



# UNIVERSITETET I OSLO

## DET MEDISINSKE FAKULTET

### Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM4A – Vår 2011

Onsdag 27. april 2011 kl. 09:00-14:00

**Oppgavesettet består av 3 sider**

**Viktige opplysninger: Oppgavesettet består av 3 deler som teller likt**

**Hjelpemidler: Kalkulator av typen Citizen SR-270X**

#### Del 1

#### 4 av 10 drikker for mye

I nettutgaven av studentavisen Universitas 16.02.2011 kan man lese (utdrag):

43 prosent av landets studenter har et farlig drikkemønster. Det er spesielt kvinnene som er i faresonen. Dette kommer frem i Studentenes helse- og trivselsundersøkelse for 2010 som legges frem i dag.

– Det høye alkoholforbruket er en alvorlig bekymring i forhold til våre fremtidige akademikere, som vi allerede vet har et høyere alkoholforbruk enn resten av befolkningen, sier Tore Rune Strøm, overlege ved rusakuttmottaket på Oslo universitetssykehus. Strøm er redd for at studentenes høye alkoholinntak kan skape problemer for dem senere i livet.

– Ved et så høyt alkoholinntak øker man risikoen for å pådra seg ulike helseskader som belastning på leveren og kreft. Andelen som utvikler alvorlig avhengighet øker også med denne type risikoatferd. Selv om en del studenter kanskje reduserer alkoholinntaket etter at de har etablert familie, er det fremdeles en fare for at man gjenopptar den skadelige bruken senere, sier han.

1. Forklar hvordan alkohol tas opp og fordeles i kroppen, og hvor og hvordan alkohol blir metabolisert.
2. Hvorfor får kvinner (i gjennomsnitt) høyere blodalkoholkonsentrasjon enn menn ved tilnærmet samme alkoholinntak ?
3. Hvilke uønskede effekter og senskader kan alkohol påføre lever, og dermed organismen?
4. Hvilke mekanismer ligger til grunn for nevrontap i hjernen hos storkonsumenter av alkohol?
5. Hva er føtalt alkoholsyndrom?

## Del 2

### Kolesterol

Torstein (35 år) får målt fastende serum triglyserider (fS-Triglyserider) og kolesterol (S-Kolesterol, S-HDL-kolesterol og S-LDL-kolesterol) som forebyggende tiltak i bedriften han er ansatt i. Torstein har et lavt fysisk aktivitetsnivå og matvanene hans er ikke som i offentlige anbefalinger. Bedriftslegen sier at Torstein bør delta i et fast opplegg gjennom ett år med veiledet trening og kostendring. Hvis dette ikke bedrer profilen av blodlipider, vil hun anbefale forebyggende medikamentell behandling med sikte på å redusere risikoen for fremtidig hjerte/karsykdom.

ANALYSE	SVAR	ENHET	REFERASEOMRÅDE
fS-Triglyserider	2,51	mmol/L	<2,60
S-Kolesterol	7,6	mmol/L	3,9 – 7,8
S-HDL-kolesterol	0,9	mmol/L	0,8 – 2,1
S-LDL-kolesterol	5,1	mmol/L	2,0 – 5,3

1. Hvor kommer kroppens serum-kolesterol fra, og hvordan skiller kroppen ut kolesterol?
2. HDL er blitt kalt "det gode kolesterolet". Forklar hvordan HDL hemmer utvikling av atherosklerose og hvordan HDL blir metabolisert.
3. Hvor blir HDLs lipoproteiner syntetisert?
4. Nevn noen viktige årsaker til høye og lave verdier av HDL-kolestrol.
5. Sett sammen en diett som vil føre til en sikker reduksjon av serum kolesterol. Angi hva slags type fett, fettsyrer og matvarer du ville velge, og hvilke du ville unngå eller spise mindre av.
6. Torstein endrer livsstil i retning av høyere fysisk aktivitet og sunnere kosthold. Hvordan vurderer du mulighetene for at han får klart gunstigere prøvesvar ved neste blodprøvekontroll om et år?

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

1. Nevn fire problemer som ofte oppstår ved nedsatt spyttsekresjon.
2. Hvordan blir sekresjonen av saliva regulert?
3. Hvorfor er lokal vasodilatasjon nødvendig for sekresjon av saliva, og hvordan blir denne vasodilatasjonen regulert?
4. Alle nyfødte barn gis en vitaminsprøyte ved fødsel, hvilket vitamin gis og hvorfor?

5. Hva skjer ved mangel på nitrogenoksid (NO)-produserende neuroner i tykktarm?
6. Hva er årsaken til cøliaki?
7. Hvilke organer får sin blodforsyning fra *truncus coeliacus*?
8. Hva er inkretiner, og hvordan påvirker de sekresjonen av insulin fra pankreas?
9. Nevn minst fire vanlige årsaker til jernmangel.
10. Hva skjer etter inntak av melk hos mennesker som mangler laktase?
11. Hvilke enzymer som utskilles fra pankreas er viktige for fordøyelsen av proteiner?
12. Hvilke enzymer som utskilles fra pankreas er viktige for fordøyelsen av lipider?
13. Omkring 50 % av våre mest brukte legemidler metaboliseres av enzymet CYP3A4. Hva er CYP3A4, og hvilke reaksjoner katalyserer det?
14. Johannes-urt er et naturmiddel som har en mild antidepressiv effekt. Johannes-urt kan inducere CYP3A4 og P-glykoprotein. Hvordan vil det kunne påvirke effekten av legemidler som tas samtidig?
15. Ved atrofisk gastritt er syresekresjonen redusert, hvorfor kan det gi anemi?

Det medisinske fakultet, Oslo, 12. april 2011

---

Signatur leder av eksamenskomisjon



# UNIVERSITETET I OSLO

## DET MEDISINSKE FAKULTET

### Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM4A – Vår 2011

Onsdag 27. april 2011 kl. 09:00-14:00

**Oppgavesettet består av 3 sider**

**Viktige opplysninger: Oppgavesettet består av 3 deler som teller likt**

**Hjelpemidler: Kalkulator av typen Citizen SR-270X**

#### Del 1

#### 4 av 10 drikker for mye

I nettutgaven av studentavisen Universitas 16.02.2011 kan man lese (utdrag):

43 prosent av landets studenter har et farlig drikkemønster. Det er spesielt kvinnene som er i faresonen. Dette kommer frem i Studentenes helse- og trivselsundersøkelse for 2010 som legges frem i dag.

– Det høye alkoholforbruket er en alvorlig bekymring i forhold til våre fremtidige akademikere, som vi allerede vet har et høyere alkoholforbruk enn resten av befolkningen, sier Tore Rune Strøm, overlege ved rusakuttmottaket på Oslo universitetssykehus. Strøm er redd for at studentenes høye alkoholinntak kan skape problemer for dem senere i livet.

– Ved et så høyt alkoholinntak øker man risikoen for å pådra seg ulike helseskader som belastning på leveren og kreft. Andelen som utvikler alvorlig avhengighet øker også med denne type risikoatferd. Selv om en del studenter kanskje reduserer alkoholinntaket etter at de har etablert familie, er det fremdeles en fare for at man gjenopptar den skadelige bruken senere, sier han.

2. Forklar hvordan alkohol tas opp og fordeles i kroppen, og hvor og hvordan alkohol blir metabolisert.

*Alkohol blir absorbert fra alle deler av fordøyelseskanalen, vesentlig ved enkel diffusjon. Den største mengden blir absorbert fra tynntarmen, mens bare små mengder kan bli absorbert fra ventrikkelen. Alkohol passerer lett gjennom celledmembraner, men fordeler seg nesten utelukkende i kroppens vannfase, hvor den blir jevnt fordelt. Alkohol blir metabolisert i lever til acetaldehyd, som er en toksisk metabolitt, videre til eddiksyre, og igjen videre til karbondioksid og vann. En liten del (5-10%) blir utskilt uten å bli metabolisert (via ekspirasjonsluft, svette og urin).*

*(Alkohol blir metabolisert av alkohol dehydrogenase i lever (i cytoplasma). Noe blir også metabolisert av cytokrom P450 (CYP2E1) (i endoplasmatisk retikulum). Begge enzymer nedbryter alkohol til acetaldehyd. Acetaldehyd brytes videre ned til eddiksyre av enzymet acetaldehyd dehydrogenase (i mitokondrier). Alkohol blir også metabolisert av katalase (i peroxisomer), og av alkohol dehydrogenase i magesekkens mukosa).*

*(Fordi alkohol foreligger i relativt høy konsentrasjon, ser vi metningskinetikk (konstant nedbrytningshastighet, ca. 0,15 promille pr. time, uavhengig av konsentrasjonen av alkohol i blodet. Hos alkoholikere kan leverens metabolisme av alkohol være opp til dobbelt så rask som normalt på grunn av induksjon av CYP2E1, samt hurtigere reoksydasjon av NADH til NAD med økt kapasitet i alkohol dehydrogenase-systemet og evnen til å tåle inntak av store mengder alkohol kan være betydelig økt. På den annen side blir produksjonshastigheten av acetaldehyd økt).*

2. Hvorfor får kvinner (i gjennomsnitt) høyere blodalkoholkonsentrasjon enn menn ved tilnærmet samme alkoholinntak ?

*Hvis to personer har forskjellig kroppsvekt, vil den som veier minst få en høyere alkoholkonsentrasjon i blodet etter inntak av sammen mengde alkohol. Det kan gi store utslag siden kroppsvekten viser stor variasjon hos begge kjønn, men i gjennomsnitt er høyere hos menn enn hos kvinner. Hvis to personer veier like mye, vil den som har relativt mest fettvev (vanligvis kvinner) få en høyere alkoholkonsentrasjon i blodet etter inntak av samme mengde alkohol (alkohol fordeler seg i kroppens vannfase, som er redusert hvis mye av kroppsvekten er fett). Kvinner har mindre nedbrytning av alkohol i magesekken etter oralt inntak (førstepassasjemetabolisme), slik at en større mengde alkohol blir absorbert fra fordøyelseskanalen, sammenlignet med hos menn. Dette bidrar til at kvinner tåler mindre alkohol enn menn.*

3. Hvilke uønskede effekter og senskader kan alkohol påføre lever, og dermed organismen?

*Fettlever (steatose), leverbetennelse (hepatitt), skrumplever (kirrose). Gallestase gir gulsott (ikterus), eventuelt med opphopning av ukonjugert bilirubin, som gir hjerneskada. Kirrose gir portal hypertensjon og risiko for blødning fra øsofagusvaricer. Ved leversvikt affiseres en mengde viktige funksjoner, inkludert intermedietmetabolisme, syntese av plasmaproteiner, og produksjon av galle, som er nødvendig for absorpsjon av fett og fettløselige vitaminer, og for eliminasjon av stoffer som kroppen kvitter seg med gjennom feces. Normal leverfunksjon er også nødvendig for fase-1-metabolisme av ulike stoffer, fulgt av konjugering til polare molekyler for økt vannløselighet (fase-2-metabolisme) og eliminasjon gjennom nyrene.*

4. Hvilke mekanismer ligger til grunn for nevrontap i hjernen hos storkonsumenter av alkohol?

*Tilstedeværelsen av alkohol virker hemmende på flere reseptorsystemer, for eksempel NMDA-reseptorer. Over tid kan dette føre til en kompensatorisk oppregulering av systemene. Denne oppreguleringen vil kunne bestå noen uker etter avsluttet konsum. Neuroner med oppregulerte NMDA reseptorer vil bla. a. ha større kalsium influx enn normalt og kan derved skades ved for eksempel induksjon av apoptose.*

5. Hva er føtalt alkoholsyndrom?

*Redusert vekst og redusert mental og fysisk helse hos et barn på grunn av høyt alkoholforbruk hos moren i svangerskapet. Fosteret er mest sårbart for skadevirkninger av alkohol på sene utviklingstrinn, i siste trimester. I denne fasen utvikles hjernen i betydelig grad, og de viktigste skadelige effektene av alkohol skyldes påvirkning av disse prosessene.*

## Del 2

### Kolesterol

Torstein (35 år) får målt fastende serum triglyserider (fS-Triglyserider) og kolesterol (S-Kolesterol, S-HDL-kolesterol og S-LDL-kolesterol) som forebyggende tiltak i bedriften han er ansatt i. Torstein har et lavt fysisk aktivitetsnivå og matvanene hans er ikke som i offentlige anbefalinger. Bedriftslegen sier at Torstein bør delta i et fast opplegg gjennom ett år med veiledet trening og kostendring. Hvis dette ikke bedrer profilen av blodlipider, vil hun anbefale forebyggende medikamentell behandling med sikte på å redusere risikoen for fremtidig hjerte/karsykdom.

ANALYSE	SVAR	ENHET	REFERASEOMRÅDE
fS-Triglyserider	2,51	mmol/L	<2,60
S-Kolesterol	7,6	mmol/L	3,9 – 7,8
S-HDL-kolesterol	0,9	mmol/L	0,8 – 2,1
S-LDL-kolesterol	5,1	mmol/L	2,0 – 5,3

1. Hvor kommer kroppens serum-kolesterol fra, og hvordan skiller kroppen ut kolesterol?

*Serum-kolesterol stammer fra a) kolesterol syntese i lever og i perifere vev, og b) fra kolesterol i kosten. Kroppen skiller ut kolesterol i feces i form av gallsyrer, gallsalter og fritt kolesterol. Gallsaltene bidrar til at noe fritt kolesterol kan holdes i løsning i gallen.*

2. HDL er blitt kalt "det gode kolesterolet". Forklar hvordan HDL hemmer utvikling av atherosklerose og hvordan HDL blir metabolisert.

*Kolesterol som blir syntetisert eller deponert i perifert vev, blir kontinuerlig returnert til leveren i en prosess som kalles "reverse cholesterol transport". HDL spiller en avgjørende rolle i denne transporten av kolesterol fra perifere vev til leveren. Nascent/umodent HDL har kontakt med perifere celler (f. eks. makrofager) som har tatt opp kolesterol i vevene. Fritt kolesterol kan diffundere fra makrofager til HDL-partikler. HDL-partikler blir tatt opp i hepatocytter via reseptormediert endocytose. Denne diffusjonen krever at ATP-binding-cassette-protein-1 og enzymet lecitin-kolesterol-acyltransferase (LCAT) er til stede. LCAT omdanner fritt kolesterol inne i HDL til kolesterylester, som er en gunstigere lagringsform. Samtidig opprettholdes diffusjonen av fritt kolesterol inn i HDL fordi konsentrasjonen av fritt kolesterol inne i HDL-partikler holdes lav. Slik blir flate, umodne HDL-partikler til runde, modne HDL-partikler med høyt innhold av kolesterylester. LCAT blir aktivert av apoA-I, som er et apolipoprotein i HDL.*

*Andre enzymer assosiert med HDL er cholesteryl-transfer-protein (CETP) som kan overføre cholesterylester (CE) til VLDL/LDL, og hepatisk lipase, som kan omdanne modne HDL-partikler til små HDL-partikler som utskilles gjennom nyrene. Lipoprotein-lipase kan også metabolisere HDL.*

*(For bestått er det viktigere at hovedpunktene kommer klart frem enn at navnene på enzymene er nevnt).*

3. Hvor blir HDLs lipoproteiner syntetisert?

*HDL og det viktigste apolipoprotein i HDL (apoA-I) blir syntetisert både i lever og i tarm. Det andre viktige apolipoprotein apoA-II blir syntetisert bare i lever.*

4. Nevn noen viktige årsaker til høye og lave verdier av HDL-kolestrol.

*Høye verdier av HDL:*

*Genetisk høyt HDL (bl.a. som følge av hemming av CETP). Kjønn: kvinner har i gjennomsnitt høyere verdier av HDL enn menn. Fysisk aktivitet, kolesterolsenkende diett, moderat alkoholinntak, lever/gallsykdommer, nyresykdommer. (Det er ikke nødvendig å nevne alle, men både genetiske årsaker og miljøfaktorer bør være med).*

*Lave verdier HDL:*

*Genetisk lavt HDL (apo A-I mangel eller apo A-I mutasjoner, komplett eller delvis LCAT mangel, arvelige sykdommer med lav eller manglende ABC1: Tangiers sykdom, Familiær hypoalphalipoproteinemi, ukjent genetisk årsak: familiær kombinert hyperlipidemi og metabolsk syndrom). Røyking, overvekt, mangel på fysisk aktivitet, medikamenter (betablokker, androgene steroider, androgene progestiner), høye triglyserider, very-low-fat diet. (Det er ikke nødvendig å nevne alle, men både genetiske årsaker og miljøfaktorer bør være med).*

5. Sett sammen en diett som vil føre til en sikker reduksjon av serum kolesterol. Angi hva slags type fett, fettsyrer og matvarer du ville velge, og hvilke du ville unngå eller spise mindre av.

*Fett totalt < 30 % av energien. Mettet fett <10 %, enumettet <10%, Flerumettet < 10%. Velg matvarer som inneholder vegetabiliske oljer, men ikke palmeolje. Enumettede fettsyrer er f. eks. oljesyre, som vi finner mye av i olivenolje, peanøttolje, rapsolje og sesamolje. Flerumettet fett er f. eks. EPA og DHA, som finnes i fet fisk. Grove kornprodukter (grove kornblandinger, brød bakt av sammalt mel) er viktige. Velg melk og melkeprodukter (ost, yoghurt) med lavt fettinnhold. Spis minst 5 porsjoner grønnsaker, frukt og bær hver dag.*

*Unngå mat som inneholder transfettsyrer (pomme frites, mange bakerivarer). Unngå helmelk og fete oster. Andre kolesteroløkende matvarer det anbefales å kutte ut er innmat/pølser, kjøttkaker, leverpostei, margarin, smør og fett-typer som brukes i matlaging (spisefett).*

6. Torstein endrer livsstil i retning av høyere fysisk aktivitet og sunnere kosthold. Hvordan vurderer du mulighetene for at han får klart gunstigere prøvesvar ved neste blodprøvekontroll om et år?

*I Torsteins tilfelle er det mest sannsynlig at prøvesvarene vil endre seg betydelig i ønsket retning. Likevel er det ikke alle som oppnår store effekter av livsstilsendringer. Torstein har en profil som vi ser ved familiær kombinert hyperlipidemi som gir høy risiko for hjertesykdom. Hvis Torstein i tillegg har denne genetiske disposisjon som årsak til ugunstig profil av blodlipider, vil livsstilsendringer få mindre effekt. (Begge muligheter bør nevnes. Behandlingsmålet vil i begge tilfeller være LDL-kolesterol lavere enn 2,5 og triglyserider lavere enn 1,7. HDL-kolesterol på 0,9 mmol/l er også alarmerende, men hvis triglyserider reduseres, vil HDL-kolesterol øke).*

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

1. Nevn fire problemer som ofte oppstår ved nedsatt spyttsekresjon.

*Svelgvansker, talevansker, infeksjoner i munnslimhinnen, karies.*

2. Hvordan blir sekresjonen av saliva regulert?

*Sekresjonen blir regulert av autonome nervefibre. Økt impulsaktivitet i sympatiske fibre gir liten sekresjonsmengde og et tyktflytende sekret. Økt impulsaktivitet i parasympatiske fibre gir stor sekresjonsmengde og et tyntflytende sekret. I forbindelse med måltider blir spyttsekresjonen stimulert reflektorisk både i den cephaliske fasen (utløst av syn, lukt og forventning) og i den lumenale fasen (utløst av smaksstimuli og mekaniske stimuli fra munnhulen).*

3. Hvorfor er lokal vasodilatasjon nødvendig for sekresjon av saliva, og hvordan blir denne vasodilatasjonen regulert?

*Sterk vasodilatasjon er nødvendig for å levere nok vann til produksjonen av saliva (blodstrømmen øker mye mer enn det som er nødvendig for å dekke kjertelcellenes behov for oksygen og glukose). Det viktigste stimulus for vasodilatasjon er VIP (vasoaktivt intestinalt peptid), som frigjøres som en kotransmittor (sammen med ACh) fra aktive parasympatiske nervefibre.*

4. Alle nyfødte barn gis en vitaminsprøyte ved fødsel, hvilket vitamin gis og hvorfor?

*Vitamin K, fordi nyfødte barn har for små lagre og blødninger kan oppstå.*

5. Hva skjer ved mangel på nitrogenoksid (NO)-produserende neuroner i tykktarm?

*NO er en viktig transmittersubstans i de inhibitoriske motorneuronene i det enteriske nervesystemet i GI-tractus. Ved mangel på NO blir tarmen mer kontrahert. Kan føre til fullstendig okklusjon av colon (megacolon).*

6. Hva er årsaken til cøliaki?

*Pasienter med cøliaki produserer antistoffer mot gliadin i kornprodukter (hvete, rug, bygg og havre). Gliadin er et glykoprotein som det er spesielt mye av i gluten fra hvete, og cøliaki blir ofte omtalt som glutenallergi. Immunreaksjonen fører til kronisk betennelse i tynntarmslimhinnen med tattatrofi, malabsorpsjon, diaré og vekttap. Sykdommen kan reverseres med glutenfri kost.*

7. Hvilke organer får sin blodforsyning fra *truncus coeliacus*?

*Øsofagus (nedre del), ventrikkel, tolvfingertarm, lever, milt, pankreas.*

8. Hva er inkretiner, og hvordan påvirker de sekresjonen av insulin fra pankreas?

*Inkretiner er glukagonlignende hormoner fra tynntarmen som potensierteffekten av glukose på insulinsekresjonen i pankreas. Hormonene er gastrisk inhibitorisk peptid (GIP) og glukagonlignende peptid 1 (GLP-1). Disse hormonene øker konsentrasjonen av intracellulær  $Ca^{2+}$  i  $\beta$ -cellene i pankreas via PKA, cAMP og åpning av en  $Ca^{2+}$*



kanal. (Glukose stimulerer insulinsekresjonen i  $\beta$ -cellene via en signalvei som også ender med økt intracellulær kalsiumkonsentrasjon).

9. Nevn minst fire vanlige årsaker til jernmangel.

*Underernæring, feilernæring, malabsorpsjon, blødning, hemolyse.*

10. Hva skjer etter inntak av melk hos mennesker som mangler laktase?

*Disakkeridet laktose i melk blir ikke spaltet til monosakkarider og absorbert i tynntarmen, men fortsetter uendret over i tykktarmen. Det fører til magerter og diaré på grunn av bakterienes omsetning av laktose til 2- og 3-karbonfragmenter, gassdannelse og osmotiske effekter.*

11. Hvilke enzymer som utskilles fra pankreas er viktige for fordøyelsen av proteiner?

*Trypsin, chymotrypsin, elastase, carboxypeptidase A, carboxypeptidase B.*

12. Hvilke enzymer som utskilles fra pankreas er viktige for fordøyelsen av lipider?

*Lipase, co-lipase, fosfolipase A1, fosfolipase A2, ikke-spesifikke esteraser..*

13. Omkring 50 % av våre mest brukte legemidler metaboliseres av enzymet CYP3A4. Hva er CYP3A4, og hvilke reaksjoner katalyserer det?

*CYP3A4 er et isoenzym i cytokrom P450-familien. (Det tilhører familie 3, subfamilie A, og 4 betegner det spesifikke isoenzymet). Disse enzymene katalyserer oksidasjoner (fase 1 metabolisme), der funksjonelle grupper tilføres eller avdekkes. Vannløseligheten kan øke noe, men øker først sterkt når molekylet konjugeres med vannløselige grupper i fase 2- reaksjoner.*

14. Johannes-urt er et naturmiddel som har en mild antidepressiv effekt. Johannes-urt kan indusere CYP3A4 og P-glykoprotein. Hvordan vil det kunne påvirke effekten av legemidler som tas samtidig?

*Det vil kunne redusere effekten av legemidler som er substrater for CYP3A4 eller P-glykoprotein.*

15. Ved atrofisk gastritt er syresekresjonen redusert, hvorfor kan det gi anemi?

*Parietalceller lager både HCl og intrinsic factor. Skade av disse cellene kan gi mangel på begge faktorene. HCl er nødvendig for å frigjøre vitamin B12 og tre-verdig jern fra proteiner. Intrinsic factor er nødvendig for absorpsjon av vitamin B12 i ileum. Vitamin B12 og jern er nødvendig for produksjon av erythrocytter.*

Det medisinske fakultet, Oslo, 12. april 2011

---

Signatur leder av eksamenskommissjon