



Aminosyre-transportører

Glutamin er den aminosyren det er mest av både i blodet og i cerebrospinalvæsken. Den er utgangsstoff for syntesen av andre aminosyrer, puriner, pyrimidiner og den er dessuten viktig for energiomsetning og nitrogenhusholdningen i kroppen. Glutamin er unik som substrat for celler i rask utvikling, slik som kreftceller. Informasjonsformidling mellom nerveceller foregår ved at kjemiske signalstoffer utskilles fra én nervecelle og binder seg til spesifikke reseptorer på den neste. Det spesialiserte kontaktområdet kalles synapse og glutamat og GABA er de viktigste henholdsvis stimulerende og hemmende signalstoffer. Disse kan opptas av omkringliggende gliaceller slik at signalet opphører. I over 30 år har man antatt at de omdannes i glia til aminosyren glutamin som deretter blir transportert tilbake til nevroner for gjendanning av signalstoffer. Men proteiner og mekanismer involvert i slik transport har inntil nylig ikke vært identifisert på molekylært nivå.

Tre membranproteiner (SN1, SA1, SA2) som har evnen til å transportere glutamin gjennom cellemembranen, er blitt klonet. Selv om ca. 60 % av aminosyrene de består av er identiske, har de ganske ulike egenskaper. De har ulik cellulær og subcellulær lokalisasjon. Den energikrevende transporten av glutamin mot dets konsentrasjonsgradient, kobles til energifrigjørende transport av Na⁺. I tillegg er en av transportørene, SN1, også koblet til transport av H⁺ i motsatt retning. Dette gjør at SN1 egner seg bedre til å transportere glutamin ut av celler, mens de andre transporterer glutamin inn. Slik kan glutamin og andre aminosyrer transporteres fra en celle (f.eks. glia) til en annen (f.eks. nervecelle). I tillegg kan disse transportørene også danne kanaler, som lekker ioner gjennom membranen og som kan påvirke cellens eksitabilitet, pH og proteiners funksjon. Avhandlingen omfatter også lokalisasjonsstudier av noen andre transportproteiner, deriblant glutamatttransportører. Forstyrrelser i funksjonen av de omtalte transportørene, antas å føre til svekkede hjernefunksjoner og kan bidra til utvikling av flere hjernesykdommer.

SN1 uttrykkes dessuten i lever, nyre og andre perifere organer. Resultatene indikerer en sentral rolle for SN1 i kroppens pH-homøostase og i leverens metabolisme. Ekspresjonen av SN1 og de andre glutaminttransportørene er i høyeste grad regulert, og andre undersøkelser viser en oppregulering av disse proteinene ved rask cellevekst. Mer

kunnskap om disse proteinenes egenskaper og betydning for rask cellevekst og for hjernefunksjon, vil kunne gjøre oss i stand til å konstruere ulike medikamenter som antas å kunne brukes i kreftbehandling og ved funksjonsforstyrrelser i sentralnervesystemet.

Avhandlingens tittel
Amino acid transporters at the synapse

Utgår fra
Instituttgruppe for medisinske basalfag
Anatomisk institutt

Disputas 14.2. 2002
Universitetet i Oslo

Farrukh A. Chaudhry
f.a.chaudhry@basalmed.uio.no
Instituttgruppe for medisinske basalfag
Universitetet i Oslo
Postboks 1105 Blindern
0317 Oslo



Kreftrisiko i Nord-Trøndelag

Mellom 1984 og 1986 deltok nesten 90 % (38 244 kvinner og 36 795 menn) av den voksne befolkning i Nord-Trøndelag fylke i en omfattende helseundersøkelse (HUNT). Data fra HUNT ble i 1998 koblet til data fra Krefregisteret, og vi fikk informasjon om alle nye kreftilfeller (2 298 blant kvinner og 2 639 blant menn) som hadde oppstått i studiepopulasjonen. Formålet med avhandlingen har vært å studere prospektivt sammenhengen mellom faktorer som ble undersøkt i HUNT og risiko for ulike kreftsykdommer.

Høyde i voksen alder kan gjenspeile nivået av hormoner og vekstfaktorer tidlig i livet, og vi fant en svak positiv sammenheng mellom høyde og risiko for prostatakrefte. Studien viste også at skilte menn, menn med høyest sosialøkonomisk status, og menn som røykte mest hadde forhøyet risiko, mens menn som trente mest hadde redusert risiko. Biologiske mekanismer som kan forklare slike sammenhenger er uklare, men det er tidligere foreslått at slike faktorer enten gjenspeiler eller påvirker det endokrine miljøet av androgener og vekstfaktorer.

Fleire studier har vist at sigarettøyking er en viktig risikofaktor for pancreaskreft. I HUNT-materialet fant vi at røyking mer enn fordoblet risikoen både blant kvinner og menn, men dersom man hadde sluttet å røyke for mer enn fem år siden, var risikoen på ikke-røykernes nivå. Røyking ser derfor ut til å være en promotor heller enn en initiator for pancreaskreft.

Det er foreslått at insulin kan være en promotor i utviklingen av kolorektal kreft, og vi studerte derfor faktorer som kan gjenspeile insulinivået i kroppen. Risikoen for kolorektal kreft var redusert blant menn med høyt fysisk aktivitetsnivå, mens kvinner med diabetes eller høyt blodsukker hadde forhøyet risiko. Resultatene støtter hypotesen om insulin som promotor for kolorektal kreft, men de kjønns spesifikke forskjellene viser at resultatene må fortolkes med forsiktighet.

Høyde som voksen er en etablert risikofaktor for brystkreft, og den positive sammenhengen er blitt forklart med at høyde gjenspeiler ernæringsstatus i ungdomsårene, og at kostholdet i perioder med hurtig vekst også kan påvirke risikoen for fremtidig brystkreft. I den siste studien undersøkte vi sammenhengen mellom høyde og brystkreftrisiko i ulike fødselskohorter, og fant den sterkeste sammenhengen blant kvinner som var født under den annen verdenskrig. Dette kan tyde på at faktorer knyttet til ernæring i fosterlivet er av betydning for utviklingen av brystkreft senere i livet.

Avhandlingens tittel
Prospective studies of cancer risk in Nord-Trøndelag: the HUNT study. Associations with anthropometric, socioeconomic, and lifestyle risk factors

Utgår fra
Institutt for samfunnsmedisinske fag

Disputas (dr.philos.) 20.12. 2001
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Tom Ivar Lund Nilsen
Institutt for samfunnsmedisinske fag
Medisinsk teknisk forskningscenter
7489 Trondheim

NTNU



Angst og depresjon ved fibromyalgi

Fibromyalgi er et kronisk smertesyndrom som karakteriseres av generelt utbredte smerter i muskel- og skjelettsystemet. Smertene uttrykkes som palpasjonsømheter lokalisert til typiske ømme punkter. Pasientene klager over en generell tretthetsfølelse og søvnproblemer og enkelte melder om forverring ved fysisk aktivitet og værskifte. Tilleggssymptomer kan også være hevelse og parestesier i hender og føtter, hodepine, mage- og tarmforstyrrelser og psykiske problemer som angst og depresjon.

Bakgrunn for studien, var å identifisere undergrupper av fibromyalgipasienter i for-

hold til angst og depresjon for å undersøke hvilken betydning dette har for tretthet, smertemønstre, funksjon og livsstil. Dette er lite undersøkt hos denne pasientgruppen.

Hovedmålsettingen med avhandlingen var å undersøke betydningen av angst og depresjon for ulike sider ved smertemønstre, tretthet, livskvalitet, funksjonsevne, komorbiditet og kjønn blant personer som hadde fått diagnosen fibromyalgi av sin lege.

To populasjoner ble inkludert: Medlemmer av Norges Fibromyalgi Forbund i Trøndelag 1992–95 (N = 322 kvinner) og deltakere fra Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag 1995–97 (HUNT II) (N = 2 093). Blant deltakerne i HUNT II var det 1 816 kvinner og 277 menn, og av disse var det 977 kvinner og 135 menn som ikke rapporterte komorbide tilstander (hjerteinfarkt, angina pectoris (hjertekrampe), hjerneslag/hjerneblødning, diabetes, for høyt stoffskifte, for lavt stoffskifte, struma, annen sykdom i skjøldkjertelen, leddgikt, slitasjegikt, Bekhterevs sykdom, og kreft). De resterende 839 kvinner og 142 menn av utvalget hadde en eller flere av disse sykdommene.

Begge studiene viste at både angst og depresjon uavhengig av hverandre var assosiert med alvorlighetsgrad av smerte og tretthet. Blant pasienter med komorbiditet ble det derimot funnet mer selektive sammenhenger, dvs. korrelasjoner mellom depresjon og tretthet og mellom angst og smerte. Generelt var menn med fibromyalgi mer plaget med depresjon enn kvinner, mens kvinnene til gjengjeld rapporterte mer angst og smerter. Kvinner med lite angst hadde mye smerter, mens de som hadde mye angst og lite depresjon hadde mindre smerter. Menn rapporterte generelt mye smerter, med unntak av dem med lite angst og mye depresjon.

Identifiseringen av undergrupper har bidratt til ny kunnskap på områder der slike assosiasjoner er lite undersøkt fra før. Resultatene indikerer at det kan være viktig å identifisere høy grad av angst og depresjon hos disse pasientene slik at dette kan utredes og behandles nærmere.

Avhandlingens tittel

The significance of anxiety and depression in fatigue and patterns of pain among individuals diagnosed with fibromyalgia. Relations with quality of life, functional disability, lifestyle, employment status, co-morbidity and gender

Utgår fra

Institutt for samfunnsmedisin

Disputas 8.12. 2001

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet i Trondheim

Nanna Kurtze

HUNT forskningssenter
Neptunveien 1
7650 Verdal

ZOCOR "MSD"

Serumkolesteroberende middel
Serumlipidsenkende middel

ATC-nr:C09AA01

- C **Declarationsjone** TABLETTER, filmbrusjette 10 mg, 20 mg, 40 mg og 80 mg. Hver tablett inneh.: Simvastatin 10 mg, susp. 20 mg, 40 mg og 80 mg, laktose monohydr. 70,7 mg resp. 141,5 mg, 283 mg og 565,8 mg, butylhydroksianisol (E320), hjelpestoffer: Fargestoff: Titanedioksid (E 171), rødt og gult jernoksid (E 172). **Egenskaper** **farmakologiske:** Klassifisering: HMG-CoA (hydroksymetylglutaryl-coenzym A) reduktasehemmer. **Virkningsmekanisme:** Koronære spesifikke hemmer av det hastighetsbegrensende enzymet i kolesterolbiosyntesen. På grunn av hemning tidlig i synteseledet unngås akkumulering av potensielt toksiske steroler. I kliniske studier er det vist at simvastatin reduserer total plasmakolesterol, LDL- og VLDL-kolesterol, senker apolipoprotein B, samt øker HDL-kolesterol og reduserer triglyserider. Ved seponering av simvastatin er totalkolesterol vist å gå tilbake til tidligere nivåer. Hos pasienter med hjerteinfarkt og/eller angina pectoris økte overlevelsen ved reduksjon i risiko for død med 30%, risiko for død pga. koronar hjerte sykdom med 42%, risiko for ikke-dødelig hjerteinfarkt med 37% og risiko ved nevasculæringsinngrep med 37% ved behandling med simvastatin 20-40 mg (45-studien, designet for å undersøke effekt på total dødelighet, totalkolesterol ved startstadiet: 5,5-8,0 mmol/l, behandlingsnivå: 3,0-5,2 mmol/l). Risiko for slag og TIA ble redusert med 28%. Hos pasienter med diabetes mellitus ble risikoen for alvorlige koronære hendelser redusert med 55%. Beregnet gevinst ved å behandle 1000 pasienter med simvastatin i 6 år: Forebygge 4 av 9 ellers forventede dødsfall, forebygge 7 av 21 ellers forventede ikke-dødelige hjerteinfarkt, unngå 6 av 19 ellers forventede koronære nevasculæringsringer. **Årsaksjon og proteinbinding:** Risk. Simvastatin er et prodrug. I studien med indoksinitt merket simvastatin ble 13% av oral dose gjenfunnet i urin og 60% i feces. Siste viste fraksjon representerte både absorbert og ikke-absorbert legemiddel. Høy følsomhetseffekt i lever (virkningsstedet for stoffet og hvor hydrolyse til aktiv form av simvastatin skjer), med påfølgende atskillelse direkte via galle. Systemisk eksponering av aktivt simvastatin er < 5% . Av dette bindes 95% til plasmoprotein-er. Disse dataene indikerer at hemning av kolesterolbiosyntesen i perifer vev er ubetydelig. Maksimal plasmakonsentrasjon etter 1-2 timer. Halveringstid for systemisk sirkulerende inhibitor er ca. 2 timer. **Utskillelse:** Hovedsakelig i feces, vesentlig via galle, en mindre del utskilles via urinen. **Indikasjon:** Primær hyperkolesterolemi, kombinert hyperlipidemi, eller aterosklerotisk hjerte sykdom (hjerteinfarkt og angina pectoris) når kost- og livsstilsendringer ikke gir tilstrekkelig risikoreduksjon. **Kontraindikasjoner:** Graviditet og amning. Aktiv lever sykdom eller persisterende forhøyelse av levertransaminaser av ukjent årsak. Overfølsomhet for simvastatin eller noen av bestanddelene i preparatet. **Bivirkninger:** Preparatet tolereres vanligvis godt. Bivirkningene er oftest milde og forbigående. Vanligste forekommende er forstoppelse (2-3%). **Vanlige** ($\geq 1/100$), **GI:** Forstoppelse, abdominal smerte, flatulens, kvalme. **Milde** vanlig: Gasterulle, Asteni, hodepine, GI-Dyspepsi, diaré, Hud: Eksantern. **Lever:** Økt aminotransferaser (se Lab. verdier). **Sjeldne** ($< 1/1000$): **GI:** Oppkast, Hud: Akropsi. **Lever:** Ikterus, hepatitt, pankreatitt. **Muskel-skjelettsystemet:** Myopati, myalgi, muskelsmerter, rhabdomyolyse (se Forsiktighetsregler). **Neurologiske:** Parestesier, perifer neuropati. **Øvrige:** Svimmelhet. Hos et fåtall pasienter er det blitt rapportert at hypersensitivitetsreaksjoner bestående av ett eller flere av følgende symptomer: Feber, nappene, urticaria, fotensensitivitet, dyspnoé, generell sykdomsfølelse, angioødem, laryngospasme, sykdomsblide, nevrittisk polyneuropati, vaskulitt, trombocytopeni, eosinofili, økt SR, artralgi, artritt. **Laboratorieverdier:** Vanligvis forbigående. Lett økte aminotransferaser kan forekomme ved behandlingstid. I sjeldne tilfeller er rapportert markert og persisterende forhøyede transaminaser, mer enn 3 ganger over referanseserum, dog uten tegn til ikterus eller andre kliniske symptomer. Økt alkalisk fosfatase og gamma-glutamyl transaminase er rapportert. Ingen tegn tydet på overfølsomhet (se også Forsiktighetsregler). Forbigående lett økning av serumkreatininfosfatase fra skjelettmuskulatur kan forekomme, vanligvis uten klinisk betydning (se Forsiktighetsregler). **Forsiktighetsregler:** **Muskelsjeldne:** Myopati/rhabdomyolyseutvikling er sett hos pasienter behandlet med HMG-CoA-reduktasehemmere (< 0,1%). Mulighet for myopati bør overveies hos pasienter med diffus myalgi, muskulær smerte eller svakhet og/eller markert økning av CK-verdi (> 10 ganger øvre normalverdi). Hos pasienter med tegn til myopati/forbigående eller med markert økning i CK bør medikamentet seponeres. Risikoen for myopati/forbigående ved HMG-CoA-reduktasehemmerbehandling er kjent å øke ved samtidig behandling med ciklosporin, fibrater og/eller nikotinylenderivater. Det har forekommet rapporter om alvorlig rhabdomyolyse med sekundær akutt nyresvikt. Myopati eller rhabdomyolyse er rapportert hos transplanterte og ikke-transplanterte pasienter etter at behandling med det antifungale medikamentet itraconazol ble startet hos pasienter som allerede behandles med simvastatin eller annen HMG-CoA reduktasehemmer. HMG-CoA reduktasehemmer og azol-derivater antifungale midler hemmer ulike trinn i kolesterol biosyntesen. For pasienter som behandles med simvastatin, hvor slik antifungal behandling er nødvendig, bør simvastatin temporert seponeres. Terapi med HMG-CoA reduktasehemmere bør midlertidig seponeres eller avsluttes hos pasienter med akutte alvorlige tilstander som indikerer myopati, eller risikopasienter ved kliniske tilstander som disponerer for myopati sekundært til rhabdomyolyse. Pasienter bør oppfordres straks til å informere om uforklarlige muskelsmerter, smerte eller svakhet. Forbigående milde økninger i serum kreatininfosfatase (CK) (fra skjelettmuskel) er sett. **Hepatiske effekter:** Moderat forhøyet alkalisk økning i serumtransaminaseriverte kort tid etter behandlingstid er sett. Markert persisterende økning i serumtransaminaseriverte over 3 ganger øvre normalverdi er sett hos enkelte pasienter, dog uten tegn til ikterus eller andre kliniske symptomer. Verdier normaliseres vanligvis langsomt etter seponering. Regelmessig kontroll av leverfunksjonen anbefales for behandlingstid, samt deretter periodisk f.eks. hvert halvår det første året eller ett år etter siste doseøkning. Man bør være spesielt oppmerksom hos pasienter med unormale leverfunksjonsprøver og/eller høyt alkoholforbruk. Ved transaminasestigning og spesielt ved stigning til 3 ganger øvre normalverdi som vedvarer bør preparatet seponeres. Zocor bør generelt brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere lever sykdom (se Kontraindikasjoner). **Amne:** Pasienter med honningsgot form av familiær hyperkolesterolemi har ofte liten nytte av preparatet pga svært sparsomt antall LDL-reseptorer. Langtidsdata fra kliniske studier gir ikke holdpunkter for at simvastatin har skadelig effekt på lensen. **Sikkerhet og effekt er ikke dokumentert hos barn.** Det er ikke påvist genotoksisk effekt av simvastatin i karisogenforsøk i mus og rotter med svært høye doser (fra ca. 60 ganger maks. anbefalt human dose og oppover), er det observert økt insidens av spontane svulster i lever og lunge hos mus, og i lever hos rotte. Man kan ikke med sikkerhet si noe om eventuell risiko ved langvarig bruk. **Graviditet og amning:** Se kontraindikasjoner. **Overgang i pleceste:** En metabolitt av simvastatin er testet i dyreforsøk. Kolesterol er viktig i dannelsen av steroidhormoner og cellerembraner. Simvastatin skal derfor ikke brukes ved graviditet. **Overgang i nevres:** Det er sannsynlig at barn kan påvirkes ved amning. Preparatet skal derfor ikke brukes under amning. **Interaksjoner:** Simvastatin har ingen bemerkede virkning på CYP3A4, men risikoen for myopati øker ved samtidig behandling med ciklosporin, itraconazol, ketokonazol, erytromycin, klaritromycin, HIV proteasehemmere, nefazodon og andre preparater som har signifikant hemmende effekt på CYP3A4 ved terapeutiske doser, fibrater eller niacin. Grapefruktjuice inneholder en eller flere stoffer som hemmer CYP3A4, og store mengder (over 1 liter daglig) øker plasmakonsentrasjonen av HMG-CoA reduktasehemmende aktivitet ved behandling med simvastatin, og bør unngås. I to kliniske studier, en friske frivillige og den andre hyperkolesterolemiske pasienter, ga simvastatin 20-40 mg daglig en modest potensert effekt av karoten antikoagulasjon. Protonpumpen (International Normalized Ratio (INR)) økte fra baselinne henholdsvis 1,7 til 1,8 og fra 2,6 til 3,4 (tilsvarende TT-verdi 11% til 7,6%). Simvastatin kan gi en lett økning av warfarin antikoagulerende effekt. Kontroll av protonpumpen (TT) anbefales hos disse pasientene før start av behandling med simvastatin, samt hyppig nok under tidlig behandling til å opplagge endring i protonpumpen. Når stabil protonpumpen er dokumentert, kan den deretter måles ved vanlige intervaller for pasienter som behandles med antikoagulasjon i dikumarolgruppen. Ved dosering eller seponering av simvastatin bør samme prosedyre brukes. **Dosering:** Primær hyperkolesterolemi/kombinert hyperlipidemi; Normaldosering: 10-40 mg pr. dag gitt som en dose om kvelden. Vanligste standose er 10 mg. Maksimal anbefalt dose 80 mg pr. dag. Dosering bør skje basert på kolesterolverdier. Eventuelle dosejusteringsintervaller bør ikke være mindre enn 4 uker. Dersom LDL-nivået blir lavere enn 1,94 mmol/liter eller totalkolesterol faller under 3,0 mmol/liter bør dosejustering overveies (se Egenskaper). **Atmosklerotisk hjerte sykdom (hjerteinfarkt og angina pectoris):** Normaldosering: 20-40 mg pr. dag gitt som en dose om kvelden. Startdose er 20 mg. Maksimal anbefalt dose er 80 mg pr. dag. Dosejustering bør skje basert på kolesterolverdier. Eventuelle dosejusteringsintervaller bør ikke være mindre enn 4 uker. Det er samme behandling for kvinner og menn. **Nedsatt renal funksjon:** Siden simvastatin ikke utskilles i særlig grad renal, vil dosejustering hos pasienter med nedsatt nyretatt utfenksjon vanligvis ikke være nødvendig. Hos pasienter med sterkt nedsatt nyretatt utfenksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) bør behov for doser over 10 mg/dag vurderes nøye og, hvis nødvendig, justeres med forsiktighet (se Forsiktighetsregler). **Andre:** Til pasienter som samtidig behandles med ciklosporin, fibrater eller niacin er maksimalt anbefalt dose 10 mg/dag (se Forsiktighetsregler). **Alk:** Behandling av hyperlipidemi bør alltid innledes med diet, som også bør vedvare under behandling med simvastatin. Medikamentet kan gi alone eller i kombinasjon med gallesyrederivater. **Overdosering:** Noen få tilfeller av overdosering er rapportert. Ingen av pasientene hadde spesifikke symptomer eller fikk ane. Den største dosen rapportert tatt var 450 mg. Generell overvåking bør utføres. **Forskrivningsregler:** Behandlingen skal være innleiert ved internmedisinsk eller pediatrisk avdeling på sykehus/poliklinikk, eller av spesialist i indremedisin, pediatri eller allmenmedisin. **Pakning og priser:** 10 mg tablett: 49 stk. endose, kr 428,30; 28 stk. kr 259,50; 98 stk. kr 822,60; 20 mg tablett: 49 stk. endose, kr 428,30; 28 stk. kr 372,80; 98 stk. kr 1219,40; 40 mg tablett: 49 stk. endose, kr 498,00; 98 stk. kr 1761,40; 80 mg tablett: 98 stk. kr. 1988,90 (03/2002)