

**Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM4A – Høst 2015**

Fredag 13. november 2015 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 eller Casio HL-820VA eller Texas TI-106 (m/solcelle)**



**Del 1**

**Cystisk fibrose**

Petter er 23 år og har cystisk fibrose (CF). Sykdommen er recessivt arvelig. Det er anslått at 1 av 30 er friske bærere av mutasjonen i Norge, mens 1 av 4000 barn får sykdommen. Hos Petter ble det oppdaget allerede da han var nyfødt fordi han fikk tarmslyng, bl. a. fordi den første avføringen etter fødselen, mekonium, ikke kom som normalt. Cystisk fibrose skyldes en mutasjon i en kloridkanal som finnes i de fleste av kroppens eksokrine kjertler, i tynntarmsslimhinnen og i luftveiene.

**1. Hvilken funksjon har denne kloridkanalen for vanntransport i tynntarmen hos normale personer?**

**2. Hvilke intracellulære "second messenger"-signaler regulerer åpning av kloridkanalen i den luminal membranen i enterocytene, og hvilken virkning har de på kanalen?**



**3. Hva kan være forklaringen på at Petter hadde problemer med den første avføringen som nyfødt?**

**4. Pasienter med CF får også problemer med funksjonen til eksokrine kjertler. Nevn noen store eksokrine kjertler i fordøyelseskanalen og foreslå mulige konsekvenser av nedsatt vanntransport i disse kjertlene.**

Hos personer med CF blir ofte bukspyttkjertelens sekresjon hemmet. Pasienter med CF får gjerne tilskudd av pancreasenzymmer i forbindelse med alle måltider.

**5. Lag en liste over fordøyelsesenzymmer som utskilles fra pankreas, og angi kort hvilken funksjon hvert enzym har i fordøyelsen.**

**6. Gjør rede for den histologiske oppbygningen av det eksokrine kjertelvev i pancreas, gjerne med en tegning.**

## Del 2

### Kolesterol

Torstein (35 år) får målt fastende serum triglyserider (fS-Triglyserider) og kolesterol (S-Kolesterol, S-HDL-kolesterol og S-LDL-kolesterol) i bedriften han er ansatt i. Torstein har et lavt fysisk aktivitetsnivå og matvanene hans følger ikke 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. 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 kost som vil føre til redusert 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 gunstigere prøvesvar ved neste blodprøvekontroll om et år?

**Del 3. Svar kort på disse spørsmålene (1-5 linjer). Det er to utgaver av spørsmål 1, som skal besvares av studenter på forskjellige studieretninger. Alle studentene skal besvare spørsmål 2-15.**

**1 A. Odontologistudenter og ernæringsstudenter besvarer dette spørsmålet (medisinstudenter besvarer ikke): Hva heter de store spyttkjertlene og hvor munner de ut?**

**1 B. Medisinstudenter besvarer dette spørsmålet (odontologistudenter og ernæringsstudenter besvarer ikke): Ascites er vanlig ved sykdommer i lever som fører til øket portvenetrykk. Ascites kan også foreligge ved (høyresidig) hjertesvikt. Finnes det et klinisk tegn som kan skille mellom disse to tilstandene som årsak til ascites?**

**2. Nevn tre faktorer som påvirker biologisk tilgjengelighet av legemidler gitt per os.**

**3. Nevn minst to årsaker til tiamin (vitamin B<sub>1</sub>)-mangel.**

**4. a) Hva kalles patologisk dilaterte vener som bukter frem på overflater av slimhinner? b) I hvilke to avsnitt av gastrointestinalkanalen forekommer slike dilaterte vener oftest? c) Hva er den vanligste komplikasjonen til tilstanden?**

5. Hvilke typer molekyler finnes i kyllomikroner? Nevn minst 5.
6. Hvordan kan varrestabile enterotoksiner gi en sekretorisk diaré?
7. Hvilke fettløselige vitaminer kan gi toksiske effekter ved for høyt inntak?
8. Hvorfor bør man måle både albumin og INR ved mistanke om proteinmangel?
9. Nevn minst to prosesser som er avhengige av vitamin C.
10. Hva er C-peptid? Sammenlign nytten av å måle C-peptid og insulin i serum.
11. Hva er M-celler i fordøyelseskanalen og hvor finnes de?
12. Hva er osmotisk diaré?
13. Hvor mye energi er det i 1 g fett, 1 g karbohydrat, 1 gram protein og 1 gram alkohol?
14. Nevn to ligander til LDL-reseptoren.
- 15 A. Hva er definisjonen på en polypeptid i mage/tarmkanalen? B. Hvorfor er det viktig å rapportere om et adenom er tubulært eller villøst?

Arild Njå (sign.)

---

Signatur leder av eksamenskommissjon

**Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM4A – Høst 2015**

Fredag 13. november 2015 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 eller Casio HL-820VA eller Texas TI-106 (m/solcelle)**



## **Del 1**

### **Cystisk fibrose**

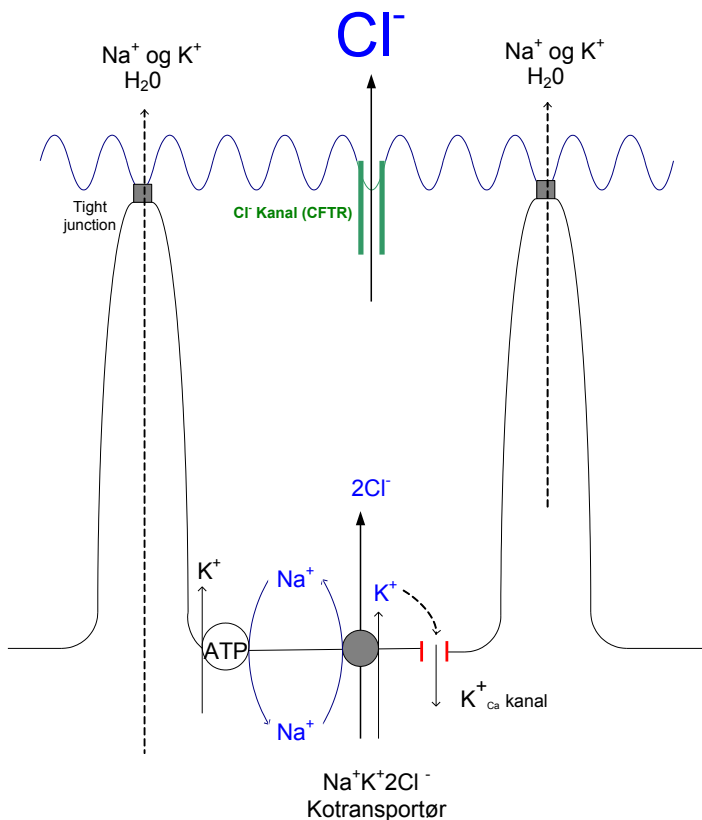
Petter er 23 år og har cystisk fibrose (CF). Sykdommen er recessivt arvelig. Det er anslått at 1 av 30 er friske bærere av mutasjonen i Norge, mens 1 av 4000 barn får sykdommen. Hos Petter ble det oppdaget allerede da han var nyfødt fordi han fikk tarmslyng, bl. a. fordi den første avføringen etter fødselen, mekonium, ikke kom som normalt. Cystisk fibrose skyldes en mutasjon i en kloridkanal som finnes i de fleste av kroppens eksokrine kjertler, i tynntarmsslimhinnen og i luftveiene.

#### **1. Hvilken funksjon har denne kloridkanalen for vanntransport i tynntarmen hos normale personer?**

*Kloridkanalen som er mutert ved cystisk fibrose er lokalisert til den luminal membranen i enterocytene i kryptene i tynntarmen. Denne kanalen har en avgjørende funksjon i sekresjonen av vann. Når kloridkanalen åpnes, strømmer Cl<sup>-</sup> ut av cellen lumbalt. Na<sup>+</sup> og K<sup>+</sup> følger med (paracellulært gjennom tight junctions) på grunn av den elektriske*



gradienten som oppstår når  $\text{Cl}^-$  strømmer ut. Vann følger med (også paracellulært gjennom tight junctions) på grunn av den osmotiske gradienten som oppstår når  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+$  og  $\text{K}^+$  strømmer ut.  $\text{Cl}^-$  transporteres inn i cellen på den basolaterale siden (mot sin konsentrasjons-gradient) sammen med  $\text{Na}^+$  og  $\text{K}^+$  via en  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$  kotransportør. Dette er en sekundær aktiv transport drevet av konsentrasjons-forskjellen for  $\text{Na}^+$  som blir skapt av  $\text{Na}/\text{K}$ -ATPasen.



## 2. Hvilke intracellulære "second messenger"-signaler regulerer åpning av kloridkanalen i den luminal membranen i enterocytene, og hvilken virkning har de på kanalen?

$c\text{AMP}$  og  $c\text{GMP}$  gir begge en langvarig åpning av kloridkanalen i den luminal membranen og en langvarig sekresjonsrespons. Konsentrasjonen av  $c\text{AMP}$  øker når enzymet adenyl cyclase blir aktivert av f.eks. VIP fra det enteriske nervesystem,  $\text{PGE}_2$  fra betennelsesceller eller adrenalin fra binyrebarken. Konsentrasjonen av  $c\text{GMP}$  øker når enzymet guanylyl cyclase i den luminal cellemembranen blir aktivert av f. eks. guanylin og uroguanylin, eller av varmestabile enterotoksiner (fra *E. coli*).

### 3. Hva kan være forklaringen på at Petter hadde problemer med den første avføringen som nyfødt?

*Mutasjonen i kloridkanalen reduserer innholdet av vann og elektrolytter i sekretet fra tynntarmslimhinnen. Det gjør at sekretet blir mer tykflytende (viskøst), og kan ha bidratt til dannelsen av en mekoniumplugg, som gjorde at den første avføringen som nyfødt ikke kom ut av endetarmen.*

### 4. Pasienter med CF får også problemer med funksjonen til eksokrine kjertler. Nevn noen store eksokrine kjertler i fordøyelseskanalen og foreslå mulige konsekvenser av nedsatt vanntransport i disse kjertlene.

*Spyttkjertler: munntørrehet, problemer med svelging og tale. Etterhvert skade av kjertelvevet.*

*Pankreas: nedsatt sekresjon av bikarbonat og fordøyelsesenzymer. Tykflytende sekret. Etter hvert pankreasskade og pankreatitt.*

*Lever: nedsatt produksjon og utskillelse av galle. Tykflytende sekret. Etter hvert leverskade og leversvikt.*

*Redusert sekresjon av fordøyelsesenzymer kan føre til malabsorpsjon, feilernæring/ underernæring, og vekttap.*

Hos personer med CF blir ofte bukspyttkjertelens sekresjon hemmet. Pasienter med CF får gjerne tilskudd av pancreasenzymmer i forbindelse med alle måltider.

### 5. Lag en liste over fordøyelsesenzymer som utskilles fra pankreas, og angi kort hvilken funksjon hvert enzym har i fordøyelsen.

<u>Enzym</u>	<u>Funksjon</u>
Amylase	Bryter ned stivelse og glykogen
Trypsinogen	Aktiveres av enterokinase til trypsin. Proteinnedbrytning.
Chymotrypsinogen	Aktiveres av enterokinase og trypsin. Proteinnedbrytning.
Carboxypeptidase	Proteinnedbrytning
Elastase	Bryter ned elastin

<i>Lipase</i>	<i>Bryter ned triglycider</i>
<i>Colipase</i>	<i>Nødvendig for optimal funksjon av lipase</i>
<i>Esteraser</i>	<i>bryter ned kolesterylestere og retinylestere</i>
<i>Fosfolipaser</i>	<i>Bryter ned fosfolipider</i>
<i>DNAase</i>	<i>Bryter ned DNA</i>
<i>RNAase</i>	<i>Bryter ned RNA</i>

**6. Gjør rede for den histologiske oppbygningen av det eksokrine kjertelvev i pancreas, gjerne med en tegning.**

*Pancreas er en acinær kjertel. I sentrum av acini finnes en eller flere sentroacinære celler, som står i direkte forbindelse til innskuddstykket, et rør kledd med lavt kubisk epitel som fortsetter over i stadig større utførsels ganger. Kjertelcellene i pancreas har basalstilt kjerne og acidofilt cytoplasma som er fylt med sekretgranula. Sekretgranula inneholder alle enzymene pancreas skiller ut.*

## Del 2

### Kolesterol

Torstein (35 år) får målt fastende serum triglyserider (fS-Triglyserider) og kolesterol (S-Kolesterol, S-HDL-kolesterol og S-LDL-kolesterol) i bedriften han er ansatt i. Torstein har et lavt fysisk aktivitetsnivå og matvanene hans følger ikke 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 perifere vev, og b) fra kolesterol i kosten. Kroppen skiller ut kolesterol i fæces i form av gallesyrer, gallesalter og fritt kolesterol. Gallesaltene bidrar til at noe fritt kolesterol kan holdes i løsning i gallen.*

### 2. 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 "revers kolesterol transport". HDL spiller en avgjørende rolle i denne transporten av kolesterol fra perifere vev til leveren. 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 via vannfasen. HDL-partikler binder seg til reseptorer på hepatocytter. Bevegelse av kolesterol over cellemembraner krever ATP-binding-casette-protein-1, mens enzymet lecitin-kolesterol-acyltransferase (LCAT) på HDL-partiklene omdanner fritt kolesterol i overflaten av HDL til kolesterylester i kjernen. 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*

*(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 apo-AII blir syntetisert bare i lever. Umodne HDL-partikler dannes også ved nedbrytning av kylomikroner og VLDL ved hjelp av lipoprotein lipase.

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

*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 hypoalfalipoproteinemi, ukjent genetisk årsak: familiær kombinert hyperlipidemi og metabolsk syndrom). Røyking, overvekt, mangel på fysisk aktivitet, medikamenter (betablokker, androgene steroider, androgene progestiner), høye triglyserider, meget lavt fettinnhold i kosten. (Det er ikke nødvendig å nevne alle, men både genetiske årsaker og miljøfaktorer bør være med).*

#### 5. Sett sammen en kost som vil føre til redusert 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 10-15%, Flerumettet 5-10%. Velg matvarer som inneholder vegetabiliske oljer, uten palmeolje. Flerumettet fett er f. eks. linolsyre i soya- og raps-olje, alfa-linolensyre i raps- og soya-olje, og 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, en del bakervarer som kjeks og kaker). Unngå helmelk og fete oster. Andre kolesteroløkende matvarer det anbefales å kutte ut er innmat/pølser, kjøttkaker, leverpostei, hard margarin og smør.*

**6. Torstein endrer livsstil i retning av høyere fysisk aktivitet og sunnere kosthold. Hvordan vurderer du mulighetene for at han får 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 disposisjonen som årsak til ugunstig profil av blodlipider, vil livsstilsendringer muligens gi mindre effekt. (Begge muligheter bør nevnes. Behandlingsmålet vil i begge tilfeller være LDL-kolesterol lavere enn 2,5 og triglyserider lavere enn 1,7 mmol/L. HDL-kolesterol på 0,9 mmol/L er også alarmerende, men hvis triglyserider reduseres, vil HDL-kolesterol som regel øke).*

**Del 3. Svar kort på disse spørsmålene (1-5 linjer). Det er to utgaver av spørsmål 1, som skal besvares av studenter på forskjellige studieretninger. Alle studentene skal besvare spørsmål 2-15.**

**1 A. Odontologistudenter og ernæringsstudenter besvarer dette spørsmålet (medisinstudenter besvarer ikke): 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.*

**1 B. Medisinstudenter besvarer dette spørsmålet (odontologistudenter og ernæringsstudenter besvarer ikke): Ascites er vanlig ved sykdommer i lever som fører til øket portvenetrykk. Ascites kan også foreligge ved (høyresidig) hjertesvikt. Finnes det et klinisk tegn som kan skille mellom disse to tilstandene som årsak til ascites?**

*Hvis ascites skyldes hjertesvikt vil pasienten som oftest også ha uttalte deklive ødemer. Ascites som skyldes øket portvenetrykk kan være isolert, dvs. uten tydelige deklive ødemer.*

**2. Nevn tre faktorer som påvirker biologisk tilgjengelighet av legemidler gitt per os.**

*Ufullstendig absorpsjon, aktiv utpumpning til tarmlumen, førstepassasje-metabolisme.*

**3. Nevn minst to årsaker til tiamin (vitamin B<sub>1</sub>)-mangel.**

*Tiaminmangel forekommer først og fremst i Sør-Øst-Asia blant grupper som har et ensidig kosthold basert på polert (hvit) ris. I vestlige land opptrer tiaminmangel særlig i forbindelse med langvarig alkoholmisbruk, og skyldes en kombinasjon av mangelfullt kosthold og økt behov for tiamin.*

**4. a) Hva kalles patologisk dilaterte vener som bukter frem på overflater av slimhinner? b) I hvilke to avsnitt av gastrointestinalkanalen forekommer slike dilaterte vener oftest? c) Hva er den vanligste komplikasjonen til tilstanden?**

*a) Varicer (øsofagusvaricer/hemorroider). b) Øsofagus og endetarm. c) Blødning.*

**5. Hvilke typer molekyler finnes i kylomikroner? Nevn minst 5.**

*Triglycerider, kolesterol, kolesterolester, fosfolipider, vitamin A, vitamin D, vitamin E, vitamin K, apolipoprotein B48..*

**6. Hvordan kan varmestabile enterotoksiner gi en sekretorisk diaré?**

*De fører til langvarig stimulering guanylyl cyclase i enteroctytenes lumenale cellemembran. Dette øker den intracellulære konsentrasjonen av cGMP. cGMP åpner en Cl<sup>-</sup> kanal som er sentral for sekresjon av vann og salter. Resultatet blir en langvarig økt sekresjon fra tarmveggen.*

**7. Hvilke fettløselige vitaminer kan gi toksiske effekter ved for høyt inntak?**

*Vitamin A og vitamin D.*

**8. Hvorfor bør man måle både albumin og INR ved mistanke om proteinmangel?**

*Albumin har lang halveringstid (ca. 60 dager). Redusert konsentrasjon av albumin tyder på at proteinmangelen har vart lenge. INR måler mangel på kolagualsjonsfaktorer som har kort halveringstid (0,5 -2 dager). Ved nylig oppstått proteinmangel vil INR være økt mens albumin-konsentrassjonen vil være normal.*

**9. Nevn minst to prosesser som er avhengige av vitamin C.**

*Karnitinsyntese, kollagensyntese, kolesteroldegradering.*

**10. Hva er C-peptid? Sammenlign nytten av å måle C-peptid og insulin i serum.**

*Proinsulin blir spaltet til C-peptid og insulin. C-peptid blir ikke metabolisert ved passasje gjennom leveren slik som insulin og har derfor lengre halveringstid i blodet. C-peptid kan brukes til å vurdere egenproduksjon av insulin hos pasienter som får insulinbehandling. Først gis glukagon i.v. som øker glukosenivået i blodet. Deretter måles C-peptid for å se om det økte glukosenivået utløste sekresjon av insulin fra pankreas.*

**11. Hva er M-celler i fordøyelseskanalen og hvor finnes de?**

*M-celler er spesialiserte epitelceller som transporterer proteiner (antigener) fra tarmlumen til det lymfoide vevet i mukosa, og finnes i Peyerske plaque i tynntarmen.*

**12. Hva er osmotisk diaré?**

*Osmotisk diaré oppstår når et overskudd av osmotisk aktive stoffer ikke blir absorbert, men ført videre med tarminnholdet. Disse stoffene vil trekke med seg vann, øke vanninnholdet i fæces og gi diaré.*

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

*Fett: 37 kJ, Karbohydrat: 17 kJ, Protein: 17 kJ, Alkohol: 29 kJ.*

**14. Nevn to ligander til LDL-reseptoren.**

*Apolipoprotein B, apolipoprotein E.*

**15 A. Hva er definisjonen på en polyp i mage/tarmkanalen? B. Hvorfor er det viktig å rapportere om et adenom er tubulært eller villøst?**

*A. En struktur (neoplastisk eller reaktiv) som hever seg over slimhinnenivået og inn i lumen. B. Fordi et villøst adenom har større malignitetspotensiale.*

Arild Njå (sign.)

---

Signatur leder av eksamenskommissjon