



# UNIVERSITETET I OSLO

## DET MEDISINSKE FAKULTET

Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM4A – Vår 2012

Fredag 23. mars 2012 kl. 09:00-14:00

Oppgavesettet består av 5 sider + vedlegg figur 1 og 5 E-G

Viktige opplysninger: Oppgavesettet består av 3 deler som teller likt

Hjelpemidler: Kalkulator av typen Citizen SR-270X

### Del 1

#### Kål er godt for tarmen.

Etter å ha hatt PBL-oppgaven "Rå kunnskap" er du blitt så inspirert til å lese vitenskapelig litteratur at du gjør et søk i Pubmed for å se om du kan finne andre interessante artikler som er relevante for semester 4A. Snart finner du denne artikkelen:

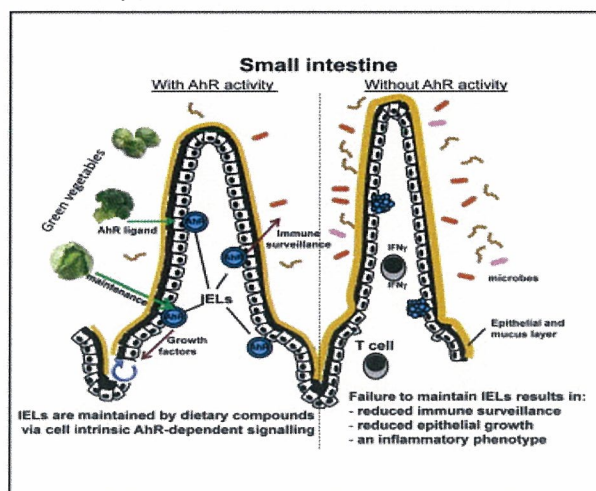
[Cell](#). 2011 Oct 28;147(3):629-40. Epub 2011 Oct 13.

#### Exogenous stimuli maintain intraepithelial lymphocytes via aryl hydrocarbon receptor activation.

Li, Y, Innocentin, S, Withers, DR, Roberts, NA, Gallagher, AR, Grigorieva, EF, Wilhelm, C, Veldhoen, M.

Denne begynner du å lese ved å se på figurer og figurtekster.

Figur 1 viser en skisse av artikkelens hovedtema:

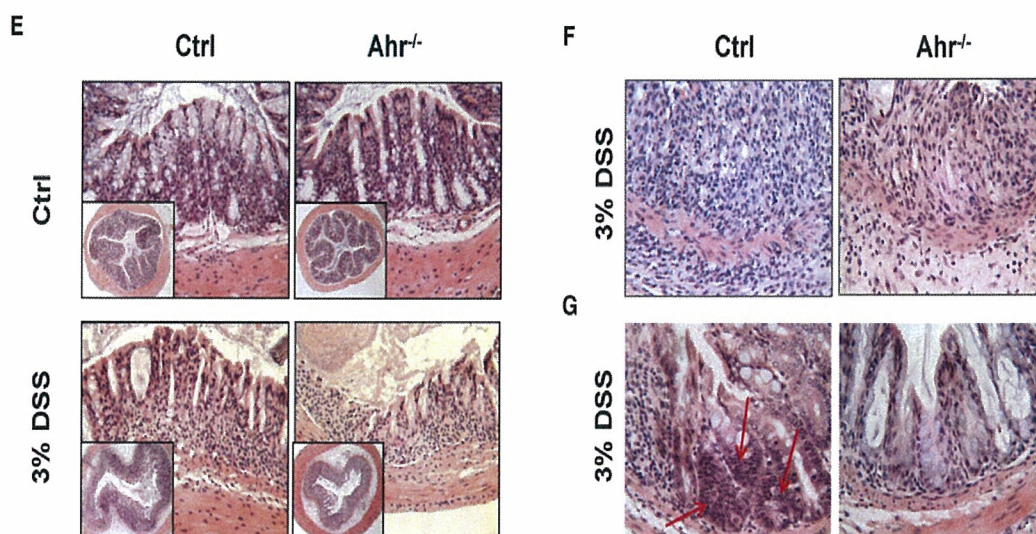


1. Gi en generell beskrivelse av den histologiske oppbygningen av veggen i gastrointestinaltraktus. Nevn spesielt hvilke typer celler og strukturer du finner i lamina propria i ventrikkelen og tynntarmen.

Artikkelen viser at "Aryl hydrocarbon receptor" (AhR), som er en kjernereseptor, aktiveres av ligander som finnes i kålplanter. Det er et velkjent prinsipp i ernæringsfysiologien at komponenter i mat binder seg til og virker som ligander for kjernereseptorer.

2. Gi to eksempler på essensielle komponenter i maten vår som virker ved å binde seg til kjernereseptorer. Beskriv den biologiske effekten av ligandbinding til kjernereseptoren for begge eksemplene du har valgt.

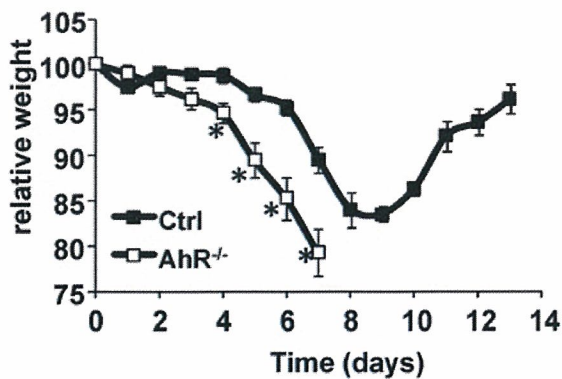
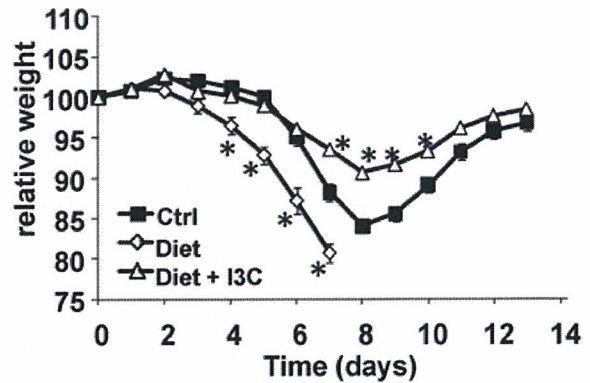
Artikkelen viser at mus som mangler genet for AhR har større risiko for å utvikle tarmbetennelse når de tilføres det irriterende stoffet DSS. Dette er en vanlig dyremodell for inflammatorisk tarmsykdom. Figur 5 E - G viser histologiske bilder fra en del av gastrointestinaltraktus fra mus behandlet med 3 % DSS og kontrollmus. De røde pilene markerer et område med celleproliferasjon i bunnen av kryptene, som uttrykk for reparasjon av epitelet (fig 5E 250X/inset 65X forstørrelse, F og G 400X forstørrelse).



3. Hvilken del av gastrointestinaltraktus er bildene fra? Begrunn svaret.
4. Kronisk inflammatorisk tarmsykdom er en fellesbetegnelse som brukes om to sykdommer. Hvilke to sykdommer er det? Gi en beskrivelse av typiske symptomer, komplikasjoner og patologiske funn ved disse to inflammatoriske tarmsykdommene.

Figur 5 B og C viser vektutvikling hos mus som blir behandlet med 3 % DSS. Figur 5 B viser vekt hos normale mus (Ctrl) eller mus som mangler genet for AhR, (AhR<sup>-/-</sup>). Figur 5 C viser normale mus på tre ulike dietter: Ctrl = normal diett for mus, Diet = mat som inneholder lite AhR- ligander, Diet + I3C = diett som inneholder en kjent AhR-ligand som finnes i kålplanter. \* angir statistisk signifikante forskjeller fra kontrollgruppen.



**B****C**

5. Hvordan tolker du resultatene som er vist i figur 5 B-C? Hvilken relevans kan disse observasjonene ha for behandling og forebygging av inflammatorisk tarmsykdom?

Artikkelen konkluderer med at særlig kålplanter (kål, brokkoli, blomkål) inneholder ligander for Ah-reseptoren. En annen artikkel, publisert samtidig, rapporterer at dette signalsystemet også er viktig for utvikling av lymfoide follikler i lamina propria i gastrointestianltrasaktus.

6. Diskuter samspillet mellom bakteriene i tarmen og tarmens funksjon, med utgangspunkt i ditt kjennskap til tarmens homeostasemekanismer. Hvordan kan stoffer i kosten påvirke dette samspillet i positiv eller negativ retning?
7. Et plantebasert kosthold inneholder en rekke potensielt giftige stoffer. Gjør rede for anatomiske og biokjemiske mekanismer som kan begrense de negative konsekvensene av slike mulige giftige stoffer.

## Del 2

### ”Lavkarbo” kosthold og kolesterol.

Hans Olsen, 32 år, er en slank, veltrent og røykende mann med manuelt yrke. Han hadde en far som døde av hjerteinfarkt 48 år gammel og det er mange tilfeller av tidlig hjertekarsykdom i slekta. Hans kolesterol er målt årlig i 10 år og er stabilt på 6 mmol/L. Han begynner på ”lavkarbo” kosthold (mye melke- og kokosfett, egg og bacon) og han går raskt ned 2 kg i vekt, og føler seg bra (lite rumling i magen). Ved neste kontroll er kolesterol 12,0 mmol/L. Han settes på simvastatin (kolesterolsenkende medikament), men får muskelsmerter og avslutter medikasjonen. 9 måneder etter at han startet på ”lavkarbo” diett har han kolesterol på 17,9 mmol/L. Hans HDL kolesterol har hele tiden vært uheldig lavt (~ 0,9 mmol/L), mens triacylglycerol har steget fra 2,0 til 3,5 mmol/L. Hans Olsen har familiær kombinert hyperlipidemi (FCH), hvilket ca. 1% av befolkningen har.

1. Hvilke enzymer er involvert i fordøyelse og absorpsjon av lipider?
2. Hvordan transporteres fett fra tarmen til ulike vev i kroppen?

3. Hvordan kan det forklares at kolesterolnivået øker så sterkt ved hans omlegging av kostholdet?
4. Hvilke betraktninger vil du gjøre om Olsens risiko for å få hjerteinfarkt?
5. Hvilke tiltak ville du sette i verk?

### **Del 3**

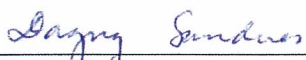
#### **Svar kort på følgende spørsmål (1-10 linjer)**

- 1) Hvordan blir aminosyrer og noen karbohydrater transportert mot en konsentrasjonsgradient fra tarmlumen inn i enterocytene?
- 2) Nevn lukkemusklene i fordøyelseskanalen, og deres eventuelle særpreg.
- 3) Forklar på hvilke to måter den strukturelle oppbygningen av det perisinusoidale rommet i leveren er tett knyttet til leverens funksjon.
- 4) Hva er Paneth-celler? Tegn en skisse av en Paneth-celle i sitt naturlige anatomiske miljø.
- 5) Beskriv kort mekanismen for sekresjon av insulin fra pankreas og nevnt noen faktorer i tillegg til glukose som stimulerer insulinsekresjonen.
- 6) Skisser hvordan vitamin D metaboliseres i kroppen fra kolesterol til aktivt vitamin D.
- 7) Forklar hvordan induksjon av legemiddelmetabolisme foregår.
- 8) Forklar hva vi forbinder med inkretiner og skisser kort hvilke effekter disse forbindelsene har.
- 9) Hvilke funksjoner har leveren i omsetningen av jern?
- 10) Hvilken funksjon har epitelcellene i utførselsgangene i pankreas?
- 11) Hva er achalasi?
- 12) Hva er cafestol?
- 13) Hvor mye energi er det i 1 gram fett, protein, karbohydrat og alkohol?
- 14) Lichen planus og leukoplaki er to relevante differensialdiagnoser ved lokaliserte lokalirriterende forandringer i munnslimhinnen. Ved hjelp av histologisk undersøkelse av en slimhinnebiopsi er det oftest enkelt å skille de to patologiske forandringene blant annet fordi de hovedsakelig manifesterer seg i forskjellige nivåer i slimhinnen.
  - a) Hva er de typiske lokalisasjonene i slimhinnen for lichen planus og leukoplaki?
  - b) Hvorfor er det viktig at klinikerer får riktig svar ved denne differensialdiagnosen?



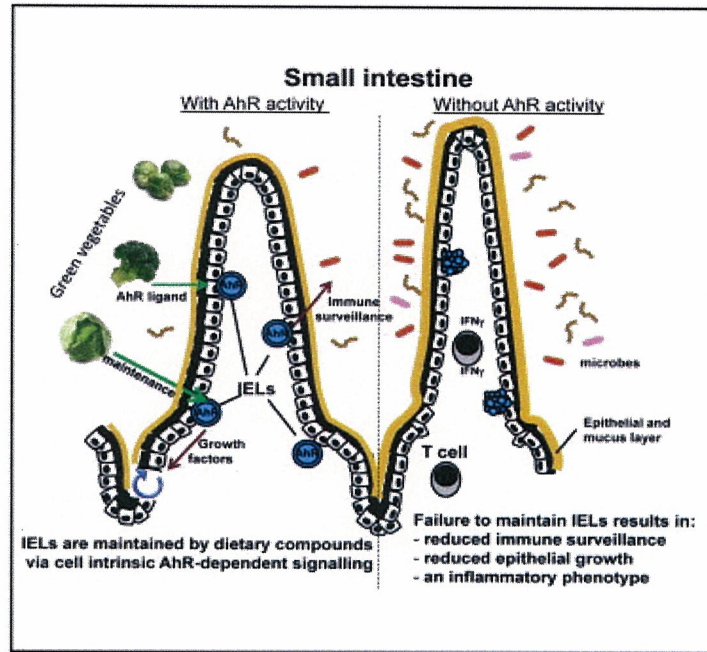
15) Hva er oksidativt stress, og hvordan oppstår det?

Det medisinske fakultet, Oslo, 14. mars 2012



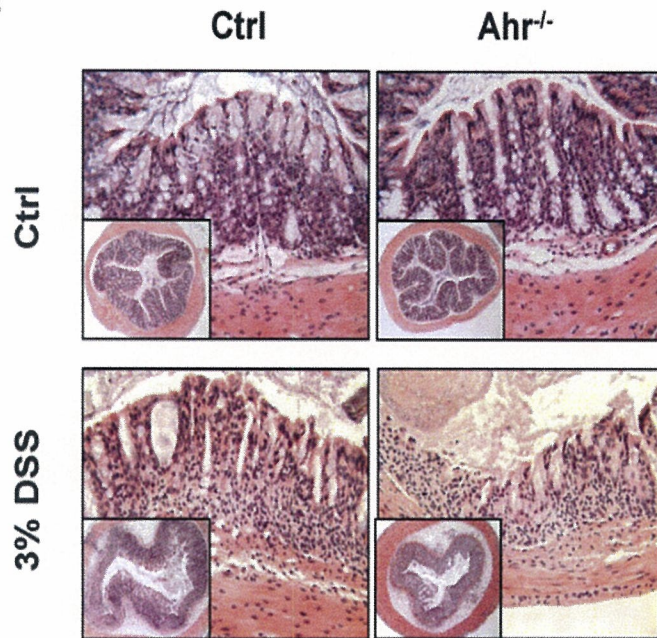
\_\_\_\_\_  
Signatur leder av eksamenskommissjon

Figur 1 →

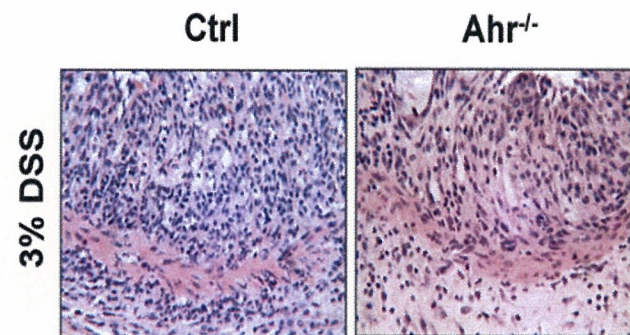


Figur 5 E-G ↓

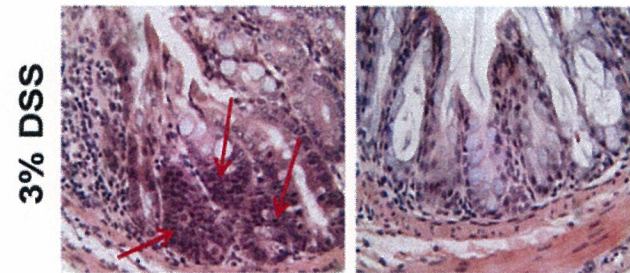
E



F



G





# UNIVERSITETET I OSLO

## DET MEDISINSKE FAKULTET

Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM4A – Vår 2012

Fredag 23. mars 2012 kl. 09:00-14:00

Opgavesettet består av 5 sider + vedlegg figur 1 og 5 E-G

Viktige opplysninger: Opgavesettet består av 3 deler som teller likt

Hjelpemidler: Kalkulator av typen Citizen SR-270X

### SENSORVEILEDNING (sentrale momenter er markert med fete typer)

#### Del 1

**Kål er godt for tarmen.**

Etter å ha hatt PBL-oppgaven "Rå kunnskap" er du blitt så inspirert til å lese vitenskapelig litteratur at du gjør et søk i Pubmed for å se om du kan finne andre interessante artikler som er relevante for semester 4A. Snart finner du denne artikkelen:

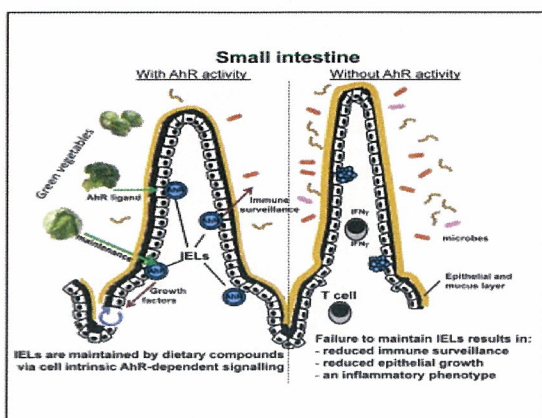
[Cell](#). 2011 Oct 28;147(3):629-40. Epub 2011 Oct 13.

### **Exogenous stimuli maintain intraepithelial lymphocytes via aryl hydrocarbon receptor activation.**

Li Y, Innocentin S, Withers DR, Roberts NA, Gallagher AR, Grigorieva EF, Wilhelm C, Veldhoen M.

Denne begynner du å lese ved å se på figurer og figurtekster.

Figur 1 viser en skisse av artikkelens hovedtema:





1. Gi en generell beskrivelse av den histologiske oppbygningen av veggen i gastrointestinaltraktus. Nevn spesielt hvilke typer celler og strukturer du finner i lamina propria i ventrikkelen og tynntarmen.

**Veggen i gastrointestinaltraktus består av (fra innerst til ytterst): Tunica mucosa, tela submucosa, tunica muscularis, tunica serosa/adventitia. Tunica mucosa er igjen delt inn i lamina epithelialis, lamina propria, lamina muscularis mucosae. I lamina propria i ventrikkelen finner vi fibroblaster, kollagene og elastiske fibre, blodkar, lymfekar, nerveender og mukøse kjertler (dannet ved invaginasjon av lamina epithelialis). I lamina propria i tynntarmen finner vi de samme strukturene, men i stedet for mukøse kjertler finnes såkalte krypter, som er en del av lamina epithelialis.**

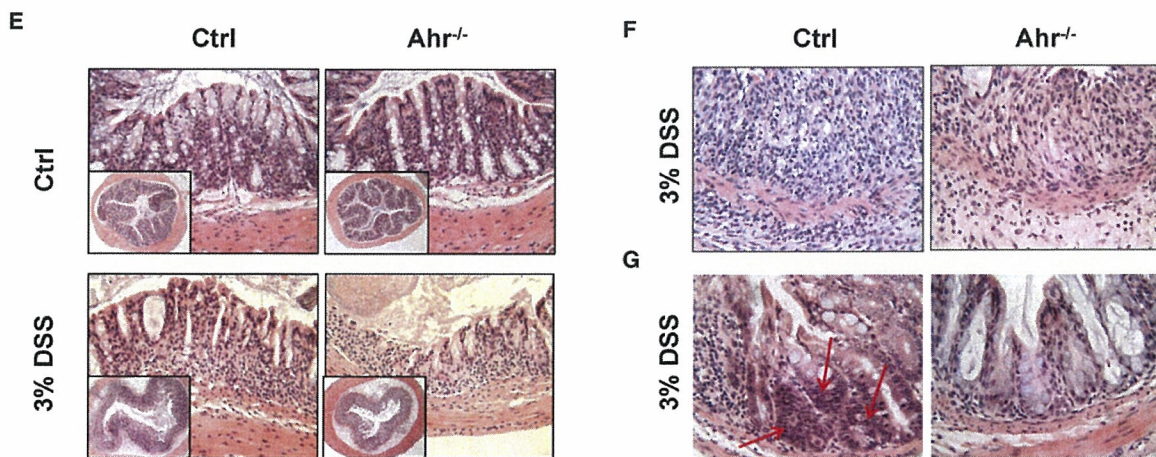
Artikkelen viser at "Aryl hydrocarbon receptor" (AhR), som er en kjernereseptor, aktiveres av ligander som finnes i kålplanter. Det er et velkjent prinsipp i ernæringsfysiologien at komponenter i mat binder seg til og virker som ligander for kjernereseptorer.

2. Gi to eksempler på essensielle komponenter i maten vår som virker ved å binde seg til kjernereseptorer. Beskriv den biologiske effekten av ligandbinding til kjernereseptoren for begge eksemplene du har valgt.

**Vitamin D og vitamin A virker via kjernereseptorer. Begge er essensielle komponenter i maten vår (vitaminer). Når vitamin D (calcitriol) binder seg til kjernereseptoren (VDR) vil den gå inn i kjernen og (sammen med RXR som heterodimer) binde seg til VDRE-sekvenser i promoterene til gener som opp- eller nedreguleres av vitamin D. En rekke gener er nå kjent å være vitamin D-responsive, inkludert gener som regulerer bl.a. beinmetabolismen, immunsystemet og cellers evne til å proliferere.**

**Vitamin A virker på tilsvarende måte. Den aktive formen av vitaminet er "all-trans-retinoic acid = retinsyre", ATRA, som binder seg til kjernereseptoren RAR. ATRA kan isomerisere til 9-cis-RA som også binder seg til RAR (det finnes 3 isoformer av RAR). I tillegg binder 9-cis RA seg til kjernereseptoren RXR (som det også finnes 3 isoformer av). A-vitamin bundet til RAR heterodimeriserer med transkripsjonsfaktoren RXR og setter seg på responsive elementer på DNA og modulerer gentranskripsjon. RXR dannes også heterodimere med andre kjernereseptorer, for eksempel PPAR (peroksisom-proliferator-aktiverede reseptorer). Vitamin A er viktig for nydannelse og vedlikehold av hud og slimhinner. (Vitamin A er viktig for at synet skal fungere normalt, og mangel kan føre til blindhet, men denne effekten har ikke noe med kjernereseptorer å gjøre). Under fosterutviklingen er vitamin A involvert i dannelsen og utviklingen av ryggmarg, ryggstøyle, armer, bein, hjerte, øyne og ører. Vitamin A er også viktig for normal beindannelse og vekst hos barn. Noen studenter vil kanskje vite at fettsyrer er ligander for PPAR.**

Artikkelen viser at mus som mangler genet for AhR har større risiko for å utvikle tarmbetennelse når de tilføres det irriterende stoffet DSS. Dette er en vanlig dyremodell for inflammatorisk tarmsykdom. Figur 5 E - G viser histologiske bilder fra en del av gastrointestinaltraktus fra mus behandlet med 3 % DSS og kontrollmus. De røde pilene markerer et område med celleproliferasjon i bunnen av kryptene, som uttrykk for reparasjon av epitelet (fig 5E 250X/inset 65X forstørrelse, F og G 400X forstørrelse).



3. Hvilken del av gastrointestinaltraktus er bildene fra? Begrunn svaret.

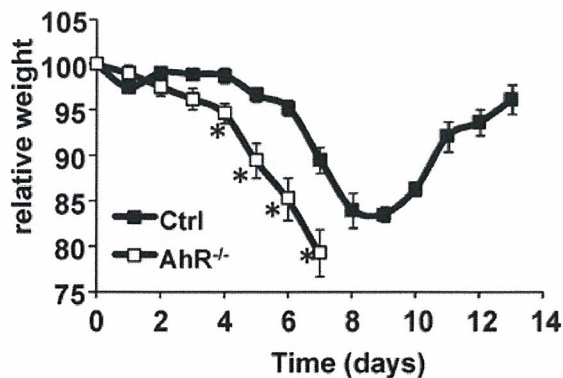
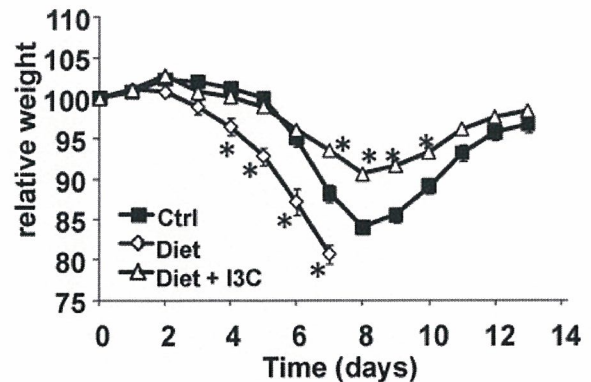
**Bildene er tatt fra colon. Det sees krypter, og rikelig med begerceller, men ikke villi.**

4. Kronisk inflammatorisk tarmsykdom er en fellesbetegnelse som brukes om to sykdommer. Hvilke to sykdommer er det? Gi en beskrivelse av typiske symptomer, komplikasjoner og patologiske funn ved disse to inflammatoriske tarmsykdommene.

**Ulcerøs kolitt og Crohn's sykdom. Ulcerøs kolitt kjennetegnes ved blodig, slimete/vanntynn diare og magesmerter. Tilstanden kan kompliseres av livstruende toksisk megacolon og ved langvarig ulcerøs kolitt er det økt risiko for utvikling av coloncancer og skleroserende cholangitt. Betennelsen er lokalisert til mucosa og tilgrensende deler av submucosa. Histologisk kjennetegnes ulcerøs kolitt av overfladiske ulcerasjoner som oftest begynner i rectum, men utvikles ikke sjelden til kontinuerlig affeksjon av hele colon med øyer av regenerende slimhinne mellom (pseudopolypper). Det er kronisk betennelse med lymfocytter og makrofager i lamina propria, og et karakteristisk funn er regenerende/uregelmessige krypter og kryptabscesser. Crohns sykdom kjennetegnes også ved episodevis opptredende diare som kan være blodig, og magesmerter/mageknip. Histologisk sees skarpt avgrensede områder med granulomatøs betennelse som går igjennom hele tarmveggen. Dessuten sees sår med fissurer/sprekkdannelser og fibrose. Hele gastrointestinalkanalen kan være rammet, mest typisk likevel tynntarm eller tykktarm. Mellom affiserte områder er tarmen normal (såkalte "skip lesions"). Komplikasjoner kan være fisteldannelser eventuelt med perforasjon av tarmen og abdominalabscess eller kommunikasjon til andre strukturer i abdomen. Andre komplikasjoner er tarmstriktur/stenose/obstruksjon og økt risiko for utvikling av karsinom.**

Figur 5 B og C viser vektutvikling hos mus som blir behandlet med 3 % DSS. Figur 5 B viser vekt hos normale mus (Ctrl) eller mus som mangler genet for AhR, ( $AhR^{-/-}$ ). Figur 5 C viser normale mus på tre ulike dietter: Ctrl = normal diett for mus, Diet = mat som inneholder lite AhR- ligander, Diet + I3C = diett som inneholder en kjent AhR-ligand som finnes i kålplanter. \* angir statistisk signifikante forskjeller fra kontrollgruppen.



**B****C**

5. Hvordan tolker du resultatene som er vist i figur 5 B-C? Hvilken relevans kan disse observasjonene ha for behandling og forebygging av inflammatorisk tarmsykdom?

Alle musene i forsøket får vekttap. De normale kontrollmusene (figur 5B), får forbigående vekttap i forbindelse med den eksperimentelle tarmbetennelsen. Musene går opp i vekt igjen, sannsynligvis når tarmbetennelsen tilheler. Mus som mangler AhR genet går mer ned i vekt enn kontrollmusene, og siden kurven ikke går opp igjen, er det grunn til å tro at de er tatt ut av forsøket, og ikke er observert lenger enn i 7 dager. Figur 5 C viser at valg av diett har stor betydning for hvordan det går med kontrollmusene. Kost beriket med AhR-ligand gir mindre vekttap enn vanlig kost, mens mus på kost uten AhR-ligand mister mest vekt, og går ut av forsøket, akkurat på samme måte som mus som mangler AhR genet. Kostholdet kan altså ha betydning for forløpet og tilheling av betennelsessykdommer i tarmen. Et kosthold som inneholder rikelig med AhR-ligander kan muligens beskytte mot alvorlig tarmbetennelse, og kanskje også ha positiv effekt hos pasienter med etablert kronisk tarmsykdom.

Artikkelen konkluderer med at særlig kålplanter (kål, brokkoli, blomkål) inneholder ligander for Ah-reseptoren. En annen artikkel, publisert samtidig, rapporterer at dette signalsystemet også er viktig for utvikling av lymfoide follikler i lamina propria i gastrointestianlruktus.

6. Diskuter samspillet mellom bakteriene i tarmen og tarmens funksjon, med utgangspunkt i ditt kjennskap til tarmens homeostasemekanismer. Hvordan kan stoffer i kosten påvirke dette samspillet i positiv eller negativ retning?

Tarmens homeostasemekanismer inkluderer tarmperistaltikk, sekresjon av vann/fordøyelsessafter, og immunceller i lamina propria. Bakteriene i tarmen virker på homeostasemekanismene blant annet ved å påvirke tarmens peristaltikk, utvikling og aktivering av immunsystemets celler, de påvirker sekresjon av vann og bakteriedrepende stoffer (blant annet fra Panethcellene) i tarmen, de bidrar med metabolisme av næringsstoffer i colon som ikke er tatt opp tidligere i tarmen. Bakteriene i tarmen gir volum til avføringen i colon, og beskytter mot overvekst av patogene bakterier. Sammensetningen av kostholdet kan påvirke sammensetningen av bakteriefloraen i tarmen, enten ved å virke direkte på bakteriene, eller ved å virke via tarmepitelet og immuncellene slik eksempelet med AhR viser.



7. Et plantebasert kosthold inneholder en rekke potensielt giftige stoffer. Gjør rede for anatomiske og biokjemiske mekanismer som kan begrense de negative konsekvensene av slike mulige giftige stoffer.

**Smaksreseptorene på tungen varsler om innhold av bitre stoffer i maten. Giftige stoffer er ofte bitre, og vi har mange ulike reseptorer som gjenkjenner bitter smak. Bitter smak er et varsel om at maten kanskje er giftig. I tynntarmen passerer alle næringsstoffer som tas opp over i portakretsløpet, som dreneres via vena porta til leveren. Her vil levercellene få direkte tilgang til plasma i det perisinusoidale rommet, og mye av næringsstoffene tas opp ved første passasje gjennom leveren. Også småmolekylære giftstoffer vil først passere her, og bli tatt opp av levercellene. I levercellene vil cytokrom P450 (CYP)-systemet håndtere giftstoffene og metabolisere dem til inaktive eller aktive stoffer, som så skilles ut i gallen, eller via urinen.** Metabolisme kan også foregå i tarmen, og her finnes også transportører (blant andre P-glykoprotein), som kan transportere giftstoffer og deres metabolitter tilbake til tarmlumen.

## Del 2

### ”Lavkarbo” kosthold og kolesterol.

Hans Olsen, 32 år, er en slank, veltrent og røykende mann med manuelt yrke. Han hadde en far som døde av hjerteinfarkt 48 år gammel, og det er mange tilfeller av tidlig hjertekarsykdom i slekta. Hans kolesterol er målt årlig i 10 år og er stabilt på 6 mmol/L. Han begynner på ”lavkarbo” kosthold (mye melke- og kokosfett, egg og bacon) og han går raskt ned 2 kg i vekt, og føler seg bra (lite rumling i magen). Ved neste kontroll er kolesterol 12,0 mmol/L. Han settes på simvastatin (kolesterolsenkende medikament), men får muskelsmerter og avslutter medikasjonen. 9 måneder etter at han startet på ”lavkarbo” diett har han kolesterol på 17,9 mmol/L. Hans HDL kolesterol har hele tiden vært uheldig lavt (~ 0,9 mmol/L), mens triasyglyserol har steget fra 2,0 til 3,5 mmol/L.

Hans Olsen har familiær kombinert hyperlipidemi (FCH), hvilket ca. 1% av befolkningen har.

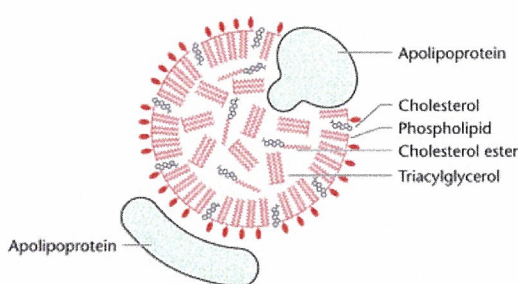
1. Hvilke enzymer er involvert i fordøyelse og absorpsjon av lipider?

**Fordøyelsen av fett starter med lipaser som skilles ut fra tungeroten og mageslimhinnen (begge er gallesyreavhengige), men hovedaktiviteten skyldes pankreaslipase som blir aktivert av gallesyrer. Kolipase bidrar til å øke aktiviteten av pankreaslipase. Fosfolipase A<sub>2</sub> bidrar også til at monoasyglyserol og frie fettsyrer dannes. Karboksylester hydrolase skilles også ut fra pankreas og hydrolyserer kolesterylester og retinylestere. Sammen med gallesyrer, over kritisk micellekonsentrasjon, danner de enkle lipidene (fettsyrer, kolesterol og monoasyglyserol) blandede miceller, som kan passere gjennom et “unstirred” vannlag som finnes utenpå mikrovilli på enterocytene. Opptaket av fettsyrer foregår fra vannfasen i tarmlumen til epitelcellene og går sannsynligvis via passiv diffusjon og en rekke lipidtransportører. Intracellulært reforestres fettsyrene vesentlig til triasyglyserol, fosfolipider og kolesteryl ester.**

2. Hvordan transporteres fett fra tarmen til ulike vev i kroppen?

De korte fettsyrene med kjedelengde fra 8 karbonatomer og nedover transporteres for det alt vesentlige via *v. portae* fordi de er meget vannløselige. De lange fettsyrene med kjedelengde 10-12 og oppover blir reforestret til komplekse lipider som triacylglycerol, fosfolipider, kolesterylestere og retinylestere før de blir pakket i kylomikroner. Disse lipoproteinpartiklene er meget rike på triacylglycerol (> 95% av massen), men inneholder også apolipoprotein B48, kolesterol, fosfoasyglyseroler, kolesterylestere og fettløselige vitaminer.

## Lipoprotein struktur



CAD28

Kylomikronene er så store at de ikke slipper inn i vanlige kapillærer, men de kan passere de store porene i lymfekapillærer. Kylomikronene går så via tarmlymfegangene, så via *ductus thorasicus* og tømmes i *v. subclavia sin.* Kylomikronene vil i sirkulasjon bli eksponert for lipoprotein lipase (lipolytisk enzym som spalter triacylglycerol og noe fosfolipider med apolipoprotein C-II som kofaktor). Lipoprotein lipase sitter bundet på endotelcelleoverflaten særlig i muskel- og fettvev. Fettsyrer styres derfor i retning av oksydasjon (arbeidende muskel) eller lagring (fettvev). Etter at lipoprotein lipase har bidratt til hydrolyse av ca 70 % av fettsyrene i kylomikronene vil kylomikron restpartiklene tas opp i hepatocytene ved reseptormediert endocytose. Restpartiklene vil degraderes intracellulært i lever og de enkelte komponenter (fettsyrer, kolesterol, fettløselige vitaminer og aminosyrer) og gjenbrukes for sine respektive formål. Fettsyrene kan forbrennes, brukes som strukturmolekyler i cellene, de kan lagres i fettdråper eller de kan reinkorporeres i triacylglyceroler eller andre komplekse lipider for eksport til andre av kroppens vev via VLDL partikler.

De fettløselige vitaminene (A, D, E, K) transporteres for det alt vesentlige med kylomikroner fra enterocytene ut i blodet, og havner etter hvert i lever via kylomikron restpartiklene. Retinol og vitamin D har egne transportproteiner i blodet, retinol-bindende protein og vitamin D-bindende protein, mens vitamin E og K transporteres i VLDL, LDL og til dels HDL.

Kolesterol transporteres kun via lipoproteiner og kommer til sirkulasjon via kylomikroner. Kolesterolet blir deretter transportert via kylomikron restpartikler til lever, og transporteres deretter ut av lever i form av fri kolesterol og gallesyrer i galle, og i form av forestret og fri kolesterol i VLDL partikler som så nedbrytes ved



**lipoprotein lipase og ender opp i LDL. Disse partiklene tas i stor grad opp via LDL-reseptoren (også kalt B/E reseptoren) i en rekke ulike celler.**

3. Hvordan kan det forklares at kolesterolnivået øker så sterkt ved hans omlegging av kostholdet?

**Det skyldes det store inntaket av mettet fett, og det lave inntaket av flerumettet fett.**

4. Hvilke betraktninger vil du gjøre om Olsens risiko for å få hjerteinfarkt?

**Risikoen er sterkt økt i forbindelse med omleggingen av kostholdet til å inneholde lite stivelse og mye mettet fett. I tillegg har Olsen en genetisk belastning og han røyker. Risikoen for å få et hjerteinfarkt er meget høy.**

5. Hvilke tiltak ville du sette i verk?

**Legg om kostholdet radikalt med vekt på mindre mettet fett (smør, bacon, fete oster, fete melkeprodukter, fløte, iskrem, fett kjøtt og opplagede kjøttprodukter), mer grønnsaker, grove kornprodukter, frukt, erter, bønner og fisk av alle slag.**

**Kutt røyken.**

**Driv regelmessig fysisk aktivitet, minst 30-60 min/dag.**

**Vurder å gi Olsen et statin som gir minst mulig muskulære plager.**



### Del 3

#### Svar kort på følgende spørsmål (1-10 linjer)

1. Hvordan blir aminosyrer og noen karbohydrater transportert mot en konsentrasjonsgradient fra tarmlumen inn i enterocytene?

Transporten foregår ved hjelp av kotransportører (symporter), membranproteiner som kan binde  $\text{Na}^+$  og en aminosyre eller  $\text{Na}^+$  og et monosakkarid. Energien som muliggjør denne transporten stammer fra  $\text{Na}^+$   $\text{K}^+$  ATPasen, som bygger opp en stor konsentrasjonsgradient for  $\text{Na}^+$ .

2. Nevn lukkemusklene i fordøyelseskanalen, og deres eventuelle særpreg.

**Øvre øsofagusfinkter (tverrstripet muskulatur, refleksstyrt)**

**Nedre øsofagusfinkter** (assisteres av tverrstripet muskulatur i diafragma)

**Pylorus** (normalt åpen, lukkes i forbindelse med peristaltiske bølger)

**Ileocøkalsfinkter** (ventilfunksjon, hinder reflux)

**Indre analsfinkter**

**Ytre analsfinkter (viljestyrt, tverrstripet muskulatur)**

Sphincter of Oddi (kontrollerer tøming av galle og pankreassaft til duodenum)

3. Forklar på hvilke to måter den strukturelle oppbygningen av det perisinusoidale rommet i leveren er tett knyttet til leverens funksjon.

**Endotelet er diskontinuerlig, med hull som tillater plasma å komme i nærkontakt med levercellene. Levercellene har "mikrovilli" på overflaten som øker kontaktflaten med plasma.** Det er minimalt med bindevev i det perisinusoidale rommet.

4. Hva er Paneth-celler? Tegn en skisse av en Paneth-celle i sitt naturlige anatomiske miljø.

Panethceller er en del av tarmens naturlige immunforsvar. Cellene er lokalisert til bunnen av kryptene og inneholder rikelig med sekretgranula fylt med bakteriedrepende peptider og proteiner som skilles ut i krypten og holder den steril. Skissen må vise at Panethcellen er lokalisert til bunnen av kryptene i tynntarmen, og at sekretgranula er lokalisert apikalt i cellen.

5. Beskriv kort mekanismen for sekresjon av insulin fra pankreas og nevnt noen faktorer i tillegg til glukose som stimulerer insulinskresjonen.

**Insulin skilles ut fra pancreas via  $\text{Ca}^{2+}$ -mediert sekresjon. Glukose, som regnes for å være den viktigste stimulerende faktoren, tas opp av GLUT2-transportører, omsettes til ATP, som binder seg til en  $\text{K}^+$ -kanal og fører til en depolarisering som åpner spenningsavhengige  $\text{Ca}^{2+}$ -kanaler.**

**Andre faktorer som kan stimulere insulinsekresjonen er: aminosyrer, ketosyrer, intestinale hormoner (eks. GIP, CCK, glukagon), parasympaticus,  $\beta$ -adrenerge agonister.** (Sulfonylurea-forbindelser er legemidler som virker på  $K^+$ -kanalen slik at cellen depolariseres).

6. Skisser hvordan vitamin D metaboliseres i kroppen fra kolesterol til aktivt vitamin D.

**Kolesterol danner 7-dehydrokolesterol, previtamin-D<sub>3</sub> (via UVB), vitamin-D<sub>3</sub> (via økt hudtemperatur), 25-OH vitamin-D<sub>3</sub> (via hydroksylering i lever) og 1,25-diOH-vitamin-D<sub>3</sub> = aktivt vitamin D<sub>3</sub> (via hydroksylering i nyrene).**

7. Forklar hvordan induksjon av legemiddelmetabolisme foregår.

**Den vanligste måten er ved ny syntese av de(t) aktuelle cytokrom P450 (CYP) isoenzym(er). Syntesen reguleres av reseptorer i kjernefamilien, av typen SXR, CAR, AhR, PPAR. Det stoffet som induserer syntesen fungerer som ligand for kjerne reseptor, som så binder seg til respons-elementer i promotoren for CYP-genet og øker transkripsjonen. I noen tilfeller (for eksempel alkohol) kan også stabiliteten av CYP-enzymet øke. Studentene bør vite at det er kjerne reseptorer involvert, men behøver ikke å navngi dem.**

8. Forklar hva vi forbinder med inkretiner og skisser kort hvilke effekter disse forbindelsene har.

**Inkretiner er gastrointestinalt produserte hormoner (GIP, GLP-1, GLP-2) som dannes fra glukagon-genet via alternativ spleising og kapping av prehormonet. Inkretinene utøver effekter som: appetittkontroll (hemming), stimulering av insulinproduksjonen (forsterkning av  $Ca^{2+}$ -indusert insulinsekresjon), hemming av insulinresistens, stimulering av  $\beta$ -celledannelse fra stamceller, stimulering av glukoseopptak i muskelvev, hemming av glukagonsekresjon (= nedsatt hepatisk glukoneogenese) og bl.a. økt glykogenogenese (muskel og lever) og lipogenese.**

9. Hvilke funksjoner har leveren i omsetningen av jern?

**Leverceller kan ta opp, lagere og utskille jern. Jern i kosten blir absorbert i duodenum og transportert i blodet bundet til transferrin, som syntetiseres i lever. Opptak av jern i leverceller blir mediert av en transferrinreseptor i cellemembranen. Inne i cellen bindes jern til proteinet apoferritin som en ikke-toksisk lagringsform som betegnes ferritin. En mindre mengde jern blir lagret som hemosiderin. Jern blir lagret i mange av kroppens celler, men først og fremst i lever og i det retikuloendoteliale system.**

10. Hvilken funksjon har epitelcellene i utførselsgangene i pankreas?

**Hovedfunksjonen er sekresjon av  $HCO_3^-$  over den luminal membranen i bytte mot  $Cl^-$ . Ionekanaler for  $Cl^-$  (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) muliggjør gjenbruk av  $Cl^-$ .  $HCO_3^-$  kommer inn i cellen over den basolaterale membranen med en  $Na^+$**



$\text{HCO}_3^-$  utveksler, eller dannes intracellulært fra  $\text{CO}_2$  og  $\text{OH}^-$  katalysert av karbonsyre anhydrase.  $\text{H}^+$  som dannes samtidig med  $\text{OH}^-$  forlater cellen basolateralt via en  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  utveksler og/eller en ATP-avhengig  $\text{H}^+$  pumpe. Sekresjonen stimuleres av sekretin og acetylkolin. **Vann og  $\text{Na}^+$  bidrar til en betydelig væskesekresjon (75% av den totale pankreasekresjonen).**  $\text{Na}^+$  passerer mellom cellene, drevet av en elektrisk gradient. Sekretet fra noen ductceller kan også inneholde proteiner.

11. Hva er achalasi?

**En sjelden sykdom kjennetegnet av svelgvansker. Nedre 2/3 av øsofagus (den delen som har glatt muskulatur i veggen) er vedvarende kontrahert og mangler peristaltiske bevegelser. Nedre øsofagussphincter kan ikke relaxeres. Tilstanden har enkelte likhetstrekk med Hirschsprungs sykdom (utviklingsfeil i det enteriske nervesystem).**

12. Hva er cafestol?

**Et diterpen som finnes i kaffe og har den sterkeste kolesteroløkende effekten vi kjenner til.**

13. Hvor mye energi er det i 1 gram fett, protein, karbohydrat og alkohol?

**9 kcal (37 kJ), 4 kcal (17 kJ), 4 kcal (17 kJ) og 7 kcal (29 kJ).**

14. Lichen planus og leukoplaki er to relevante differensialdiagnoser ved lokaliserte lokalirriterende forandringer i munnslimhinnen. Ved hjelp av histologisk undersøkelse av en slimhinnebiopsi er det oftest enkelt å skille de to patologiske forandringene blant annet fordi de hovedsakelig manifesterer seg i forskjellige nivåer i slimhinnen. Hva er de typiske lokalisasjonene i slimhinnen for lichen planus og leukoplaki, og hvorfor er det viktig at klinikerer får riktig svar ved denne differensialdiagnosen?

**Lichen planus manifesterer seg hovedsakelig subepitelialt med aktivitet også i de basale deler av epitelet. Leukoplaki manifesterer seg i epitelet fra basalaget og oppover mot overflaten. Lichen planus er en selvbegrensende betennelsesprosess mens leukoplaki er en premalign forandring som krever mer oppfølging.**

15. Hva er oksidativt stress, og hvordan oppstår det?

**Reaktive oksygenforbindelser (som superoksidanion og hydroksylradikal) kan for eksempel dannes ved oksidativ fosforylering i mitokondriene, ved at oksygenmolekylet tilføres et elektron. Disse forbindelsene er kjemisk ustabile og kan reagere med makromolekyler som proteiner, nukleinsyrer, lipider og karbohydrater. Slike reaksjoner kan føre til endringer i makromolekylenes aktivitet og gi mutasjoner i DNA. Oksidativt stress oppstår når produksjonen av reaktive oksygenforbindelser overstiger cellens antioksidative forsvar, enten ved for lite inntak i kosten, ved for liten produksjon av kroppsegne antioksidanter, eller ved forhøyet produksjon av radikaler. Infeksjoner, kroniske betennelser og enkelte forgiftninger (for eksempler paracetamol) kan forårsake økt dannelse av oksygenradikaler og medføre vevsskade.**