

# Den diabetiske makroangiopati

Professor Thomas Ledet, lektor Lise D. Wogensen & afdelingslæge Lars M. Rasmussen

Århus Universitetshospital, Forskningslaboratoriet for Biokemisk Patologi og Klinisk Biokemisk Afdeling

## Resume

Den diabetiske makroangiopati er en arbejdshypotese og ikke en diagnose knyttet til en patient. Der er tale om en række ikke-ateromatøse karforandringer, der opstår på grund af det diabetiske stofskifte. De er en del af den generaliserede angiopati ved diabetes mellitus dvs. at ændringerne findes uafhængigt af aterosomatose, men begunstiger udviklingen af aterosomatøse plaques. Denne mekanisme åbner mulighed for at forklare den høje incidens og den lige hyppighed af hjerte-kar-sygdom hos mænd og kvinder med diabetes. Den patogenetiske betydningen af glukose, *advanced glycation end-product* (AGE), receptor for AGE og nitrogenoxid vurderes i relation til udviklingen af makroangiopati, men også insulin og væksthormon omtales.

Det har altid været vanskeligt at give en tilfredsstillende forklaring på, hvorfor frekvensen af hjerte-kar-sygdom er forøget 2-5 gange hos diabetikere og samtidig rammer mænd og kvinder lige hyppigt [1]. Det er i den sammenhæng ligegyldigt, om der er tale om personer med type 1- eller type 2-diabetes [2]. Det er også uklart, hvorfor diabetikere, som er normolipidæmiske, normotensive og har normal nyrefunktion, har øget forekomst af klinisk koronarsygdom [3, 4]. Trods disse observationer har de store blodkar først sent tiltrukket sig opmærksomhed fra et diabetologisk synspunkt, fordi de generelt betragtes som hørende til et felt under ateroskleroseforskningen. Det er stadig et udbredt standpunkt, at diabetes er en »risikofaktor« for udviklingen af aterosklerose parallelt med adipositas, cigaretrykning, hyperkolesterolemie, højt blodtryk, fysisk inaktivitet etc., og ikke en sygdom, der i sig selv giver anledning til særlige forandringer i de store kar. Det er vor opfattelse, at den diabetiske makroangiopati er en serie ændringer i arteriestrukturen, der i særlig grad begunstiger de traditionelle risikofaktors adgang til at inducere aterosklerose.

I 1953 fremsattes hypotesen om en specifik generaliseret angiopati som årsag til de kliniske manifestationer ved langtidsdiabetes. Denne nosografiske enhed omfatter forandringer i arterioler, kapillærer såvel som ændringer i koronararterierne og andre store blodkar. Senere (1958-1959) blev begrebet »den diabetiske mikroangiopati« indført for at fremhæve det øgede kvantum glykoprotein (periodic acid-schiff (PAS)-positivt materiale) og den nedsatte mængde proteoglykaner i de små kar. Dette afspejler sig i histokemiske undersøgelser af

arteriole- og kapillærvæggen fra huden, retina, glomeruli, muskler og hjerte. Disse iagttagelser er udbygget med en lang række biokemiske, lys- og elektronmikroskopiske studier [5]. Det fremgår, at mikroangiopati kun kan verificeres ved vurdering af karvægsforandringer, og at dens udvikling skyldes det diabetiske stofskifte. Dette støttes af det forhold, at inspektion af retina eller af de histologiske skader i glomeruli kan lede til diagnosen »langtidsdiabetes«, og at stram metabolisk kontrol fører til reduktion i udviklingen af retinopati og nefropati [6].

Opfattelsen af »den generaliserede angiopati« udbygges og nuanceres i 1970 med introduktionen af udtrykket »makroangiopati« som en betegnelse for en særlig storkarsygdom hos sukkersyge. Der er atter tale om karvægsændringer, der udelukkende verificeres ved bedømmelse af strukturen, og som opstår på grund af det diabetiske stofskifte. Det er vanskeligere at belyse den diabetiske makroangiopati hos ældre personer, hvor den aldersafhængige aterosklerose slører billedet. Det hævdes med rette, at plaques fra diabetikere og ikkediabetikere er ens, fordi der nu er tale om sygdommen aterosklerose og ikke diabetes. Det er uheldigt, at udtrykket »makroangiopati« anvendes som betegnelse for en tidlig og massiv aterosklerose ved diabetes, fordi denne ses i karafsnit uden aterosklerose.

Tre forhold kendetegner den diabetiske makroangiopati:

1) at den findes i aterosklerosefrie arteriesegmenter, 2) at den kan korreleres til diabetesvarigheden, og 3) at den kan relateres til et eller flere elementer fra det diabetiske stofskifte.

Ad 1. De kliniske og morfologiske holdepunkter stammer bl.a. fra påvisningen af lineære kalkaflejringer i tunica media i de store underekstremitetskar hos type 1- og type 2-diabetikere [7]. Disse forandringer kan statistisk korreleres til nedsat glukosetolerans i modsætning til de plettede aterosklerorelaterede intimaforalkninger [8]. Hos diabetikere ses i tunica media uden aterosomatose, ved histokemisk analyse, øget mængde PAS-positivt materiale og mere bindevæv, men nedsat reaktion for proteoglykaner [9]. Det er påfaldende, at disse forandringer ligner de ændringer, der kendes fra den diabetiske mikroangiopati (**Figur 1**).

Figur 1. Morfologiske og biokemiske forandringer i aortas tunica media uden plaques hos diabetikere ( $\uparrow = 2 p < 0,05$ ;  $\downarrow = 2 p < 0,05$ ).

### Morfologi

- ↑ *Periodic acid-schiff*-positivt materiale
- ↓ Glykosaminoglykan
- ↑ Kollagen

### Biokemi

- ↑ Fibronektin
- ↑ Kollagen IV
- ↑ *Advanced glycation end-product*
- ↑ Hyaluronan
- ↓ Heparansulfat

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Figur 2.** Effekt af 10% serum fra diabetikere eller dyr med eksperimentel diabetes på celledelingen og dannelsen af ekstracellulær matrix fra glatmuskelceller ( $\uparrow = 2 p < 0,05$ ).

Celledelingen	↑
Kollagen I	↑
Kollagen III	Uændret
Fibronektin	↑
Basement membrane-materiale	↑
Hyaluronan	↑

Aterosklerosefrie arteriesegmenter fra diabetikere viser ved biokemiske målinger på tunica media en øget mængde fibronektin [10], type IV-kollagen [11], *advanced glycation end-product* (AGE) [12] og hyaluronan [13], mens heparansulfatproteoglykan pr. enhed type IV-kollagen er nedsat (Figur 1). De biokemiske og morfologiske forandringer ligner den diabetiske mikroangiopati i nyrens glomeruli som en del af den generaliserede angiopati ved sukkersyge [14, 15].

I kliniske undersøgelser påvises en signifikant øgning af intima-media-tykkelsen i a. carotis hos 11-årige med en diabetesvarighed på fem år sammenlignet med ikkediabetiske børn [16]. Denne vigtige analyse omfatter unge mennesker, hvor den aldersrelaterede aterosklerose ikke forstyrrer billedet. Nye studier angiver, at stram metabolisk kontrol reducerer intima-media-tykkelsen i a. carotis hos type 1-diabetikere [17]. Dertil kommer, at funktionelle målinger udført in vitro og in vivo afslører større karstivheden og transporten af lipoproteiner over arterievæggen ved diabetes [18-20]. Det sidste punkt tyder her på en forbindelse mellem diabetisk makroangiopati og en traditionel risikofaktor for udviklingen af aterosklerose.

Data fra vævskulturstudier af arterielle glatmuskelceller (SMC) demonstrerer ændringer i celledelingen og dannelsen af extracellulær substans (type I-kollagen, fibronektin, basalmembranen) efter direkte påvirkning med normolipæmisk serum fra diabetikere eller dyr med eksperimentel diabetes [21-25] (Figur 2).

Disse iagttagelser fra den aterosklerosefrie arterievæg hos diabetikere og fra in vitro-studier, fremhæver betydningen af sukkersygen.

Ad 2. Diabetesvarigheden spiller en vigtig rolle for udviklingen af makroangiopati, selv om det ikke er så gennemskueligt som for retinopati og nefropati. Imidlertid er det den lineære mediakalcifikation og ikke de plettede kalkaflejringer i intima, der er korreleret til stigende sukkersygevarighed. Desuden kan reduktionen i lumenstørrelsen af a. femoralis også relateres til øget diabeteslængde [8]. Biokemiske analyser viser, at hyaluronankoncentrationen i aterosklerosefrie tunica media øges med tiltagende diabetesvarighed [13].

Der er således en række observationer, som knytter sukkersygelængden til udviklingen af forandringer i aterosklerosefrie tunica media fra store kar ligesom ved mikroangiopati.

Ad 3. Hvilke faktorer i det diabetiske stofskifte, der giver anledning til de omtalte ændringer, er et centralt spørgsmål. Tre arbejdsteorier dominerer stadig temaet om årsagen til de kliniske manifestationer fra arterierne ved langtidssukkersyge. To af hypoteserne har i mindre grad fokuseret på patogenesen til

**Tabel 1.** Direkte in vitro-virkning af glukose, insulin og væksthormon på celledelingen og dannelsen af ekstracellulær matrix fra glatmuskelceller.

	Celledelingen	Kollagen I	Kollagen III	Hyaluronan	Fibronektin	Heparansulfat
Glukose	↓	↑	uændret	↓	uændret	-
Insulin	uændret	↓	↓	↓	↓	↑
Væksthormon	↑	↑	uændret	↑	↑	↓

↑ = 2 p < 0,05; ↓ = 2 p < 0,05.

den diabetiske makroangiopati og i større omfang været rettet mod aterosklogenese. De tre teser baseres på den antagelse, at glukose, insulin eller væksthormon enkeltvis spiller en særlig patogenetisk rolle for udviklingen af karsygdommen.

Glukosehypotesen har altid haft en fundamental plads i diskussionen om karmanifestationer, men oftest fra en klinisk synsvinkel. Der er i de senere år rettet meget fokus på glukosemolekylets direkte betydning for udviklingen af karsygdommen [26, 27]. Data fra tidligere undersøgelser af glukosens virkning på proliferationen af SMC har været modstridende, men i dag menes celledelingen at falde med stigende glukosekoncentrationer. Betydningen af disse observationer er uklart set i relation til det faktum, at 10% serum fra diabetikere øger proliferationen af SMC [21]. Der er få studier af glukosens direkte virkning på dannelsen af extracellulær matrix fra SMC, men mængden af type I- og type III-kollagen ændres med varierende sukkerniveauer [22]. Imidlertid vil oxidativ stress påført af glukose ikke føre til ændringer i mRNA-ekspressionen af forskellige kollagentyper (I, III og IV) og fibronektin i længere varende forsøg med SMC [28] (Tabel 1).

I dag tillægges glukosen en patogenetisk rolle for karsygdommen ved: 1) nonenzymatisk glykolysering af ekstracellulære proteiner, 2) påvirkning af cellernes funktion gennem binding af AGE til en specifik receptor (RAGE: receptor for AGE) eller 3) skabelse af overproduktion af mitokondrielt superoxid i endotelcellen på grund af intracellulært hyperglykæmi. Ad 1. Af de glykolyserede aminosyre i basalmembranen udgør de nonenzymatiske ca. 0,5% ved diabetes. Det er uvist, om denne beskedne mængde har funktionelle konsekvenser. Ad 2. Eksperimentelt kan ateroskleroseudviklingen hæmmes hos ApoE-knockoutmus med diabetes ved behandling med opløseligt RAGE [29], men mekanismen er ukendt. Ad 3. Øget koncentration af superoxid fører til: 1) forhøjet fluks gennem polyolomsætningen med øget intracellulært niveau af sorbitol og fruktose efterfulgt af intracellulært ødem, 2) dannelsen af intracellulært AGE [30], 3) aktivering af proteinkinase C på grund af øget mængde diacylglycerol og 4) forøget omsætning gennem hexosaminstofskiftet.

Det er uklart, om der overhovedet er intracellulært hyperglykæmi i endotelceller ved høje glukosekoncentrationer, fordi ingen undersøgelser ved måling af sukkermængden i cytosolen tager højde for eksistensen af talrige cytoplasma-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

tiske transportvesikler med ekstracellulærvæske [31]. Men også fordi mængden af glukosetransportøren GLUT-1 med et  $K_m \sim 1$  mM og dets mRNA er uændret ved varierede glukosekoncentrationer i ekstracellulærrummet [32]. Der er fremført utallige overvejelser om betydningen af det øgede glukoseniveau, men forsøg på at etablere en forbindelse til velkendte biokemiske og morfologiske ikkeateroskleroserelaterede ændringer i karvæggen er meget begrænsede. Endelig skal det anføres, at kliniske studier på diabetikere i behandling med enten aldosereduktasehæmmer eller lave doser af E-vitamin (antioxidant) er skuffende [33].

Insulinteorien er en hypotese om insulinets stimulerende virkning på atherogenesen ved diabetes. Der er fortsat fokus på insulin og atherogenesen ved diabetes specielt i relation til insulinresistens [34]. Større anstrengelser er ikke anvendt for at finde en plads til insulinet i patogenesen for den diabetiske makroangiopati [35, 36], og de nuværende data om virkningen på delingen af SMC er modstridende, og effekten er svag. Men 10% serum fra patienter med ubehandlet nykonstatert type 1-diabetes og et insulinindhold på næsten nul er i stand til at øge celledelingen af SMC [37] (Tabel 1).

Hypotesen om væksthormonet som en årsagsfaktor til den diabetiske angiopati [38] henter for makroangiopati støtte fra eksperimentel hypofysectomi [39] og studier af SMC [21-23, 40] med tilsætning af væksthormon eller neutraliserende væksthormonantistoffer (Tabel 1).

Et meget intenst samspil må eksisterer mellem endotel og SMC for at opretholde karrenes funktion, og i dag er endotelcellens dysfunktion herunder NO's dannelse og virkning i fokus ved diabetes, men en meget stor del af disse studier er rettet mod mikroangiopati (arterioler). Der er stadig ringe viden om effekten på SMC af vigtige substanser fra diabetes stofskiftet medieret gennem en påvirkning fra endotelcellen.

Konceptet om en diabetisk makroangiopati er et videnskabeligt arbejdsredskab og ikke en diagnose knyttet til den enkelte patient. Det kan anvendes som en måde at anskue karforandringerne på ved sukkersyge i håb om at generere nye forskningsstrategier, der på længere sigt rettes mod prævention og behandling af forandringer i de store kar.

Korrespondance: *Thomas Ledet*, Forskningslaboratoriet for Biokemisk Patologi, Århus Sygehus, Bygning 3b, Nørrebrogade 44, DK-8000 Århus C. E-mail: Ledet@ki.au.dk

Antaget: 17. august 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

- Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003; 46:760-5.
- Borch-Johnsen K, Kreiner S, Deckert T. Mortality of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Denmark: a study of relative mortality in 2930 Danish type 1 diabetic patients diagnosed from 1933 to 1972. *Diabetologia* 1986;29:767-72.
- Jensen T, Borch-Johnsen K, Kofoed-Enevoldsen A, et al. Coronary heart disease in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patient with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors. *Diabetologia* 1987;30: 144-8.
- Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, et al. Incidence of cardiovascular disease in type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* 1998;41:784-90.
- Osterby R. Research methodologies related to renal complications: structural changes. Research methodologies in human diabetes. Berlin: Walter de Gruyter, 1995: 289-309.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective Observational Study. *BMJ* 2000;321:405-12.
- Lehto S, Niskanen L, Suhonen M et al. M. Medial artery calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:978-83.
- Neubauer B, Gundersen HJG. Calcifications, narrowing and rugosities of the leg arteries in diabetic patients. *Acta Radiol Diagnosis* 1983;24:401-13.
- Dybdahl H, Ledet T. Diabetic macroangiopathy. *Diabetologia* 1987;30:882-6.
- Rasmussen LM, Heickendorff L. Accumulation of fibronectin in aortas from diabetic patients. *Lab Invest* 1989;61:440-6.
- Rasmussen LM, Ledet T. Aortic collagen alterations in human diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993;36:445-53.
- Sims TJ, Rasmussen LM, Oxlund H et al. The Role of glycation cross-links in diabetic vascular stiffening. *Diabetologia* 1996;39:946-51.
- Heickendorff L, Ledet T, Rasmussen LM. Glycosaminoglycans in the human aorta in diabetes mellitus: a study of tunica media from areas with and without atherosclerotic plaque. *Diabetologia* 1994;37:286-92.
- Kim Y, Kleppel MM, Butkowski R et al. Differential expression of basement membrane collagen chains in diabetic nephropathy. *Am J Pathol* 1991;138: 413-20.
- Shimomura H, Spiro RG. Studies on macromolecular components of human glomerular basement membrane and alterations in Diabetes. *Diabetes* 1987; 36:374-81.
- Jarvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L et al. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002;51:493-8.
- Nathan DM, Lachin J, Cleary P et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003;348: 2294-303.
- Oxlund H, Rasmussen LM, Andreassen TT et al. Increased aortic stiffness in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989;10:748-52.
- Henry RM, Kostense PJ, Spijkerman AM et al. Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study. *Circulation* 2003;107:2089-95.
- Kornerup K, Nordestgaard BG, Feldt-Rasmussen B et al. Increased transvascular low density lipoprotein transport in insulin dependent diabetes: a mechanistic model for development of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003;170:163-8.
- Ledet T. Growth hormone antiserum suppresses the growth effect of diabetic serum. *Diabetes* 1977;26:798-803.
- Ledet T, Vuust J. Arterial procollagen type I, type III, and fibronectin effects of diabetic serum, glucose, insulin, ketone, and growth hormone studied on rabbit aortic myomedial cell cultures. *Diabetes* 1980;29:964-70.
- Ledet T, Heickendorff L. Growth hormone effect on accumulation of arterial basement membrane-like material studied on rabbit aortic myomedial cell cultures. *Diabetologia* 1985;28:922-7.
- Jarvelainen H, Ronnema T, Lehtonen A. Effect of sera from male type I (insulin-dependent) diabetics on human aortic smooth muscle cells in culture. *Acta Endocrinol Copenh* 1987;114:362-70.
- Rasmussen LM, Ledet T. Serum from diabetic patients enhances synthesis of arterial basement membrane-like material in cultured smooth muscle cells. *APMIS* 1988;96:77-83.
- Libby P, Plutzky J. Diabetic macrovascular disease: the glucose paradox? *Circulation* 2002;106:2760-3.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-20.
- Sharpe PC, Yue KK, Catherwood MA et al. The effects of glucose-induced oxidative stress on growth and extracellular matrix gene expression of vascular smooth muscle cells. *Diabetologia* 1998;41:1210-9.
- Bucciarelli LG, Wendt T, Qu W et al. RAGE blockade stabilizes established atherosclerosis in diabetic apolipoprotein e-null mice. *Circulation* 2002;106: 2827-35.
- Giardino I, Edelstein D, Brownlee M. Nonenzymatic glycosylation in vitro and in bovine endothelial cells alters basic fibroblast growth factor activity. *J Clin Invest* 1994;94:110-7.
- Tuma PL, Hubbard AL. Transcytosis: crossing cellular barriers. *Physiol Rev* 2003;83:871-932.
- Kaiser N, Sasson S, Feener EP et al. Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Diabetes* 1993;42:80-9.
- Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people

- with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE Substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253-9.
34. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;106:453-8.
35. Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N et al. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: a specific vascular action of insulin. *Circulation* 2000;101:676-81.
36. Golovchenko I, Goalstone ML, Watson P et al. Hyperinsulinemia enhances transcriptional activity of nuclear factor-kappaB induced by angiotensin II, hyperglycemia, and advanced glycosylation end products in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 2000;87:746-52.
37. Ledet T. Growth hormone stimulating the growth of arterial medial cells in vitro. *Diabetes* 1976;25:1011-7.
38. Lundbaek K, Jensen VA, Olsen TS et al. Growth hormone and diabetic angiopathy. *Lancet* 1970;2:472.
39. Bettmann MA, Stemerman MB, Ransil BJ. The Effect of hypophysectomy on experimental endothelial cell regrowth and intimal thickening in the rat. *Circ Res* 1981;48:907-12.
40. Ledet T, Heickendorff L. The effect of human growth hormone on the carbohydrate units in arterial basement membrane-like material. *Eur J Endocrinol* 2000;142:631-5.

## Ingen risiko for osteoporose og væksthæmning ved inhalationssteroidbehandling af astma hos børn

Forskningsprofessor Søren Erik Pedersen,  
professor Hans Bisgaard & professor Peter Oluf Schiøtz

Dansk Børneastmacerter, Gentofte

Behandlingen af astma hos børn er forbedret betydeligt gennem de seneste ti år. På grundlag af resultaterne af talrige undersøgelser af patienter med astma anbefales det i alle internationale og nationale vejledninger verden over nu (modsat tidligere) at behandle alle patienter med kronisk astma med inhalationssteroider. Denne ændring af behandlingen har betydet mere for astmapatienternes daglige liv end noget andet tiltag, der har været iværksat over for denne sygdom. Behandling med inhalationssteroid reducerer antallet af astmaanfald med op til 80%, behovet for indlæggelser eller lægebesøg på grund af akutte astmaanfald mindskes, antallet af symptomfrie dage øges betydeligt, og mange af de daglige restriktioner i patienternes liv som følge af kronisk sygdom forsvinder med en bedre livskvalitet til følge. Størrelsen af disse ændringer er ofte så betydelige, at den ændrede behandlingsstrategi af og til betegnes som et gennembrud i astmabehandlingen.

Behandling med inhalationssteroid kan trods den store effektivitet dog ikke kurere astma. Det betyder, at patienterne kun har det godt, så længe behandlingen vedligeholdes. Mange patienter er derfor nødt til at fortsætte med behandlingen i mange år. Det skaber en stor frygt for bivirkninger af behandlingen – både hos patienter og kolleger. Især er man bange for bivirkninger hos børn – ikke på grund af videnskabelige data, men mere af følelsesmæssige årsager. Således ses i forskellige medier ofte udsagn fra kolleger om, at »man skal passe særligt på med behandlingen af børn, som er ekstra følsomme«. Det giver indtryk af, at behandling af børn med inhalationssteroid kan være forbundet med alvorlige bivirkninger. Sådanne udsagn giver altid anledning til megen be-

kymring hos forældrene til de mange tusinde børn, der i Danmark er i behandling med inhalationssteroid. I nogle tilfælde kan bekymringerne afhjælpes med en ekstra indsats og samtaler med børnenes sædvanlige behandlere, i andre skaber det en mistillid til behandleren fra forældrenes side, fordi mange betragter udsagn i aviser og blade som ubetinget sande og derfor føler, at den behandlende læges viden ikke er tilstrækkelig. Endelig ophører et antal med at give deres barn medicinen af frygt for bivirkninger. Resultatet er dårligere astmakontrol, akutte anfald og eventuelt indlæggelse af barnet.

Da man inden for det seneste år i både Helse, dagbladet Politiken og senest Familiens lægeblad har kunnet læse advarsler mod brug af inhalationssteroid til børn under henvisning til øget risiko for knogleskørhed, når de blev voksne, vil vi kort resumere de data, der findes om dette. Vi vil kort omtale virkningen af inhalationssteroider på knogler og vækst, da det synes at være disse to emner, der har den størst interesse i medierne.

### Knogler

Det er vigtigt at huske, at børn ikke kan betragtes som små voksne. Børns knogler ændres i et meget højere tempo end voksnes. Knoglemassen hos børn tiltager med tiden, hvor den hos voksne aftager med tiden. Dette betyder, at børn har en meget større evne til at reparere skader på knogler, end voksne har. Der er hos børn beskrevet udvikling af knogleskørhed, brud og sammenfald af hvirvler i rygsøjlen som følge af inaktivitet/lammelse eller behandling i forbindelse med en kronisk sygdom. Hvis den kroniske sygdommen kureres tidligt i barndommen, kan knoglerne hos disse børn normaliseres og bruddene eller sammenfaldene af ryghvirvlerne heles i et sådant omfang, at man nogle år senere ikke kan se, at de nogensinde har eksisteret. En sådan reparation af knogler ses ikke hos voksne. Man kan derfor ikke bruge data fra studier