

HJARTAVERND



32. ÁRGANGUR
2. TÖLUBLAÐ DESEMBER 1995

Útgefandi:

Hjartavernd, Landssamtök hjarta- og æðaverndarféлага á Íslandi

Ritstjórn:

Snorri P. Snorrason, Nikulás Sigfússon, Stefán Júlíusson, Guðmundur Þorgeirsson og Þórður Harðarson.

Ritstjóri:

Sigurður Helgason

Afgreiðsla blaðsins:

Skrifstofa Hjartaverndar, Lágmúla 9, 3. hæð, sími 5813755

Setning, umbrot, filmuvinna og prentun:

Svansprent hf.

Kápumynd: Vigfús Birgisson, ljósmyndari**Efni:**

Góður árangur í lækningu kransæðasjúkdóms	1
Tímamótarannsókn í meðferð blóðfitu	3
Sykurþol og blóðþrýstingur.	6
Blóðþrýstingur og blóðfita	8
Genalækningar við hjarta- og æðasjúkdóma	11
Um blóðflögur í hjarta- og æðasjúkdómum	18
Kyrrseta, líkamsþjálfun og ástand hjarta	20
Eiga sýkingar þátt í meingerð hjartasjúkdóma	23
Rabb um hjartaendurhæfingu	26
Kólestról-lækkandi fæði	28
Mataræði við of háum blóðþrýstingi	28

Þórður Harðarson prófessor

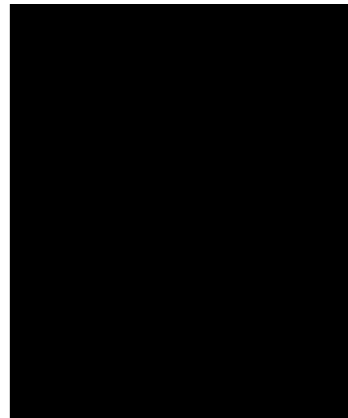
Góður árangur í lækningu kransæðasjúkdóms

Í blaði því, sem nú kemur fyrir sjónir lesenda, er líkt og oft áður fjallað um orsakir og meingerð kransæðasjúkdóms. Fyrir svo sem 20 árum virtist sem unnt væri að skýra mikinn hluta sjúkdómstilvistarinnar með örfáum áhættuþáttum: erfðum, reykingum, háþrýstingi og mikilli blóðfitu. Málin hafa síðan orðið flóknari.

Talsvert hefur áunnist í frekari skilgreiningu erfðaþátta. Apo-E nefnir gen, sem hefur veruleg áhrif á fituefnaskipti og getur mismunandi virkni og gerð þess ýmist leitt til aukinnar eða minnkaðrar áhættu á kransæðasjúkdómi. Íslenskur læknir, Vilmundur Guðnason, sem brátt mun koma til

starfa við Rannsóknarstöð Hjartaverndar, hefur meðal annarra unnið að skýrgreiningu á mismunandi arfgerðum Íslendinga hvað varðar Apo-E.

Í ljós hefur komið, að eðlislétt fituprotein (low density lipoprotein) eru ekki einsleitir hópur fituagna. Innan þess hóps hefur fundist undirflokkur lítilla tiltölulega eðlisþunga protína, sem tengist aukinni áhættu æðakölkunar. Fituprotein (a) er annars konar ögn eðlisléttara fituþroteina, sem einnig tengist æðakölkun, einkum samfara miklum styrk þriglyceríða og lágum styrk eðlisþunga fituþroteina (high density lipoprotein). Oxun eðlisléttara fituþroteina hvetur til fitusöfnunar í



Þórður Harðarson prófessor

æðaveggi. Því hefur athygli lækna beinst að fæðuefnum og lyfjum sem hamla gegn slíkri oxun, t.d. E og C vítamíni. Þannig fer því fjarri að samband fituefna og æðakölkunar sé einfalt og ýmis kurl ókomin til grafar. Ekkert hefur þó komið fram sem mælir gegn þeirri almennu reglu, að rétt sé að hafa mikinn hemil á fituneyslu.

Í þessu hefti birtist grein eftir Jón Þór Sverrisson lækni um rannsókn á

áhrifum fitulækkandi lyfja á framgang æðakölkunar hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóm. Hér er um tíma- mótarrannsókn að ræða, sem mun hafa viðtæk áhrif á meðferðarvenjur lækna um allan heim. Í haust birtist svo önnur grein í *New England Journal of Medicine*, þar sem greint var frá rannsókn á áhrifum pravastatins á hóp Skota, sem höfðu mikið kólesteról í blóði. Flestir voru án sýnilegra teikna um kransæðasjúkdóm. Niðurstöður þessarar rannsóknar voru mjög áþekkar hinna fyrri. Þessar rannsóknir vekja báðar vonir um að enn megi flýta fyrir því undanhaldi kransæðasjúkdóms sem er fagnaðarefni hér á landi.

Háþrýstingur er enn sem fyrr ótví- ræður áhættuþáttur æðakölkunar, en við hvaða blóðþrýsting er rétt að hefja meðferð og skipta þrýstingsgildin ein máli? Flestar rannsóknir á meðferð háþrýstings hafa byggst á blóðþrýstingsmælingum, sem framkvæmdar voru á læknastofum. Þó er vitað að niðurstöður slíkra mælinga eru oft miklu hærri en heimamælinga eða

sjálfvirkra mælinga sem gerðar eru á nokkura mínútna fresti, t.d. einn sólar- hring. Slíkt fyrirbæri nefnist hvít- sloppaáhrif eða læknaskrekkur. Rannsóknir síðustu ára hafa sýnt, að sjálf- virkar mælingar hafa meira forspár- gildi en mælingar á læknastofum og munu því vafalaust fara vaxandi. Jafn- framt hefur komið í ljós, að réttmætt er að miða við lægri meðferðarmörk ef sjálfvirkar mælingar eru lagðar til grundvallar. Blóðþrýstingsgildi sem eru há vegna læknaskrekks eru þannig ekki jafnskaðvænleg og jafnt hækkað- ur blóðþrýstingur, en samt alls ekki skaðlaus.

Á seinni árum hefur komið í ljós, að háþrýstingur er enn meiri vágastur ef hann fer saman við þykknun á vinstra slegli, en slík þykknun er raunar rök- réttur fylgifyiskur háþrýstings, enda þykkna allir vöðvar, sem á er reynt. Lyfjaframleiðendur hafa því reynt að sýna fram á, að þeirra lyf taki öðrum fram við að draga úr þykknun slegils. Hér er mikið í húfi, því að nýrri lyf eru oft margfalt dýrari þeim eldri. Nýlegar

rannsóknir hafa þó sýnt, að elstu lyfin og þau ódýrustu, þíasíð þvagræsilyf, standa engum að baki í þessu efni.

Þótt hægt miði að sigrast á reyking- um nú um stundir, dregur smátt og smátt úr vægi annarra áhættuþátta. Enn stærri sigrar vinnast þó á sviði læknismeðferðar með sýbatnandi ár- angri skurðaðgerða og annarra aðgerða á kransæðum og örri þróun á sviði lyfjameðferðar. Dánartíðni kransæða- stíflu var löngum 20-25% á árum áður. Á árinu 1994 vistuðust 170 sjúklingar með kransæðastíflu á Landspítalanum. Af þeim létust níu eða líðlega 5%. Þetta má fyrst og fremst þakka batn- andi lyfjameðferð, t.d. segaleysandi lyfjum, en einnig því að nú er brugðist við alvarlegum kransæðaþrengslum, áður en í öfni er komið. Að líkindum eru því stór drep í hjartavöðva með tilsvarendi lífshættu fátíðari en áður. Samkvæmt nýlegum tölum frá Al- þjóðaheilbrigðismálastofnuninni eru Íslendingar nú meðal þeirra Evrópu- þjóða, sem best gengur í baráttunni við kransæðasjúkdóm.

Minningarkort Hjartaverndar fást á þessum stöðum:

REYKJAVÍK:

Skrifstofa Hjartaverndar,
Lágmúla 9, 3. h., s: 813755
(gíró)

Reykjavíkur Apótek,
Austurstræti 16

Dvalarheimili aldraðra,
Lönguhlíð

Garðs Apótek,
Sogavegi 108

Árbæjar Apótek,
Hraunbæ 102a

Bókbær í Glæsibæ,
Álfheimum 74

Kirkjuhúsið,
Laugavegi 31

Vesturbæjar Apótek,
Melhaga 20-22

Bókabúðin Embla,
Völvufelli 21

KÓPAVOGUR:

Kópavogs Apótek,
Hamraborg 11

HAFNARFJÖRÐUR:

Bókabúð Olivers Steins,
Strandgötu 31

KEFLAVÍK:
Apótek Keflavíkur,
Suðurgötu 2

Rammar og gler,
Sólvallagötu 11

Landsbankinn,
Hafnargötu 55-57

AKRANES:
Akranes Apótek,
Suðurgötu 32

BORGARNES:
Verslunin Ísbjörninn
Egilsgötu 6

STYKKISHÓLMUR:
Hjá Sesselju Pálsdóttur,
Silfurötu 36

ÍSAFJÖRÐUR:

Póstur og sími, Aðalstræti 18

STRANDASÝSLA:
Hjá Ingibjörgu Karlsdóttur,
Kolbeinsá, Bæjarhr.

ÓLAFSFJÖRÐUR:
Blóm og gjafavörur,
Aðalgötu 7

HVAMMSTANGI:
Verslunin Hlín,
Hvammstangabraut 28

AKUREYRI:
Bókabúðin Huld,
Hafnarstræti 97

BÓKVAL,
Kaupvangsstræti 4

MÝVATNSSVEIT:
Pósthúsið Reykjahlíð

HÚSAVÍK:
Blómabúðin Björk,
Héðinsbraut 1

RAUFARHÖFN:

Hjá Jónu Ósk Pétursdóttur,
Ásgötu 5

ÞÓRSHÖFN:
Gunnhildur Gunnsteinsdóttir,
Langanesvegi 11

EGILSSTAÐIR:
Verslunin S.M.A.
Okkar á milli, Selási 3

ESKIFJÖRÐUR:
Póstur og sími,
Strandgötu 55

SELFLOSS:
Selfoss Apótek,
Austurvegi 44

HÖFN:
Vilborg Einarsdóttir,
Hafnarbraut 37

Jón Þór Sverrisson, læknir Lyflækningadeild Fjórðungs-sjúkrahússins á Akureyri.

4S – Tímamótarannsókn á meðferð blóðfitu

Á síðustu áratugum hafa margar stórar rannsóknir leitt í ljós, að hátt kólesteról í blóði er einn sterkasti áhættuþáttur kransæðasjúkdóms. Það hefur hins vegar reynst erfiðara að sýna fram á, að með lækkun kólesteróls í blóði hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóm megi snúa við sjúkdómsþróuninni. Í dýratilraunum er auðvelt að framkalla þrengingar í slagæðum með fituríku fóðri og sömuleiðis er auðvelt að sýna fram á, að þrengingar í æðum ganga til baka, ef gefið er aftur fitusnautt fóður. Erfiðara hefur gengið að sýna fram á, að slíkar breytingar ættu sér stað í æðum kransæðasjúklinga við blóðfitulækkun. Á síðustu árum hafa þó birst niðurstöður nokkurra rannsókna, þar sem notuð er kransæðamyndataka til að meta árangur blóðfitulækkandi meðferðar. Þessar rannsóknir hafa sýnt fram á, að blóðfitulækkun hægir á þróun æðasjúkdómsins og að sumar þrengingar ganga að einhverju leyti til baka. Þetta er þó ekki mikilvægasta niðurstaðan, því að svo virðist sem lækkun kólesteróls hafi margvísleg áhrif á skellur í æðaveggjum. Kólesterólinnihald æðaskellnanna minnkar og við það virðist draga verulega úr hættu á segamyndunum og stíflum í kransæðum, sem hins vegar geta valdið bráðri kransæðastíflu, skyndidauða eða hvikulli hjartaöng. Flestar þessara rannsókna hafa ekki verið nægilega fjölmennar og einnig staðið of

stutt til að sýna fram á t.d. afdráttarlausu lækkun í dánartíðni. Í nokkrum rannsóknum vöknudu grunsemdir um að kólesteróllækkun gæti aukið tíðni illkynja sjúkdóma og einnig valdið þunglyndi. Þetta varð til þess, að ýmsir voru tortryggir í garð blóðfitulækkandi lyfjameðferðar. Það var því orðið ákaflega brýnt að fá afdráttarlaust svar við spurningunni, hvort hafa mætti áhrif á lífshorfur sjúklinga með kransæðasjúkdóm með kröftugri kólesteróllækkandi lyfjameðferð og hvort hætta væri á fylgivikillum.

4-S - RANNSÓKNIN.

4-S er skammstöfun á enska titlinum Scandinavian Simvastatin Survival Study, það er norræn rannsókn á áhrifum Simvastatins á lífshorfur. Markmið rannsóknarinnar var að kanna, hvort lífslíkur kransæðasjúklinga bötnuðu



Læknarnir sem tóku þátt í rannsókninni: Jón Þór Sverrisson, Guðmundur Sigurðsson og Gunnar Sigurðsson.



Jón Þór Sverrisson

með því að lækka verulega kólesteról í blóði þeirra. Í rannsókninni var notað lyfið Simvastatin, sem tilheyrir svokölluðum statinimum, sem er ný tegund blóðfitulækkandi lyfja. Statin draga úr myndun kólesteróls í lifur með því að grípa snemma inn í framleiðsluferlið með því að hemja ákveðinn efnahvata (HMG-CoA reductase). Þetta eru mjög virk lyf og geta lækkað LDL-kólesteról (vonda kólesterólið) um 25-40% og jafnframt valdið vægri hækkun á HDL-kólesteróli (góða kólesterólið). Fáum aukaverkunum hefur verið lýst við notkun þeirra og lyfin þolast vel.

Rannsóknin náði til allra Norðurlandanna, þar á meðal Íslands. Þátttakendur voru karlar og konur á aldrinum 35-70 ára með staðfestan kransæðasjúkdóm, annaðhvort með sögu um kransæðastíflu eða þá kransæðaprengsli, sem sýnt hafði verið fram á með áreynsluprófi eða kransæðamyndatöku. Kólesteról þurfti að vera á bilinu 5.5 mmol/l til 8.0 mmol/l, sem er meðal hátt kólesteról. Ýmsir sjúkdómar útilokuðu sjúklinga frá þátttöku svo sem nýlegt hjartaáfall, alvarleg hjartabilun, hjartaloku-

sjúkdómar og alvarlegar hjartsláttartruflanir. Heildarfjöldi þátttakenda í rannsókninni var 4444 og var það hrein tilviljun að þetta varð endanleg tala þátttakenda. 157 Íslendingar tóku þátt í rannsókninni. Dr. Guðmundur Þorgeirsson, yfirlæknir á Landspítala, var fulltrúi Íslands í stjórn rannsóknarinnar og sinni hann einnig hluta sjúklindahópsins hérlendis. Aðrir læknar, sem tóku þátt í rannsókninni, voru Dr. Gunnar Sigurðsson, yfirlæknir á Borgarspítala, Jón Högnason, hjartalæknir á Borgarspítala og greinarhöfundur, sem sinni sjúklungum í rannsókninni á Akureyri.

Í upphafi rannsóknarinnar fengu allar fitusnautt mataræði í þrjá mánuði, skilaði það aðeins 2% lækkun í heildarkólesteróli. Að þeim tíma liðnum var sjúklungum handahófsraðað í tvo hópa, fékk annar hópurinn Simvastatin 20 mg á dag, en hinn hópurinn óvirkt lyf (sýndarlyf). Var þannig um tvíblint fyrirkomulag að ræða, þar sem hvorki læknir, hjúkrunarfræðingur né sjúkl-ingur höfðu vitneskju um, hvort notað var virkt lyf eða sýndarlyf. Markmiðið var að lækka kólesteról í meðferðar-

hópnum niður í 5.2 mmol/l. Til að ná því markmiði varð að auka skammtinn í 40 mg hjá þriðjungi sjúklinga í meðferðarhópnum. Til að viðhalda blindni fengu jafnmargir sjúklingar á sýndarlyfinu töfluaukningu. Þátttakendum í rannsókninni var fylgt eftir á 3-6 mánaða fresti með viðtali við lækni eða hjúkrunarfræðing, tekin voru línurit og blóðprufur. Öllum niðurstöðum var safnað í móðurtölvu í Svíþjóð, allar blóðprufur mældar á rannsóknarstofu í Oslo og hjartalínurit voru lesin á rannsóknarstofu í Finnlandi. Má nærri geta, að geysilegt magn upplýsinga safnaðist saman af þessum mikla fjölda sjúklinga á þessum langa tíma sem rannsóknin stóð.

NIÐURSTÖÐUR:

Rannsókninni lauk í ágúst 1994. Þá hafði sjúklungum verið fylgt eftir að meðaltali í 5½ ár. Þá lágu fyrir afgerandi niðurstöður. Í meðferðarhópnum lækkaði kólesteról úr 6.75 mmol/l í 5 mmol/l að meðaltali eða um 25%. LDL-kólesteról lækkaði úr 5 mmol/l í 3 mmol/l að meðaltali eða um 35% lækkun. HDL-kólesteról hækkaði um

8% og þríglyceríðar lækkuðu um 15%. Þessi blóðfitugildi náðust fljótlega eftir að lyfjameðferð hófst og héldust svipuð út rannsóknartímabilið. Nánast engin breyting í blóðfitugildum átti sér stað á rannsóknartímabilinu hjá sjúklungunum sem tóku sýndarlyfið.

Alls dóu 256 sjúklingar (11.5%) í sýndarlyfshópnum, en 182 sjúklingar (8.2%) í simvastatinhópnum. Þetta er 30% lækkun í heildardánartíðni. Sé eingöngu litið á dauðsföll af völdum kransæðasjúkdóms, þá dóu 189 sjúklingar í sýndarlyfshópnum, en 111 í simvastatinhópnum, þetta er 42% lækkun í kransæðadauðsföllum. 622 sjúklingar (28%) í sýndarlyfshópnum fengu kransæðaáfall, en 431 sjúklingar (19%) í simvastatinhópnum, sem er 34% fækkun. Þá þurftu mun færri sjúklingar í meðferðarhópnum að fara í kransæðaskurðaðgerð eða kransæðavíkkun og nam sú lækkun 37%. Í rannsókninni var athuguð tíðni heilablóðfalla og kom í ljós 30% lækkun á tíðni þeirra hjá sjúklungum í meðferðarhópnum. Þessar upplýsingar komu nokkuð á óvart og benda til þess, að lyfið hafi ekki aðeins áhrif á kransæðar heldur á þrengingar í öllum slagæðum. Enginn teljandi munur var á tíðni dauðsfalla af völdum krabbameins og dóu 33 í meðferðarhópnum, en 35 í sýndarlyfshópnum.

Mikið magn upplýsinga liggur fyrir eftir þessa rannsókn, sem býður upp á ýmsa úrvinnslu t.d. athugun á útkomu í ýmsum undirhópum. Þannig nýtist Simvastatin meðferðin nokkurn veginn jafnt eldri og yngri þátttakendum í rannsókninni og t.d. höfðu þeir, sem voru með kólesterólgiði undir meðaltali svipaðan ávinning af lyfjameðferðinni eins og þeir sem voru yfir meðaltali. Lyfjagjöfin virðist þannig ávinningur fyrir alla, sem komnir eru með kransæðasjúkdóm.

Niðurstöður rannsóknarinnar eru þannig allar á einn veg. Með kröftugri

Nokkur einkenni þátttakenda í 4S, við upphaf rannsóknarinnar.

Konur og karlar á aldrinum 35 - 70 ára með sögu um hjartaöng eða bráða kransæðastíflu og kólesteról á bilinu 5.5 mmol/l til 8.0 mmol/l og þríglycerida 2.5 mmol/l.

Karlar	81%	Meðal kólesteról	6.75 mmol/l
Konur	19%	Meðal LDL-kólesteról	4.57 mmol/l
Eldri en 60 ára	51%	Meðal HDL-kólesteról	1.19 mmol/l
Saga um kransæðastíflu	79%	Meðal þríglyceridar	1.5 mmol/l
Hjartaöng á n stíflu	21%		
Kransæðaaðgerð eða víkkun	8%		
Reykingar	26%		
Háþrýstingur	26%		
Aspirin	37%		
-hemlandi lyf	57%		

kólesteróllækkandi lyfjameðferð má seinka þróun kransæðasjúkdóms og draga úr bráðum kransæðatilfellum og skyndidauða. Með verkun á aðrar slagæðar má draga úr tíðni heilablóðfalla og líklega seinka þróun æðaprenginga í fótslagæðum. Af niðurstöðum þessarar rannsóknar má ljóst vera, að mikilvægt er að lækka kólesteról hjá öllum sjúklingum með staðfestan kransæðasjúkdóm, er þá byrjað með mataræðis-meðferð, en skili hún ekki tilætluðum árangri, þarf að íhuga kólesteróllækkandi lyfjameðferð.

4-S rannsóknin er tímamótarannsókn sem hefur leitt í ljós, að lífslíkur kransæðasjúklinga batna við kólesteróllækkandi lyfjameðferð án hættu á langtíma aukaverkunum. Rannsóknin var vel skipulögð frá upphafi og eiga stjórnendur hennar þakkir skildar. Þá



Starfsfólk Göngudeildar háþrýstings: Guðrún Þorvaldsdóttir, Guðný Guðmundsdóttir, Herdís Kristjánsdóttir og Svanhildur Magna Sigfúsdóttir.

ber sérstaklega að þakka öllum þátttakendum, sem sýndu frábært úthald og aðeins hættu örfáir sjúklingar í rann-

sókninni þessi næstum 6 ár, sem hún stóð yfir. Ég færi kollegum mínum fyrir sunnan og starfsfólki Göngudeildar háþrýstings og blóðfitumælinga beztu þakkir fyrir ánægjulegt samstarf. Sérstakar þakkir færi ég Maríu S. Ásgrímsdóttur, læknaaritara, sem starfaði með mér í rannsókninni á Akureyri.

Heimildir:

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.
Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).
Lancet 1994; 344:1383.
2. Kjekshus J., Pedersen T.R.
Reducing the Risk of Coronary Events: Evidence from Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)
Am. J. Cardiol 1995; 76:64 C - 68 C.

Sykurþol og blóðþrýstingur

Á undanförunum árum hefur áhugi þeirra sem stunda rannsóknir á háþrýstingi, beinst að tengslum ójafnvægis í efnaskiptum, (svo sem offitu, skerts sykurþols og hækkun á blóðfitum) og háþrýstings. Það hefur lengi verið þekkt að oft fylgjast að, offita, háþrýstingur, hækkun á blóðfitum og skert sykurþol. Þessi samsöfnun áhættuþáttanefna er kölluð á ensku „efnaskiptaheilkenni(?)“ „metabolic syndrome“ eða „Reavens syndrome“. Fleiri áhættuþættir sem fylgja með auk þeirra sem áður voru nefndir eru; óhagstæð fitudreifing þar sem fitusöfnun er mest á maga (central obesity), og truflun á magni storkuþátta með aukinni hættu á myndun blóðsega. Síðast en ekki síst fylgir með insúlínónæmi, þar sem afleiðingin verður hækkað insúlín í blóði, en það gerist þegar líkaminn leitast við að bæta fyrir minnkað næmi insúlíns með aukinni framleiðslu þess.

Allmargar rannsóknir hafa sýnt fram á samtímafylgni insúlínmagns í blóði og hækkaðs blóðþrýstings. Insúlín hefur nefnilega ýmsa aðra líf-eðlisfræðilega eiginleika en að greiða sykri leið inn í frumur. Meðal annars veldur insúlín aukinni endurupptöku á natríum í nýrum, eykur virkni sympatiska taugakerfisins og eykur samdrátt í sléttum vöðvafrumum í veggjum æða, en allt leiðir þetta til hækkaðs blóðþrýstings.

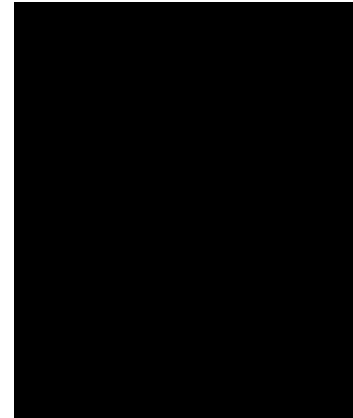
Ýmislegt er þó enn sem komið er óútskýrt hvað varðar orsakasambandið. Í dýratilraunum var hundum gefið insúlín í innrennsli í æð í langan tíma

án þess að blóðþrýstingur þeirra hækkaði marktækt. Einnig hafa sjúklingar sem greinst hafa með góðkynja æxli í brisi (en það veldur mikilli framleiðslu insúlíns), yfirleitt eðlilegan blóðþrýsting og engin breyting verður á honum eftir að æxlið hefur verið numið brott með aðgerð.

Þannig hafa böndin fremur borist að insúlínónæminu sjálfu, þó að verkunarmátinn sé ekki að fullu þekktur. Í einni rannsókn reyndist samband milli insúlíns og blóðþrýstings aðeins vera til staðar hjá þeim sem höfðu ættarsögu um háþrýsting eða sykursýki. Þetta gæti bent til þess að erfðaþættir ráði því hvort insúlínónæmi myndast og leiði af sér skert sykurþol eða háþrýsting.

Skert sykurþol er yfirleitt merki um að dregið hafi úr hæfni líkamans til að fjarlægja sykur úr blóðrásinni. Þetta stafar af minnkuðu næmi insúlínviðtakanna, en þá er m.a. að finna í lifur og öðrum vefjum, svo sem vöðvum eða fituvef. Sykurþolspróf er því óbeinn mælikvarði á insúlínónæmi.

Í þessari rannsókn voru notuð gögn úr rannsókn Hjartaverndar, en allflestir sem komu í hópskoðanir voru settir í sykurþolspróf. Það fór þannig fram að viðkomandi mættu fastandi, að morgni og var þá mældur fastandi blóðsykur. Síðan var þeim sem fóru í prófið gefin sykurlausn að drekka, sem innihélt 50 gr. af sykri. Blóðsykurinn var svo mældur aftur eftir 90 mínúntur. Alls lágu fyrir niðurstöður úr þessari rannsókn um 9135 karla og 9755 konur. Tilgangurinn með þessari rannsókn var



Karl Kristjánsson

því að kanna samband sykurþols og háþrýstings hjá Íslendingum. Þar sem rannsóknarhópurinn var svo stór, var hægt að kanna fylgni hjá báðum kynjum og mismunandi aldurs- og þyngdarhópum. Í rannsókninni var tekið tillit til þeirra þátta sem gátu haft áhrif, svo sem aldurs, þyngdar, reykinga og blóðfitu. Þeir sem höfðu greinst með sykursýki, skerta nýrnastarfsemi eða kransæðastíflu voru ekki teknir með í rannsóknina.

Niðurstaðan reyndist sú, að skert sykurþol tengdist háþrýstingi hjá báðum kynjum og í öllum aldurshópum og við mismunandi líkamsþunga stuðul (þyngd eftir að tillit hefur verið tekið til hæðar). Til að kanna orsakasambandið, þ.e. hvort skert sykurþol sé undanfari háþrýstings og þá hugsanlega orsök hans að hluta, voru þeir sem komið höfðu a.m.k. tvisvar sinnum skoðaðir sérstaklega. Það reyndust vera 2639 karlar og 2346 konur. Niðurstaða þeirrar rannsóknar var sú að sykurþolsprófið gaf marktæka vísibendingu um áhættu á háþrýstingi á komandi 3-8 árum.

Reykingar reyndust hafa neikvæða fylgni við háþrýsting og kemur það nokkuð á óvart þar sem níkotín er þekkt fyrir að valda æðasamdrætti og hækkun blóðþrýstings. Svipaðar niðurstöður er að finna í erlendum rann-

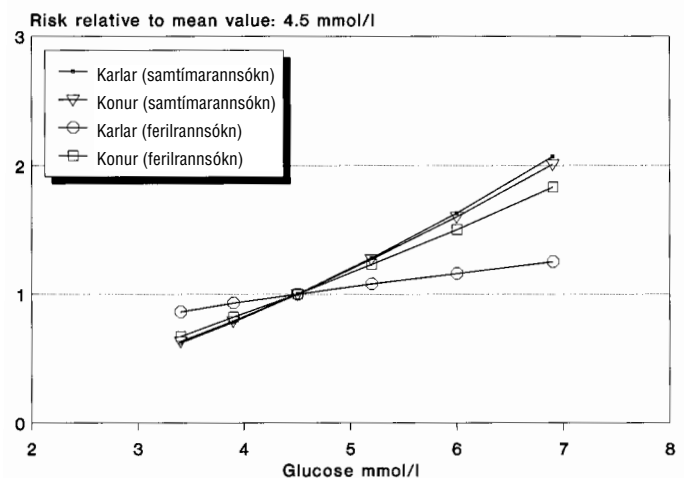
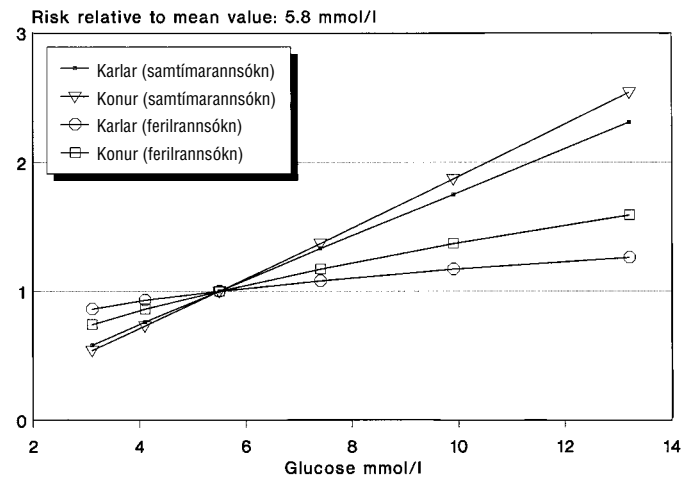
sóknum, þ.e. að því meiri sem reykingar eru, því minni virðist hættan á háþrýstingi. Reykingar eru þekktar sem sterkur áhættuþáttur fyrir kransæðastíflu og dauða af völdum hjartasjúkdóma, sérstaklega þegar aðrir áhættuþættir eru til staðar. Hugsanleg skýring á lægri tíðni háþrýstings meðal reykingamanna gæti verið sú, að þeir hafi verið útilokaðir úr rannsókninni vegna fyrri kransæðastíflu eða að þeir hafi einfaldlega verið látnir.

Gildin á blóðsykri, bæði fastandi og 90 mínútu eftir sykurinntöku, höfðu fylgni við áhættu á háþrýstingi. Þar sem þessar breytur eru augljóslega mjög náskyldar, geta þær eytt áhrifum hvor annarrar í tölfræðigreiningunni (multi-variate analysis). Útreikningar voru því einnig gerðir með aðeins aðra breytuna í einu. Þá kom í ljós, nokkuð óvænt, að forspárgildi 90 mínútna blóðsykurs minnkaði aðeins lítillega þegar báðar sykurbreyturnar voru með í tölfræðimódelinu. Þetta gæti bent til þess að þó þessar tvær breytur séu tengdar, eru áhrif þeirra á blóðþrýsting eftir mismunandi leiðum.

Fastandi blóðsykur endurspeglar fyrst og fremst insúlínónæmi í lifrinni, sem leiðir til aukinnar losunar sykurs frá lifrinni. Hár blóðsykur eftir sykurinntöku gefur hins vegar til kynna truflun á flutningi sykurs inn í frumur, aðallega í þverrákóttum vöðvum. Hlutfallslegt mikilvægi þessara tveggja forma á insúlínónæmi er ekki ljóst hvað varðar áhættu á hjartasjúkdómum. Þó benda þessar niðurstöður ekki aðeins til að þær séu báðar mikilvægar fyrir myndun háþrýstings, heldur einnig að vægi þeirra sé nokkuð svipað.

Niðurstaða þessarar rannsóknar staðfestir því hve nátengdur háþrýstingur er sykur efnaskiptum. Tengslin við skert sykurþol voru áberandi stöðug hjá báðum kynjum, í mismunandi aldurshópum og jafnt hjá mögum

Hlutfallsleg áhætta á að hafa eða fá háþrýsting miðuð við fastandi blóðsykur 4,5 (a) og blóðfitu eftir 90 mín sykurbolspróf (b).



sem feittum. Sykurbolsprófið spáði einnig fyrir um líkur á því að fá háþrýsting.

Heimildaskrá:

- Niðurstöður þessarar rannsóknar hafa birst í *Journal of Hypertension* 1995, 13: 581–586.
- Kristjansson K, Lissner L, Bengtsson C, Lapidus L, Blohme G: **The interrelationship between fasting serum insulin level, obesity and blood pressure in women: results from a cross-sectional population study of woman in Gothenburg, Sweden.** *Hypertens Res* 1993, 16: 197–201.

- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, et al: **Insulin resistance in essential hypertension.** *N Engl J Med* 1987, 317: 350–357.
- Lissner L, Bengtsson C, Lapidus L, Kristjansson K, Wedel H: **Fasting insulin in relation to subsequent blood pressure changes and hypertension in women.** *Hypertension* 1992, 20:797–801.
- Lind L, Lithell H, Pollare T: **Is it hyperinsulinemia or insulin resistance that is related to hypertension and other metabolic cardiovascular risk factors?** *J Hypertens* 1993, 11 (suppl 4):S11–S16.

Nikulás Sigfússon, dr. med. yfirlæknir

BLÓÐÞRÝSTINGUR OG BLÓÐFITA

– Þýðingarmiklir þættir fyrir heilsu manna.

Sjúkdómar í hjarta- og æðakerfi hafa undanfarna áratugi verið eitt helsta heilsufarsvandamál okkar Íslendinga eins og reyndar meðal flestra þjóða í okkar heimshluta.

Sívaðandi kostnaður við heilbrigðisþjónustuna er ofarlega á baugi um þessar mundir. Hjarta- og æðasjúkdómar eiga þar stóran hluta að máli. Sem dæmi má nefna að í Bandaríkjunum er áætlaður kostnaður vegna meðferðar og vinnutaps af völdum kransæðasjúkdóms um 50-100 milljarðar dollara á ári - hliðstæð tala fyrir Ísland væri 3,5-7 milljarðar ísl. kr. á ári. (1)

Nýjar aðferðir við greiningu og meðferð þessara sjúkdóma eru sífellt að koma fram en mörgum þessara valkosta fylgir ærinn kostnaður.

Sú spurning hlýtur að vakna hvort ekki sé hægt að einhverju leyti að koma í veg fyrir þessa sjúkdóma án alltof mikils kostnaðar fyrir einstaklinginn og þjóðina.

Þessari spurningu er raunar strax hægt að svara játandi því við vitum nú um vissa áhættuþætti (eða orsakir) hjarta- og æðasjúkdóma sem hægt er að hafa áhrif á.

Hér á eftir verður fjallað um tvo þeirra: hækkaðan blóðþrýsting og hækkaða blóðfitu og áhersla lögð á það sem einstaklingurinn getur sjálfur gert til að lagfæra þessa þætti.

BLÓÐÞRÝSTINGUR.

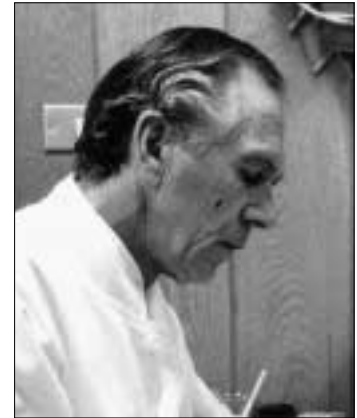
Fjöldmargar rannsóknir undanfarna áratugi hafa ótvírætt sýnt að hækkan blóðþrýstings leiðir til aukinnar áhættu

á sjúkdómum í æðakerfinu, sérstaklega á slagi (heilablóðfalli, blóðtappa í heila) og kransæðasjúkdóm. Meðal þjóða þar sem meðalblóðþrýstingur er hár eru þessir sjúkdómar algengir, meðal þjóða þar sem hann er lágur eru þeir nær óþekktir. Rannsóknir sýna einnig að lækkan blóðþrýstings leiðir til minnkandi tíðni þessara sjúkdóma.

Nú er það svo að orsakir blóðþrýstingshækkunar eru að mestu óþekktar og því vaknar sú spurning hvort nokkuð sé hægt að gera til þess að koma í veg fyrir háan blóðþrýsting. Sem betur fer er svarið við því játandi. Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa leitt í ljós að blóðþrýstingur tengist vissum lifnaðarvenjum og eru það einkum þrjú atriði sem veruleg áhrif hafa: neysla salts, hreyfingarleysi og offita.

Salt er nauðsynlegt líkamanum en of mikil neysla þess leiðir til hækkunar blóðþrýstings. Talið er að fyrir hvert gramm af salti hækki blóðþrýstingur um 1 mm kvikasilfurs. Meðal þjóða þar sem saltneysla er mikil eins og t.d. í Japan þar sem dagleg saltneysla getur verið allt að 25 g er slag ein algengasta dánarorsökin. Hér á landi er saltneysla um 8 g á dag á mann. Þessa neyslu mætti minnka verulega og þannig lækka meðalblóðþrýsting þjóðarinnar.

Í þessu sambandi er þó rétt að benda á að neytandinn er í talsverðum vanda staddur þegar hann fer að versla í matinn. Í innihaldslýsingu á mörgum matvörum er ekkert getið um saltinnihald, á öðrum aðeins nefnt að í þeim sé salt en ekki hve mikið og í besta falli getið um innihald natríums (sem er annað



Nikulás Sigfússon

frumefnið í natríumklóríði -salti) og getur það vafist fyrir fólki að reikna út hve tiltekið magn af natríum mótsvarar miklu magni af salti. Í þessu efni tel ég að heilbrigðisvirkni ættu að setja reglur um innihaldslýsingar sem kæmu neytendum að meira gagni en nú er.

Sýnt hefur verið fram á að hæfileg líkamshjálfun lækkar blóðþrýsting. Nú er svo komið að um helmingur vinnandi fólks hér á landi er við kyrrsetustörf. Þessu fólki er nauðsynlegt að bæta upp hreyfingarleysið með reglubundinni hjálfun af einhverju tagi. Fyrir hjarta- og æðakerfi eru gagnlegast allar æfingar sem skapa samfellt og jafnt álag um lengri tíma, t.d. sund, skokk, hjólreiðar, skíðaferðir eða röskleg ganga. Til að auka þol og ná fram heppilegum áhrifum á blóðþrýsting þarf að stunda slíka hjálfun reglulega a.m.k. þrisvar í viku og minnst 20-30 mín. í senn. Áreynslan þarf að vera það mikil að þúls fari upp í minnst 120 slög á mínútu.

Samband er milli ofþyngdar og blóðþrýstings. Þegar líkamshjúngd minnkar hjá of feitu fólki lækkar blóðþrýstingur. Offita er algengt vandamál hér á landi eins og reyndar víðast hvar á Vesturlöndum. Um það bil 30% fullorðinna Íslendinga eru verulega of þungir. Auðvelt er að gefa ráð um megrun en erfiðara að fara eftir þeim.

Hér verða ekki gefnar neinar uppskriftir af megrunarkúrum. Reynsla manna af ströngu megrunarfæði er yfirleitt slæm þegar til lengri tíma er litið. Svo virðist sem tiltölulega litlar breytingar á mataræði og lifnaðarháttum skili betri árangri þó hann komi ekki jafnfljótt. Einföld ráð sem engan skaða en skilað geta varanlegum árangri eru:

- 1) að forðast sykur og sætmeti sem mest
- 2) að minnka neyslu á fitu
- 3) að auka líkamshreyfingu
- 4) að borða aðeins á matmálistímum.

Ástæða er til að vara fólk við auglýsingaskrumi megrunar-iðnaðarins. Megrunarpillur, megrunarplástrar, megrunarföt o.þ.h. koma engum að gagni nema framleiðendunum sem á þessu græða stórfé.

Oft er spurt um hver sé kjörþyngd en þá er átt við þá þyngd, sem hefur í för með sér mestu ævilengd. Ýmsar formúlur hafa verið fundnar út í þessu sambandi og virðist útkoman nokkuð fara eftir því hvaða hópur hefur verið rannsakaður. Ein slík skal láatin hér upp: $Kjörþyngd = 22 \times (\text{hæð í metr-um})^2$. Þessi formúla gildir fyrir fólk á aldrinum 30-59 ára. (2)

Kjörþyngd manns sem er 180 cm á hæð væri þannig: $22 \times 1,8 \times 1,8 = 71,3$ kg.

BLÓÐFITTA.

Það er nú almennt viðurkennt að blóðfita -kólesteról- er áhættuþáttur fyrir kransæðasjúkdóm og fleiri sjúkdóma í æðakerfi svo sem æðakölkun í fótum og í heilæðum. Tíðni þessara sjúkdóma er há meðal þjóða sem hafa hátt kólesteról en lág meðal þjóða sem hafa lágt kólesteról. Ennfremur hefir verið sýnt fram á að með því að lækka kólesteról í blóði með breyttu mataræði eða lyfjum, lækkar tíðni þessara sjúkdóma. Fyrir hvert prósentustig sem kólesteról hækkar eykst áhætta kransæðasjúkdóms um ca. 2% og öfugt.

Íslendingar hafa hátt kólesteról í samanburði við aðrar þjóðir. Rannsóknir Hjartaverndar hafa sýnt að veruleg lækun hefur orðið á kólesterólgildum Íslendinga sl. 2-3 áratugi og í kjölfarið hefur fylgt lækandi tíðni kransæðasjúkdóma og annarra æðasjúkdóma svo sem blóðþurrðarhelti og slags.

Blóðfitugildi ákvarðast fyrst og fremst af mataræði og í því efni skiptir mestu máli mettuð fita (hörð fita -dýrafita). Íslendingar neyta tiltölulega mikillar fitu sem að mestu leyti er mettuð fita. Manneldisráð hefur lagt til að Íslendingar minnki heildarneyslu á fitu, en auki neyslu á ómettaðri fitu, grænmeti, ávöxtum og annarri trefjaríki fæðu.

Samráðsfundur landlæknis 1990 um meðferð við hárra blóðfitu lagði meðal annars til eftirfarandi:

„Einstaklingum undir 70 ára aldri, sem mælast með kólesterólgildi 6,5-8,0 mmól/l (250-306 mg/dl), ætti að gefa ráðleggingar um breytt mataræði og endurtaka síðan kólesterólmælingu eftir þrjá til sex mánuði.

Einstaklingar undir 70 ára aldri með kólesteról yfir 8 mmól/l (306 mg/dl) ættu að fara í endurtekna mælingu fljótlega og þá yrði einnig mælt HDL kólesteról og serum þríglyseríðar. Að því loknu fengi viðkomandi ráðleggingar um breytt mataræði og mæling endurtekin eftir þrjá mánuði.

Ef viðkomandi er karlkyns og kólesteról helst fyrir ofan 8,0 mmól/l, þrátt fyrir breytt mataræði í fjóra til sex mánuði, er vert að íhuga kólesteróllækkandi lyfjameðferð ef ekkert mælir gegn henni.

Ef viðkomandi er kvenkyns er eðlilegt að miða við heldur hærri gildi þar sem áhætta kvenna er mun minni. Ef kólesterólið helst stöðugt ofan við 8,0-9,0 mmól/l, þrátt fyrir breytt mataræði í fjóra til sex mán-

uði, er vert að íhuga kólesteróllækkandi lyf.“

Á öðrum stað í blaðinu fylgja leiðbeiningar um kólesteróllækkandi fæði (Landsspítalinn, Næringarráðgjöf).

Hér að framan hefur verið rætt um tvo áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma og þær aðgerðir sem menn geta gripið til í því skyni að draga úr vægi þeirra og minnka þannig líkur á því að þeir fái þessa sjúkdóma síðar á ævinni.

En hvernig á fólk að fá vitneskju um blóðþrýstings- og blóðfitugildi sitt? Hækkuðum blóðþrýsting og hækkaðri blóðfitu fylgja venjulega engin einkenni í byrjun og það þarf því að mæla þessa þætti. Um 70-90% landsmanna þurfa að leita til læknis af ýmsum ástæðum á hverju ári. Sjálf-sagt er að nota tækifærið og mæla blóðþrýsting ef hann hefur ekki verið mældur hjá viðkomandi áður.

Mjög margir aðilar í heilsugæslunni geta nú einnig mælt blóðfitu. Ástæða er til að framkvæma slíka mælingu hjá fólki sem er með ættarsögu um kransæðasjúkdóm eða er með aðra áhættuþætti svo sem hækkaðan blóðþrýsting og reykingar.

Undanfarna 2-3 áratugi hafa helstu áhættuþættir hjarta- og æðasjúkdóma hér á landi, – reykingar, háþrýstingur og hækkað kólesteról – breyst mjög til betri vegar.

Í kjölfarið hefur fylgt mikil lækun á tíðni kransæðasjúkdóma og lítill vafi er á því að hægt er að ná enn meiri árangri með auknum forvörnum en þar skiptir lækun blóðþrýstings og blóðfitu verulegu máli.

Heimildir:

- (1) National Cholesterol Education Program - USA. Circulation, 89: 1336-1445, 1995
- (2) Intern. J. Obesity, 15/1: 1-5, 1991
- (3) Niðurstöður samráðsfundar á vegum Landlæknisembættisins um meðferð við hárra blóðfitu, 02.02. 1990 og 20.04. 1990.
- (4) Hóprannsókn Hjartaverndar, ýmsar niðurstöður.

Jón Jóhannes Jónsson, læknir, Ph.D.
Erfðafræðideild Yale-háskóla

Genalækningar við hjarta- og æðasjúkdóma



Jón Jóhannes Jónsson

INNGANGUR

Meðferð hjarta- og æðasjúkdóma er flókin og samanstendur af mörgum þáttum. Eftir atvikum er beitt lyfja-meðferð og skurðaðgerðum auk þess sem að sjúklingum er oft ráðlagt að breyta mataræði og lífnaðarháttum. Nýlega var byrjað að gera tilraunir með nýja tegund meðferðar þ. e. genalækningar og hér verður þeim rannsóknnum lýst í stuttu máli.

Genalækningar eru flutningur á genum inn í frumur sjúklinga í því skyni að lækna, fyrirbyggja eða rannsaka sjúkdóma. Genalækningar eru ennþá á byrjunarstigi en samt er mjög mikill áhugi á þeim víða um heim því þær gætu orðið er fram líða stundir mjög öflug meðferð við ýmsum alvarlegum sjúkdómum.

LÍFFRÆÐILEG UNDIRSTADA GENALÆKNINGA

Genalækningar byggjast á nokkrum grundvallaratriðum líffræðinnar sem rétt er að rifja hér upp stuttlega áður en lengra er haldið. Líkami manna er samansettur úr örsmáum frumum sem eru grunnstarfseiningar líkamans. Hver fruma inniheldur fjölda lífefna þar með talið kjarnsýrur og prótín. Talið er að í erfðaefni mannsins séu 50 til 100 þúsund mismunandi gen sem hvert um sig stjórna myndun eins ákveðins prótíns. Gen eru hluti af löngum kjarnsýrusameindum í litningum frumna. Gen innihalda upplýsingar sem segja til um gerð prótína og virkni. Prótínin eru verkfæri frum-

anna. Efnaskipti frumna svo sem orkubúskapur, uppbygging og niðurbrot er stjórnað af prótínum. Prótín eru einnig mikilvæg byggingarefni fyrir frumur og líffæri. Auk upplýsinga um gerð prótíns þá innihalda gen einnig stýriraðir sem stjórna því hvað mikið af prótíni gensins er myndað í hinum ýmsu frumum líkamans. Eingöngu lítill hluti af genunum er virkur í hverri frumu en flest þeirra eru óvirk og framleiða ekki prótín. Grunnmunurinn á hinum ýmsu frumum líkamans fellst í því hvaða gen eru virk og þar af leiðandi hvaða prótín eru til staðar og í hvað miklu magni. Þannig innihalda vöðvafrumur, þar með talið hjarta-vöðvafrumur, mikið af prótínum sem gera þeim kleift að dragast saman, lifrarfrumur innihalda margvísleg efna-skíptaensím (sem eru prótín) og rauð blóðkorn eru full af blóðrauðaprótíni sem bindur og flytur súrefni.

Orsakir flestra sjúkdóma má beint eða óbeint rekja til truflunar á virkni einstakra prótína. Prótínvirkni getur brenglast vegna umhverfisáhrifa t. d. af völdum næringarskorts. Sem dæmi má nefna að C-vítamínskortur leiðir til þess að kollagen prótín eru ekki búin til á réttan hátt og leiðir það til óeðlilegrar myndunar á bandvef. Óafturkræfar breytingar á genum, sem eru kallaðar stökkbreytingar, geta leitt til þess að gen framleiði annað hvort ekkert prótín eða afbrigðilegt prótín sem ekki starfar rétt. Afleiðingar stökkbreytinga ráðast af því um hvaða gen er að ræða og hvers eðlis stökkbreyt-

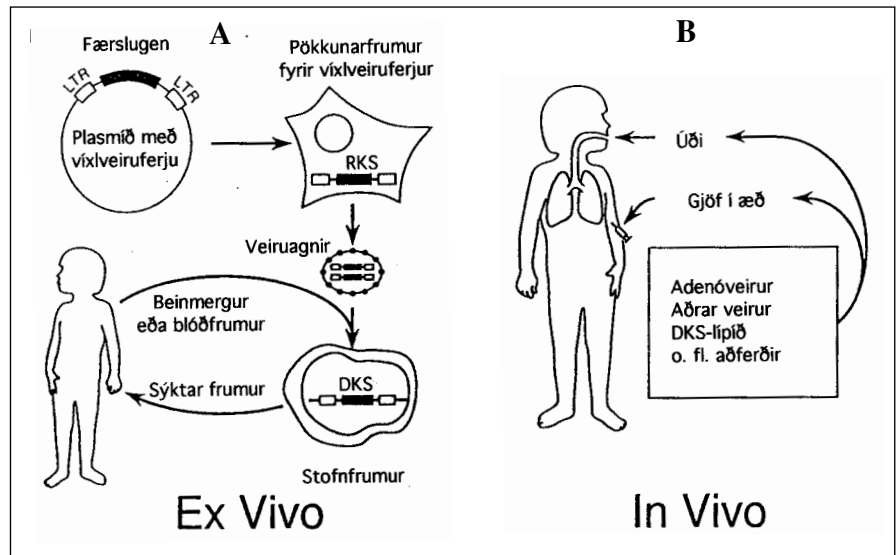
ingin er. Sem dæmi má nefna arfgenga A-dreyrasýki sem stafar af skorti á prótínum storkuþætti VIII. Sumir sjúklingar geta ekki myndað neinn storkuþátt og þeir hafa alvarlega dreyrasýki. Aðrir dreyrasjúklingar geta búið til smávægis af storkuþætti VIII, stundum einungis örfá prósent miðað við heilbrigðan einstakling. Dreyrasýkin hjá þeim sjúklingum er samt mun vægari en hjá þeim sem vantar storkuþáttinn algjörlega.

Mörg lyf verka með því að breyta virkni prótína. Prótín eru einnig í örfáum tilvikum notuð sem lyf t. d. er sjúklingum með dreyrasýki gefinn storkuþáttur VIII í æð. Margvísleg vandamál fylgja því að nota prótín sem lyf. Prótín brotna niður í meltingarvegi og því er ekki hægt að nota þau til inntöku nema í þeim undantekningar-tilvikum að prótínið sé virkt í görn t.d. ef um meltingarensím er að ræða. Mjög dýrt er að einangra prótín og framleiða þau til lyfjagjafar og prótín endast eingöngu skamma stund í líkamanum áður en þau eru brotin niður. Prótín sem lyf þarf því að gefa með reglubundnu millibili og meðferð með þeim er mjög dýr og óhentug. Komast mætti hjá þessum vandkvæðum ef gen prótínsins sem vantar væri flutt inn í frumur sjúklingins þar sem genið tæki sér varanlega bólsetu og framleiddi

prótínið í hæfulegu magni fyrir þarfir líkamans. Þetta er grunnhugmyndin á bak við genalækningar. Lykilatriði í þessu sambandi er að genalækningar gætu orðið varanleg lækning og að sjúklingar þyrftu ekki á fekari meðferð að halda. Að minnsta kosti er líklegt að genalækningar gætu orðið margfalt endingarbetri meðferð heldur en gjöf prótíns í æð.

Fljótlega eftir að hægt var að einangra sjúkdómshugmyndir með erfðatækni vöknudu hugmyndir um að meðhöndla mætti suma sjúkdóma með genalækningum. Nú u.þ.b. tveim áratugum seinna eru genalækningar ennþá á byrjunarstigi og gefur það nokkra hugmyndir hve viðfangsefnið er margslungið og erfitt viðureignar. Í stuttu máli má segja að tvö megin vandamál þurfi að leysa til að genalækningar verði viðtekin læknismeðferð. Prófa þarf öflugar aðferðir til að flytja gen inn í hinar ýmsu frumur líkamans. Hvaða frumur verða fyrir valinu sem „skotmark“ fyrir genaflutning (svokallaðar markfrumur) veltur að sjálfsögðu á því um hvaða sjúkdóm er að ræða. Lifrarfrumur væru t.d. markfrumurnar ef meðhöndla á hátt kólesteról í blóði vegna arfgengar vöntunar á viðtaka fyrir LDL-agnir á lifrarfrumum. LDL-kólesteról er „slæma“ kólesterólið sem eykur líkur á æðakölkun (LDL á ensku „Low Density Lipoprotein“). Annað dæmi væri genaflutningur þar sem æðapelsfrumur væru markfrumurnar og tilgangur meðferðar væri að fyrirbyggja æðakölkun og aðrar skemmdir á æðavegg.

Annað megin markmið genalækninga er að útbúa genið, sem á að flytja inn í frumur (færslugenið), með réttum stýriröðum svo að það starfi eðlilega og framleiði prótín í hæfulegu magni eftir flutninginn. Einnig þetta atriði hefur reynst erfitt í framkvæmd því vísindaleg þekking á stýriröðum manna gena er enn mjög ófullkomin.



Mynd 1.

Tvær tegundir genalækninga. A. Genalækningar á markfrumum utan líkama sjúklings. RKS = ribósakjarnsýra; DKS = deoxýribósakjarnsýra. Erfðaeftni víxlveiruagna er ribósakjarnsýra sem síðan er víxlrituð í deoxýribósakjarnsýru eftir sýkingu markfrumu. B. Genalækningar á markfrumum sem eru á sínum náttúrulega stað í líkamanum. Myndin er byggð á heimild 1.

Ekki er hægt að segja fyrir um það fyrirfram hvaða stýriraðir þurfi að vera til staðar svo að færslugenið virki rétt heldur þarf að prófa sig áfram með tímafrekum tilraunum. Þessi tvö megin markmið genalækninga. Þ.e. skilvirkur genaflutningur inn í frumur og rétt stýring á virkni færslugens hafa eingöngu verið leyst að hluta til en viðamiklar grunnrannsóknir fara nú fram til að frekari árangur náist.

AÐFERÐIR VIÐ GENALÆKNINGAR

Margvíslegar aðferðir til að flytja gen inn í frumur hafa verið þróaðar. Þær eru allar háðar ýmsum takmörkunum. Kjarnsýrur sem innihalda gen geta myndað flókna samloðun með lípíðum sem hafa jákvæða rafhleðslu. Kjarnsýru-lípíð samloðunin getur runnið saman við frumuhimnuna og leiðir það til að genið færast inn í

frumuna. Gallinn við þessa aðferð og aðrar skildar efnafræðilegar aðferðir við genaflutning er að færslugenið bindst að jafnaði ekki inn í litninga frumnanna og leiðir þetta til þess að færslugenið er brotið niður og fjarlægð með tímann eða það glatast við frumskiptingu. Genalækning með efnafræðilegum aðferðum dugir því að jafnaði aðeins í skamman tíma.

Vegna takmarkana á núverandi efnafræðilegum aðferðum til genaflutninga þá eru veirus gjarnan notaðar til að flytja gen inn í markfrumur. Veirus eru örsmáar lífverur sem innihalda erfðaeftni umlukið hjúp og einnig innihalda þær nokkur lykilprótín sem gera þeim kleift að sýkja frumur og nýta sér efnaskipti þeirra til tímgunar og framleiðslu á nýjum veiruöngnum sem síðan geta sýkt aðrar frumur. Veirus eru þannig í raun náttúrulegar genaferjur sem flytja erfðaeftni frá einni frumu til annarrar og stundum að

sjálfsögðu frá einum einstaklingi til annars. Veirur eru mismunandi hvað varðar stærð og gerð erfðaeftnis, hvers konar frumur þær geta sýkt og hverjar afleiðingar sýkingarinnar eru. Genferjur byggðar á veirufurjum eru að sama skapi margvíslegar og hafa mismunandi eiginleika. Allar eru þær þó smíðaðar með háþróaðri erfðatækni og sameiginlegt markmið með þróun og smíði veirufurja er að þær geti flutt gen á skilvirkan hátt inn í markfrumur en að veirufurjan sé að öðru leyti óvirk t.d. að hún geti ekki tímgastr á eigin spýtur og að hún valdi ekki sjúkdómi í markfrumunum eða öðrum frumum líkamans.

Genalækningar á mönnum hafa til þessa verið gerðar með tvenns konar veirufurjum þ.e. víxlveirum (retróveirum) og adenóveirum. Báðar þessar veirufurjur hafa bæði kosti og galla. Víxlveirur hafa verið langmest notuðu ferjurnar við genalækningar. Þetta byggist meðal annars á því að þekking á líffræði víxlveira er mjög ýtarleg og hægt er að nýta þessa þekkingu við þróun veirufurjanna. Víxlveirufurjur flytja einnig gen á skilvirkan hátt inn í frumur og veiran bindst inn í litninga og verður þannig hluti af erfðaeftni frumunnar. Núverandi víxlveirufurjur hafa ýmsa galla. Helsti gallinn er að þær geta eingöngu sýkt frumur sem eru í skiptingu og er það veruleg takmörkun því margar ákjósanlegar markfrumur í líkamanum skipta sér sjaldan eða aldrei.

Víxlveirufurjur eru búnar til með sameindaerfðaeftilegum aðferðum sem hringlaga kjarnsýrusameindir kallaðar plasmíð (Mynd 1A). Víxlveirufurjan inniheldur bæði færslugenið með stýriröðum og einnig þann hluta af erfðaeftni náttúrulegu veirunnar sem gerir henni kleift að sýkja markfrumu og bindast inn í litning. Veirufurjuplasmíðin eru framleidd í miklu magni með því að rækta þau í bakteríum.

Plasmíðin eru einangruð frá bakteríunum og flutt með efnafræðilegum aðferðum inn í svokallaðar þökkunarfrumur. Þetta skref þarf ekki að vera mjög skilvirkt því hægt er að velja úr þær þökkunarfrumur sem hafa innbyrt veirufurjuplasmíð og nota þær frumur eingöngu við frekari tilraunir. Þökkunarfrumur eru bandsvefsfrumur, oft upprunnar úr músum, sem hefur verið umbreytt með erfðatæknilegum aðferðum þannig að þær framleiða innantómar veiruagnir þ.e. veiruagnir sem vantar sitt eigið erfðaeftni. Þökkunarfrumur sem hafa innbyrt veirufurjuplasmíðin búa hins vegar til veiruagnir sem innihalda erfðaeftni víxlveirufurjunar þar með talið færslugenið. Þær þökkunarfrumur eru ræktaðar í fljótandi æti og veirufurjuagnir safnast fyrir í ætinu. Næst eru markfrumur fjarlægðar úr sjúklingnum og þær útsettar fyrir frumuæti með veiruögnum frá þökkunarfrumum. Veirurnar sýkja þær markfrumur sem eru í frumuskiptingu og eftir nokkra daga eru markfrumurnar rannsakaðar. Athugað er hvort allt hafi gengið eftir áætlun og síðan eru markfrumurnar fluttar inn í sjúklinginn á nýjan leik. Þessi aðferð við genalækningar er almennt kölluð *ex vivo* (latína „utan líkama“). Genaf lutningur í markfrumur utan líkamans kostar miklar fyrirhöfn og er ekki með öllu áhættulaus því markfrumurnar geta skemmst við ræktun t.d. getur komist í þær bakteríusýking. Ef slíkar frumur væru færðar inn í sjúkling þá gæti það leit til lífhættulegrar sýkingar og losts. Genalækningar utan líkama eru að jafnaði gerðar á blóðfrumum eða beinmergsfrumum. Tækni til að fjarlægja þessar frumur úr líkama sjúklings, meðhöndla þær í tilraunaglösum og gefa þær síðan sjúklingi aftur er þegar fyrir hendi í formi blóðhlutagjafa og beinmergsgræðslu. Aðrar markfrumur t.d. lifrarfrumur, eins og verður vikið að síðar, eru þó einnig

notaðar. Genalækningar utan líkama kostar mikla peninga og við skipulagningu tilrauna á því sviði í Bandaríkjunum er t.d. gert ráð fyrir að hver meðferð blóðfrumna kosti u. þ. b. 600.000 íslenskar krónur.

Genalækningar þar sem færslugen væri flutt inn í markfrumur sem eru á sínum náttúrulega stað í líkama sjúklings (latína „in vivo“) væru á margan hátt miklu þægilegri og greiðari meðferð en genalækningar utan líkamans (mynd 1B). Ekki er hægt að gefa núverandi víxlveirufurjur beint í líkama sjúklings. Víxlveirufurjur eru viðkvæmar fyrir loftþurrki svo ekki er hægt að gefa þær sem úða. Þær eru einnig brotnar niður og gerðar óvirkar ef þær eru gefnar um meltingarveg eða sprautað inn í blóðrás. Tilraunir með genaflutninga inn í markfrumur í líkama sjúklings eru því að jafnaði gerðar með efnafræðilegum aðferðum t.d. kjarnsýru-lípið samloðunum eða með því að nota adenóveirur. Adenóveirufurjur er hægt að búa til í miklu magni og þær má gefa í úðaformi eða sem inngjöf í æð. Þær sýkja markfrumur á mjög skilvirkan hátt og færslugenið framleiðir oftast mikið af prótíni eftir flutning inn í frumur. Adenóveirur hafa einnig marga galla og eru þeir helstir að færslugenið brotnar niður nokkrum dögum eða vikum eftir flutning inn í markfrumur og núverandi adenóveirur valda einnig gjarnan mikilli bólgusvörun í markfrumunum. Sem dæmi má nefna að sjúklingar með belgjanetjuhersli („cystic fibrosis“) sem gefnar hafa verið adenóveirur í úðaformi til innöndunar hafa sumir fengið lungnabólgu af völdum adenóveirunnar. Lungnabólga virðist þó eingöngu myndast ef sjúklingum er gefið mjög mikið af adenóveirum og tilraunir eru nú í gangi til að þróa betri adenóveirur og ákvarða hvað séu hæfilegir skammtar. Genalækningar í líkamanum eru komnar heldur styttra á

veg en genalækningar utan líkama en líklegt er samt að þær verði alls ráðandi aðferð við genalækningar í framtíðinni. Á margan hátt yrðu þá genalækningar svipaðar annarri læknismeðferð þ.e. sjúklingur tæki genaferjuna inn eins og önnur lyf sem töflur, inngjöf í æð eða sem úða í öndunarveg. Vonandi er að genalækningar komist á það stig í framtíðinni en til þess þurfa miklar framfarir að eiga sér stað.

TILRAUNIR MEÐ GENALÆKNINGAR Á SJÚKLINGUM

Sumir sjúkdómar eru betur fallnir til genalækninga en aðrir. Genalækningar eru ennþá á frumtilraunastigi og hættur samfara meðferðinni eru ekki fullþekktar. Á þessu stigi eru því eingöngu gerðar tilraunir með lífshættulega sjúkdóma þar sem engin árangursrík meðferð er til. Veruleg þekking þarf að vera til staðar á grunnlífefnafræði sjúkdómsins til að líklegt sé að árangur náist með genalækningum. Þessi þekking er meðal annars nauðsynleg til að hægt sé að velja réttar markfrumur. Genið sem ráðgert er að flytja inn í frumur sjúklings þarf að hafa verið einangrað og bygging þess skilgreind nægilega vel til að hægt sé að smíða genaferju sem hæfir markfrumunum. Sumir sjúkdómar eru t. d. ekki taldir vera heppilegir til genalækninga því engin leið er þekkt til að flytja gen inn í réttar markfrumur á skilvirkan hátt. Gildir þetta meðal annars um miðtaugakerfissjúkdóma. Áður en tilraunir geta hafist á mönnum þurfa að liggja fyrir viðamiklar tilraunandiðurstöður sem sýna fram á að viðkomandi genaferja virkar vel í frumurækt og í dýratilraunum. Einnig þarf að sýna fram á með dýratilraunum að genaferjan valdi ekki sjúkdómum eða eitrunareinkennum sé hún gefin á svipaðan máta og ráðgert er að gera við meðferð sjúklings. Öll þessi undirbúningsvinna tekur mikinn tíma og

kostar óhemju fé. Á Vesturlöndum þurfa einnig að liggja fyrir leyfi ýmissa aðilja bæði sjúkrahúsa og opinberra aðilja áður en tilraunagenalækningar geta hafist á mönnum. Að sjálf-sögðu þarf leyfi sjúklings eða foreldra ef um barn er að ræða einnig að liggja fyrir!

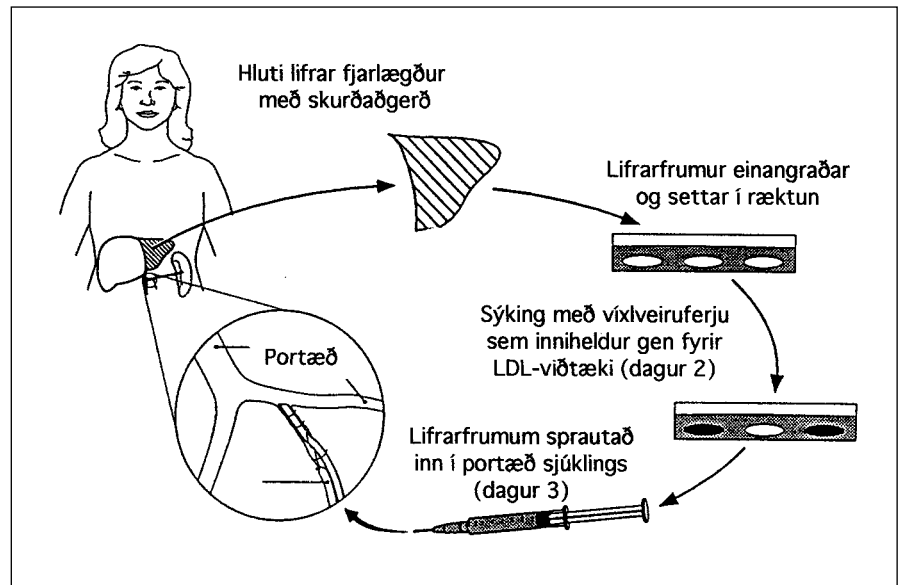
Fyrsti genaflutningur inn í sjúkling í lækningaskyni var gerður 14 september, 1990 á Bandarísku heilbrigðismálastofnuninni í Maryland. Skömmu áður höfðu verið gerðar tilraunir þar sem svokallað neo-gen hafði verið flutt inn í eitilfrumur einangraðar frá æxlisvef dauðvona sjúklings með langt gengin sortuæxli (melanóma) (2). Markmið þeirrar tilraunar var ekki meðferð heldur athugun á því hvort eitilfrumurnar myndu skila sér aftur inn í sortuæxlið og berjast gegn því með ónæmisvirkni ef frumunum væri sprautað inn í blóðrás eftir ræktun í tilraunaglösum. Neo-geninu var ekki ætlað að hafa nein líffræðileg áhrif heldur eingöngu vera ævilöng (frá sjónarhóli eitilfrumunar) merking á því að eitilfruman hefði verið upphaflega einangruð úr sortuæxlinu og ræktuð í tilraunaglösum. Þessi tilraun var því ekki genalækning í þröngum skilningi en hún sýndi fram á að hægt var að flytja gen inn í frumur einangraðar úr mönnum og gefa þær síðan sjúklingsum aftur án þess að aukaverkanir væru merkjanlegar. Að því leyti ruddi þessi tilraun brautina fyrir genalækninga tilraunum síðar meir.

Fyrsti sjúklingurinn sem var meðhöndlaður með genalækningum var 4 ára gömul stúlku með svæsna ónæmisbilun vegna skorts á ensíminu adenósín deamínasa (ADA). Lesendur minnst kannski fréttu frá því fyrir um 2-3 áratugum af dreng sem bjó alla ævi einangraður í plasttjaldi til að forðast sýkingar. Hann hafði sömu tegund af ónæmisbilun sem á endanum leiddi hann til dauða. Blóðfrumur voru ein-

angraðar frá stúlkunni og ADA gen var flutt inn í þær með hjálp víxlveiruferju. Skömmu seinna voru nokkrir aðrir sjúklingar með ADA skort meðhöndlaður og einnig var byrjað að flytja ADA gen inn í beinmergsfrumur sjúklingsanna. Nú allt að fjórum árum seinna virðist sem að meðferðin hafa skilað nokkrum árangri þó að fullur bati hafi ekki náðst (3,4).

Tilraunin með ADA skort var þó ekki fyrsta tilraunin til að sýna fram á að genalækningar gætu haft jákvæð áhrif á sjúkdóm. Heiðurinn af því afreki féll í skaut James Wilson og félag hans sem voru við Michigan háskóla þegar tilraunin var gerð. Þau höfðu til margra ára unnið að því að þróa genalækningar við hækkuðu blóðkólesteróli vegna arfgens skorts á LDL-viðtaka sem er meðal annars á lifrarfrumum. Um einn af hverjum fimm hundruð einstaklingum á Vesturlöndum hafa þennan ríkjandi erfða-sjúkdóm. Hver einstaklingur hefur tvö LDL-viðtaka gen og ef annað genið virkar ekki þá er um helmingi minna af LDL-viðtakanum til staðar á lifrarfrumum en er í heilbrigðum einstaklingum. LDL-kólesteról er þá ekki hreinsað eins vel úr blóði og styrkur þess hækkar. Einstaklingar með arfgengan skort í LDL-viðtaka eru því í verulega aukinni hættu á æðakölkun og kransæðastíflu. Í sjaldgæfum tilvikum hafa sjúklingar stökkbreytingar í báðum genunum fyrir viðtakann og hafa þeir þá miklu alvarlegri sjúkdóm sem að jafnaði leiðir til dauða vegna æðaskemmda á fyrstu árum ævinnar eða á unga aldri. Arfgengur skortur á LDL-viðtaka er á margan hátt kjörinn sjúkdómur fyrir genalækningar. Sjúkdómurinn er alvarlegur og núverandi meðferð bætir aðeins efnskiptagallann upp að hluta. Líffefnafræði sjúkdómsins er vel þekkt og markfrumur myndu vera lifrarfrumur. Gen LDL-viðtakans hefur einnig verið einangrað. Wilson

og félagar nutu líka góðs af við sínar tilraunir að til er dýralíkan fyrir sjúkdóminn svokallaðar Watanabe kanínur sem hafa arfgengann skort á LDL-viðtakanum. Wilson og félagar notuðu Watanabe kanínur til að þróa genalækningar við þennan sjúkdóm og þeim tókst að sýna fram á líffræðileg áhrif þeirrar meðferðar þ.e. kólesteról lækkaði í blóði eftir meðferð (5). Þetta var líkast til í fyrsta sinn sem sýnt var fram á jákvæð áhrif genalækninga á sjúkdóm í tilraunadýrum. Rannsóknahópurinn gerði síðan tilraunir á öpum til að öðlast færni í genalækningum í stærri dýrum. Þá fyrst töldu þau sig tilbúna til að gera tilraunir á mannfólki. Fyrir valinu sem fyrsti sjúklingurinn varð 28 ára kona frá Kanada en af frönskum uppruna. Hún var með stökkbreytingar í báðum genum LDL-viðtakans sem leiddi til mjög mikillar hækkunar á kólesteróli í blóði. Hennar sjúkdómur var þó heldur vægari en hjá flestum sjúklingum með galla í báðum LDL-viðtaka genunum en þeir sjúklingar deyja að jafnaði fyrir 25 ára aldur. Konan hafði fengið kransæðastíflu þegar hún var 16 ára gömul og hún fór í kransæðaraðgerð 26 ára gömul. Blóðkólesteról hennar var 14.1 mmól/l (545 mg/dl) og LDL-kólesteról var u.þ.b. 12.4 mmól/l (480 mg/dl) og það hafði ekki lækkað við margvíslega lyfjameðferð. Nokkrir af bræðrum hennar höfðu dáið úr sama sjúkdómi. Konan var því með lífshættulegan sjúkdóm og sjúkdómshorfur voru mjög slæmar. Sem tilraun til genalækningar þá gekkst hún undir skurðaðgerð þar sem hluti af lifrinni var fjarlægður og jafnframt var settur inn æðaleggur í portæðina þ.e. æðina sem liggur frá görn til lifrar (mynd 2) (6). Lifrarfrumur voru einangraðar úr lifrinni og settar í ræktun við góð skilyrði sem leiddi til þess að sumar þeirra fóru að skipta sér. Þetta var mjög umfangsmikið verkefni. Um 250 g af lifur



Mynd 2.
Genalækningar á arfgengum skorti á LDL-viðtaka í lifrarfrumum. Myndin er byggð á heimild 6.

voru tekin úr konunni og þrjú milljarðar af frumum voru settir í 800 frumræktarglös sem samanlagt fylltu þrjá stóra frumuræktarskápa. Lifrarfrumur í skiptingu voru sýktar með víxlveirufurju sem innihélt gen fyrir LDL-viðtakann og síðan var frumunum safnað saman og sprautað inn í lifur sjúklingsins gegn um portæðarlegginn. Konan komst vel í gegn um aðgerðina og eftir á lækkaði LDL-kólesteról um 17% frá því fyrir meðferð. HDL-kólesteról hækkaði einnig að sama skapi (HDL á ensku „High Density Lipoprotein“ inniheldur góða kólesterólið, því herra sem styrkur þess er í blóði þeim mun minni líkur á æðakölkun). Þessar niðurstöður bentu til þess að nokkuð gagn hafi verið af meðferðinni þó að hafa verði nokkurn vara á þeirri ályktun því bæði skurðaðgerðin og breytt lyfjameðferð eftir aðgerð geti einnig hafa haft áhrif á fituefnaskipti sjúklingsins. Ekki er hægt að segja til um að svo stöddu hvort genalækningin muni hafa einhver áhrif á kransæðasjúkdóm kon-

unar m.a. vegna þess hve stutt er liðið frá aðgerðinni. Nokkrir aðrir sjúklingar voru seinna meir einnig meðhöndlaðir á svipaðan hátt að því er virðist með áþekktum árangri. Augljóst er að þessi meðferð er áhættusöm bæði vegna skurðaðgerðarinnar og vegna hugsanlegrar áhættu af genalækningunni sjálfri. Áhætta við að nota háþróaðar víxlveirufurjur er þó almennt talin vera lítil ef miðað er við alvarleika sjúkdómanna sem ráðgert er að meðhöndla. Einna helst er álitnið að um sé að ræða smávægilega aukna hættu á krabbameini ef víxlveiran fyrir tilviljun bindst inn í litning frumu nálægt geni sem áhrif hefur á krabbameinsvöxt. Genalækning á lifrarfrumum utan líkama eins og lýst er hér að framan er einnig mjög kostnaðarsöm. Tilraunemeðferðin á konunni kostaði t. d. um 4.5 milljónir íslenskra króna. Verst er þó að meðferðin virkar ekki nógu vel, lækkunin á kólesteróli þyrfti að vera miklu meiri til að verulegur árangur næðist til varnar kransæðasjúk-

Áskrift tímarits Hjartaverndar

Sendur er með riti þessu gíróseðill kr. 500,00 sem er áskrift fyrir tvö ár þ.e. 1995 og 1996. Hjartavernd hefur komið út tvisvar á ári og er oftast um 32–40 síður að stærð. Leitast er við að birta nýjustu upplýsingar og fróðleik um hjarta- og æðasjúkdóma, sem alltaf eru byggðar á öruggum heimildum og oft eru lagðar til grundvallar rannsóknir á vegum Rannsóknarstöðvar Hjartaverndar.

Komið hefur í ljós, að lesendum Hjartaverndar hefur farið mjög fjölgandi og til þess að geta gefið ritið út með reisu af fullum metnaði, þá hefur kostnaður farið vaxandi. Engu að síður mun þetta vera með ódýrustu ritum hér á landi eða hvert rit kostar aðeins kr. 125,00. Öllum áskrifendum hefur verið sendur gíróseðill, en vegna tæknilegra örðugleika hefur ævifélögum Hjartaverndar verið sendir gíróseðlar, en þeir eiga ekki að greiða áskrift af ritinu og eru því beðnir velvirðingar á mistökunum.

Ritstjóri.

dómum. Takmörkuð áhrif meðferðar stafar fyrst og fremst af því að genið var eingöngu flutt inn í hluta af ræktuðu frumunum (eingöngu þær sem voru í skiptingu) og líklega virkaði færslugenið heldur ekki nógu vel eftir að lifrarfrumurnar höfðu verið fluttar inn í líkamann á nýjan leik. Genalækning þar sem gen fyrir LDL-viðtakan er flutt beint inn í lifrarfrumur í líkama sjúklings hlýtur því að vera framtíðar meðferðin á þessum sjúkdómi.

Ýmsar aðrar genalækningatilaunir á hjarta- og æðasjúkdómum eru einnig ráðgerðar (7). Verið er t. d. að þróa adenógenafærjur sem geta flutt apólípóprótín A-I beint inn í frumur í líkamnum. Apólípóprótín A-I er hluti af HDL-ögnunum og vonast er til að styrkur HDL-kólesteróls í blóði hækki við meðferðina. Aðrar athyglisverðar tilaunir miða að því að draga úr eða fyrirbyggja skemmdir í æðavegg vegna æðakölkunar. Í þessum tilvikum er genaferjunni sprautað beint inn í æðina sem um ræðir til dæmis kransæð við hjartaþræðingu. Í gangi eru margvíslegar dýratilaunir á þessu sviði. Stefnt er að því að beita meðferð að þessu tagi samhliða kransæðaútvíkkun

og tilraunirnar byggjast á að nota gen sem draga úr ofvexti slétttra vöðvafruma eða blóðsegamyndun. Genalækningar af þessu tagi gætu hugsanlega dregið úr líkum á því að kransæð lokist eftir útvíkkun en lokun er einn aðal fylgikvillur þeirrar aðgerðar. Einnig eru í gangi tilaunir með að sprauta inn í æðar genum sem örva æðavöxt og fá þannig hliðlægar æðar til að opnast og sjá vefnum fyrir blóðrás ef aðalæðin er stífluð. Þessari aðferð væri hægt að beita ekki eingöngu við kransæðar heldur einnig hugsanlega við þrengslum í heila- og útlímaæðum. Síðast en ekki síst má nefna að hugrakkir vísindamenn vinna að því að flytja gen inn í örvefsfrumur til að breyta þeim í vöðvafrumur sem geta dregist saman. Þetta er mjög metnaðarfullt markmið og óljóst hvernig fer en meðferð að þessu tagi gæti hugsanlega hjálpað sjúklingum með hjartabilun eftir svæsna kransæðastíflu.

NIÐURLAG

Eins og kemur fram í yfirlitinu hér að framan þá eru genalækningar ennþá skammt á veg komnar og mikil framþróun þarf að eiga sér stað áður þær verða hluti af viðtekinni lækni með-

ferð við hjarta- og æðasjúkdóma. Eingöngu nokkur hundruð sjúklingar taka nú þátt í tilraunum með genalækningar og reynsla af meðferð er mjög stutt nokkrir mánuðir eða örfá ár (8). Í stuttu máli má segja að tilraunir til þessa hafi sýnt fram á að það sé hægt að flytja gen inn í líkama sjúklings og örfáar tilraunir benda til að meðferð með genalækningum hafi virkað að hluta (9). Þessar niðurstöður vekja því vonir um að á næstu árum og áratugum verði þróaðar nýjar og betri aðferðir við genalækningar sem muni gjörbylta meðferð við marga alvarlega sjúkdóma þar með talið hjarta- og æðasjúkdóma.

HEIMILDIR

1. Beaudet AL, Scriver CR, Sly WS, Valle D. Genetics, biochemistry, and molecular basis of variant human phenotypes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, ed. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995; vol 1:53-118.
2. Rosenberg SA, Aebersold P, Cometta K, et al. Gene transfer into humans - Immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor-infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction. The New England Journal of Medicine 1990; 323:570-578.
3. Bordignon C, Notarangelo LD, Nobili N, et al. Gene therapy in peripheral blood lymphocytes and bone marrow for ADA-immunodeficient patients. Science 1995; 270:470-75.
4. Blaese RM, Culver KW, Miller AD, et al. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: Initial trial results after 4 years. Science 1995; 270:75-80.
5. Chowdhury JR, Grossman M, Gupta S, Chowdhury NR, Baker JR, Wilson JM. Long-term improvement of hypercholesterolemia after ex vivo gene therapy in LDLR-deficient rabbits. Science 1991; 254:1802-5.
6. Grossman M, Raper SE, Kozarsky K, et al. Successful ex vivo gene therapy directed to liver in a patient with familial hypercholesterolemia. Nature Genetics 1994; 6:335-41.
7. Bauters C. Clinical perspective. Gene therapy for cardiovascular diseases. European Heart Journal 1995; 16:1166-68.
8. Marshall E. Gene therapy's growing pains. Science 1995; 269:1050-5.
9. Crystal RG. Transfer of genes to humans: Early lessons and obstacles to success. Science 1995; 270:404-10.

Um blóðflögur í hjarta- og æðasjúkdómum

INNGANGUR:

Í blóðinu eru þrenns konar blóðkorn, rauð, hvít og blóðflögur. Blóðflögurnar eru hluti af varnar- og viðhaldskerfi blóðrásarinnar ásamt storku-kerfinu (storkupróttinum), storkuleysikerfinu og náttúrulegum blóðþynningarefnum. Varnarkerfið -blóðstorknunin- viðheldur blóðrásinni þegar sár myndast í æðaveggjum, því þegar blóðflögur loða við skemmdan æðavegg myndast blóðstorka í kringum flögurnar og blæðingar stöðvast varanlega. Sé æðin mjög skemmd, t.d. vegna æðakölkunar, getur myndast blóðsegi („blóðtappi“), þ.e. blóðflæði stöðvast um æðina og drep myndast í þeim vefjum sem hún nærði áður. Vanti hins vegar blóðflögur eða séu blóðflögur óeðlilegar kemur fram óeðlileg blæðingartilheinging sem getur jafnvel verið lífshættuleg.

Blóðflögur eiga veigameiri þátt í myndun slagæðablóðsega heldur en í myndun bláæðablóðsega. Þar sem blóðflögur eiga einkum ríkan þátt í myndun blóðsega í slagæðum hefur blóðflöguhemlandi lyfjum, ss. asetýlsalisýlsýru (aspiríni, magnýli) verið beitt til að koma í veg fyrir lokun slagæða. Þróun nýrra blóðflöguhemlandi lyfja byggir að verulegu leyti á þekkingu á sjúkdómum sem tengjast blóðflögum því sjúkdómarnir hafa kennt okkur hvernig draga má úr starfsemi eðlilegra blóðflaga.

MYNDUN BLÓÐFLAGA:

Blóðflögur eru kjarnalaus frumbrot, sem myndast í beinmerg þegar hluti umfrymis sérstakra móðurfruma

brotnar frá móðurfrumunum. Blóðflögurnar eru því umfrymi með frumuhimnu og inni í umfryminu eru grjón, sem innihalda efnasambönd sem mikilvæg eru við myndun blóðstorku. Myndun móðurfruma og blóðflaga virðist vera stjórnað fyrst og fremst af hormóni sem nýlega var lýst og nefnist „thrombopoietin“. U.þ.b. 10 daga tekur fyrir fullþroska móðurfrumu að myndast og að mynda frumbrot. Flögurnar lifa í 7-10 daga í blóði.

BLÓÐFLÖGUR:

Í heilbrigðum ósárum líkama sveima blóðflögur um blóðið og loða hvorki við æðaveggi né við hverja aðra. Komist þær hins vegar í snertingu við ákveðin efnasambönd í skemmdum æðavegg loða þær við æðavegginn (viðloðun) og taka að auki að loða saman (samloðun). Viðloðunin verður vegna þess að á yfirborði blóðflaganna eru sérstök viðloðunarviðtæki sem hafa þann eiginleika að loða við efnasambönd í æðavegg (ss. von Willebrand þátt og collagen), en þessi efnasambönd komast í snertingu við blóðið ef æðaveggur skemmist og æðapelfrumur þekja ekki undirlagið (sjá mynd). Samtímis þessu geta önnur efnasambönd sem myndast þegar æðaveggur skemmist, t.d. adenosín dífosfat, adrenalín og collagen, bundist sérstöku viðtæki á yfirborði flögunnar (weak receptor) sem veldur losun arakídónik sýru úr frumuhimnu flögunnar, en úr arakídónik sýru myndast þromboxan A2. Þromboxan A2 og þrombín (sem myndast vegna skemmda í æðavegg) geta bundist öðru



Páll Torfi Öundurson

virðjunarviðtæki á blóðflögum (strong receptor), en þá hefst efnafræðilegur ferill í frumuhimnunni og inni í flögunni, sem leiðir til losunar á adenosín dífosfat (ADP) úr flögugrjónum. Aukin þéttni ADP inni í flögunni leiðir til umbreytingar á enn einu viðtækinu á yfirborði flögunnar (samloðunarviðtæki) en sú umbreyting leiðir til þess að nú taka flögurnar að loða saman og mynda kökk á skemmda svæði æðarinnar. Eðlilegar æðapelfrumur gefa hins vegar frá sér prostasýklín, sem hindrar að blóðflögukökkurinn stækki yfir á óskemmda hluta æðarinnar. Eðlileg blóðstorka lokar þannig sári í æðavegg en ekki rennsli um æðina.

BLÓÐFLÖGUSJÚKDÓMAR:

Eiginlegir sjúkdómar í blóðflögum eru fjölmargir en má skipta niður á eftirfarandi einfaldaðan hátt:

- Fækkun á blóðflögum.** Orsakir geta verið fjölbreyttar en oftast fylgir alvarleg blæðingarhneigð.
- Fjölgun á blóðflögum** (sem getur valdið ýmist blæðingarhneigð eða slagæðastíflum). Fjölgun á blóðflögum tengd bólgusjúkdómum, sýkingum, krabbameini eða miltisstöku veldur venjulega ekki neinum sjúkdómseinkennum, en sjúkdómur

sem nefnist sjálfstæð blóðflöguhækkun getur valdið einkennum og skiptir þá verulegu máli að fækka blóðflögnum eða draga úr virkni þeirra með asetýlsalisýlsýru.

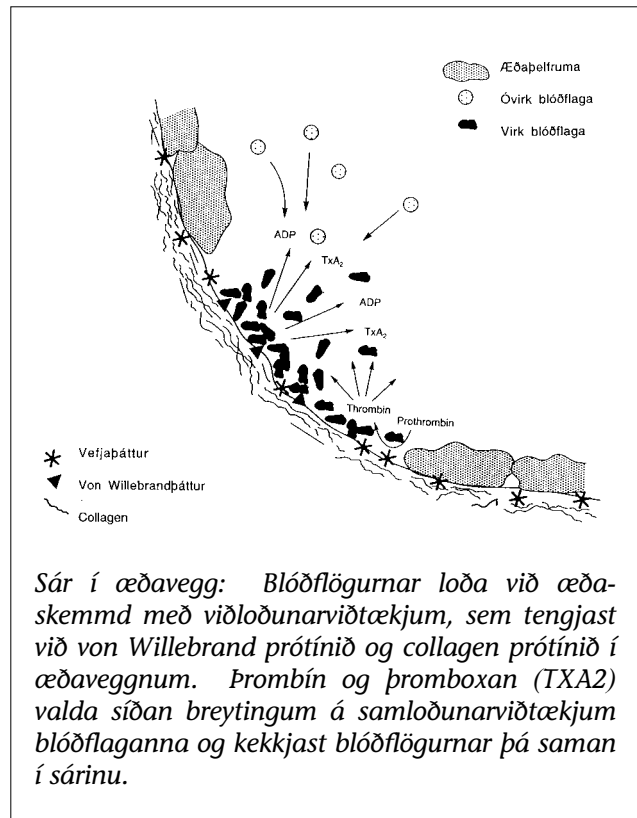
3. **Minnkuð starfsgeta blóðflaganna**, getur stafað af vöntun á bindiefnum í æðavegg, vöntun á yfirborðsviðtækum eða vöntun á efnafræðilegum ferlum eða losun ADP úr flögu-grjónum inni í blóðflögnum. Minnkuð starfsgeta blóðflaga getur verið meðfædd eða áunnin (oftast vegna lyfja) og aukin blæðingartilhneiging fylgir.

NOTKUN BLÓÐFLÖGU-HEMLANDI LYFJA:

Þar sem blóðflögur eiga stóran þátt í myndun slagæðablóðsoga er oft beitt meðferð, sem dregur úr blóðflöguvirkni í líkama sjúklinga sem taldir eru hafa aukna hættu á kransæðastíflu, heilablóðfalli eða stíflu í slagæðum útlima. Flestöll lyf sem draga úr samloðun blóðflaga eru á tilraunastigi og má heita að asetýlsalisýlsýra (aspirín, magnýl) sé ennþá gagnlegasta og mest rannsakaða lyfið (sjá töflu). Áður fyrr var einnig notað dipyrídamól (Persantín) en það reyndist ekki vera jafnvirkt og aspirín. Aspirín hindrar myndun

þromboxan A₂ úr arakídóník fitusýrunni. Áhrif aspiríns hafa verið staðfest í fjölmörgum rannsóknum en sannað er að aspirín getur komið í veg fyrir heilablóðfall, það fækkar kransæðastíflutilfellum, lækkar dánartíðni eftir kransæðastíflu og bætir árangur segaleysandi meðferðar við meðhöndlun kransæðastíflu. Árangur sést við fleiri sambærilega sjúkdóma sem tengjast æðakölkun en allir eiga þessir sjúkdómar það sammerkt, að rof hefur orðið á æðapeli og aspirínið hindrar myndun blóðflögukökks í sárinu.

Þrátt fyrir þessi áhrif aspiríns hefur það hefur fremur veik blóðflöguhamlandi áhrif. Þess vegna fara fram miklar rannsóknir í leit að nothæfum lyfjum sem draga ennþá meira úr virkni blóðflaga án þess þó að aukaverkanir hindri notkun



Sár í æðavegg: Blóðflögurnar loða við æðaskemmd með viðloðunarviðtækjum, sem tengjast við von Willebrand prótínið og collagen prótínið í æðaveggnum. Þrombín og þromboxan (TXA₂) valda síðan breytingum á samloðunarviðtækjum blóðflaganna og kekkjast blóðflögurnar þá saman í sárinu.

þeirra. Eitt slíkt lyf, tiklopídín, er fánlegt til inntöku í Bandaríkjunum og virðist e.t.v. hindra heilablóðfall betur en aspirín, en ekki er ljóst hvort verun þess sé meiri á aðra sjúkdóma. Aukaverkanir eru hins vegar allnokkrar og sumar alvarlegar. Hægt er að hindra samloðun blóðflaga með gjöf prostacyklíns (eða ilóprosts) í æð, en æðaútvíkkun og blóðþrýstingsfall er vandamál og er lyfið því aðeins nothæft á gjörgæsludeildum. Í Bandaríkjunum er skráð lyf (absiximab) sem er mótefni gegn samloðunarviðtækinu á blóðflögum og er notað eftir æðaútvíkkun með aspiríni og heparínblóðþynningu í æð, en blæðingahætta er veruleg. Önnur lyf sem hindra samloðunarviðtæki eru á tilraunastigi og sömuleiðis eru í sjónmáli ný blóðþynningarlyf í æð (hírúdín, hírólog), sem hindra jafnframt virkni blóðflaga.

Tafla: Helstu blóðflöguhemlandi lyf:

Verkunarmáti:	Lyf:
Hindrar myndun þromboxans í frumuhimnu	Asetýlsalisýlsýra, ýmis gigtarlyf
Hindrar þrombín áhrif á „sterka“ blóðflöguviðtæki	Hírúdín, hírólog
Hindrar „sterka“ flöguviðtæki	Prostasýklín
Hindrar samloðunarviðtæki GP IIb/IIIa	Ticlopídín, absiximab, fleiri tilraunalyf.

Kyrrseta, líkamsþjálfun og ástand hjarta og æðakerfis

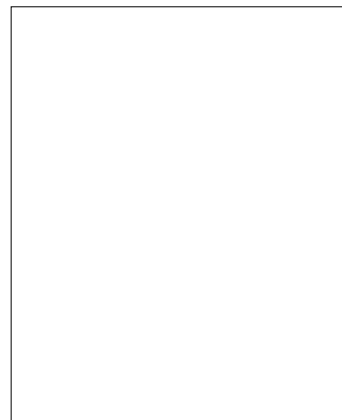
Lífstill fólks tekur breytingum með tíma. Ein af þeim breytingum sem hafa orðið á undanföllum áratugum og er nú áberandi, enda þótt segja meg, að hún hafi læðst að okkur, er kyrrsetan. Nútíma líf virðist kalla á kyrrsetu. Þetta er óheppileg þróun með tilliti til heilbrigðis hjarta og æðakerfis og reyndar af mörgum öðrum sökum. Það er nú reynt með ýmsum hætti að snúa við þessari þróun og auka líkamsþjálfun. Mikil áhersla er lögð á þjálfun í forvörnum og endurhæfingu vegna hjartasjúkdóma og einnig leggja líkamsræktarstöðvar mikla áherslu á þjálfun.

Ég ætla hér að greina stuttlega frá niðurstöðum rannsóknar á kyrrsetu, líkamsþjálfun og ástandi hjarta og æðakerfis og ýmissa áhættuþátta hjarta- og æðasjúkdóma í Tecumseh í Michigan ríki í Bandaríkjunum, en ég

átti kost á því fyrir nokkrum árum að tengjast faraldsfræðilegri rannsókn á þessum atriðum á meðan ég starfaði við læknadeild Michigan háskóla í Ann Arbor [1].

Í bænnum Tecumseh hafði um langt árabil verið fylgst með hópi heilbrigðra einstaklinga með ýmsum hætti. Þegar hér var komið sögu voru þeir rúmlega 30 ára gamlir. Unnt var að flokka þá eftir mati þeirra sjálfra í kyrrsetufólk (sem aldrei eða mjög sjaldan stundaði líkamsrækt) eða þjálfaða einstaklinga (sem oft eða alloft (a.m.k. einu sinni í viku) stundaði líkamsþjálfun). Mikið af gögnum var til um þetta fólk, einnig frá fyrri athugunum allt aftur til barnaskólaára. Geta ber þess, að fólkid var á þeim aldri, sem hjartasjúkdómar eru yfirleitt ekki farnir að gera vart við sig.

Athugunin náði til 857 einstaklinga.



Porkell Guðbrandsson

Ein af meginniðurstöðum var, að um 70% töldu sig vera kyrrsetufólk. Þetta átti við í öllum starfsstéttum. Þegar kyrrsetufólkið var borið saman við þá, sem töldu sig allvel þjálfaða, kom ýmslegt áhugavert í ljós - sjá töflur 1-2.

Líkamsþyngd kyrrsetufólks var markvert meiri og merki um offitu meiri en hjá hinum þjálfuðu. Hjarta- og æðakerfisstarfsemi sýndi verra þjálfunarástand, hvíldarpúls var hærri og hjartað dældi minna blóðmagni út í hverju slagi. Blóðþrýstingur var aðeins hærri. Blóðfitur voru heldur óhagstæðari hjá kyrrsetufólkinu og til að halda blóðsykri eðlilegum, þurfti herra insulin í blóði, en hátt insulin er einnig áhættuþáttur hjartasjúkdóms.

Líkamsþjálfun virðist þannig hafa hagstæð áhrif á líkamann eins og við mátti búast. Fólkid hafði einnig gengist undir sálfræðileg próf og niðurstöður þeirra þurfa ef til vill ekki að koma á óvart - sjá töflu 3. Kyrrsetufólkið kom heldur verr út hvað reiði- og kvíðaviðbrögð varðaði og virtist upplifa meiri tímaþröng. Margt bendir til þess, að þjálfun sé einnig góð fyrir sálarlífið.

Nú var spurt, hvort þessi munur á kyrrsetu- og þjálfunarfólki væri þeim ekki áskapaður, og hefði ekkert með lífsstílinn að gera. Unnt var að athuga aftur í tímenn til unglingsára og barna-

Tafla 1. Kyrrseta/líkamsþjálfun í Tecumseh, Michigan

	Kyrrseta (n=601)	Þjálfun (n=256)	Markverður munur
Karlar/Konur	307/294	140/116	Nei
Aldur (ár)	30,4	29,4	Já
Hæð (cm)	170,5	171,0	Nei
Þyngd (kg)	77,3	73,5	Já
Ofþyngd (%)	17,6	11,5	Já
Húðfellingar (mm)	75,1	62,9	Já
Reykingar (skor)	3,40	3,02	Já(?)
Áfengisnotkun (skor)	3,28	3,25	Nei

skólaára, hvort munur á hjartslætti, þyngd og þykkt húðfellinga (offitumerki) hefði verið til staðar. Svo var ekki og varð þessi munur, sem mældist nú við 30 ára aldur fyrst til eftir tvítugt og hefur sennilega með val á lífsstíl að gera en ekki upplag.

Út frá þessum niðurstöðum er einfalt að ímynda sér úr hvorum hópnum fleiri af hjartasjúklingum framtíðarinnar muni koma. Niðurstöðurnar áréttu mikilvægi líkamspjálfunar fyrir heilbrigði hjarta og æðakerfis og almenna líðan. Vegna þess hversu útbreiddur siður kyrrsetan er, má segja, að gífurlegir möguleikar til bættrar heilsu og forvarna séu til staðar, ef unnt væri að breyta venjum fólks í miklum mæli. Leggja ber því aukna áherslu á fræðslu og áróður í þessum efnum og vekja athygli á þeim möguleikum sem fyrir hendi eru til allskyns líkamsræktar og pjálfunar.



Heimild: Gudbrandsson, T., Julius, S., Jamerson, K., et al. Recreational Exercise and Cardiovascular Status in the Rural Community of Tecumseh, Michigan. Blood Pressure 1994; 3:178-184.

Tafla 2. Áhrif kyrrsetu/líkamspjálfunar

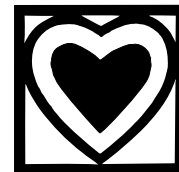
	<i>Kyrrseta (n=601)</i>	<i>Pjálfun (n=257)</i>	<i>Markverður munur</i>
Blóðþrýstingur–slagbil (mmHg)	117,5	115,2	Já
Blóðþrýstingur–hlébil (mmHg)	73,6	71,6	Já
Hjartsláttur (slög/mín)	64,2	60,3	Já
Slagmagn (ml/m ²)	43,6	45,7	Já
Kolesterol (mmol/l)	4,7	4,4	Já
HDL kolesterol (mmol/l)	1,1	1,2	Já
Þríglyseríðar (mmol/l)	1,2	1,0	Já
Insulín (mU/ml)	16,3	13,9	Já
Blóðsykur (mmol/l)	5,1	5,0	Nei

Tafla 3. Sálfræði- og hegðunarþættir

	<i>Kyrrseta (n=599)</i>	<i>Pjálfun (n=252)</i>	<i>Markverður munur</i>
A/B manngerð	55,6	56,2	Nei
Reiðiviðbrögð	15,3	14,1	Já
Tímaþröng	16,0	14,8	Já
Kvíði	19,2	18,0	Já

Fréttatilkynning frá

HJARTAVERND



**Dregið var í
Happdrætti
Hjartaverndar 1995,
þann 14. október sl.**

Vinningar féllu þannig:

1. Jeppi Pajero Super Wagon,
árgerð 1996
kr. 3.775.000
Vinningsnúmer:
27087

2. Bifreið VW Polo árgerð 1996
kr. 1.100.000
Vinningsnúmer:
88316

3.–5. Ævintýraferð með Úrval
Útsýn eða Polaris vélsleði
kr. 575.000
Vinningsnúmer:
22427, 28783 og 85077

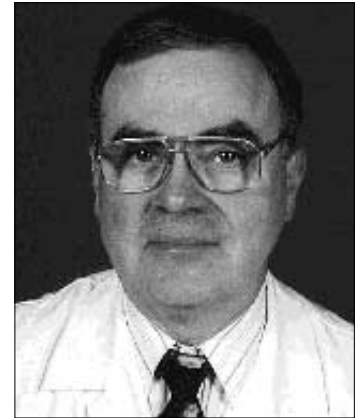
6.–15. Ferð með Úrval/Útsýn
kr. 300.000
Vinningsnúmer:
**16454, 21352, 23238, 25575,
36443, 53535, 58572, 67282,
76258 og 87056**

Vinninga má vitja á
skrifstofu Hjartaverndar,
Lágmúla 9, 3 hæð,
Reykjavík.

**Hjartavernd þakkar
landsmönnum veittan
stuðning.**

**Sigurður B. Þorsteinsson, smitsjúkdómalæknir,
Lyfjadeild Landspítalans**

Eiga sýkingar þátt í mein- gerð kransæðasjúkdóms?



Sigurður B. Þorsteinsson

INNGANGUR

Það hefur vafizt fyrir læknávisindunum að skýra að fullu orsök eða orsakir kransæðasjúkdómsins. Allmargir áhættuþættir eru þekktir en skýra þeir að fullu hvernig faraldurinn hefur hag-að sér? Sjúkdómsins varð fyrst vart í einhverjum mæli eftir 1930 og ekki að ráði fyrr en eftir 1950. Hámarki var náð 1965-1980 en síðan hefur tíðnin lækkað, jafnvel allt að 25%. Getur breytt mataræði, meiri hreyfing og betri meðferð við háu kólesteróli í blóði og háþrýstingi að fullu skýrt þennan árangur? Er hugsanlegt að skýra faraldsfræði kransæðasjúkdómsins með öðrum hætti?

Bent hefur verið á að útbreiðsla kransæðasjúkdómsins líkist engu frekar en faraldri smitsjúkdóms. Mætti t.d. nefna alnæmi. Þar varð hröð útbreiðsla í upphafi meðal "áhættuhópa" en síðan verður útbreiðsluhraðinn minni þegar móttöðu eða ónæmis fer að gæta. Þetta hljómar ef til vill sem órar einir og reyndar mælir margt á móti þessari kenningu. Kransæðasýkillinn hefur ekki fundizt og þeir sýkingavaldar, sem hafa tengst æðasjúkdómum eru ekki algengari þar sem kransæðasjúkdómurinn er útbreiddur, jafnvel hið gagnstæða. Það er samt ekki úr vegi að rekja helztu atriði sem tengja sýkingar við æðakölkun og æðasjúkdóma.

RÖKIN

Finnar voru fyrstir til að benda á að alvarlegum sýkingum af ýmsu tagi fylgdi aukin hætta á blóðsegamyndun

bæði í heila og hjarta. Sýndu þeir fram á marktækan mun milli sýktra og sam-anburðarhópa sem höfðu ekki haft sýkingar (1). Hugsanlegar skýringar eru ýmsar, t.d. valda sýkingar óæskilegum breytingum á blóðfitum. Boðefni sem losna við sýkingar ræsa bólgusvörun og skaðleg oxunarefni myndast sem stuðla að æðaskemmdum sem gætu leitt til sármyndunar í æðum og afleiðingin síðan orðið blóðsegamyndun og æðastífla með kransæðastíflu eða heilablóðfalli eftir því hvar stíflan verður. Þessar upplýsingar vöktu þó ekki neina sérstaka athygli fyrr en á allra síðustu árum og þá vegna nýrra upplýsinga um meingerð æðakölkunar.

Vefjafræðilegar athuganir á kransæðakölkunarskellum (atheroma) hafa sýnt umtalsverða bólgufrumu-íferð, einkum er um að ræða einkyrndar átfrumur en einnig önnur hvít blóðkorn. Ekki er fullvíst hvað veldur þessari "bólgu" þótt ýmsar kenningar hafi verið settar fram. Þar ber hæst kenninguna um að kólesterólríkt, eðlislétt lípoprótein (LDL) hvarfist við súrefni í innlagi slagæða (oxist) og kalli síðan á vettvang einkyrndar átfrumur. Vitað er að oxað LDL eykur tjáningu viðloðunarsameinda fyrir þessar frumur á yfirborði æðapels. Önnur hugsanleg skýring er sýking. Flestir sýklar valda bólgu á sýkingarstaðnum eins og allir vita og einnig geta boðefni, sem tengjast sýkingum, valdið bólgusvörun utan sjálfs sýkingarstaðarins. Vert er að kanna málið nánar.

EINSTAKIR SYKLAR OG KRANSÆÐAR

Eftir hjartaflutninga verður oft vart illvígis kransæðasjúkdóms í nýja hjartanu. Allvel er sannað að cytomegaloveira (CMV) á stóran þátt í þessu. Þeir sem hafa virka sýkingu af völdum veirunnar hafa miklu hærri tíðni af hraðri kransæðakölkun en þeir ósýktu og þessa tíðni má lækka með veirubælandi meðferð gegn cytomegaloveiru (2). Það er þó líka vitað að ólíklegt er að CMV sé orsakavaldurinn hjá öðrum hjartasjúklingum. Samband kransæðasjúkdóms og tannholdsbólgu og tannátu hefur einnig vakið athygli (3). Það var þó ekki fyrr enn farið var að skoða tengsl Chlamydia pneumoniae við hjartasjúkdóma að hjólin fóru að snúast fyrir alvöru. Þessi baktería finnst um víða veröld og veldur lungnasýkingum og efri loftvegasýkingum. Flestir hafa myndað mótefni gegn henni eftir miðjan aldur oft eftir einkennalaus eða -litla sýkingu. Fyrstu vísbendingar um tengsl við hjartasjúkdóma byggðust á mótefnamælingum en tíðni mótefna var marktækt hærri hjá sjúklingum með kransæðastíflu en hjá samanburðarhópi (4). Þessar upplýsingar varð síðan að meta í nýju ljósi þegar sýnt var fram á að sækni þessarar klamydíu tegundar í æðapelsfrumur reyndist miklu meiri en

annarra skyldra baktería. Gat verið um staðbundna sýkingu að ræða í kransæðapregslunum? Með því að sýna fram á að *C. pneumoniae* væri til staðar í kransæðameinsemdinni yrðu rökin ólíkt veigameiri. Þetta var fyrst gert í S-Afríku en þar var með ýmsum aðferðum sýnt fram á mótefnavaka *C. pneumoniae* í kransæðapeli sjúklinga sem höfðu látizt úr kransæðastíflu (5). Raunverulegt tilefni þessa greinarkorns var hinsvegar að vekja athygli á nýbirtri rannsókn frá Seattle í Bandaríkjunum en niðurstöður hennar auka trúverðugleika tilgátunar umtalsvert. Ummerkja *C. pneumoniae* var leitað í sýnum úr kransæðaskellum (atheroma) sem aflað var beint úr kransæðapregslum í gegnum kransæðasjá. Aðferðirnar voru mjög þróaðar og byggðust á keðjumögnun (polymerase chain reaction, PCR), litun frumna sem byggist á sértækri bindingu mótefna við ákveðin efni í frumunum (immunocytochemical staining, ICC) og skoðun með rafeindasmásjá auk hefðbundinna mótefnamælinga. Að því er virðist óræk merki um tilvist *C. pneumoniae* í æðunum fundust í allstórum hluta (52%) sýnanna bæði frá eiginlegum kransæðum en ekki síður frá græðlingum eða þar sem endurþrengsli höfðu orðið eftir útvíkkun (Tafla 1) (6). Samsvörun milli ólíkra aðferða var góð og virðast yfirgnæfandi líkur á að bakterían sé raunverulega til staðar í kransæðaskellum í hluta sjúklinga með kransæðasjúkdóm. Er því freistandi að álykta að sýkingin geti verið a.m.k. meðvirkandi þáttur í meingerð kransæðasjúkdóms hjá hluta sjúklinga.

Undirstrika ber þó ýmsa varnagla. Rannsóknin var lítil að vöxtum og hefur ekki verið endurtekin annars staðar. Bakterían hefur ekki ræktast úr sýnum frá kransæðum en það væri vitanlega órækasta sönnunin fyrir nærveru hennar. Mótefnamælingar hafa sjaldnast

Tafla 1.

Ummerki *C. pneumoniae* í sýnum frá kransæðaskellum. Skammstafanir : Sjá texta.

ICC: CF-2 Chlamydia mótefni jákvætt í 17 af 38 eða 45%.
Jákvæð sýni reyndust ávallt einnig jákv. fyrir einstofna mótefni TT-401 (sértækt fyrir *C. pneumoniae*).
Við litun var *C. pneumoniae* bundið við átfrumur.

PCR: Jákvætt í 12 af 38 sýnum eða 32%
Rafeindsmásjárskoðun: Tvö RCR og ICC jákvæð sýni sýndu korn sem samrýmast útliti *C. pneumoniae*

Upphafspregsl: 10/23 jákvæð eða 43%.
Endurþrengsli: 10/15 jákvæð eða 67%.

bent til nýlegrar sýkingar hjá sjúklingum með kransæðastíflu. Þá er fátt sem bendir til að tíðni *C. pneumoniae* sýkinga sé meiri þar sem kransæðasjúkdómur er útbreiddur.

Sá tími er ekki kominn að kjörmeðferð við kransæðapregslum sé sýklyfjakúr, en til gamans má nefna að þegar greinarhöfundur fékk sína áminningu um holla lífshætti, hringdi einn starfsbróðir frá Skandinavíu og spurði, ekki hvort, heldur hversu stóra skammta af erythromycini hann hefði tekið. Af því má ráða að sumir hafi sannfærzt.

NIÐURSTAÐA

Niðurstaðan gæti verið sú að fylgst verður með athygli með framhaldsrannsóknum á þessu sviði en bíðið enn um sinn með að leita til smitsjúkdómalækna ef finnst fyrir þela fyrir brjósti.

Heimildir:

1. Valtonen V, Kuikka A, Syrjanen J: Thromboembolic complications in bacteremic infections. *European Heart Journal* 1993;14(Suppl K):20-23.

2. Grattan MT. Accelerated graft atherosclerosis following cardiac transplantation. *Clinical perspectives. Clinical Cardiology* 1991,8 (Suppl II):16-20.
3. Mattila KJ. Dental infections as a risk factor for acute myocardial infarction. *European Heart Journal* 1993;14(Suppl K):51-53.
4. Saikku P. Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor in acute myocardial infarction. *European Heart Journal* 1993;14(Suppl K):62-65.
5. Kuo CC, Shor A, Campbell LA et al. Demonstration of Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic lesions of coronary arteries. *Journal of Infectious Diseases* 1993;167:841-849.
6. Campbell LA, O'Brien ER, Cappuccio AL et al. Detection of Chlamydia pneumoniae TWAR in human coronary atherectomy tissues. *Journal of Infectious Diseases* 1995; 172:585-588.

Rabb um hjartaendurhæfingu

INNGANGUR.

Þegar ég var beðinn að skrifa nokkur orð um áhrif þjálfunar á blóðþrýsting og blóðfitu sjúklinga í hjartaendurhæfingu tók ég vel í það. Ekki er hægt að ræða um þetta án þess að geta í leiðinni um áhættuþætti kransæðasjúkdómsins og áhrif þjálfunar á þá. Samt er sá áhættuþáttur mér efstur í huga, sem ætti að vera auðvelt að útiloka, en það eru reykingar.

Reykingar eru lang helsta orsök þeirra sjúkdóma sem koma má í veg fyrir, sjúkdóma sem valda ótímabærum dauðsföllum og örorku. Er þá aðallega átt við kransæðasjúkdóm, almenn æðaþrengsli og lungnakrabba.

Tóbakið er það eituryf sem tekur langsamlega flest mannlíf þrátt fyrir vaxandi notkun soralyfja hjá sífellt yngra fólki svo sem LSD, ecstasy (alsælu), og hassefna. Tóbak hefur öll einkenni ávanalyfja, það er að segja óstöðvandi löngun í efnið, augljós áhrif þess á geðslag, og atferli sem breytist er efnisins er neytt.

Það er því gleðilegt að æ færri í eldri aldursflokkunum hér á landi reykja og að reyklausum heimilum hefur fjölgað jafnt og þétt úr 17% árið 1974 í tæp 43% árið 1994 samkvæmt könnun, sem gerð var á vegum héraðslækna og Krabbameinsfélags Íslands í apríl á síðasta ári. Álíka sögu var að segja af reykingum barna og unglinga á aldrinum 10 til 16 ára. Má eflaust þakka þetta ötulu forvarnarstarfi Krabbameinsfélagsins, Tóbaksvarnarráðs og fleiri.

Sú hryggilega staðreynd kom hins vegar í ljós að nokkur aukning varð á ný í elsta aldurshópnum síðan 1990, einkum hjá drengjum. Margar orsakir eru eflaust fyrir þessu, en tíska, aukin neysla áfengis og annarra fíkniefna ásamt lúmskum áróðri í kvikmyndum og blöðum koma sterklega til greina. Þá má hugsa sér að sjálfsímynd unglinga hafi einhverra hluta vegna versnað undanfarið. Sennilega þarf að efla almennt tómstundastarf og auka þátttöku í íþróttum, ferðafélögum, björgunarsveitum og svo framvegis. Þyrfti að veita mun meira fjármagni í þessa starfsemi.

ÁHÆTTUÞÆTTIR KRANSÆÐASJÚKDÓMS.

Auk reykinga eru hár blóðþrýstingur og há blóðfita meðal helstu áhættuþátta, en einnig skal nefna ættarsögu þar sem foreldri eða systkini hefur fengið sjúkdóminn fyrir 55 ára aldur. Þá er lágt HDL kólesterol eða high density Lipoprotein í blóði áhættuþáttur, einkum ef það er undir 1 millimolí í lítra (HDL er HjartaDreps Lækkandi).



Upphitun að vetrarlagi



Magnús B. Einarson, læknir.

Sykursýki er einnig slæmur áhættuþáttur og er vissara að vera ekki langtímum saman með of háan blóðsykur. Þá má nefna offitu, einkum þá fitu er eykur mittismál og einnig eru líkur meiri ef viðkomandi hefur fengið heilablæðingu eða er með þröngar útlimaæðar. Loks skal nefnt að áhættan eykst með hækkandi aldri hjá báðum kynjum, en körlum er hættara en konum.

ÁHRIF ÞJÁLFUNAR Á ÁHÆTTUÞÆTTINA.

Stöðug líkamsþjálfun, sem reynir á hjarta- og æðakerfið í langan tíma í einu dregur verulega úr hættu á slæmum afleiðingum kransæðasjúkdóms. Þá er átt við að hjartað þurfi að dæla margfalt meira blóði í langan tíma í senn, aðallega til stóru vöðvanna í líkamanum. Þessi aukning á vinnu hjartans er háð viljanum, reyndar þarf talsverðan viljastyrk til, því hér er átt við að maður þurfi að fara út að trimma. Gangi maður eða skokki, syndi eða rói eykst súrefnisnotkun vöðvanna verulega og þeir krefja hjartað um þjónustu, sem það getur ekki neitað. Hjartsláttarhraðinn tvö til þrefaldast oft við slíka vinnu. Þetta er nauðsyn til að auka þol hjartans, en tíminn og álagið skiptir verulegu máli.



Æfingar með tækjum á HL-stöðinni.

Almennt má segja að eftir 5 til 10 mínútna upphitun í hægagangi sé mót-orinn (hjartað) settur á fullt og keyrt þannig í 30 mínútur minnst, en síðan er hann látinn kólna á ný í hægagangi smá stund. Álagið má ekki vera meira en svo að erfiðið sé þægilegt. Ávallt skal fara varlega í byrjun og séu menn ekki vanir eða óvissir er rétt að leita aðstoðar kunnáttumanna. Hjartasjúklingar þurfa að hafa farið í álagspróf með hjartalínuritun áður en í þjálfun er ráðist.

Eftir nokkrar vikur fara áhrifin að koma í ljós. Fyrst er mest áberandi að mæði við áreynslu minnkar og jafnframt lækka bæði hjartsláttarhraði og blóðþrýstingur við sömu vinnu eða á sama gönguhraða. Hvíldarpúls og hvíldarþrýstingur lækka einnig og allt ber þetta vitni um aukið þol og hagnýtari vinnubrögð hjartans. Æðakerfið í þeim vöðvum sem notaðir eru þroskast og einnig koma greinileg áhrif í ljós á kransæðar, sem ná smám saman á löngum tíma að mynda nýjar æðar fram hjá þrengslum og stíflum og jafnvel geta þrenglsi minnkað á ný. HDL kólesterolið hækkar jafnan og einnig dregur úr starfsemi blóðflaganna, sem

má segja að hafi verið farnar að skjóta yfir markið varðandi segamyndun vegna lélegs þjálfunarástands. Einnig hefur þjálfunin óbyggjandi bætandi áhrif á insúlín- og blóðsykurefnaskipti.

Búast má við meira langlífi og örugglega betra lífi vegna minni kvíða og þunglyndis. Þá kemur einnig aukin slökun og vellíðan, sennilega vegna svokallaðs endorfíns sem myndast í taugakerfinu við áreynslu. Samfara góðu þjálfunarástandi er minni beinþynning, minni offita, færri sykursýkitilfelli. Loks má nefna meiri afköst í vinnu, frítíma og íþróttum. Svona mætti lengi telja.

HL STÖÐVAR OG HL HÓPAR.

HL stöðvarnar í Reykjavík og á Akureyri hafa gert mikið gagn með því að halda mönnum í þjálfun. Margir koma þangað aftur og aftur eftir að hafa reynt um stund að vera í þjálfun á eigin spýtur. Aðrir hafa verið stöðugt í þjálfun á HL stöðvunum frá upphafi.

Nú eru uppi áform um að koma á HL stöðvum á Neskaupstað og í Hveragerði á vegum félaga hjartasjúklinga þar um slóðir, en á báðum stöðvunum er góð aðstaða til þjálfunar undir

eftirliti lækna og þjálfara. Aðrir staðir á landinu eru síður til þess fallnir, en undirritaður hefur lagt til að á smærri stöðum út um land verði komið á fót hjarta- og lungnaþjálfun með einfaldara sniði.

Að lokinni endurhæfingu á Reykjalandi eða einhverri HL stöðinni komi hjarta- og lungnasjúklingar saman í sal, t.d. íþróttasal skólans undir stjórn sjúkrapjálfa og fáist þeir ekki þá íþróttakennara eða jafnvel þrautþjálfaðs hjartasjúklinga. Þetta mætti kalla HL hópá. Ef þátttaka yrði lítil vegna mannfæðar mætti fjölga í hópum með eldri borgurum eða öðrum sem vildu vera með. Gert yrði ráð fyrir mætingu tvisvar í viku í sal, en síðan yrði reynt að ganga úti um helgar. Slíkir gönguhópar eru til hér og er sá á Akureyri líklega bæði kröftugastur og þekktastur. Gangan er höfð við flestra hæfi. Reglulegt læknisfræðilegt eftirlit myndi verða með þessum HL hópum eins og fram fer á HL stöðvunum, og helsti munurinn væri sá að lækni væri ekki til staðar meðan á æfingunum stæði. Vakthafandi lækni myndi hins vegar vita af hópnum og eins gæti hann verið með í leikfiminna ef hann vildi. Til undirbúnings mætti halda námskeið fyrir sjúkrapjálfa og íþróttakennara til að auðvelda þeim byrjunina.

Töluverður kostnaðarmunur er á þessu tvennu og ætti að verða kleift að koma upp svona hópum í flestum þéttbýliskjörnum á landinu. Til eru svona hópar í Noregi og í Þýskalandi er kominn mikil og löng reynsla á svona hópá svo að eitthvað sé nefnt. Það er von undirritaðs að koma megi upp slíkum hópum sem fyrst um land allt, enda er það á stefnuskrá SÍBS og aðildarfélagi þess í Landssambandi hjartasjúklinga.

Reykjalundi, 18. 12. 1995.

Magnús B. Einarson, læknir.

**LANDSPÍTALINN NÆRINGARRÁÐGJÖF
– GÖNGUDEILD HÁPRÝSTINGS**

KÓLESTERÓL-LÆKKANDI FÆÐI

Birt með leyfi næringarráðgjafa Landspítalans.

LÍKAMSPYNGD – Þeir sem eru of þungir þurfa að grenna sig, ná sinni kjörþyngd og halda henni. Kólesteról í blóði lækkar oft við megrun og helst lægra þegar kjörþyngd er náð. Við megrun er mikilvægast að minnka hlut fitu í fæðunni, þar sem fitan er mjög hitaeningarík. Einnig að minnka sykurneyslu.

FITA – Mikil fituneysla hefur áhrif til hækkunar kólesteróls í blóði, en þar skiptir gerð fitunnar miklu máli. Fitunni má skipta í tvo aðalflokka, harða fitu og mjúka fitu. Það er harða fitan sem hefur áhrif til hækkunar kólesteróls í blóði. Því ber að forðast fituríkar tegundir matvæla og velja mjúka fitu í stað harðrar.

Hörð fita er m.a. mjólkurfita (í mjólk, rjóma, osti og smjöri), fita í unnum kjötvörum, tólg og smjörlíki. Mikilvægast er að takmarka neyslu á fituríkum tegundum úr þessum flokki.

Mjúk fita er m.a. í fiski og lýsi, matarolíum og mjúku borðsmjörlíki, 30- 60% fjölmöttuð fita.

Notið mjúka fitu í stað harðrar, t.d. matarolíu í stað smjörlíkis, mjúkt borðsmjörlíki í stað smjörs og hafið oftar fisk.

Kólesteról er í sumum tegundum matvæla. Eggjarauða er mjög kólesterólrík og því ekki ráðlagt að borða heil egg (hámark 1-2 á viku). Eggjahvítur má borða að vild.

Innmatur s.s. lifur, nýru og hjörtu er einnig auðugur af kólesteróli og því ekki ráðlagt að borða hann. Einnig ber að takmarka neyslu á rækjum, hrognum og kavíar.

SYKUR – Sykur er hreint orkuefni, þ.e. inniheldur tómar hitaeningar en engin vítamín eða steinefni. Því er mikilvægt að takmarka notkun á sykri og neyslu sætra afurða.

TREFJAEFNI – Æskilegt er að borða trefjaríkan mat. Trefjarnar gefa magafyllingu án þess að gefa hitaeningar, auk þess að hafa góð áhrif á meltinguna. Með trefjunum fylgir oft mikið af vítamínum og steinefnum. Trefjar eru m.a. í grófu korni og brauði, kartöflum, hýðishrísgrjónum, grænmeti og ávöxtum.

MATREIÐSLA – Mikilvægt er að hafa gott hráefni og velja matreiðsluaðferðir sem varðveita hollustu matarins sem best. Matreiðsluaðferðir hafa mikil áhrif á heildar samsetningu máltíðar. Best er að sjóða, ofnbaka eða grilla matinn. Ef steikt er á pönnu á að nota matarolíu (1-2 msk á pönnuna). Jafnið soð, en bakið ekki upp sósur. Skerið fitu af kjöti fyrir matreiðslu.

Mataræði við of háum blóðþrýstingi

Í stórmerkri grein eftir Ingu Þórsdóttur og Gunnlaug Ólafsson er bar heitið „Áhrif mataræðis á hjarta- og æðasjúkdóma“, sem birtist í 2 t.bl. Hjartaverndar 1991 koma fram góðar leiðbeiningar um heppilegt mataræði fyrir fólk með of háan blóðþrýsting. Með leyfi höfunda er það birt að nýju, en þar segir m.a.

Offita eykur hættu á blóðþrýstingi. Það er því ástæða til þess að leggja mikla áherslu á það við einstaklinga í áhættuhópi að halda sig innan kjörþyngdarmarkanna.

Mikil saltneysla hefur verið tengd of háum blóðþrýstingi og þó sérstaklega ættgengum háþrýstingi. Þannig hefur komið í ljós að einstaklingar geta verið natríumnæmir, sem lýsir sér í hækkuðum blóðþrýstingi við aukna natríum neyslu, en natríum er annað tveggja frumefna í salti. Salt er í mörgum matvælum en oft má verulega minnka saltneyslu t.d. með því að draga úr notkun þess við matargerð.

Kalíum og kalk hafa hinsvegar jákvæð áhrif til lækkunar á blóðþrýstingi og því er nauðsynlegt að þau séu í nægjulegu magni í fæðunni. Í ljósi þess að natríum salt er talið hafa neikvæð áhrif á blóðþrýsting en kalíum hafi jákvæð áhrif má telja neyslu á kalíum salti æskilegri en neyslu á natríum salti. Kalíum er einnig að finna í ýmsum matvælum t.d. ávöxtum og grænmeti. Kalk er í mjólk og mjólkurvörum.

Mataræði sem einkennist af fæðu sem er rík af mettaðri fitu er talið geta aukið líkur á háþrýstingi. Hópar sem borða lítið af mettaðri fitu t.d. grænmetisætur hafa lága tíðni háþrýstings. Einnig hefur sést lækkun á blóðþrýstingi meðal fólks, sem hefur minnkað heildarfituneyslu sína og hækkað hlutfall fjölmöttaðra fitusýrúa á móti mettuum.

Áfengisneysla eykur líkur á hjarta- og æðasjúkdómum og stuðlar að háþrýstingi. Þannig hefur komið í ljós að 30-60% áfengissjúklinga greinast með háþrýsting.

Eftirtalin fyrir tæki styrktu útgáfu þessa blaðs

Aðalendurskoðun sf.,
Síðumúla 31, 108 Reykjavík

**Afl og orka hf.,
verkfræðistofa**
Hraunbergi 4, 111 Reykjavík

Almenna kerfisfræðistofan hf.,
Álfabakka 14b, 109 Reykjavík

Apótek Austurbæjar,
Háteigsvegi 1, 105 Reykjavík

Apótek Garðabæjar,
Hrísmóum 1, 210 Garðabæ

Atlanta hf., flugfélag
Þverholti 3, 170 Mosfellsbæ

Ábyrgð hf.,
Lágmúla 5, 108 Reykjavík

Áfengisvarnarráð,
Eiríksgötu 5, 101 Reykjavík

Ágúst Ármann hf., heildverslun,
Sundaborg 24, 104 Reykjavík

Árbæjarapótek,
Hraunbæ 102b, 110 Reykjavík

Ásbjörn Ólafsson hf., heildverslun,
Skútvögi 11a, 104 Reykjavík

Bátastöð Jóns Ö. Jónssonar,
v/Gelgjutanga, 104 Reykjavík

Bergís sf., umboðs- og heildverslun
Sævargördum 7, 170 Seltjarnarnesi

Bifreiðar & Landbúnaðarvélur hf.
Suðurlandsbraut 14, 108 Reykjavík

Bikarbox hf., eldhúsvörur
Vatnsstíg 3, 101 Reykjavík

Bilaklæðningar hf.
Kársnesbraut 100, 200 Kópavogi

Björgun hf.,
Sævarhöfða 33, 112 Reykjavík

Blikksmiðjan Austurbæjar hf.,
Borgartúni 25, 105 Reykjavík

Blikktækni hf.,
Kaplahauni 2-4, 220 Hafnarfirði

Blindravinnustofan,
Hamrahlíð 17, 105 Reykjavík

Blossi sf.,
Síðumúla 4, 108 Reykjavík

Bókasúð Olivers Steins,
Strandgötu 31, 220 Hafnarfirði

Bón- og þvottastöðin
Sigtúni 3, 105 Reykjavík

Borgarbúðin,
Hófgerði 30, 200 Kópavogi

Breiðfjörðs blikksmiðja hf.,
Sigtúni 7, 105 Reykjavík

Breiðholtsapótek,
Álfabakka 12, 109 Reykjavík



Búliki sf.,
Grundartanga 11, 270 Mosfellsbæ

Búnaðarbanki Íslands,
Austurstræti 5, 101 Reykjavík

Byssusmiðja Agnars,
Kársnesbraut 100, 200 Kópavogi

Bændasamtök Íslands,
Bændahöllinni Hagatorgi,
107 Reykjavík

Ceres hf., nærfatagerð
Nýbýlavegi 12, 200 Kópavogi

Dún- og fíðurhreinunin,
Vatnsstíg 3, 101 Reykjavík

Eddafoto,
Grettisgötu 18, 101 Reykjavík

Eggja- og kjúklingabúíð
Hvammur hf.
Elliðahvammí, 131 Reykjavík

Eimskipafélag Íslands hf.

EIMSKIP
VIÐ GREIÐUM PÉR LEIÐ

Einar Farestveit & Co. hf.,
Borgartúni 28, 105 Reykjavík

Einar J. Skúlason,
skrifstofuvélaverslun og verkstæði,
Grensásvegi 10, 108 Reykjavík

Elli- og hjúkrunarheimilið Grund,
Hringbraut 50, 107 Reykjavík

Endurskoðunarskrifstofa
Eyjólf Guðmundssonar,
Laugavegi 178, 105 Reykjavík

Endurskoðunarskrifstofa
Porkels Skúlasonar,
Hamraborg 5, 200 Kópavogi

Endurvinnslan hf.,
Knarrarvögi 4, 104 Reykjavík

Farmasía hf.,
Stangarhyl 3, 110 Reykjavík

Fatahreinsun Kópavogs,
Hamraborg 7, 200 Kópavogi

Fatapressan Úðafoss sf.,
Vitastíg 13, 101 Reykjavík

Ferðaskrifstofa Íslands,
Skógarhlíð 18, 101 Reykjavík

Félag bókagerðarmanna,
Hverfisgötu 21, 101 Reykjavík

Fiskbúðin Sæbjörg,
Eyjaslóð 7, 101 Reykjavík

Fiskveiðisjóður Íslands,
Suðurlandsbraut 4, 105 Reykjavík

Fjölritunarstofa
Daniels Halldórssonar,
Skeifunni 6, 108 Reykjavík

Fjölskylduþjónusta kirkjunnar,
Laugavegi 13, 101 Reykjavík

Fóðuriðjan Ólafsdal hf.,
Lindaholti, 371 Búðardal

Fuglabúíð Fell,
Kjós, Kjósarhreppi, 270 Mosfellsbæ

Fönn þvottahús
Skeifunni 11, 108 Reykjavík

G.S. varahlutir,
Hamrahlíð 1, 112 Reykjavík

Garðsapótek,
Sogavegi 108, 108 Reykjavík

Gleraugnaverslunin Linsan,
Aðalstræti 9, 101 Reykjavík

Gleraugnaverslunin Optik,
Hafnarstræti 20, 101 Reykjavík

Glóey hf.,
Ármúla 19, 108 Reykjavík

Grafarvogs Apótek,
Torginu, verslunar- og
þjónustumiðstöðinni,
Hverafold 1-5, Grafarvogi

Glyco hf., heildverslun,
Salthömrur 5, 112 Reykjavík

Guðrún Ólafsdóttir,
tannlæknir,
Snorrabraut 29, 105 Reykjavík



H-búðin,
Hrísmóum 4, 210 Garðabæ



Hafnarfjarðar Apótek,
220 Hafnarfirði

Hafnarfjarðarbær,
Strandgötu 6, 220 Hafnarfirði

Harðviðarval hf.,
Krókhálsi 4, 110 Reykjavík

Harpa hf.,
Stórhöfða 44, 112 Reykjavík

Háaleitis Apótek
Háaleitisbraut 68, 103 Reykjavík

Heilsugæslustöðin Sólvangi,
Hörðuvöllum, 220 Hafnarfirði

Heilsulindin sf.,
Nýbýlavegi 24, 200 Kópavogi

Hella hf., málmsteypa,
Kaplahauni 5, 220 Hafnarfirði

Hítaveita Reykjavíkur,
Grensásvegi 1, 108 Reykjavík

Holtakjúklingar
Urðarholti 6, 108 Reykjavík

Hrafnista Reykjavíkur og
Hafnarfirði

Húsnaðisstofnun ríkisins,
Suðurlandsbraut 24, 108 Reykjavík

Hörður Sveinsson & Co. hf.,
heildverslun,
Bíldshöfða 16, 112 Reykjavík

Iðunnar apótek,
Domus Medica,
Egilsögútu 3, 105 Reykjavík

Innviðir,
Kársnesbraut 98, 200 Kópavogi

Ísfugl hf.,
Reykjavegi 36, 270 Mosfellsbæ

Íslensk endurtrygging hf.,
Suðurlandsbraut 6, 108 Reykjavík

Íslensk matvæli hf.,
Hvaleyrarbraut 4–6, 200 Hafnarfirði

Íslensla álfélagið,
Straumsvík, 222 Hafnarfirði
Íslenskir aðalverktakar,
235 Keflavíkurflugvelli
Íspan hf.,
Smíðjuvegi 7, 200 Kópavogi

Íþrótt- og tómsstundaráð
Reykjavíkur,
Fríkirkjuvegi 11, 101 Reykjavík

Járnsmiðja Gríms Jónssonar,
Súðarvogi 20, 104 Reykjavík

Johan Rönning hf.,
umboðs- og heildverslun,
Sundaborg 15, 104 Reykjavík

Kassagerð Reykjavíkur,
Kleppsvégi 33, 105 Reykjavík

Kennarasamband Íslands,
Kennarahúsinu v/Laufásveg,
101 Reykjavík

Kjaran hf., skrifstofubúnaður,
Síðumúla 14, 108 Reykjavík

Kjartan Magnússon hf.,
heildverslun,
Háteigsvegi 20, 105 Reykjavík

Klaki sf.,
Hafnarbraut 25, 200 Kópavogi

Kópavogsapótek,
Hamraborg 11, 200 Kópavogi

Kópavogskaupstaður,
Fannborg 2, 200 Kópavogi

Kóral sf. kolburstaverksmiðjan,
Vesturgötu 55, 101 Reykjavík

KPMG Endurskoðun hf.,
Suðurlandsbraut 18, 108 Reykjavík

Landsvirkjun
Háaleitisbraut 68, 108 Reykjavík

Laugarnesapótek,
Kirkjuteigi 21, 105 Reykjavík

Málning hf.,
Funahöfða 7–9, 112 Reykjavík

Morgunblaðið,
Kringlunni 1, 103 Reykjavík

Múalundur,
Öryrkjavinnustofur SÍBS,
Hátúni 10c, 105 Reykjavík

Mögnun sf.,
Ármúla 32, 108 Reykjavík

Nesapótek,
Eiðistorgi 17, 170 Seltjarnarnesi

Niðursuðuverksmiðjan ORA hf.,
Vesturvör 12, 200 Kópavogi

Nói Sírius hf.,
Hesthálsi 2–4, 116 Reykjavík
Optima,
Ármúla 8, 108 Reykjavík

Ólafur Þorsteinsson & Co. hf.,
Vatnagörðum 4, 104 Reykjavík

Páll Ragnarsson, tannlæknir,
Skagfirðingabraut 21, 550
Sauðárkróki

Póst- og símamálastofnunin,
Pósthólf 1200, 121 Reykjavík

Prentsmiðjan Oddi hf.,
Höfðabakka 3 og 7, 112 Reykjavík

Rafgeymasalan hf.,
Dalshrauni 1, 220 Hafnarfirði

Rauði kross Íslands,
Rauðarárstíg 18, 105 Reykjavík

Reykjavíkur Apótek
Austurstræti 16, 101 Reykjavík

Reykjavíkurborg,
Ráðhúsinu, 101 Reykjavík

Samabyrgð Íslands á fiskiskipum,
Lágmúla 9, 168 Reykjavík

Samtök iðnaðarins,
Hallveigarstíg 1, 101 Reykjavík

Seðlabanki Íslands,
Kalkofsvégi 1, 101 Reykjavík

Seltjarnarnesbær,
Austurströnd 2, 170 Seltjarnarnesi

Sigurjón Arnlaugsson, tannlæknir,
Skólavörðustíg 14, 101 Reykjavík

Smith og Norland hf.,
Nóatúni 4, 105 Reykjavík

Smurstöðin,
Stórahjalla 2, 200 Kópavogi

Sparisjóður Hafnarfjarðar,
Strandgötu 8–10, 220 Hafnarfirði

Sparisjóðurinn í Keflavík,
Suðurgötu 6, 230 Keflavík

Spindill hf.,
Vagnhöfða 8, 112 Reykjavík

Starfsmannafélag ríkisstofnana,
Grettigötu 89, 101 Reykjavík

Starfsmannafélagið Sókn,
Skiopholti 50a, 105 Reykjavík

Stefán Thorarensen hf.,
Síðumúla 32, 108 Reykjavík

Sökkull sf.
Dugguvogi 9-11, 104 Reykjavík

Templarahöllin I O G T,
Eiríksstötu 5, 101 Reykjavík



Tollvörugæmslan,
Héðinsgötu 1-3, 105 Reykjavík

Tryggingastofnun ríkisins,
Laugavegi 114, 105 Reykjavík

Verkavennafélagið Framsókn,
Skiopholti 50, 105 Reykjavík

Verkavennafélagið Framtíðin,
Strandgötu 11, 220 Hafnarfirði

Verkamannafélagið Dagsbrún,
Lindargötu 9, 101 Reykjavík

Verfræðistofa Braga
Þorsteinssonar og Eyvindar
Valdimarssonar hf.,
Bergstaðastræti 28a, 101 Reykjavík

Verkfræðistofa Sigurðar
Thoroddsen hf.,
Ármúla 4, 108 Reykjavík

Verksmiðjan Vífilfell hf.,
Stúlahálsi 1, 112 Reykjavík

Verkstjórafélagið Þór,
Pósthólf 4233, 121 Reykjavík

Verkstjórassamband Íslands,
Síðumúla 29, 108 Reykjavík

Verslunarmannafélag Reykjavíkur,
Húsi Verslunarinnar, 103 Reykjavík

Vesturbæjar Apótek,
Melhaga 20–22, 107 Reykjavík

Vinnuheimilið S.Í.B.S.,
að Reykjalandi 270, Mosfellsbæ



Öryrkjabandalag Íslands,
Hátúni 10, 105 Reykjavík

Andakílsvirkjun,
Andakílsheppi, 311 Borgarnesi

Apótek Grindavíkur,
Víkurbraut 62, 240 Grindavík

Apótek Keflavíkur,
Suðurgötu 2, 230 Keflavík

Apótek Vestmannaeyja,
Vestmannabraut 24,
900 Vestmannaeyjum

Axel Sveinbjörnsson hf.,
v/Hafnarbraut, 300 Akranesi

Biskupstungnahreppur,
Aratungu, 801 Selfossi

Bjarni Eiríksson, verslun,
Hafnargötu 81, 415 Bolungarvík
Borgarbó IOGT,
Geislagötu 7, 600 Akureyri

Borgarnesbær,
Borgarbraut 11, 310 Borgarnesi

Borgarverk,
Sólbakka 17–19, 310 Borgarnesi

Bókhaldstofan hf.,
Krosseyrarvegi 17,
780 Höfn, Höfnafirði

Dalbær, heimili aldraðra,
620 Dalvík

Dvalarheimili aldraðra
Borgarbraut,
310 Borgarnesi

Dvalarheimili aldraðra Sólvöllum,
820 Eyrarbakka

Dvalarheimilið Fellaskjól,
350 Grundarfirði

Dvalarheimilið Fellsenda,
370 Búðardal

Dvalarheimilið Höfði,
300 Akranesi

Dvalarheimilið Vík,
Aðalbraut 36–40, 675 Rauфарhöfn

Egill Jónsson, tannlæknir,
Hofsbot 4, 600 Akureyri

Einar Magnússon, tannlæknir,
Skólavegi 10, 230 Keflavík

Eyrarsparisjóður Patreksfirði &
Tálknafirði,
Bjarkargötu 1, 450 Patreksfirði

Fateignasalan,
Hafnargötu 27, 230 Keflavík

Fellahreppur,
Heimatúni 2, 700 Egilsstaðir

Fiskanes hf.,
v/Hafnargötu, 240 Grindavík

Fiskiójusamlag Húsavíkur hf.,
640 Húsavík

Fiskverkun Óskars Ingibergssonar,
Bakkastíg 20, 260 Ytri-Njarðvík

Fiskverkun
Soffaníasar Cecilssonar hf.,
Borgarbraut 1, 350 Grundarfirði

Fjallalamb hf.,
670 Kópaskeri

Fjórðungssjúkrahúsið á Akureyri,
600 Akureyri

Fóðuriðjan Ólafsdal hf.,
Lindarholti, 371 Búðardal

**Fræðsluskrifstofa
Norðurlandsumdæmis eystra,**
Furuvöllum 13, 600 Akureyri

Fræðsluskrifstofa Vesturlands,
Bjarnarbraut 8, 310 Borgarnesi

Gerðahreppur,
Melbraut 3, 250 Garði

Gjögur hf.,
Grenivík

Grafningshreppur,
Bildsfelli, 801 Selfossi

Grímseyjarhreppur,
Garði, 611 Grímsey

Grímsneshreppur,
802 Selfossi

Hafnarapótek,
Hafnarbraut 29, 780 Höfn, Hornafirði

Hafnarnes hf.,
Óseyrarbraut 16, 815 Þorlákshöfn

**Haraldur Böðvarsson hf.,
útgerðarfélag,**
300 Akranesi

Haukur F. Valtýsson, tannlæknir,
Kaupvangi v/Mýrarveg,
600 Akureyri

Heilsugæslan Hvolsvelli,
860 Hvolsvelli

**Heilsugæslan og sjúkrahúsið á
Blönduósi,**
540 Blönduósi

Heilsugæslan Þorlákshöfn,
815 Þorlákshöfn

Heilsugæslustöð og sjúkrahús,
Lagarási 22, 700 Egilsstöðum

Heilsugæslustöð og lyfjaverzlun,
Nestúni 1, 530 Hvammstanga

Heilsugæslustöðin,
Akurgerði 13, 670 Kópaskeri

Heilsugæslustöðin,
625 Ólafsfirði

Heilsugæslustöðin,
Engihlíð 28, 355 Ólafsvík

Heilsugæslustöðin,
Aðalstræti 26, 470 Þingeyri

Heilsustofnun N.L.F.Í.
Grænumörk 10, 810 Hveragerði

Hitaveita Suðurnesja,
Brekkestíg 34–36, 230 Keflavík

Hjólbarðaverkstæði Ísafjarðar,
Njarðarsundi 2, 400 Ísafirði

Hornið hf.,
Tryggvagötu 40, 866 Selfossi

Hólmavíkurhreppur, skrifstofa,
Hafnarbraut 25, 510 Hólmavík

Hóp hf.,
Ægisgötu 1, 240 Grindavík

Hraðfrystihúsið Norðurtangi hf.,
Suðurdræti 35, 400 Ísafirði

Hríseyjarhreppur,
630 Hrísey

Hrunamannahreppur,
Flúidum, 801 Selfossi

Hrönn hf.,
Eyrargötu, Box 390, 400 Ísafjörður

Húsgagnagerðin hf.,
Hólmgarði 2c, 230 Keflavík

Húsavíkurkaupstaður,
Ketilsbraut 9, 640 Húsavík

Hvammur, heimili aldraðra,
640 Húsavík

Hælsvík hf.,
Ránargötu 2, 240 Grindavík

Höfðahreppur,
Túnbraut 1–3, 545 Skagaströnd

Iðnsveinafélag Suðurnesja,
Tjarnargötu 7, 230 Keflavík

Ísfélag Vestmannaeyja hf.,
Strandvegi 28, 900 Vestmannaeyjum

Íslenskur markaður hf.,
Leifsstöð, 235 Keflavíkurflugvelli

**Karl Kristmanns,
umboðs- og heildverslun,**
Ofanleitisvegi, 900 Vestmannaeyjum

Kaupfélag Fáskrúðsfirðinga,
Skólavegi 59, 750 Fáskrúðsfirði

Kaupfélag Ísfirðinga,
Austurvegi 2, 400 Ísafirði

Kaupfélag Skagfirðinga,
Ártorgi 1, 550 Sauðárkróki

Kaupfélag Steingrímsfjarðar,
510 Hólmavík

Kaupfélag Vestur-Húnavtinga,
530 Hvammstanga

Keflavíkurverktakar,
Box 16, 235 Keflavíkurflugvelli

Kirkjubholl, heimili aldraðra,
860 Hvolsvelli

Kjarnafæði hf.,
Fjölinsgötu 1b, 600 Akureyri

Kjósarhreppur,
Félagsgarði, Hækingsdal,
270 Mosfellsbæ

Kjöt og fiskur,
Strandgötu 5, 450 Patreksfirði

Korri hf., fiskverkun,
Suðurgarði, 640 Húsavík

Laugardalshreppur,
840 Laugarvatni

Mjólkurbú Flóamanna,
800 Selfossi

Nótastöðin Oddi hf.,
Gleráreyrum, 600 Akureyri

**Olíusamlag Keflavíkur og
nágrennis,**
230 Keflavík

Orkuveita Húsavíkur,
Ketilbraut 9, 640 Húsavík

Ólafsfjarðarbær,
Ólafsvégi 4, 625 Ólafsfirði

Óskar Kristinnsson, útgerðarmaður,
Birkihlíð 6, 900 Vestmannaeyjum

Patreksapótek,
Aðalstræti 6, 450 Patreksfirði

Rauðakrossdeild A-Skaftafellsýslu,
Kirkjubraut 10, 780 Höfn

Rauðakrossdeild Dalvíkur,
Hjarðarslóð 3c, 620 Dalvík

Rauðakrossdeild Eskifjarðar,
Strandgötu 21a, 735 Eskifirði

Rauðakrossdeild Húsavíkur,
Laugarbrekku 15, 640 Húsavík

Rauðakrossdeild Reyðarfjarðar,
Grímsstöðum, 730 Reyðarfirði

**Rauðakrossdeild V-
Barðastrandasýslu,**
Sigtúni 4, 450 Patreksfirði

Rauði kross Djúpavogs,
Kambi 1, 765 Djúpavogi

Rauði kross Dýrafjarðarþings,
Fjarðargötu 60, 470 Þingeyri

Rauði kross Grindavíkur,
Staðarhrauni 10, 240 Grindavík

Rauði kross Kjósasýslu,
Mosfellsbær, 270 Mosfellsbæ

Rauði kross Rángarvallarsýslu,
860 Hvolsvelli

Rauði kross Raufarhafnar,
Aðalbraut 36, 640 Raufarhöfn

**Rauði kross
Vopnafjarðarlæknishéraðs,**
Kolbeinsgötu 15, 690 Vopnafirði

Rás sf., rafverktakafyrirtæki,
Selvogsbraut 4, 815 Þorlákshöfn

Saltver hf.,
260 Njaróvík

**Samstaða, skrifstofa
stéttarfélaganna,**
Pverbraut 1, 540 Blönduósi

Sauðárkróksapótek,
Aðalgötu 19, 550 Sauðárkróki

Sigurður Lúðvíksson, tannlæknir,
Heilsugæslustöðinni,
620 Dalvík

Síldarvinnslan hf.,
Egilsbraut 8, 740 Neskaupstað

Skinney hf.,
Krosseyrarvegi 11, 780 Höfn,
Hornafirði

Snæfellsbær,
Snæfellsás 2/Ólafsbraut 34,
360 Hellissandi

Sparisjóður Hróttfirðinga,
500 Brú

Sparisjóður Höfðhverfinga,
610 Grenivík

Sparisjóðurinn í Ólafsvík,
Ólafsbraut 19, 355 Ólafsvík

**Sparisjóður Kirkjubóls- og
Fellahreppa,**
Kirkjubóli, 510 Hólmavík

Sparisjóður Mýrarsýslu,
Borgarbraut 14, 310 Boorgamesi

Sparisjóður Norðfjarðar,
Egilsbraut 25, 740 Neskaupstað

Sparisjóður Ólafsfjarðar,
Aðalgötu 14, 625 Ólafsfirði

Sparisjóður Siglufjarðar,
Túngötu 3, 580 Siglufirði

Sparisjóður Suður-Þingeyinga,
Kjarna, 650 Laugum

Stjörnu-Apótek,
600 Akureyri

Stokkseyrarhreppur,
Hafnargötu 10, 825 Stokkseyri

Stykkishólmsdeild Rauða kross Íslands,
Laufásvegi 9, 340 Stykkishólmi

Særún hf.,
Efstabraut 1, 540 Blönduósi
Tannlæknastofan sf.,
Laugarbraut 11, 300 Akranesi

Tannlæknastofan,
Auðbrekku 4, 640 Húsavík

Tollvörugeymslan hf.,
Hjalteyrargötu 10, 600 Akureyri

Verkalýðs- og sjómannafélag Keflavíkur og nágrennis,
Hafnargötu 80, 230 Keflavík

Verkalýðs- og sjómannafélag Fáskrúðsfjarðar,
750 Fáskrúðsfirði

Verkalýðsfélag Akraness,
Krikkjubraut 40, 300 Akranesi

Verkalýðsfélag Fljótsdalshéraðs,
Míðvangi 2-4, 700 Egilsstöðum

Verzlunarmannafélag Skagfirðinga,
Pósthólf 6, 550 Sauðárkróki

Verzlunarmannafélag Suðurnesja,
Hafnargötu 28, 230 Keflavík

Vestmannaeyjabær,
Ráðhúsinu, 900 Vestmannaeyjum

Vélaverkstæði Sverre Stengrimsen,
v/höfnina, 230 Keflavík

Ölfushreppur,
Selvogsbraut 2, 815 Þorlákshöfn

*Gleðilegt
ár!*



**Óskum viðskiptavinum
okkar gleðilegs árs,
með þökk fyrir
viðskiptin á gamla
árinu.**



BAKARÍ FRÍÐRIKS HARALDSSONAR Kársnesbraut 96, Kópavogi
Sími 554 1588, Fax 554 2212

Pizzur - Flatkökur - Kleinur- og kleinuhringir, með og án súkkulaði - Skonsur - Rúgbrauð - Laufabrauð