



UNIVERSITETET I OSLO

DET MEDISINSKE FAKULTET

Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM4A – VÅR 2014

Onsdag 7. mai 2014 kl. 09:00-14:00

Oppgavesettet består av 4 sider

Viktige opplysninger: Oppgavesettet består av 3 deler som teller likt

Hjelpemidler: Kalkulator av typen Citizen SR-270X

Del 1. Ernæring og biologiske klokker

Progress in Brain Research. 2012, Vol. 199, 359-376.

Nutrition and the circadian timing system

Stevens DJ, Jonkers CF, Fliers E, Bisschop PHLT, and Kalsbeek A.

Forfatterne sier bl.a. i abstractet til denne oversiktsartikkelen: «Vi beskriver hvordan perifere biologiske «klokker» er synkronisert av SCN (suprachiasmatiske nukleus i hypothalamus) og metabolske signaler». Derneft diskuterer de innflytelsen av døgnvariasjoner på atferdsmønstre for fødeinntak, aktiviteten i gastrointestinaltraktus (GI), og flere forhold ved glukose- og lipidmetabolismen. Til slutt i artikkelen oppsummerer de hvordan de biologiske klokkene er forbundet med diabetes, type II (T2DM).

Den biologiske klokken i hypothalamus integrerer signaler fra perifere organer og svarer på nerveimpulser, hormoner og metabolitter, som alle påvirker sult- og metthetsfølelse.

1. Nevn hvilke nervebaner, hormoner og metabolitter som har en slik effekt på hypothalamus, og skisser (gjern på en figur) hvilken netto effekt hver av dem utøver.

De perifere biologiske klokkene finnes bl.a. i vev som lever, fettvev, pankreas, magesekken, og tarmsystemet. Alle disse klokkene er sterkt påvirket av energimetabolismen, spesielt av faktorer som mengden $NAD^+/NADH$ og aktiviteten av AMP-kinasen. Kronisk alkoholinntak vil ødelegge den fininnstilte døgnvariasjonen av NAD^+ i bl.a. lever.

2. Beskriv a) hvordan alkohol omsettes i kroppen og b) hvordan metabolismen i lever påvirkes av et vedvarende alkoholinntak.
3. AMP-kinasen er en regulator av mange organfunksjoner. Definer kort AMP-kinasens rolle og nevnt hvilke effekter AMP-kinase aktivering har på metabolske funksjoner i hjertemuskel, hjerne, skjelettmuskel, fettvev, lever og pankreas.

Det er en klar døgnrytme i gastrointestinal motilitet og eksokrin sekresjon og i aktiviteten av fordøyelsesenzymene.

4. Beskriv (gjerne med en tegning) det nervøse apparatet som befordrer motilitet i tarmtraktus og forklar hvordan dette regulerer motiliteten i tynntarmen.
5. Angi hvilke enzymer/enzymforløpere som utskilles fra magesekken og fra eksokrine pankreas, og beskriv kort hvilke funksjoner de har.
6. Beskriv hvordan glukose og fruktose tas opp gjennom tarmepitelet til blodbanen.

Del 2. Ernæring og Kreft

Følgende står å lese på hjemmesiden til National Cancer Institute, USA:

There are three main goals of nutrition therapy for cancer patients in active treatment and recovery. The main goals of nutrition therapy for patients in active treatment and recovery are:

- 1) provide nutrients that are missing,
- 2) maintain nutritional health,
- 3) prevent problems.

Disse tiltakene er bl.a. koblet til følgende problemstillinger:

- Prevent or treat nutrition problems, including preventing muscle and bone loss.
- Decrease side effects of cancer treatment and problems that affect nutrition.
- Keep up the patient's strength and energy.
- Help the immune system fight infection.

For å hindre tap av muskelmasse og beinsubstans er det viktig å hindre tap av strukturproteiner fra kroppens proteinlagre.

1. Hvilke ernæringsmessige tiltak vil du foreslå for en kreftpasient? Begrunn forslaget.
2. Beskriv hvordan proteiner brytes ned og tas opp i gastrointestinaltraktus.
3. Beskriv kort metabolismen i prolifererende celler (eks. immunceller og kreftceller).
4. Beskriv en remodelleringscyklus i benvev og gi en forklaring på hvorfor det er spesielt viktig for kreftpasienter å ha en god D-vitamin status.

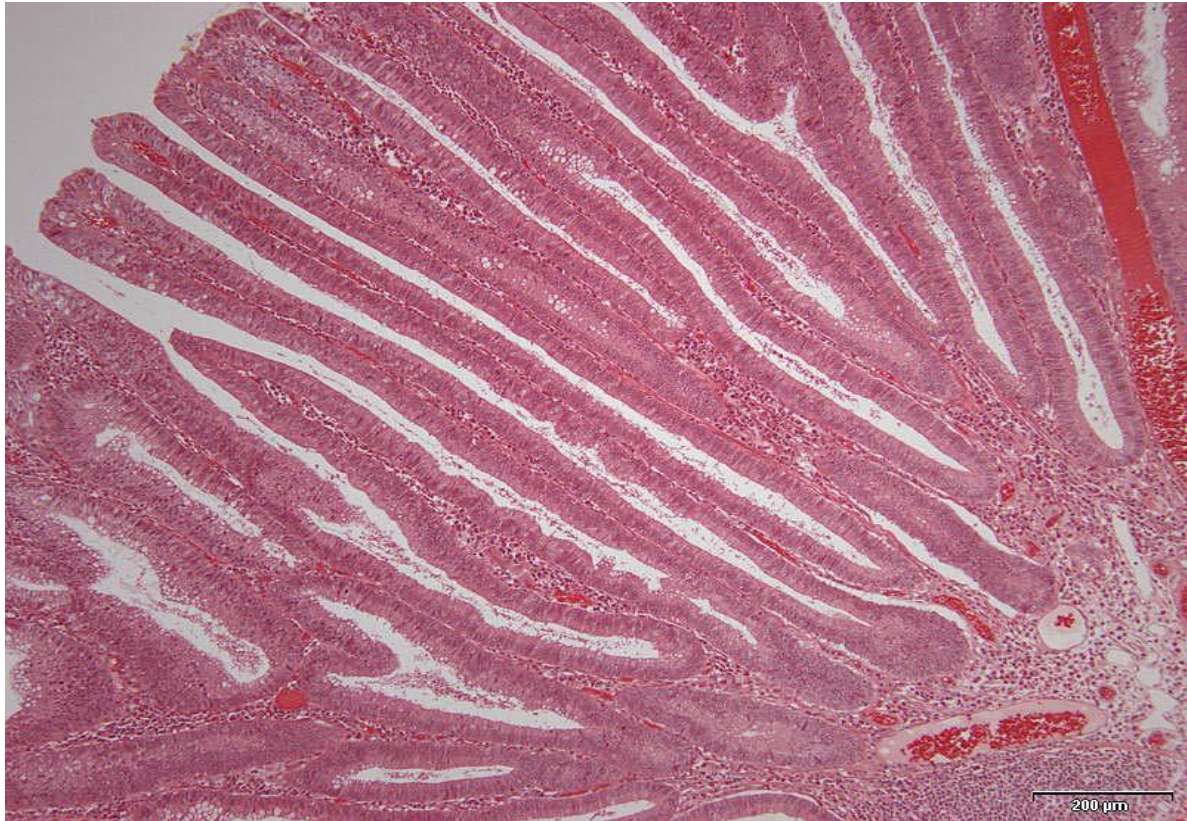
En type kreftmedisin er doxorubicin. Om dette og andre medikamenter som benyttes i kreftbehandling kan man lese følgende: ”The modulation of the expression and activity of drug-metabolizing enzymes, especially cytochrome P450 proteins, by antineoplastic agents is a significant contributor to drug pharmacokinetics and potential for drug interactions”.

5. Beskriv rollen til cytokrom P450 (CYP-familien) i forbindelse med fase 1 metabolisme.
6. Diskuter betydningen av polymorfismer i CYP-genene, og skisser hvordan multimedisinering kan påvirke utfallet av behandlingen som er knyttet til ett enkelt medikament.

Del 3. Svar kort på følgende spørsmål (fra 1 til ca. 5 setninger)

1. Hva er Meckels divertikkel?
2. Ved laparoskopisk kirurgi blåses det vanligvis inn en del luft i bukhulen. Etter inngrepet vil pasienten ofte føle smerte i skulderen(e). Forklar hvorfor.
3. Hvorfor kan medikamenter som hemmer syresekresjonen gi anemi?
4. a) Hvilken er den vanligste kreftformen i magesekken?
b) I hvilken del av magesekken er den vanligst forekommende?
c) Hva menes med at den kan vokse eksofyttisk?
5. Hvilken del av tarmen forsynes av *arteria mesenterica superior*?
6. Nevn fire ulike oppgaver den normale tarmfloaraen har for å opprettholde tarmens naturlige funksjon.
7. Anta at en person inntar 88 g protein, 325 g karbohydrater, 81 g fett og 0 g alkohol pr. døgn. Forklar og gjennomfør beregningen av E% for hver stoffgruppe.
8. Hvilke fettløselige vitaminer gir toksiske effekter ved for høyt inntak?
9. Hvordan blir jern metabolisert i kroppen?
10. Hva menes med det enterohepatiske kretsløpet, og hvilken fysiologisk betydning har det?
11. Hvilke sykdommer er en person med alvorlig fedme disponert for å få? Nevn minst fem.
12. Hvilke faktorer bidrar til lavt bakterieinnhold i tynntarmen?

13. Hva slags signal trenger pylorus-sfinkteren for å åpne seg?
14. Nevn to typiske histologiske forandringer ved hver av sykdommene ulcerøs kolitt og Crohns sykdom som kan brukes til å skille dem fra hverandre.
15. Vedlagte plansje viser et histologisk snitt fra en biopsi fra rectum.



- a. Hva kalles de mest fremtredende strukturene i dette adenomet i rectum?
- b. Hvorfor er det viktig å rapportere forekomsten av slike strukturer til legen som har sendt inn prøven av svulsten?
- c. Hva er den vanligste typen av adenom i rectum?

Det medisinske fakultet, Oslo, 30. april 2014

Jan O. Gordeladze

Signatur leder av eksamenskommissjon



Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM4A – VÅR 2014

Onsdag 7. mai 2014 kl. 09:00-14:00

Oppgavesettet består av 4 sider

Viktige opplysninger: Oppgavesettet består av 3 deler som teller likt

Hjelpemidler: Kalkulator av typen Citizen SR-270X

Del 1. Ernæring og biologiske klokker

Progress in Brain Research. 2012, Vol. 199, 359-376.

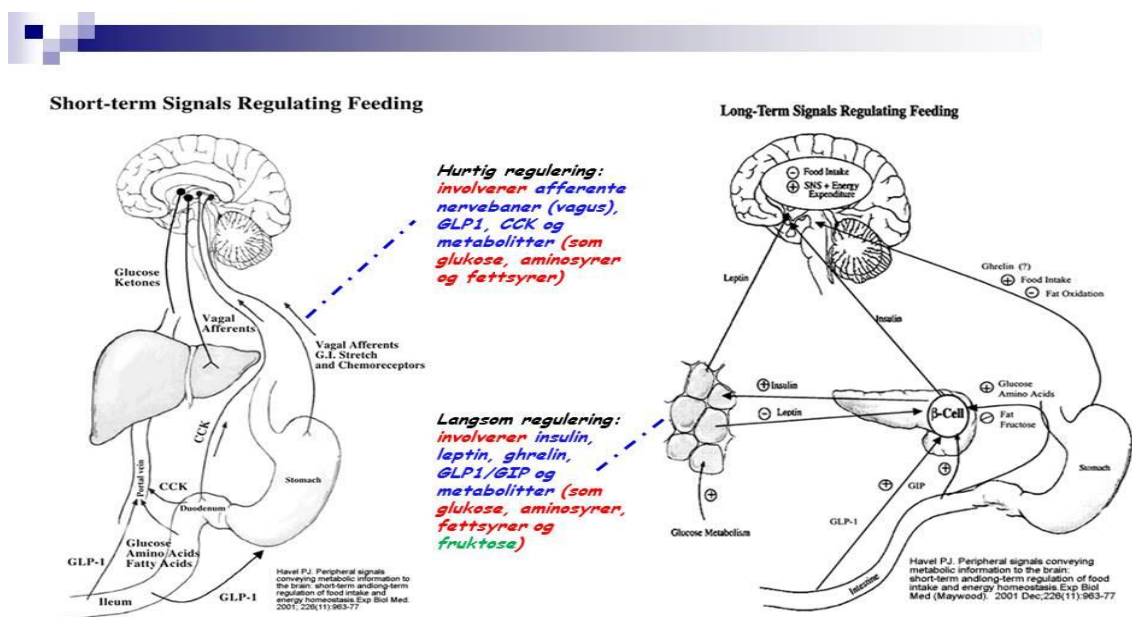
Nutrition and the circadian timing system

Stevens DJ, Jonkers CF, Fliers E, Bisschop PHLT, and Kalsbeek A.

Forfatterne sier bl.a. i abstractet til denne oversiktsartikkelen: «Vi beskriver hvordan perifere biologiske «klokker» er synkronisert av SCN (suprachiasmatiske nukleus i hypothalamus) og metabolske signaler». Derneft diskuterer de innflytelsen av døgnvariasjoner på atferdsmønstre for fødeinntak, aktiviteten i gastrointestinaltraktus (GI), og flere forhold ved glukose- og lipidmetabolismen. Til slutt i artikkelen oppsummerer de hvordan de biologiske klokkene er forbundet med diabetes, type II (T2DM).

Den biologiske klokken i hypothalamus integrerer signaler fra perifere organer og svarer på nerveimpulser, hormoner og metabolitter, som alle påvirker sult- og metthetsfølelse.

1. Nevn hvilke nervebaner, hormoner og metabolitter som har en slik effekt på hypothalamus, og skisser (gjerne på en figur) hvilken netto effekt hver av dem utøver.



I figuren på foregående side er de relevante nervebanene, hormonene og metabolittene nevnt med navn, og deres netto påvirkning på hypothalamus hva gjelder regulatoriske funksjoner angitt. Det er ikke nødvendig at man skiller mellom kortvarige og langtidsrelaterte virkninger i besvarelsen av denne oppgaven. For å få «bestått» bør følgende minst 7-8 elementer (nervus vagus, glukose, fruktose, aminosyrer, fettsyrer, ketoner, insulin, leptin, ghrelin, CCK, GLP-1, GIP) fra figuren omtales.

De perifere biologiske klokkene finnes bl.a. i vev som lever, fettvev, pankreas, magesekken, og tarmsystemet. Alle disse klokkene er sterkt påvirket av energimetabolismen, spesielt av faktorer som mengden NAD^+/NADH og aktiviteten av AMP-kinasen. Kronisk alkoholinntak vil ødelegge den fininnstilte døgnvariasjonen av NAD^+ i bl.a. lever.

2. Beskriv a) hvordan alkohol omsettes i kroppen og b) hvordan metabolismen i lever påvirkes av et vedvarende alkoholinntak.

A) Omsetning av alkohol (her vil en god generell oversikt gi «bestått»)

Alkohol er lett løselig både i vann og fett. Derfor kan alkohol lett passere alle cellemembraner og fordele seg med jevn konsentrasjon i hele kroppens vannfase. Alkohol absorberes mest i tynntarmen, men ved faste vil opp til 20 % av det som drikkes, kunne absorberes i magesekken. Absorpsjonen er rask, spesielt ved faste, og allerede noen minutter etter inntak er det målbare mengder av alkohol i blodet. Vanligvis vil absorpsjonen av alkohol være fullført i løpet av 2–3 timer, selv når den drikkes ved siden av et kraftig måltid. Alkoholen vil deretter fordele seg jevnt i kroppsvannet som vanligvis utgjør 50–60 % av kroppsvekten hos kvinner og 60–70 % hos menn. Kroppens andel av vann er særlig avhengig av hvor stort fettinnholdet i kroppen er.

Ca. 90 % av konsumert alkohol brytes ned i leveren til acetaldehyd og eddiksyre. Denne prosessen er avhengig av flere ulike enzymer lokalisert i cytosol (alkohol dehydrogenase = ADH), mikrosomer (mikrosomalt etanol oksiderende system = MEOS) og i peroksisomene (katalase). 5–10 % av inntatt alkohol oksideres i mage- og tarmslimhinnen ved en “first pass”-effekt, med ca. halvparten så stor aktivitet hos kvinner som menn.

En liten del av den absorberte alkoholen vil skilles ut gjennom nyrene, pustes ut via lungene eller fordampe gjennom huden. Ved en alkoholkonsentrasjon i blodet på over 0,2 promille (g alkohol per kg blod) foregår omsetningen med maksimal og konstant hastighet på ca. 0,15 promille per time. Oksidasjonshastigheten kan variere fra 0,1 til 0,25 promille/time hos ulike personer. Når det drikkes alkohol jevnlig over flere uker, vil oksidasjonshastigheten hos samme person kunne dobles. Det betyr at det kan oksideres 60–175 mg alkohol per time og per kg kroppsvekt. I tillegg vil store personer med mye levervev og lite fettvev kunne oksidere større mengder alkohol enn små personer. Menn vil derfor forbrenne mer alkohol enn kvinner pga. større kroppsmasse.

B) Metabolske effekter av alkohol (en god generell oversikt gir «bestått»).

Alkohol blir preferensielt oksidert fremfor fettsyrer og karbohydrater. Derved oppstår det et overskudd av reduserte koenzymer (NADH og NADPH) som kan reoksideres, f.eks. i mitokondriene etter at de reduserte koenzymene er overført via malat/aspartat syklus eller glyserofosfatsyklus. Det blir redusert fluks gjennom Krebs' syklus, og det hoper seg opp acetyl-CoA. Sammen med den økte mengden av reduserte koenzymer i hepatocytene påvirkes både karbohydrat- og lipidmetabolismen.

Karbohydratmetabolismen

Den økte konsentrasjonen av NADH fører til økt omdannelse av pyruvat til laktat og oksalacetat til malat. Dette kan føre til redusert glukoneogenese og metabolsk acidose ved jevnt høyt inntak av alkohol. Samtidig vil alkohol og acetaldehyd begge føre til økt utskillelse av katekolaminer fra binyrene og en økt ratio mellom glukagon og insulin, som igjen vil føre til at glykogen frigjøres fra lever til plasma som glukose. Dersom det spises lite samtidig med at det drikkes alkohol jevnlig, vil karbohydrattilførselen være lav, og man kan få en hypoglykemisk metabolsk acidose. Hos bevisstløse og alkoholpåvirkede personer, bør man derfor måle syre–basestatus og glukosekonsentrasjonen i plasma for å kunne forebygge hypoglykemi kombinert med metabolsk acidose. Det er svært viktig å injisere store doser tiamin (vitamin B₁) før det settes glukose i.v., fordi behovet for tiamin som regel er meget høyt i en slik situasjon.

Den høye konsentrasjonen av laktat i blodet ved jevnlig høyt inntak av alkohol vil konkurrere med urinsyre om sekresjonssteder i nyretubuli, og dette kan føre til høy konsentrasjon av urinsyre i blod, ledd (urinsyregikt = kaptein Voms sykdom) og nyrer. Pasienter med urinsyregikt bør derfor drikke minst mulig alkohol.

Lipidmetabolismen

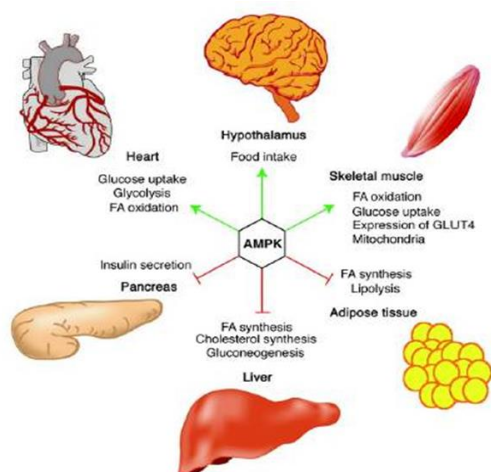
Ved høyt inntak av alkohol (> 50 g/d) over mange dager vil det bli en betydelig økning av triacylglyserolkonsentrasjonen i lever, særlig pga. nedsatt fetttsyreoksidasjon, men muligens også økt fetttsyresyntese.

Regelmessig alkoholinntak fører ofte til økt konsentrasjon av triacylglyserol (særlig i VLDL) i blodet. Ved høy konsentrasjon av plasma triacylglyserol er det grunn til å kontrollere om høyt alkoholinntak kan være årsaken. Moderat inntak av alkohol vil også føre til økt konsentrasjon av HDL (særlig HDL₃, se avsnittet om hjertesykdom). Organiske løsemidler og visse medikamenter kan også føre til økt konsentrasjon av HDL.

Proteinmetabolismen

Ved langvarig tilførsel av store doser alkohol (> 60 g/dag hos voksne mennesker) vil det bli redusert syntese av albumin og transferrin og skader på endoplasmatisk retikulum og mitokondrier. Reseptoraktiviteten for komplement- og fibrinogensyntesen er også redusert ved høyt alkoholkonsum.

3. AMP-kinasen er en regulator av mange organfunksjoner. Definer kort AMP-kinasens rolle og nevnt hvilke effekter AMP-kinase aktivering har på metabolske funksjoner i hjertemuskel, hjerne, skjelettmuskel, fettvev, lever og pankreas.



AMP-kinasen (AMPK) aktiveres av AMP som dannes fra ATP/ADP og hemmes av ATP. AMPK hemmer ATP-konsum og vil generelt stimulere katabolisme. I figuren til venstre er angitt hvordan AMPK-aktivering virker på metabolske funksjoner i de nevnte organene.

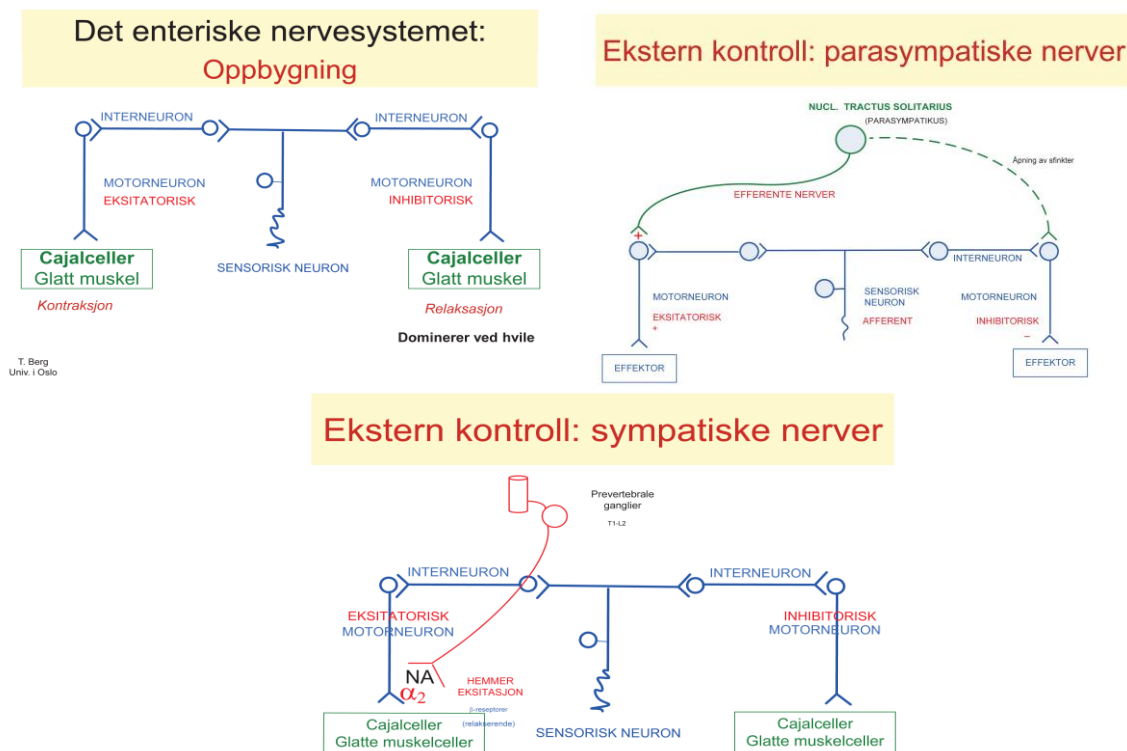
Når det gjelder AMPK's effekt på fettvev og lever har det seg slik at lipolysen og glukoneogenesen blir hemmet fordi en uhemmet lipolyse og en galopperende glukoneogenese er uønsket (dvs. AMPK hindrer at fett-depotene tappes helt og at glukoneogenesen skal gi hyperglykemi).

For å få «bestått» bør studentene kunne nevne 9-10 av følgende fenomener (nevnt i parentesene): hjerte (økt glukoseopptak, glykolyse, fettsyreoksidasjon), hjerne (økt fødeinntak), skjelettmuskel (økt fettsyreoksidasjon, glukoseopptak, GLUT-4 ekspresjon, mitokondrieantall), fettvev (redusert fettsyresyntese, lipolyse), lever (redusert fettsyresyntese, kolesterol syntese, glukoneogenese), pankreas (redusert insulinsekresjon).

Det er en klar døgnrytme i gastrointestinal motilitet og eksokrin sekresjon og i aktiviteten av fordøyelsesenzymene.

4. Beskriv (gjerne med en tegning) det nervøse apparatet som beforder motilitet i tarmtraktus og forklar hvordan dette regulerer motiliteten i tynntarmen.

Figurene nedenfor viser oppbygningen av det enteriske nervesystemet og eksternkontroll via parasympatiske og sympatiske nervebaner. For å få «bestått» må studentene ha skissert hvordan det enteriske nervesystemet er bygget opp og hvordan den eksterne kontrollen påvirker (positivt og negativt) motorneuroner. Minst 50-60% av de anatomiske elementene bør være med og riktig plassert i besvarelsen (figur eller tekst).



5. Angi hvilke enzymer/enzymforløpere som utskilles fra magesekken og fra eksokrine pankreas, og beskriv kort hvilke funksjoner de har.

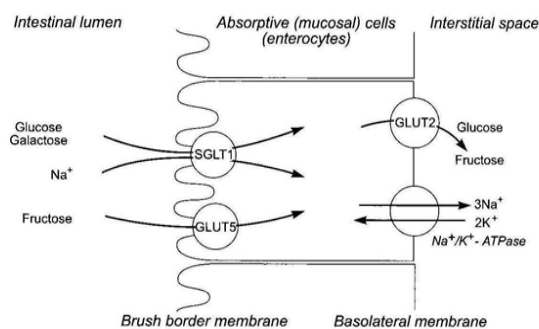
Magesekk: Pepsinogen, aktiveres til pepsin, begynnende nedbrytning av proteiner.
Eksokrine pancreas: a) Proteolytiske enzymer: (= serin proteaser) Bryter ned proteiner: Trypsinogen, Chymotrypsinogen, Proelastase, Procarboxypeptidase A, Procarboxypeptidase B, Glandulært prekallikrein (ikke et fordøyelsesenzym). Danner bradykinin som er en vasodilatator, b) Amylytiske enzymer: Bryter ned stivelse: α -amylase, c) Lipolytiske

enzymer: Deltar i fordøyelse av lipider: Lipase, Phospholipase A1, A2, Ikke-spesifikke esteraser, d) Nucleaser: Bryter ned nukleotider: Deoxyribonuclease (DNAase), Ribonuclease (RNAase, e) Andre: Procolipase; Nødvendig for aktivitet av lipasen. Trypsininhibitor; Hemmer aktivert trypsin inne i pankreas.

En oversikt over de viktigste enzymklassene vil gi karakteren «bestått». Herunder bør studentene nevne (mer eller mindre spesifikt, dvs. med undergrupper): Pepsin, Trypsinogen, Chymotrypsinogen, Procarboxypeptidase, Amylase, Lipaser og Nucleaser.

Det er også vist at mengden av transportører av nedbrytningsprodukter av karbohydrater varierer gjennom døgnet.

6. Beskriv hvordan glukose og fruktose tas opp gjennom tarmepitelet til blodbanen.



Glukose tas opp via Na-Glukose ko-transportøren SGLT1 på luminalsiden, Fruktose tas opp via transportøren GLUT5 på luminal-siden. Begge overføres til venøst blod i tarmen ved hjelp av transportøren GLUT2. Drivkraften i transporten av glukose fra lumen til blodet fås fra en Na/K-ATPase som sitter i enterocytene i basolateralmembranen.

Del 2. Ernæring og Kreft

Følgende står å lese på hjemmesiden til National Cancer Institute, USA:

There are three main goals of nutrition therapy for cancer patients in active treatment and recovery. The main goals of nutrition therapy for patients in active treatment and recovery are:

- 1) provide nutrients that are missing,
- 2) maintain nutritional health,
- 3) prevent problems.

Disse tiltakene er bl.a. koblet til følgende problemstillinger:

- Prevent or treat nutrition problems, including preventing muscle and bone loss.
- Decrease side effects of cancer treatment and problems that affect nutrition.
- Keep up the patient's strength and energy.
- Help the immune system fight infection.

For å hindre tap av muskelmasse og beinsubstans er det viktig å hindre tap av strukturproteiner fra kroppens proteinlagre.

1. Hvilke ernæringsmessige tiltak vil du foreslå for en kreftpasient? Begrunn forslaget.

Kreftbehandlingen er rettet mot kreftcellene, men friske celler vil også påvirkes. For å bygge opp nye friske celler og for å styrke immunforsvaret, er det viktig at kroppen får tilstrekkelig og riktig næring med allsidig kost. Det er viktig at man spiser nok slik at du får krefter til å orke mer, at du tolerer behandlingen og for at risikoen for infeksjon skal gå ned. Ingen enkelt matvare eller grupper av matvarer inneholder all den næringen som kroppen trenger. For at kroppen skal fungere godt trenger den vitaminer og mineraler, og næringsstoffer som proteiner, karbohydrater og fett som gir energi. Frukt og grønnsaker inneholder viktige vitaminer, mineraler og fiber som kroppen trenger. Fisk, skalldyr, fjærkre, egg, ost, bønner og nøtter gir proteiner i tillegg til viktige vitaminer og mineraler. Brød, pasta, ris, frø, grøt og frokostblandinger gir karbohydrater, proteiner, fiber, vitaminer og mineraler. Melk og andre meieriprodukter som ost, smør og yoghurt gir tilskudd av proteiner, fett, vitaminer og mineraler. Det anbefales å spise minst fem måltider for dagen, tre hovedmåltider og to mellommåltider. Når sykdommen pågår/behandles er det ekstra viktig med en god måltidsrytme, å spise hver tredje time, for å holde vekten stabil og for fordøyelsens skyld.

<https://kreftforeningen.no/rad-og-rettigheter/mestre-livet-med-kreft/kostrad-til-kreftpasienter/>

Studentene bør kunne fokusere på allsidig kost og hva den består av med referanse til kulepunktene som omhandler: hindre tap av muskelmasse og beinsubstans, opprettholde fysisk styrke («ork» = energinivå) og stimulere immunforsvaret.

2. Beskriv hvordan proteiner brytes ned og tas opp i gastrointestinaltraktus.

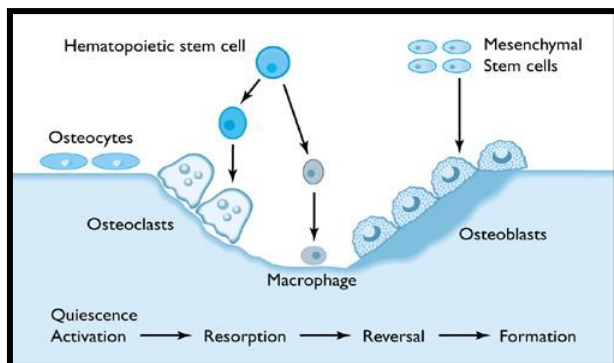
Den enzymatiske nedbrytningen av protein starter i ventrikkelen. Ved hjelp av HCl fra parietalcellene blir pepsinogen fra hovedcellene omdannet til pepsin. Surgjøring av ventrikkelinholdet bidrar også til å bryte ned bindevev og muskelfibre i maten slik at større klumper reduseres til mindre partikler. På den måten virker pepsinet mer effektivt. Det er lite proteinnedbrytning i ventrikkelen. Den delvis spaltede og blandede maten, chymus, passerer portnermuskelen (m. pylori) inn i duodenum. Den eksokrine del av pankreas produserer enzymrikt bukspytt som inneholder mye HCO_3^- . Denne væsken vil nøytralisere det sure ventrikkelinholdet og bidra til en optimal pH i duodenum for enzymer (peptidaser) som bryter proteinene ned til di- og tripeptider, samt aminosyrer. Sentralt i denne prosessen er trypsin (som dannes ved autokatalyse av chymotrypsin), andre endopeptidaser samt amino (N)- og carboxy (C)-peptidaser. Dette resulterer i at proteinene brytes ned til monoaminosyrer (70-80%) og di- og tripeptider (20-30%). Transporten av di- og tripeptider og aminosyrer over i mukosacellene utføres av aktive bærermedierte transportsystemer som er avhengig av henholdsvis H^+ og Na^+ . I enterocytene brytes alle peptider ned til aminosyrer som transporteres via portåren (vena portae) til leveren.

3. Beskriv kort metabolismen i prolifererende celler (eks. immunceller og kreftceller).

Prolifererende celler som for eksempel aktiverte immunceller (T og B celler) og kreftceller er avhengig av en rikelig tilgang på sukkeret glukose og aminosyrene cystein og glutamin. Glukose blir tatt opp via GLUT1 som oppreguleres på denne type celler og metaboliseres til

pyruvat via glykolysen. Fordi det ikke er hensiktsmessig å metabolisere glukose fullstendig til H_2O , CO_2 og 36-38 ATP vil prolifererende celler nedregulere pyruvatkinaseaktiviteten slik at pyruvat hopper opp. Samtidig økes hastigheten øverst i glykolysen. Økt hastighet sikrer nok ATP (2 per glukose) og gir også økt tilgang på 3-karboneskjeletter for cellen som kan benytte dem til å danne biomasse (bl.a. peptidsyntese når nye celler dannes). I tillegg øker fluksen i pentosefosfatveien slik at cellen øker sin produksjon av elektrondonoren NADPH og sukkeret ribose for nydannelse av DNA. Overskudd av pyruvat blir metabolisert av laktatdehydrogenase til laktat og skilt ut av cellen. Laktatproduksjon skjer på tross av rikelig med O_2 og kalles «Warbureffekten». Cystein blir tatt opp og benyttes sammen med glutamin som substrat for dannelsen av glutation som virker som antioksidant for metabolsk aktive celler. Høy metabolsk aktivitet i mitokondriene er oftest forenlig med frie oksygenradikaler som her blir eliminert via glutationsystemet. Glutamin som blir tatt opp blir også omsatt til glutamat som konverteres til bl.a. alfa-ketoglutarat i TCA syklus inne i mitokondriet. I TCA syklus kan alfa-ketoglutarat omsettes videre til citrat og malat. Malat kan dekarboksyleres til pyruvat under bla. dannelsen av NADPH og citrat kan føres ut av mitokondriet og gi opphav til acetylcoenzym A og videre bidra til lipidsyntese via malonylcoenzym A. Behovet for glutamin til lipidsyntese og dannelsen av NADPH kalles populært for «glutamin-addiction» og er på samme måte som Warbureffekten et «varemerke» på celleproliferasjon. På denne måten vil en «ufullstendig» metabolisme av glukose og økt opptak av glutamin og cystein sammen bidra til at den prolifererende cellen sikrer økt biomasse (protein, DNA og lipider) samt forsvar mot frie radikaler pga. høy metabolsk aktivitet.

4. Beskriv en remodeleringscyklus i benvev og gi en forklaring på hvorfor det er spesielt viktig for kreftpasienter å ha en god D-vitamin status.



En remodeleringscyklus i beinvev tar rundt 200 dager hos en frisk person og består i et samspill mellom osteoblaster og osteoklaster. Osteoklastene bryter ned beinsubstans ved hjelp av diverse sekreterte enzymer (sure fosfataser, proteinaser) og attraherer osteoblaster til å «følge etter» og bygge opp igjen «tapt benmasse» (remodeleringsvolum).

Hos en frisk person er netto benmasseendring lik null hvis vedkommende er i metabolsk og fysisk balanse (kfr. mekanostat-prinsippet). Osteoklasten frigjør vekstfaktorer fra ekstracellulærommet i benvevet og tiltrekker seg osteoblastene. I tillegg vil osteoblasten virke på osteoklastene ved å produsere RANKL (stimulerer) og OPG (hemmer). Dermed vil en frisk person opprettholde en balanse mellom oppbygning og nedbrytning av beinvev slik at det holder seg fritt for mikroskader, som kan føre til brudd på lang sikt. Kreftpasienter er gjerne utsatt for betennelsestilstander og nedsatt matlyst og blir derfor «katabole». Betennelsen medieres av immunceller som kan stimulere osteoklasten. Dersom en

kreftpasient ikke har en god D-vitamin status, vil vedkommende ha økt PTH-sekresjon (stimulert av mangel på kalsitriol og $s\text{-Ca}^{2+}$) som videre bidrar til økt tap av beinmasse.

Studentene bør nevne de fire fasene som vises i figuren, samt hvilke celler som bidrar til bygging og resorpsjon av beinmasse og at det kreves frisetting av vekstfaktorer fra beinvev for å tiltrekke osteoblaster. Vider bør studentene komme inn på at kreftpasienter har et økt betennelsesnivå som gir økt sekundær resorpsjon dersom D-vitamin mangel øker PTH-sekresjonen.

En type kreftmedisin er doxorubicin. Om dette og andre medikamenter som benyttes i kreftbehandling kan man lese følgende: "The modulation of the expression and activity of drug-metabolizing enzymes, especially cytochrome P450 proteins, by antineoplastic agents is a significant contributor to drug pharmacokinetics and potential for drug interactions".

5. Beskriv rollen til cytokrom P450 (CYP-familien) i forbindelse med fase 1 metabolisme.

De fleste legemidler er lipidløselige og må gjøres mer vannløselige for at de kan skilles ut via nyrene (eller galle). Dette skjer ved metabolisme. Mange legemidler metaboliseres først gjennom fase 1, der Cytokrom P450 (CYP)-familien er sentral (75% av fase1-reaksjoner). Disse enzymene tilfører eller avdekker funksjonelle grupper på legemiddelet slik at det blir en inaktiv metabolitt med litt høyere vannløselighet. Legemiddelet kan deretter metaboliseres i fase 2 (konjugering) for å øke vannløseligheten ytterligere. Fase 1 metabolisme er det hastighetsbestemmende trinnet i metabolismen.

Foruten å stå for metabolisme av legemidler til inaktive metabolitter, kan fase 1 metabolisme gjøre om inaktivt legemiddel («prodrug») til aktiv metabolitt (f.eks. kodein) og deretter metabolisere denne til en inaktiv metabolitt. Legemidler kan også metaboliseres til partielt aktive metabolitter eller en reaktiv metabolitt.

Metabolisme skjer i hovedsak i lever (størst mengder av metaboliserende enzymer), men enkelte legemidler kan metaboliseres i tarm også.

Det er 3 hovedfamilier av CYP(1→3) som er viktige for legemiddelmetabolisme. Flere CYP enzymer kan bidra til metabolisme av ett legemiddel. Ett CYP isoenzym kan ha mange substrater.

6. Diskuter betydningen av polymorfismer i CYP-genene, og skisser hvordan multimedisinering kan påvirke utfallet av behandlingen som er knyttet til ett enkelt medikament.

Doxorubicin metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4 og CYP2D6 (ikke forventet at studentene skal vite dette). Dette er to enzymer som er gjenstand for polymorfisme (særs CYP2D6) og interaksjon med andre legemidler (særs CYP3A4).

Flere av CYP'ene viser polymorfisme, noe som bidrar til store interindividuelle variasjoner i responsen på legemidler. Dette kan enten være polymorfisme som følge av ulikt antall kopier av genet og/eller polymorfisme som gir opphav til ikke-funksjonelle enzym. For CYP2D6 er det stor variasjon i antall kopier av funksjonelle enzym mellom individer, og man deler opp i «poor metabolizers» (få eller ingen funksjonelle enzym),

ultraraske (mange kopier av CYP2D6) og «extensive metabolisers» (mellom ytterpunktene). De ultraraske vil ha et høyt nivå av dette CYP isoenzymet og vil derfor metabolisere legemiddelet raskere (og dermed få lavere serumkonsentrasjon og mulig mangelfull effekt av legemiddelet ved standard dosering) og følgelig behøve høyere doser for å oppnå samme serumkonsentrasjon av legemiddelet. «Poor metabolisers» metaboliserer legemiddelet svært langsomt (og vil dermed få høyere serumkonsentrasjon og mulig toksiske effekter/bivirkninger ved standard dosering) og vil derfor behøve lavere doser for å oppnå samme serumkonsentrasjon av legemiddelet.

Siden mange legemidler metaboliseres gjennom samme CYP isoenzym, kan det oppstå interaksjoner hvis pasienter bruker flere legemidler samtidig. Interaksjon= Endret effekt av et legemiddel som følge av samtidig eller forutgående bruk av et annet legemiddel. Det er to forskjellige interaksjoner:

a) interaksjon som følge av hemming av metabolisme

Hemming av CYP kan være reversibel (kompetitiv eller non-kompetitiv) eller irreversibel (nysyntese er nødvendig for å gjenopprette aktiviteten). Det hemmende legemiddelet behøver ikke å være substrat for det isoenzymet det hemmer. Hemming av metabolisme er klinisk av størst betydning for legemidler som kan gi alvorlige bivirkninger dersom konsentrasjonen i serum øker litt (liten terapeutisk bredde).

Doxorubicin kombinert med legemidler som hemmer CYP3A4 kan gi mindre metabolisme av Doxorubicin og dermed høyere plasmakonsentrasjoner og dermed økt risiko for bivirkninger (og toksisitet). Man må derfor redusere dosen av Doxorubicin (i forhold til standard dosering) for å unngå uønskede effekter/bivirkninger.

b) interaksjon som følge av økt enzymaktivitet (induksjon)

Den vanligste mekanismen er økt syntese av proteinet, dette kalles induksjon. Induksjon er styrt av kjernereseptorer. Doxorubicin kombinert med legemidler som induserer CYP isoenzym viktig for Doxorubicins metabolisme vil føre til økt metabolisme av Doxorubicin og dermed lavere plasmakonsentrasjoner og dermed økt risiko for mangelfull effekt av legemiddelet. Man må derfor øke dosen utover standard dosering av Doxorubicin for å oppnå ønsket terapi.

Del 3. Svar kort på følgende spørsmål (fra 1 til ca. 5 setninger)

1. Hva er Meckels divertikkel?

Utposning på tynntarmen (jejunum) som representerer en mangelfull tilbakedanning av ductus vitilosus i fosterlivet. 2% av befolkningen har Meckels divertikkel, og 2% av alle "appendicitter" skyldes betennelse i Meckels divertikkel.

2. Ved laparoskopisk kirurgi blåses det vanligvis inn en del luft i bukhulen. Etter inngrepet vil pasienten ofte føle smerte i skulderen(e). Forklar hvorfor.

Luften vil flyte opp under diafragma, og vil irritere smertereseptorer her. Diafragma er innervert fra nivå c3-c5, det vil si i samme nivå som skuldrene. Pasienten vil ofte ikke kunne avgjøre hvor smerten stammer fra, og vil oppfatte at det kommer fra skuldrene. Dette fenomenet kalles referert smerte.

3. Hvorfor kan medikamenter som hemmer syresekresjonen gi anemi?

Sekretjon av HCl og «intrinsic factor» stimuleres samtidig. Syre er nødvendig for å frigjøre vitamin B12 og tre-verdig jern fra proteiner og «intrinsic factor» er nødvendig for absorpsjon av B12 som igjen er nødvendig for produksjon av erythrocytter.

4. a) Hvilken er den vanligste kreftformen i magesekken?
b) I hvilken del av magesekken er den vanligst forekommende?
c) Hva menes med at den kan vokse eksofyttisk?

*a) Adenokarsinom. b) I antrumdelen på curvatura minor.
c) Tumor ekspanderer inn i lumen.*

5. Hvilken del av tarmen forsynes av *arteria mesenterica superior*?

Arteria mesenterica superior forsyner tyntarmen og colon til og med 1/3-del av colon transversum.

6. Nevn fire ulike oppgaver den normale tarmfloaraen har for å opprettholde tarmens naturlige funksjon.

a) Gir bulk volum til avføringen, b) Beskytter mot patogene bakterier gjennom konkurranse, c) Stimulerer immunsystemet i tarmen i en anti-inflammatorisk retning, d) Metaboliserer næringsstoffer som er viktig for ernæring av tarmepitelet.

7. Anta at en person inntar 88 g protein, 325 g karbohydrater, 81 g fett og 0 g alkohol pr. døgn. Forklar og gjennomfør beregningen av E% for hver stoffgruppe.

Utregningen foregår i tre trinn:

(i) Energimengde fra hvert næringsstoff (energitetthet x inntatt mengde)

(ii) Total energimengde (summen av energimengdene i punkt (1))

(iii) Energiprosent (energimengde fra hvert næringsstoff / total energimengde x 100)

*(i) Protein: 17 kJ/g x 88 g = 1.496 kJ, eller ca. 1.500 kJ
Karbohydrater: 17 kJ/g x 325 g = 5.525 kJ, eller ca. 5.500 kJ
Fett: 37 kJ/g x 81 g = 2.997 kJ, eller ca. 3.000 kJ*

(ii) SUM: 10.018 kJ, eller ca. 10.000 kJ

*(iii) Protein: 1.500 / 10.000 = 0,15 eller 15 E%
Karbohydrater 5.500 / 10.000 = 0,55 eller 55 E%
Fett: 3.000 / 10.000 = 0,30 eller 30 E%*

8. Hvilke fettløselige vitaminer gir toksiske effekter ved for høyt inntak?

Vitamin A og D

9. Hvordan blir jern metabolisert i kroppen?

Absorpsjon i tynntarm, transport bundet til transferrin i blod til alle celler, inkludert benmargceller som syntetiserer hemoglobin. Når erytrocytter nedbrytes i milten, går det meste av jernet tilbake til benmargen, normalt jernetap skjer via celler som avstøtes fra tarm og hud, og fra livmorslimhinnen sammen med menstruasjonsblødninger.

10. Hva menes med det enterohepatiske kretsløpet, og hvilken fysiologisk betydning har det?

Reabsorpsjon (90-95%) av gallesalater fra tynntarmen, transport til leveren gjennom v. porta og ny sekresjon. Tillater gjenbruk opptil 4 ganger under fordøyelsen av et stort og fettrikt måltid. Øker kapasiteten til å fordøye og absorbere fett (og reduserer kapasiteten for ekskresjon av kolesterol med feces). Kobalaminene har også et enterohepatisk kretsløp, dvs. mye skilles ut i gallen for deretter igjen å resorberes fra tarmen.

Plusspoeng gis dersom kobalaminene fra B12 nevnes.

11. Hvilke sykdommer er en person med alvorlig fedme disponert for å få? Nevn minst fem.

Diabetes type II, Hypertensjon, Hjerteinfarkt, Hjerneslag, Gallesten, Slitasjegikt, Urinsyregikt, Søvnforstyrrelser, Depresjon, Visse kreftformer

12. Hvilke faktorer bidrar til lavt bakterieinnhold i tynntarmen?

Høy konsentrasjon av H^+ i magesekken. Sekresjon av bakteriedrepende defensiner fra Paneth celler. Spesielt immunforsvar i tynntarmen (Peyerske plakk, IgA, M-celler), ventilfunksjon i ileacøkalsfinkteren, IMMC («interdigestive migrating myoelectric complex»).

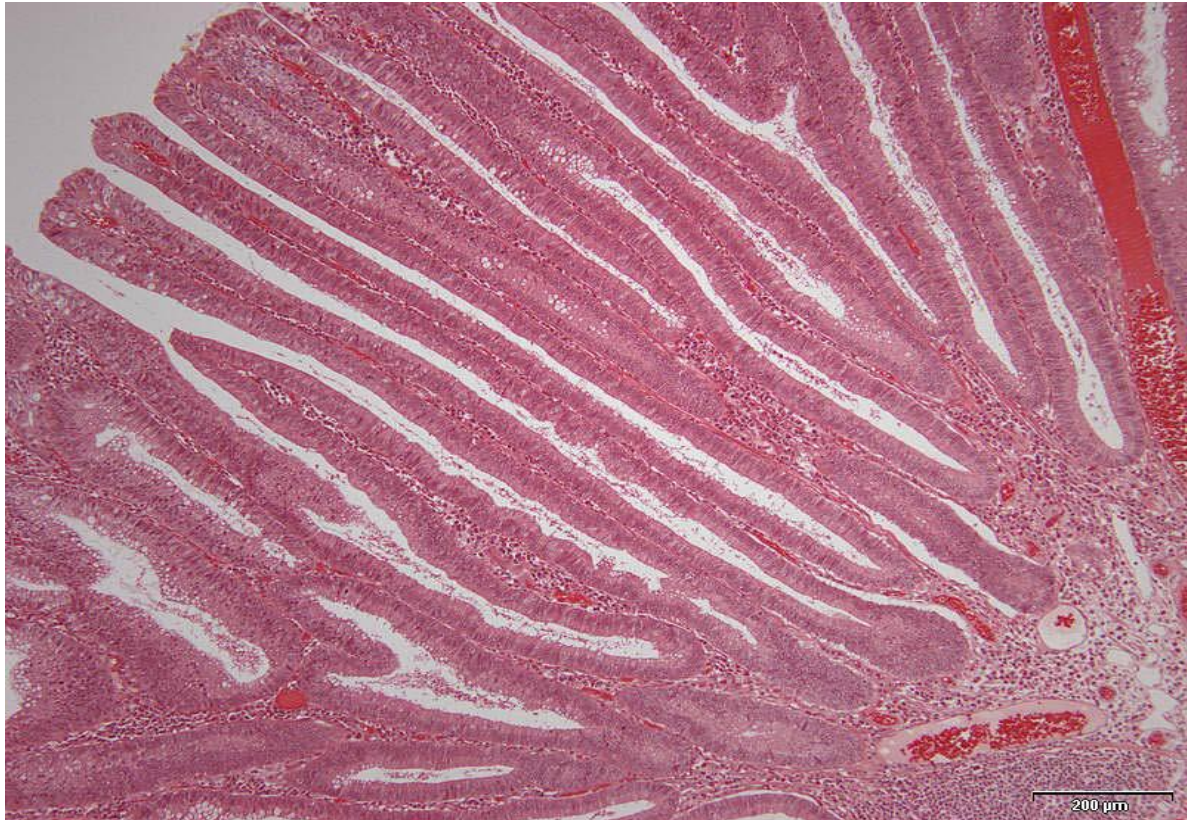
13. Hva slags signal trenger pylorus-sfinkteren for å åpne seg?

Sfinkteren er vanligvis kontrahert. Relakseres hvis inhibitoriske motornevroner (nNOS NANC-nerver) aktiveres.

14. Nevn to typiske histologiske forandringer ved hver av sykdommene ulcerøs kolitt og Crohns sykdom som kan brukes til å skille dem fra hverandre.

*Ulcerøs kolitt: Betennelse begrenset til lamina propria, kryptabscesser
Crohns sykdom: Transmural betennelse, granulomer, fissurer*

15. Vedlagte plansje viser et histologisk snitt fra en biopsi fra rectum.



- a. Hva kalles de mest fremtredende strukturene i dette adenomet i rectum?
- b. Hvorfor er det viktig å rapportere forekomsten av slike strukturer til legen som har sendt inn prøven av svulsten?
- c. Hva er den vanligste typen av adenom i rectum?

a. Villøse strukturer.

b. Villøse strukturer indikerer økt malignitetspotensiale.

c. Tubulært adenom.

Det medisinske fakultet, Oslo, 30. april 2014

Jan O. Gordeladze

Signatur leder av eksamenskommissjon