metabola index för äldre men inte för yngre. Detta talar för att äldre har större sannolikhet att drabbas av blodtrycksstegring när de belastas metabolt än yngre. Vidare tyder resultaten på att äldre även belastas hårdare kardiovaskulärt vid en blodtrycksstegring, då äldre påverkas i många mätbara mått på hjärtfunktion och struktur medan yngre endast påverkades i större utsträckning av fyllnadstid av vänster kammare. Ökningen i fyllnadstid av vänsterkammaren kan delvis förklaras av att yngre har större eftergivlighet i myocardiet vilket inte varit utsatt för högt blodtryck under en längre tid och därmed inte fått en kollagendeposition mellan myocyterna.

Begränsningar med studien finns i form av att materialet inte är så stort. Populationen har också rekryterats i två led. Först till Intergene- eller PURE-studien och sedan till den aktuella undersökningen, vilket medför att materialet inte säkert är representativt för populationen då individer som deltagit sannolikt är måna om sin hälsa och går på hälsokontroller i större utsträckning än genomsnittet. Detta leder till svagare samband än om man haft en sjukare population som speglat en annan verklighet. Trots detta kan vi visa på signifikanta och oberoende samband mellan ålder och metabol belastning gentemot systoliskt blodtryck vilket i sin tur påverkar hjärt-kärlstrukturen där vi också funnit samband. Anledningen till så få signifikanta resultat hos kvinnor i de multivariata regressionsanalyserna kan bero på att ett faktiskt svagare samband gör sig gällande, men avsaknad av positiva fynd kan också vara uttryck för att materialet är litet samt att kvinnorna var marginellt yngre.



Bristen på signifikanta resultat, i de multivariata regressionsanalyserna, gällande den yngre åldersgruppen påverkas sannolikt av att materialet är litet, då endast 19 % av populationen var < 50 år.

Fram till år 2025 beräknas antalet personer med hypertoni öka med 60 % [28]. Att öka kunskapen kring sambandet mellan metabol belastning och blodtryck kan vara ett sätt att förhindra denna ökning.

## Populärvetenskaplig sammanfattning

Det är välkänt att kvinnor har en längre medellivslängd än män. En anledning till detta är att kvinnor ådrar sig hjärtsjuklighet, såsom hjärtinfarkt, hjärtsvikt och stroke, i senare ålder än män. Man vet vidare att högt blodtryck är en allvarlig riskfaktor till hjärtsjuklighet och att det finns starka kopplingar mellan övervikt och högt blodtryck. Även ålder har stor effekt på blodtrycket.

För att undersöka sambandet mellan blodtryck och övervikt, i form av BMI (body mass index) och midjemått, och jämföra skillnader mellan kvinnor och män samt yngre och äldre så undersöktes 162 individer. Vidare ville vi också studera blodtryckets effekt på hjärtats och kärlens utseende och funktion, och även där se om där fanns några köns- eller ålderskillnader. Könsfördelningen av individerna var jämn, 52 % kvinnor och 48 % män. Fördelningen av ålder bland individerna var 20 % < 50 år, och 80 %  $\geq$  50 år. Det togs blodtryck, puls, längd, vikt och midjemått. Samtliga genomgick undersökningar såsom ultraljud av hjärtat och kärlstelhetsanalys, och de fick även ha en blodtrycksmanschett på sig över ett dygn, som tog blodtrycket automatiskt vid upprepade tillfällen under dygnet.

Resultaten från studien visade på att ålder och övervikt hade tydliga effekter på blodtryck för alla individer. Men när man gjorde en uppdelning mellan könen så förelåg endast sambanden för männen, kvinnornas samband var ej så tydliga längre. Man såg dock att de till viss mån hade en påverkan av ålder på blodtrycket. När man räknade ut hur mycket ålder och övervikt påverkade blodtrycket för respektive kön så påverkades kvinnor med en ökning av 0,4 mm Hg/år medan männen påverkades med 0,7 mm Hg/år. 0,5 mm Hg/BMI-enhet för kvinnorna och 1,8 mm Hg/BMI-enhet för männen, och fortsättningsvis 0,1 mm Hg/cm i midjemått för kvinnor medan det var 0,5 mm Hg/cm för män. Där

fanns också en tydlig påverkan av blodtrycket på hjärtats och kärlens struktur och funktion hos männen, som ej var tydlig hos kvinnorna.

Vad gäller ålderskillnader så såg man att äldre ( $\geq 50$  år) drabbas av en större blodtrycksstegring än yngre ( $< 50$  år) vid övervikt i form av BMI-uppgång eller midjemåttsökning. Man fann vidare att äldre också hade en större påverkan på hjärtkärl-strukturen vid blodtrycksstegring.

Resultaten kan användas till att närmare förstå skillnaderna i dödlighet i hjärtkärlsjukdomar mellan kvinnor och män. Fram till år 2025 beräknas antalet personer med hypertoni öka med 60 %. Att öka kunskapen kring sambandet mellan metabol belastning och blodtryck kan vara ett sätt att förhindra denna ökning.

### **Tack till**

Jag vill tacka min handledare docent överläkare Karin Manhem för inspirerande vägledning, samt specialistläkarna Magnus Hiller och Anna-Clara Collén för att ha bidragit med sin kunskap.

## Referenser

1. WB., K., *Hypertension and the risk of cardiovascular disease*. In: Laragh and Brenner (eds). Hypertension. Raven Press: NY 10036, 1990.
2. Lopez, A.D., et al., *Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data*. Lancet, 2006. **367**(9524): p. 1747-57.
3. SBU-rapporten "Måttligt förhöjt blodtryck". 2007.
4. *1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee*. J Hypertens, 1999. **17**(2): p. 151-83.
5. Spiegelman, D., et al., *Absolute fat mass, percent body fat, and body-fat distribution: which is the real determinant of blood pressure and serum glucose?* Am J Clin Nutr, 1992. **55**(6): p. 1033-44.
6. Hoffstedt, J., et al., *The metabolic syndrome is related to beta 3-adrenoceptor sensitivity in visceral adipose tissue*. Diabetologia, 1996. **39**(7): p. 838-44.
7. Hoffstedt, J., et al., *Variation in adrenergic regulation of lipolysis between omental and subcutaneous adipocytes from obese and non-obese men*. J Lipid Res, 1997. **38**(4): p. 795-804.
8. Gollasch, M. and G. Dubrovskaja, *Paracrine role for periadventitial adipose tissue in the regulation of arterial tone*. Trends Pharmacol Sci, 2004. **25**(12): p. 647-53.
9. Greenstein, A.S., et al., *Local inflammation and hypoxia abolish the protective anticontractile properties of perivascular fat in obese patients*. Circulation, 2009. **119**(12): p. 1661-70.
10. Peppard, P.E., et al., *Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension*. N Engl J Med, 2000. **342**(19): p. 1378-84.
11. Vgontzas, A.N., et al., *Sleep apnea and sleep disruption in obese patients*. Arch Intern Med, 1994. **154**(15): p. 1705-11.
12. Poehlman, E.T., et al., *Physiological predictors of increasing total and central adiposity in aging men and women*. Arch Intern Med, 1995. **155**(22): p. 2443-8.
13. Kohrt, W.M., K.A. Obert, and J.O. Holloszy, *Exercise training improves fat distribution patterns in 60- to 70-year-old men and women*. J Gerontol, 1992. **47**(4): p. M99-105.
14. Troisi, R.J., et al., *Cigarette smoking, dietary intake, and physical activity: effects on body fat distribution--the Normative Aging Study*. Am J Clin Nutr, 1991. **53**(5): p. 1104-11.
15. Oliver, W.J., E.L. Cohen, and J.V. Neel, *Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo Indians, a "no-salt" culture*. Circulation, 1975. **52**(1): p. 146-51.
16. Truswell, A.S., et al., *Blood pressures of Kung bushmen in Northern Botswana*. Am Heart J, 1972. **84**(1): p. 5-12.
17. Pavan, L., et al., *Effects of a traditional lifestyle on the cardiovascular risk profile: the Amondava population of the Brazilian Amazon. Comparison with matched African, Italian and Polish populations*. J Hypertens, 1999. **17**(6): p. 749-56.
18. Franklin, S.S., et al., *Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study*. Circulation, 1997. **96**(1): p. 308-15.
19. Manhem, K., et al., *Cardiovascular responses to stress in young hypertensive women*. J Hypertens, 1992. **10**(8): p. 861-7.
20. Manhem, K., et al., *Transdermal oestrogen reduces daytime blood pressure in hypertensive women [see comment]*. J Hum Hypertens, 1998. **12**(5): p. 323-7.
21. Weinehall, L., et al., *High remaining risk in poorly treated hypertension: the 'rule of halves' still exists*. J Hypertens, 2002. **20**(10): p. 2081-8.
22. Nichols, M., et al., *European Cardiovascular Disease Statistics 4th edition 2012: EuroHeart II*. Eur Heart J, 2013. **34**(39): p. 3007.
23. Landahl, S., et al., *Age-related changes in blood pressure*. Hypertension, 1986. **8**(11): p. 1044-9.

24. Sowers, K.M. and J.R. Sowers, *Obesity, hypertension, and vascular disease*. Curr Hypertens Rep, 1999. **1**(2): p. 140-4.
25. Collén A-C, J.M.C., Wallentin Guron C, Gustafsson H, Manhem K., *Echocardiographic changes in relation to blood pressure in postmenopausal women*. 2013.
26. Lewington, S., et al., *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies*. Lancet, 2002. **360**(9349): p. 1903-13.
27. Daimon, M., et al., *Gender differences in age-related changes in left and right ventricular geometries and functions. Echocardiography of a healthy subject group*. Circ J, 2011. **75**(12): p. 2840-6.
28. Kearney, P.M., et al., *Global burden of hypertension: analysis of worldwide data*. Lancet, 2005. **365**(9455): p. 217-23.

## Bilaga tabeller och figurer.

**Tabell 1.** Demografiska data och ambulatoriskt blodtryck på studerad population.

Medelålder (alla)	55,8 år ± 7,9	
Medelålder kvinnor	55,1 år ± 7,1	
Medelålder män	56,5 år ± 8,7	
Män	78	48,1 %
Kvinnor	84	51,9 %
< 50 år	31	19,1 %
≥ 50 år	130	80,2 %
BMI <25 kvinnor	32	19,7 %
BMI < 25 män	27	16,7 %
BMI ≥ 25 kvinnor	52	32,1 %
BMI ≥ 25 män	51	31,5 %
BMI	26,4 ± 3,7	
Bukomfång	91,5 cm ± 12,7	
Bukomfång kvinnor	86,8 cm ± 13,2	
Bukomfång män	96,6 cm ± 9,9	

Ambulatoriskt blodtryck (24hBT) registrerades på 148 individer.

24hBT systoliskt medel	127,4 mm Hg ± 14,4	
24hBT sys avg < 125:	70	47,3 %
24hBT sys avg ≥ 125:	78	52,7 %
24hBT dia avg < 80:	78	52,7 %
24hBT dia avg ≥ 80:	70	47,3 %

Rökning:

Rökare	17	10,5 %
Ex-rökare	41	25,3 %
Icke-rökare	97	59,9 %

**Tabell 2.** Korrelation enligt Pearson mellan systoliskt blodtryck och ålder, BMI, bukomfång, vänsterkammarmassa (VKM) och vänsterkammarmassa-index (VKMI) för 148 individer.

Pearson	24hBT sys avg	Age	BMI	Bukomf.	VKM	VKMI
24hBT sys avg	1	0,289**	0,288**	0,298**	0,391**	0,368**
Sig. (2-tailed)		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
N	148	147	148	147	144	139

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

**Tabell 3.** Korrelation enligt Pearson mellan systoliskt blodtryck och septumtjocklek, vänsterkammardiameter i diastole, decelerationstid över mitralvalven, kvot mellan snabba fyllnadsfasen och förmakskontraktionen, septumhastighet i systole och septumhastighet i snabba fyllnadsfasen för 148 individer.

Pearson	24hBT sys avg	IVSd	LVIDd	MV_DecT	MV_EA-Ratio	Sept_S_max	Sept_E_max
24hBT	1	0,437**	0,086	0,318**	-0,323**	0,031	-0,238**
Sig.(2-tailed)		0,000	0,307	0,000	0,000	0,716	0,005
N	148	144	144	145	145	140	140

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

**Tabell 4.** Korrelation enligt Pearson mellan systoliskt blodtryck och intima media-tjocklek i höger a. carotis mätt near, intima media-tjocklek i höger a. carotis mätt far, intima media-tjocklek i vänster a. carotis mätt near, intima media-tjocklek i vänster a. carotis mätt far, pulsvågshastighet i radialis och augmentation index på 148 individer.

Pearson	24hBT sys avg	IMT mean	R_PWV	Aix
24h BT sys avg	1	0,373**	0,262**	0,076
Sig. (2-tailed)		0,000	0,002	0,366
N	148	141	139	142

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

**Tabell 5.** Ambulatoriskt systoliskt blodtrycks' påverkan av ålder, metabola index och rökning. Multivariat regressionsanalys. Skillnader för kvinnor och män.

Variabler	mm Hg (kvinnor)	ad R <sup>2</sup>	Sig.	mm Hg (män)	ad R <sup>2</sup>	Sig.
Ålder (år)	0,4	6,5 %	0,06	0,7	24 %	<0,00
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,5	6,5 %	0,18	1,8	24 %	<0,00
Midjemått (cm)	0,1	6,1 %	0,36	0,5	17,5 %	<0,00
Rökning	-4,7	6,5 %	0,13	-4,7	24 %	0,2

**Tabell 6.** Påverkan av ambulatoriskt systoliskt blodtryck på echokardiografiska variabler och kärlfysiologiska mått. Multivariat regressionsanalys. Resultat för kvinnor och män redovisas separat.

Variabler	mm Hg (kvinnor)	ad R <sup>2</sup>	Sig.	mm Hg (män)	ad R <sup>2</sup>	Sig.
IVSd (mm)	0,024	14,6 %	0,01	0,031	8,4 %	0,02
LVIDd (mm)	-0,033	2,8 %	0,3	0,068	7,5 %	0,1
VKM (g)	0,28	-1,3 %	0,19	1,15	12,7 %	<0,00
VKMI (g/m <sup>2</sup> )	0,18	1,1 %	0,16	0,50	6,1 %	0,01
MV_DecT (ms)	0,46	6,5 %	0,17	0,95	28,9 %	<0,00
MV_EA_Ratio	-0,004	37,7 %	0,11	-0,004	28,5 %	0,12
sept_S_max (cm/s)	-0,002	10,4 %	0,84	0,003	-5,4 %	0,84
sept_E_max (cm/s)	-0,014	20,8 %	0,34	-0,019	24 %	0,22
IMT (mm) (L+R/2)	0,002	20,1 %	0,12	0,0045	16,2 %	<0,00
R PWV (m/s)	0,008	3,4 %	0,52	0,026	13,2 %	0,11
Aix	0,30	27,3 %	<0,00	-0,024	15,6 %	0,78

**Tabell 7.** Effekt av ålder, metabola index och rökning på ambulatoriskt systoliskt blodtryck. Multivariat regressionsanalys uppdelat på yngre och äldre.

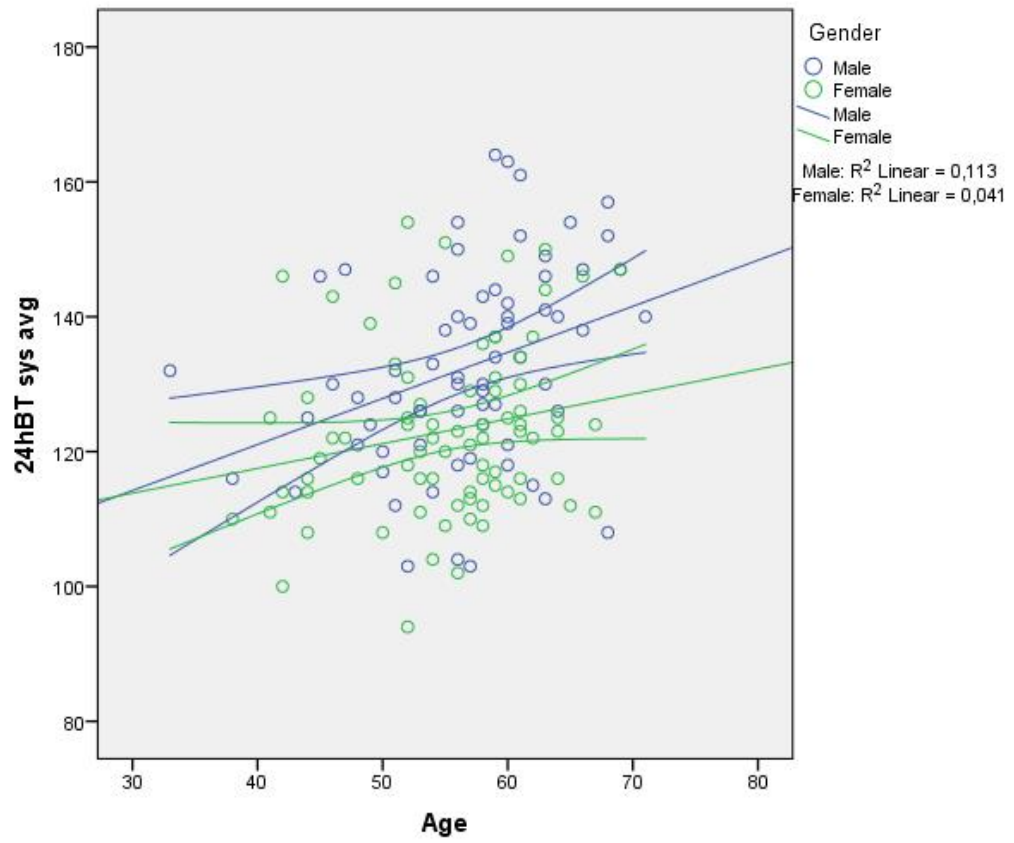
Variabler	mm Hg (< 50 år)	ad R <sup>2</sup>	Sig.	mm Hg (≥ 50 år)	ad R <sup>2</sup>	Sig.
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,28	0,4 %	0,61	1,34	19,8 %	<0,00
Midjemått (cm)	0,057	5,7 %	0,66	0,41	16,3 %	<0,00
Rökning	-1,9	0,4 %	0,81	-3,5	19,8 %	0,18

**Tabell 8.** Effekt av ambulatoriskt systoliskt blodtryck på echokardiografiska variabler och kärlfysiologiska mått. Multivariat regressionsanalys där resultaten för yngre och äldre redovisas separat.

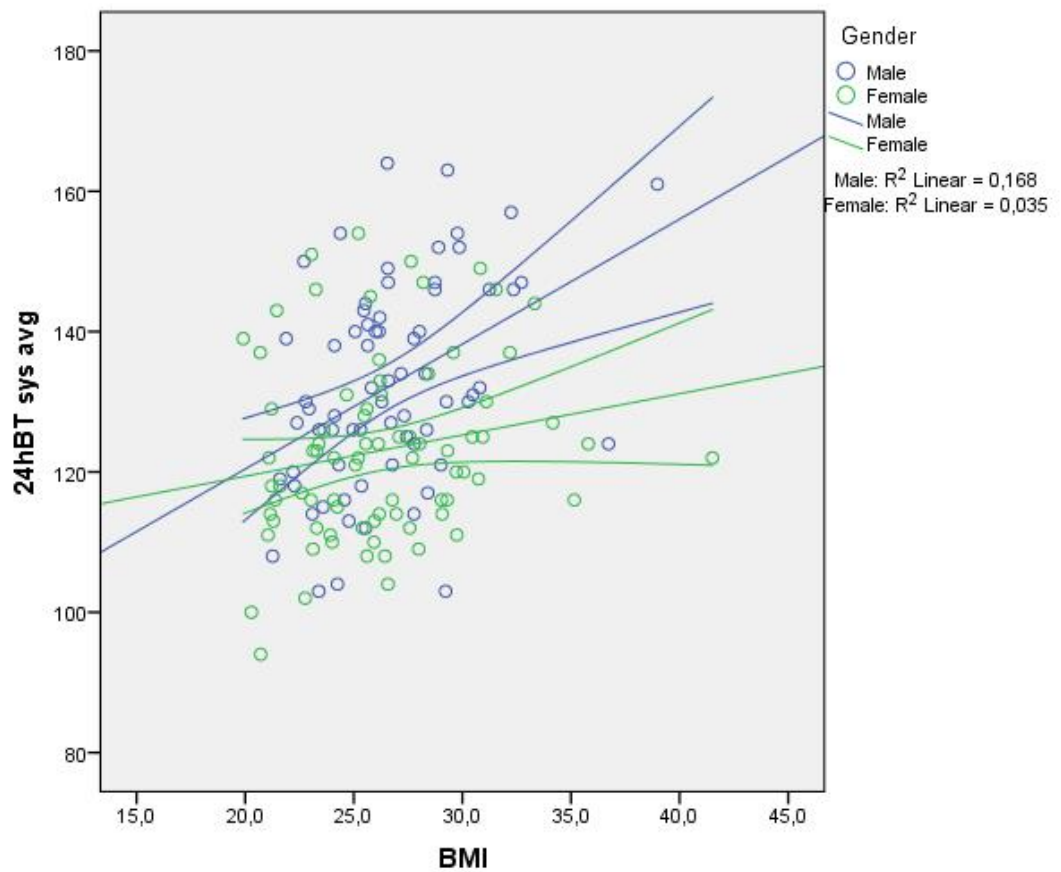
Variabler	mm Hg (< 50 år)	ad R <sup>2</sup>	Sig.	mm Hg (≥ 50 år)	ad R <sup>2</sup>	Sig.
IVSd (mm)	0,021	16 %	0,38	0,027	34,1 %	<0,00
LVIDd (mm)	-0,011	-12,8 %	0,88	0,005	11,9 %	0,87
VKM (g)	0,64	15,5 %	0,29	0,61	34,7 %	<0,00
VKMI (g/m <sup>2</sup> )	0,32	-2,9 %	0,28	0,30	24,2 %	0,01
MV_DecT (ms)	1,56	39,2 %	0,01	0,84	7,9 %	<0,00
MV_EA_Ratio	-0,007	2,7 %	0,34	-0,005	13,9 %	<0,00
sept_S_max (cm/s)	-0,004	22,1 %	0,79	0,003	11,4 %	0,75
sept_E_max (cm/s)	-0,035	5,1 %	0,19	-0,022	13,1 %	0,05
IMT (mm) (L+R/2)	0,004	26,8 %	0,23	0,0035	12,4 %	<0,00
R PWV (m/s)	-0,02	-7,1 %	0,33	0,025	11,9 %	0,02
Aix	0,32	23,3 %	0,10	0,16	26,8 %	<0,00



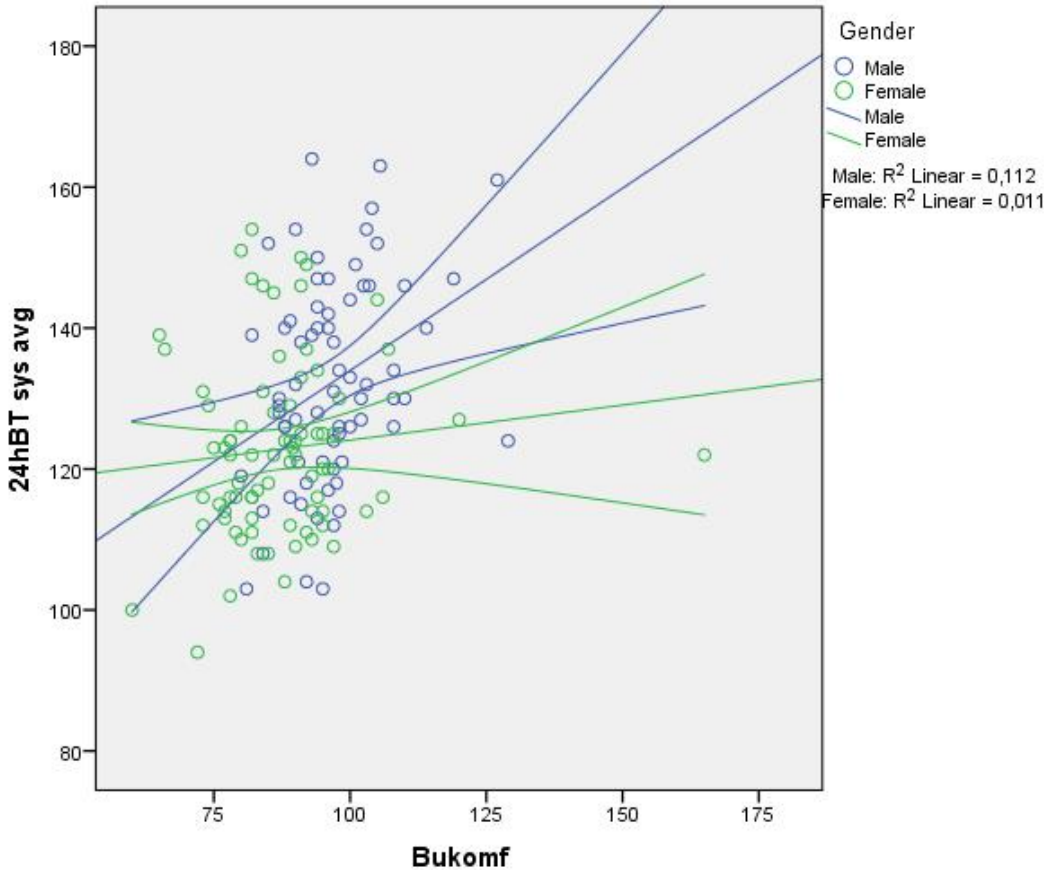
**Figure 1A.**



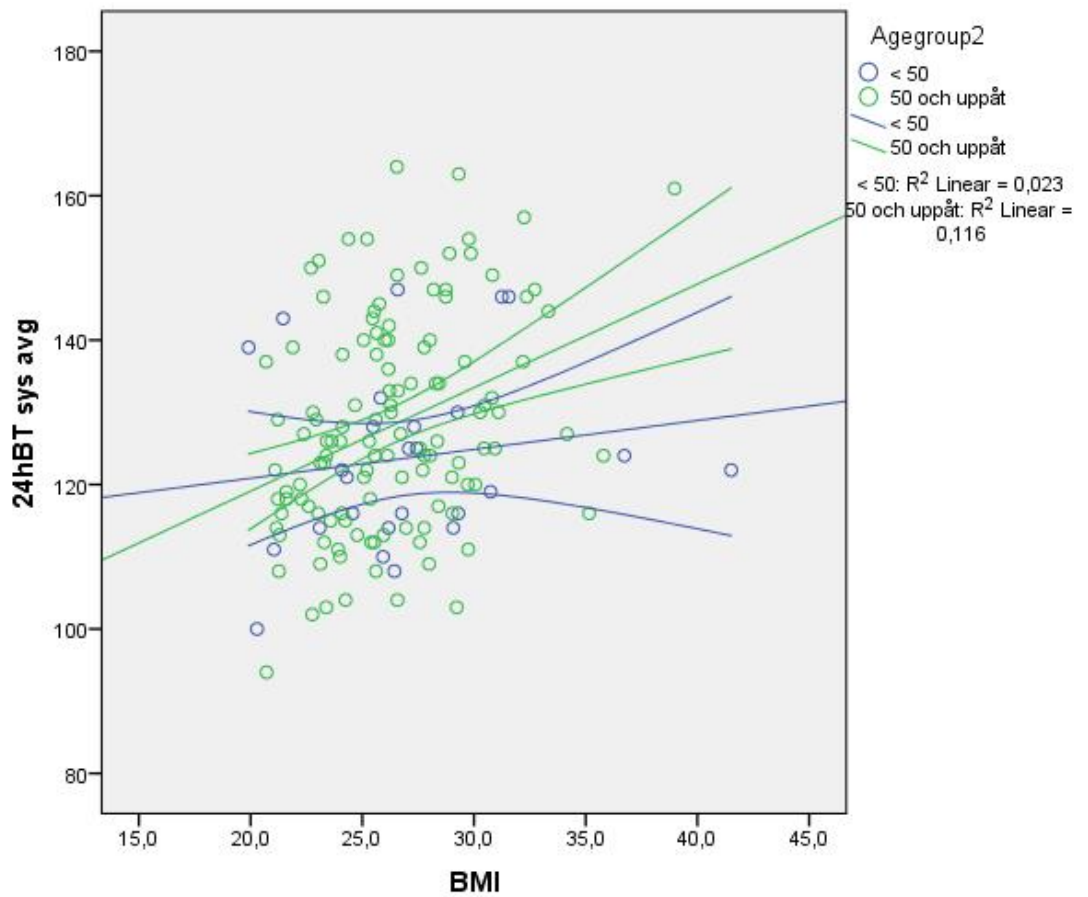
**Figure 1B.**



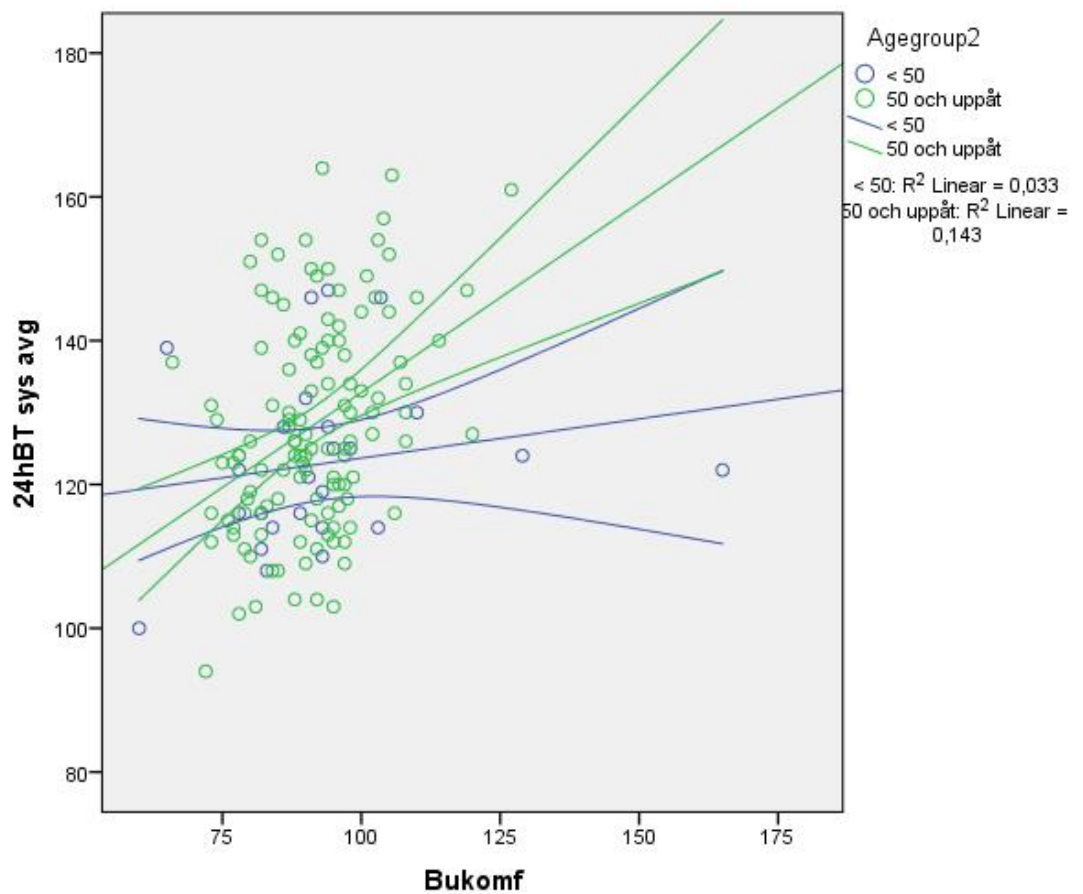
**Figure  
1C.**



**Figure 2A.**



**Figure 2B.**



## Legends

### Figure 1A

Samband mellan blodtryck och ålder uppdelat på kvinnor och män.  
Kvinnor har grön färg och män motsvaras av blå färg.

### Figure 1B

Samband mellan blodtryck och BMI uppdelat på kvinnor och män.  
Kvinnor har grön färg och män motsvaras av blå färg.

### Figure 1C

Samband mellan blodtryck och BMI uppdelat på kvinnor och män.  
Kvinnor har grön färg och män motsvaras av blå färg.

### Figure 2A

Samband mellan blodtryck och BMI uppdelat på  $< 50$  år och  $\geq 50$  år.  
 $< 50$  år har blå färg och  $\geq 50$  år motsvaras av grön färg.

### Figure 2B

Samband mellan blodtryck och midjemått mellan  $< 50$  år och  $\geq 50$  år.  
 $< 50$  år har blå färg och  $\geq 50$  år motsvaras av grön färg.