



UNIVERSITETET I OSLO

DET MEDISINSKE FAKULTET

Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM4A – vår2010

Onsdag 28. april, kl. 9.00-14.00

Oppgavesettet består av 3 sider, pluss 1 plansje

Viktige opplysninger: Oppgavesettet består av 3 deler som teller likt

Hjelpemidler: Norsk rettskrivningsordbok

Del 1

Vektreduksjon

I Tidsskrift for Den norske legeforening, nr. 23, 3. desember 2009, skriver S. Hexeberg om en ung kvinne som i løpet av oppveksten utviklet ekstrem overvekt til tross for at hun hadde fått oppfølging og behandling av det offentlige helsevesenet fra hun var to år gammel. I 2006, da hun var 25 år gammel, ble karbohydratinnholdet i kosten redusert fra tidligere 55–60 E% til 4–8 E%. Utviklingen de neste to årene er vist i Tabell 1 i artikkelen (gjengitt nedenfor). I denne perioden følte hun seg vel, og kunne etter hvert trene mer enn før.

Tabell 1 Vekt og utdrag av svar på fastende blodprøver

	Mai 2006	Mai 2007	Mai 2008
S-glukose (mmol/l)	4,3	4,4	5,0
S-HbA _{1c} (%)	6,1	4,8	4,8
S-C-peptid (pmol/l)	3 939	1 288	676
S-insulin (pmol/l)	667	74	29
Vekt (kg)	265	140	97

1. Beskriv og kommenter kort hovedtendensen i datasettet som er presentert i Tabell 1. (normalverdier: s-glukose 3,9-5,5 mmol/l; s-HbA_{1c} 4,0-5,9%; s-C-peptid 220-1400 pmol/l; serum-insulin 20-55 pmol/l).
2. Hva er serum C-peptid? Sammenlign nytten av å måle serum C-peptid og seruminsulin hos pasienter.
3. Diskuter kort sannsynlige årsaker til at pasienten utviklet ekstrem overvekt. Omtal spesielt hormoner og hormonreseptorer som kan være affisert.
4. Beskriv kort hva som skjer i de metabolske reaksjonsveiene som affiseres i forbindelse med vektreduksjonen hos denne pasienten i perioden fra mai 2007 til mai 2008, og skissér reguleringsmekanismene som er involvert. Omtal spesielt AMP-kinasen.

Del 2

Omgangssyke

Kristoffer begynte i barnehagen den vinteren han fylte ett år. Den første uken var det veldig få barn på avdelingen, fordi de fleste var syke. Den andre uken fikk Kristoffer plutselig feber, oppkast og diaré, ble slapp og grinete og ville hverken spise eller drikke. Fastlegen anbefalte en pulverblanding av salt og sukker fra apoteket som skulle løses opp i vann. Hvis Kristoffer ikke ville drikke dette, måtte foreldrene gi beskjed straks, for da kunne det bli nødvendig med sykehusinnleggelse. Etter noen dager ble Kristoffer bra igjen, men da var resten av familien syke med magesmerter, kvalme, oppkast og diaré.

Norovirus er en vanlig årsak til omgangssyke (virusgastroenteritt) om vinteren, og rammer spesielt barnehager og helseinstitusjoner, men i blant også hoteller, cruiseskip og andre steder hvor mange mennesker er samlet. Kraftig diaré som varer i flere dager kan føre til alvorlig dehydrering, fordi økt væsketap ofte opptrer samtidig med redusert inntak av væske gjennom mat og drikke siden sykdommen også gir sterk kvalme.

1. Sett opp et væskeregnskap for gastrointestinaltraktus under normale forhold. Ta med inntatt mengde (i mat og drikke), sekreter fra ulike kilder, absorpsjon i tynntarm og i tykktarm, utskilt mengde i feces, og total mengde tilført og absorbert pr. dag (Disse tallene varierer fra person til person og fra dag til dag, og kan ikke angis eksakt, men relative bidrag og totalsum må være realistiske). Angi til slutt omtrent hvor stor andel av den totale tilførte væskemengde som blir absorbert.
2. Nevn to tarminfeksjoner som gir sekretorisk diaré, og forklar kort virkningsmekanismene.
3. Nevn to tarmsykdommer som gir osmotisk diaré, og forklar kort virkningsmekanismene.
4. Norovirus formerer seg inne i tarmtottenes enterocytter. De virusinfiserte cellene som dør og slipper ut nye virus, blir kontinuerlig erstattet av relativt umodne enterocytter fra kryptene. Foreslå en mekanisme for utvikling av diaré hos pasienter med omgangssyke forårsaket av norovirus (forskjellig fra mekanismene som er nevnt i spørsmål 2 og 3). Begrunn svaret.
5. Å drikke vann som inneholder litt glukose og natriumklorid er en effektiv behandling av dehydrering ved diarétilstander, og hvis den starter tidlig kan den ofte erstatte intravenøs væsketerapi. WHO anslår at slik behandling (Oral Rehydration Therapy, basert på ferdiglaget pulver eller på ingredienser som er tilgjengelige i hjemmet), redder livet til ca. 5 millioner barn med diaré i verden hvert år. Hva er det cellebiologiske grunnlaget for denne behandlingen?

Del 3 Svar kort på disse spørsmålene (1-10 linjer)

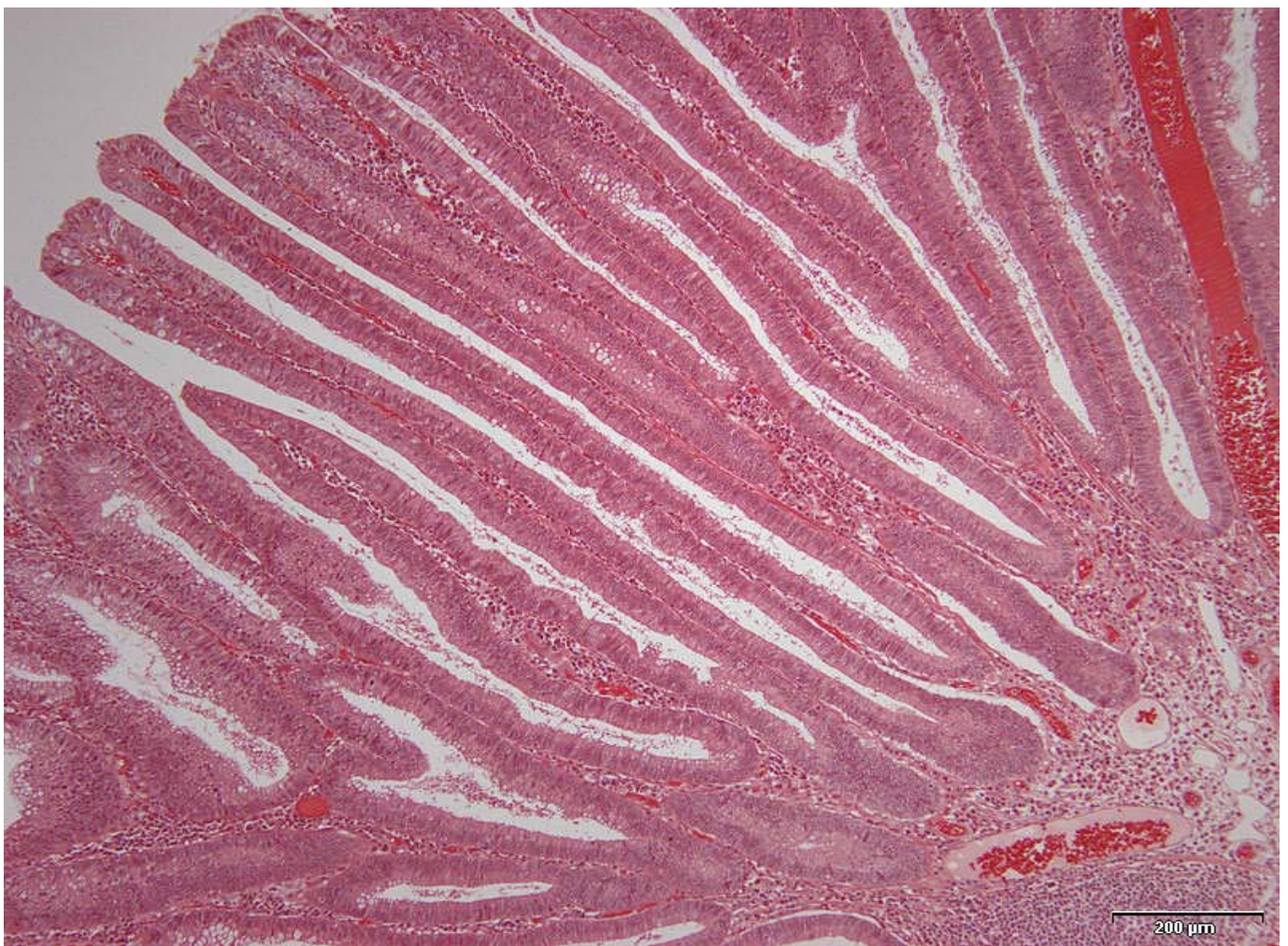
- 1) Hvilke ionepumper, ionekanaler og andre transportmekanismer er viktige for sekresjon av elektrolytter og vann i enterocytene, og hvor er de lokalisert?
- 2) Svelgprosessen består av tre faser. Hvilke?
- 3) Hva er brekningsrefleksen?
- 4) Hva heter de store spyttkjertlene og hvor munner de ut?
- 5) Tegn et lengdesnitt gjennom en tann og sett navn på de enkelte strukturene.
- 6) Hvor mange tenner er det i det permanente tannsettet og hvordan grupperes de?
- 7) Nevn tre faktorer som påvirker biologisk tilgjengelighet av legemidler når de gis per os.
- 8) Hvorfor kan ekskresjon i nyrene av en svak base økes ved å surgjøre urinen?
- 9) Hva kjennetegner fase 1- og fase 2-metabolitter av legemidler?
- 10) Hvilke celler/kjertler i gastrointestinaltraktus er viktige for å nøytralisere lav pH i chymus fra ventrikkelen, og hvilket nøytraliserende anion produserer de?
- 11) Nevn minst tre sekretoriske produkter fra pankreas som er viktige for fordøyelsen av lipider.
- 12) Hvilke fettløselige vitaminer gir toksiske effekter ved for høyt inntak?
- 13) Hvilke kjertler produserer amylase, og hvilken funksjon har dette enzymet?
- 14) Hvorfor kan sorbitol brukes som et lavenergi-søtningsmiddel?
- 15) Plansjen (vedlagt) 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 21. april 2010

Signatur leder av eksamenskommisjon

Vedlegg, kontinuasjonseksamen MEDSEM/ ODSEM/ERNSEM 4A – vår 2010

Histologisk snitt fra en biopsi fra rectum.



Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM4A – vår2010

SENSORVEILEDNING

Onsdag 28. april, kl. 9.00-14.00

Oppgavesettet består av 3 sider, pluss 1 plansje

Viktige opplysninger: Oppgavesettet består av 3 deler som teller likt

Hjelpemidler: Norsk rettskrivningsordbok

Del 1

Vektreduksjon

I Tidsskrift for Den norske legeforening, nr. 23, 3. desember 2009, skriver S. Hexeberg om en ung kvinne som i løpet av oppveksten utviklet ekstrem overvekt til tross for at hun hadde fått oppfølging og behandling av det offentlige helsevesenet fra hun var to år gammel. I 2006, da hun var 25 år gammel, ble karbohydratinnholdet i kosten redusert fra tidligere 55–60 E% til 4–8 E%. Utviklingen de neste to årene er vist i Tabell 1 i artikkelen (gjengitt nedenfor). I denne perioden følte hun seg vel, og kunne etter hvert trene mer enn før.

Tabell 1 Vekt og utdrag av svar på fastende blodprøver

	Mai 2006	Mai 2007	Mai 2008
S-glukose (mmol/l)	4,3	4,4	5,0
S-HbA _{1c} (%)	6,1	4,8	4,8
S-C-peptid (pmol/l)	3 939	1 288	676
S-insulin (pmol/l)	667	74	29
Vekt (kg)	265	140	97

1. Beskriv og kommenter kort hovedtrekkene i datasettet som er presentert i Tabell 1. (normalverdier: s-glukose 3,9-5,5 mmol/l; s-HbA_{1c} 4,0-5,9%; s-C-peptid 220-1400 mmol/l; serum-insulin 20-55 pmol/l).

Tallene viser en reduksjon av seruminsulin og serum-C-peptid til normale verdier. Serumglukose er innenfor det normale ved alle tre måletidspunkter. Serum-HbA_{1c} (langtidsblodsukker, binding av glukose til Hb i erytrocytter) var lett forhøyet ved første måling og senere normalt. Tallene viser en ekstrem vektreduksjon selv om hun fremdeles veier for mye, og nedsatt insulinsekresjon og sannsynlig redusert insulinresistens.

2. Hva er serum C-peptid? Sammenlign nytten av å måle serum C-peptid og seruminsulin hos pasienter.

Proinsulin blir spaltet til C-peptid og insulin. C-peptid blir ikke "redusert" (metabolisert) ved passasje gjennom leveren slik som insulin, og har lengre halveringstid i blodet enn

insulin. C-peptid gir derfor et mer pålitelig mål for insulinsekresjon enn seruminsulin, og kan brukes til å vurdere egenproduksjon av insulin hos pasienter som får insulinbehandling. C-peptid kan for eksempel måles etter en glukagonbelastning av diabetespasienter der glukagon blir injisert i blodet til pasienten med påfølgende måling av C-peptid stigning etter at glukagon har økt blodglukosen via glukoneogenese i lever (glukagonbelastningen er nevnt på forelesning).

3. Diskuter kort sannsynlige årsaker til at pasienten utviklet ekstrem overvekt. Omtal spesielt hormoner og hormonreseptorer som kan være affisert.

Inntaket og omsetningen av energiholdige næringsmidler er nøye regulert av en mengde hormoner: Leptin fra fettvev, Insulin fra pankreas, Inkretiner og CCK fra tynntarm, Ghrelin fra ventrikkelen m.fler. Disse hormonenes effekter integreres i efferente signaler fra CNS (dvs. fra kjerner i hypothalamus som utgjør sentre for sult og metthet) og bestemmer appetitt, energiforbruk og energifordeling mellom forskjellige vev. Sannsynlige årsaker til utvikling av ekstrem overvekt er mutasjoner i de genene som er assosiert med reguleringen av fødeinntak og energiforbruk. Dette kan bl.a. ramme leptin, leptin-reseptor og melanocortin-reseptor. Andre gener som er assosiert med fedme og diabetes, type2 omfatter IRS-1 og -2 (insulinreseptorsubstrat 1 og 2), sulfonylureareseptoren og PPAR γ (der sistnevnte er viktig for insulinsensitiviteten i alle insulinresponsive vev). En avtagende evne til å utføre kondisjonstrening etter hvert som overvekten øker vil også kunne bidra till økt fedme.

Flere hormoner er gjennomgått på forelesninger, men de som er nevnt ovenfor er de som anses som sentrale.

4. Beskriv kort hva som skjer i de metabolske reaksjonsveiene som affiseres i forbindelse med vektreduksjon hos denne pasienten i perioden fra mai 2007 til mai 2008, og skisser reguleringsmekanismene som er involvert. Omtal spesielt AMP-kinasen.

Her bør studentene nevne glykogenolyse, glykolyse, lipolyse, glukoneogenese (der aminosyrer er substrat for glukose), β -oksidasjon av fettsyrer, ketogenese og urea-syklus. (Hvilke detaljer som bør være med er vanskelig å definere, her det viktigst å se hva som går inn og ut av de forskjellige metabolske veiene).

Økt bruk av lagret fett til energifrigjøring øker pga reduksjon i insulineksponeringen av fettvev (aktiviteten til hormonsensitiv lipase, HSL, øker). Sultfølelsen reduseres fordi energibehovet blir dekket ved forbrenning av lagret fett og ved glukoneogenese. Dette vil normalisere de hormonelle og metabolske reguleringsløyper for sult/metthetsfølelse mellom diverse organsystemer og CNS (se svaret under punkt 3).

Aktivering av AMP-kinasen oppnås via økt fysisk aktivitet, i det fysisk aktivitet vil senke oksygennivået og øke AMP-nivåene i forskjellige vev. Videre er AMP-kinasen hemmet av en fosfatase PP2A/2C som igjen aktiveres av høye intracellulære glukosenivåer. Fysisk aktivitet vil dermed bidra på flere måter til å aktivere AMP-kinasen i de aller fleste vev. AMP-kinasen har følgende viktige effekter: økt β -oksidasjon av fettsyrer, hemmet syntese av TG og glykogen, økt glykolyse, hemming av fettsyresyntese, økt effekt av insulin (via IRS1-aktivering og GLUT4-mobilisering). AMPK reduserer også apoptose, som bidrar til at de cellene vi har i organene våre overlever lengre tids fysisk aktivitet og tap av kroppsvekt.

Del 2

Omgangssyke

Kristoffer begynte i barnehagen den vinteren han fylte ett år. Den første uken var det veldig få barn på avdelingen, fordi de fleste var syke. Den andre uken fikk Kristoffer plutselig feber, oppkast og diaré, ble slapp og grinete og ville hverken spise eller drikke. Fastlegen anbefalte en pulverblanding av salt og sukker fra apoteket som skulle løses opp i vann. Hvis Kristoffer ikke ville drikke dette, måtte foreldrene gi beskjed straks, for da kunne det bli nødvendig med sykehusinnleggelse. Etter noen dager ble Kristoffer bra igjen, men da var resten av familien syke med magesmerter, kvalme, oppkast og diaré.

Norovirus er en vanlig årsak til omgangssyke (virusgastroenteritt) om vinteren, og rammer spesielt barnehager og helseinstitusjoner, men i blant også hoteller, cruiseskip og andre steder hvor mange mennesker er samlet. Kraftig diaré som varer i flere dager kan føre til alvorlig dehydrering, fordi økt væsketap ofte opptrer samtidig med redusert inntak av væske gjennom mat og drikke siden sykdommen også gir sterk kvalme.

1. Sett opp et væskeregnskap for gastrointestinaltraktus under normale forhold. Ta med inntatt mengde (i mat og drikke), sekreter fra ulike kilder, absorpsjon i tynntarm og i tykktarm, utskilt mengde i feces, og total mengde tilført og absorbert pr. dag (Disse tallene varierer fra person til person og fra dag til dag, og kan ikke angis eksakt, men relative bidrag og totalsum må være realistiske). Angi til slutt omtrent hvor stor andel av den totale tilførte væskemengde som blir absorbert.

Ca. 2 000 ml mat og drikke (stor variasjon)

Ca. 1 500 ml saliva

Ca. 1 500 ml magesekksekret

Ca. 1 500 ml pankreassekret

Ca. 500 ml galle

Ca. 1 000 ml tarmsekret

Ca. 8 000 ml SUM tilført væske pr. åøgn

Ca. 6 500 ml tynntarm

Ca. 1 400 ml tykktarm

Ca. 7 900 ml SUM absorbert væske pr. døgn

Ca. 7 900 ml / 8 000 ml \approx 99 prosent av tilført mengde blir absorbert

2. Nevn to tarminfeksjoner som gir sekretorisk diaré, og forklar kort virkningsmekanismene.

Turistdiaré. Varmestabile enterotoksiner fra *E. coli* binder seg til og stimulerer en guanylyl cyclase i den luminale enterocytmembranen og fører til vedvarende høy produksjon av cGMP.

Kolera. Toksinet kommer inn i enterocytene ved reseptormediert endocytose. Toksinet har én del som binder seg til epiteloverflaten og én del som internaliseres. Intracellulært binder toksinet seg til Gs alfasubenheten av et G-protein og fører til vedvarende høy produksjon av cAMP.

cGMP og cAMP åpner den samme luminale Cl-kanalen (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) som spiller en sentral rolle i sekresjonsmekanismen i tarmen. Resultatet blir en kraftig og vedvarende sekresjonsprosess og en kraftig og vedvarende diaré.

3. Nevn to tarmsykdommer som gir osmotisk diaré, og forklar kort virkningsmekanismene.

Laktoseintoleranse skyldes laktasemangel, som gjør at laktose ikke blir nedbrutt til monosakkarider (galaktose og glukose) for absorpsjon.

Coeliaki er en sykdom som fører til generell malabsorpsjon. Da vil en rekke delvis nedbrutte næringsstoffer passere tynntarmen uten å bli fullstendig absorbert.

Osmotisk diaré oppstår når et overskudd av osmotisk aktive stoffer ikke blir absorbert og ført videre med tarminnholdet. Slike stoffer vil trekke med seg vann på grunn av osmotiske krefter. Det fører økt vanninnhold i avføringen og diaré.

4. Norovirus formerer seg inne i tarmtottenes enterocytter. De virusinfiserte cellene som dør og slipper ut nye virus, blir kontinuerlig erstattet av relativt umodne enterocytter fra kryptene. Foreslå en mekanisme for utvikling av diaré hos pasienter med omgangssyke forårsaket av norovirus (forskjellig fra mekanismene som er nevnt i spørsmål 2 og 3). Begrunn svaret.

Mekanisme: Redusert absorpsjon. Begrunnelse: Absorpsjonen i tynntarmen skjer i tottene. Mangel på modne erytrocytter og overvekt av umodne celler på overflaten av tarmtottene reduserer tarmens kapasitet for absorpsjon. Nedsatt absorpsjon kan føre til store væsketap fra gastrointestinaltraktus i form av diaré (se væskeregnskapet i spørsmål 1).

5. Å drikke vann som inneholder litt glukose og natriumklorid er en effektiv behandling av dehydrering ved diarétilstander, og hvis den starter tidlig kan den ofte erstatte intravenøs væsketerapi. WHO anslår at slik behandling (oral rehydrasjon terapi, ORT), basert på ferdigprodusert pulver eller på ingredienser som er tilgjengelige i hjemmet, redder livet til ca. 5 millioner barn med diaré i verden hvert år. Hva er det cellebiologiske grunnlaget for denne behandlingen?

Glukose stimulerer absorpsjonen av vann og elektrolytter i tynntarmen. Dette skyldes kotransport av glukose og Na^+ . Vann følger passivt med (osmotisk eller kanskje bundet til kotransportmolekylet). Enterocytene har en Na^+ -glukose symport (kotransporter) i den luminale membranen. Dette transportprotein tar glukose inn i cellen mot

konsentrasjonsgradienten. Na^+ transport inn i cellen blir favorisert av konsentrasjonsforskjellen og av den elektriske potensialforskjellen over cellemembranen. Konsentrasjonsforskjellen for Na^+ blir produsert av Na^+/K^+ pumpen. Denne transportmekanismen for glukose kalles sekundær aktiv transport. Glukose går ut av enterocytten gjennom glukosetransportøren GLUT2 i den basolaterale membranen. Vanntransport via $\text{Na}^+/\text{glukose}$ kotransport antas å bidra til ca. 50% av den totale absorpsjonen av vann i tynntarmen. Andre kotransportere (f. eks. for aminosyrer og Na^+) gir også betydelige bidrag.

Del 3 Svar kort på disse spørsmålene (1-10 linjer)

1) Hvilke ionepumper, ionkanaler og andre transportmekanismer er viktige for sekresjon av elektrolytter og vann i enterocytterne, og hvor er de lokalisert?

Na^+K^+ ATPase	(basolaterale membran)
$\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}^-$ kontrasportør	(basolaterale membran)
Cl^- kanal (CFTR)	(luminale membran)
Paracellulær diffusjon av Na^+ og K^+	(tight junctions, som er lite tette i tarm)
Paracellulær diffusjon av H_2O	(tight junctions, som er lite tette i tarm)

2) Svelgprosessen består av tre faser. Hvilke?

Den orale fase, pharynxfasen og esophagusfasen.

3) Hva er brekningsrefleksjonen?

En reflektorisk (ufrivillig) og kraftig tømning av magesekkinhold (evt. også duodenalinnhold) som f. eks. kan utløses av matforgiftning eller sjøsyke. Forutgående kvalme er vanlig. Den kraftige tømningen skyldes kontraksjon av skjelettmuskulatur i bukveggen og i mindre grad kontraksjon av glatt muskulatur i GI-traktus.

4) Hva heter de store spyttkjertlene og hvor munner de ut?

Gl. parotis, munner ut på innsiden av kinnet i overkjeven.

Gl. submandibularis, munner ut bak fortennene i underkjeven.

Gl. sublingualis, munner ut bak tungebåndet og bak fortennene i underkjeven.

5) Tegn et lengdesnitt gjennom en tann og sett navn på de enkelte strukturene.

Må inkludere emalje, dentin, sement, pulpa, nerven og blodårer.

6) Hvor mange tenner er de i det permanente tannsettet og hvordan grupperes de?

Hver kjevehalvdel har 2 incisiver, 1 hjørnetann, 2 premolarer og 3 molarer; totalt 32 tenner.

7) Nevn tre faktorer som påvirker biologisk tilgjengelighet av legemidler når de gis per os.

Ufullstendig absorpsjon, aktiv utpumping til tarmlumen, første-passasje-metabolisme.

8) Hvorfor kan ekskresjon i nyrene av en svak base økes ved å surgjøre urinen?

Når urinen surgjøres, vil mer av basen foreligge i ionisert tilstand, og den vil ikke kunne reabsorberes ved passiv diffusjon i samme grad som når urinen har tilnærmet nøytral pH.

9) Hva kjennetegner fase 1- og fase 2-metabolitter av legemidler?

Ved fase 1-metabolisme tilføres eller avdekkes funksjonelle grupper, men vannløseligheten endres som regel lite. De funksjonelle gruppene danner i fase 2-reaksjoner konjugater (kovalente bindinger) med vannløselige molekyler, som for eksempel glukuronsyre eller sulfat. Dermed øker vannløseligheten sterkt, og molekylet kan lettere skilles ut via nyrene (evt. via galle).

10) Hvilke celler/kjertler i gastrointestinaltraktus er viktige for å nøytralisere lav pH i chymus fra ventrikkelen, og hvilket nøytraliserende anion produserer de?

Brunnerske kjertler i submucosa (særlig i føreste del av duodenum) produserer HCO_3^- .
Centroacinære celler pankreas produserer HCO_3^- .
Hepatocytter produserer galle som er rik på HCO_3^- .

11) Nevn minst tre sekretoriske produkter fra pankreas som er viktige for fordøyelsen av lipider.

Lipase, fosfolipase A1 og A2, ikke-spesifikke esteraser, colipase.

12) Hvilke fettløselige vitaminer gir toksiske effekter ved for høyt inntak?

Vitamin A og vitamin D

13) Hvilke kjertler produserer amylase, og hvilken funksjon har dette enzymet?

Spyttkjertler og pankreas. Stivelse spaltes til oligosakkarider.

14) Hvorfor kan sorbitol brukes som et lavenergi-søtningsmiddel?

Sorbitol absorberes bare i liten grad fordi tarmen ikke har noe transportsystem for sorbitol.

15) Plansen (vedlagt) viser et histologisk snitt fra en biopsi fra rectum.

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

- Villøse strukturer.
- Villøse strukturer indikerer økt malignitetspotensiale.
- Tubulært adenom.