

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆR PUBLIKATION

udtryk for neoangiogenese [7]. Der er dog mange variationer, som ikke alle kan beskrives her.

Finnålsaspirationscytologi

Finnålsaspiration bør primært anvendes ved malignitetssuspekte forandringer, idet antallet af uegnede prøver i disse tilfælde kun er 6%. Endvidere er finnålsundersøgelsen hurtig, nem, billig og praktisk talt risikofri [8]. Det synes dog at være en udbredt opfattelse blandt klinikere, at man bør være varsom med at foretage finnålsaspiration hos patienter, hvor man mistænker malignt melanom. Den tentative årsag til dette er, at man kan sprede tumorcellerne langs stikkanalen (*seeding*). Der synes dog ikke at være videnskabeligt belæg for denne udbredte opfattelse [9].

Sentinel lymfeknudediagnostik og andre skanningsmodaliteter

Ultralydskanning kan af den erfarne undersøger anvendes på linje med computertomografi og magnetisk resonansskanning til at vurdere lymfeknudestatus på halsen. Ultralydsskanning kombineret med sentinel lymfeknudediagnostik synes at forbedre diagnostikken hos patienter med mundhulecancer [10]. På halsen er ultralydskanning dog begrænset i forhold til de øvrige skanningsmodaliteter med hensyn til retrofaryngeale og andre dybere liggende lymfeknuder.

Konklusion

Ultralydskanning er velegnet til at evaluere halsens lymfeknuder og kan i mange tilfælde give nyttige oplysninger som led i

valg af behandling. Systematisk gennemgang, samt kendskab til anatomi og klassifikationer er afgørende for dem, der påtænker at uddanne sig i brugen af ultralydskanning i klinik og paraklinik.

Korrespondance: *Jørn Bo Thomsen*, Plastikkirurgiskafdeling Z, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: jbth@dadlnet.dk

Antaget: 26. oktober 2008
Interessekonflikter: Ingen

Taksigelser: Tak til bioanalytiker *Aino Elmegaard Larsen* og stud.med. *Morten Olskjær Holm* for at stå model til foto af halsen.

Litteratur

1. Bakholt VT, Lontoft E, Pedersen NB. Værdien af palpation som grundlag for lymfeknudeeksairose. *Ugeskr Læger* 1998;160:4776-8.
2. Ahuja AT, Ying M. Sonographic evaluation of cervical lymph nodes. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:1691-9.
3. Hangiandreou NJ. AAPM/RSNA physics tutorial for residents. Topics in US: B-mode US: basic concepts and new technology. *Radiographics* 2003;23:1019-33.
4. Chummun S, McLean NR, Ragbir M. Surgical education: neck dissection. *Br J Plast Surg* 2004;57:610-23.
5. Robbins KT, Clayman G, Levine PA et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:751-8.
6. Solbiati L, Cioffi V, Ballarati E. Ultrasonography of the neck. *Radiol Clin North Am* 1992;30:941-54.
7. Wu CH, Chang YL, Hsu WC et al. Usefulness of Doppler spectral analysis and power Doppler sonography in the differentiation of cervical lymphadenopathies. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:503-9.
8. Thomsen JB, Sorensen KB, Krogdahl AS. Finnålsdiagnostik i hoved-hals-området: Hvad er årsagen til uegnede prøver?. *Ugeskr Læger* 2004;166:3497-9.
9. Dalle S, Paulin C, Lapras V et al. Fine-needle aspiration biopsy with ultrasound guidance in patients with malignant melanoma and palpable lymph nodes. *Br J Dermatol* 2006;155:552-6.
10. Thomsen JB, Sorensen JA, Grupe P et al. Staging NO oral cancer: lymphoscintigraphy and conventional imaging. *Acta Radiol* 2005;46:492-6.

Mannanbindende lektin og mortalitet hos patienter med type 2-diabetes – sekundærpublikation

1. reservelæge Troels Krarup Hansen, læge Mari-Anne Gall, læge Lise Tarnow, lektor Steffen Thiel, professor Hans-Henrik Parving & professor Allan Flyvbjerg

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk Afdeling M og Medicinsk Forskningslaboratorium, Steno Diabetes Center, Aarhus Universitet, Institut for Medicinsk Mikrobiologi og Immunologi, og Rigshospitalet, Endokrinologisk Klinik

Resume

Aktivering af komplementsystemet via mannanbindende lektin (MBL) kan være involveret i patogenesen til vaskulære komplikationer ved diabetes. Vi undersøgte sammenhængen mellem se-

rum-MBL og mortalitet samt udvikling af mikroalbuminuri hos 326 patienter med type 2-diabetes, der blev fulgt gennem 15 år. I alt døde 169 patienter under opfølgningen. Højt serum-MBL alene samt kombinationen af højt MBL og højt C-reaktivt protein (CRP) var forbundet med en signifikant øget risiko for død eller udvikling af mikroalbuminuri.

Type 2-diabetes er forbundet med en stærkt øget kardiovaskulær morbiditet og mortalitet. Intensiv behandling kan forbedre forløbet betydeligt [1]. Der savnes dog fortsat effektive metoder til at forudsige sygdomsforløbet hos den enkelte patient med henblik på at kunne optimere behandlingen.

Komplementsystemet spiller en vigtig rolle i organismens

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆR PUBLIKATION

Tabel 1. Karakteristika for patienterne ved inklusion i studiet inddelt efter overlevelse og serum-mannanbindende lektin (MBL)-niveau.

Karakteristika	Overlevende (n = 157)	Døde (n = 169)	p	MBL < 1.000 µg/l (n = 189)	MBL ≥ 1.000 µg/l (n = 137)	p
Køn, % mænd	55	69	0,01	54	72	0,001
Alder, år, middelværdi ± standardafvigelse	50 ± 9	57 ± 6	< 0,001	53 ± 9	54 ± 8	0,32
Diabetesvarighed, år, median (spændvidde)	5 (2-10)	9 (3-12)	0,004	6 (2-10)	7 (3-13)	0,04
<i>Blodtryk, mmHg, middelværdi ± standardafvigelse</i>						
Systolisk	144 ± 20	157 ± 23	< 0,001	151 ± 23	150 ± 23	0,76
Diastolisk	85 ± 11	87 ± 13	0,09	86 ± 11	86 ± 11	0,92
BMI, kg/m ² , middelværdi ± standardafvigelse	28 ± 5	29 ± 5	0,45	29 ± 5	28 ± 5	0,35
Totalkolesterol, µmol/l, median (spændvidde)	6,1 (5,4-7,0)	6,3 (5,3-7,6)	0,15	6,3 (5,3-7,4)	6,1 (5,4-7,2)	0,86
HbA _{1c} , %, median (spændvidde)	7,6 (6,4-8,9)	8,2 (6,7-9,7)	0,01	7,8 (6,3-9,3)	8,1 (6,8-9,6)	0,10
Serumkreatinin, µmol/l, median (spændvidde)	71 (59-80)	80 (67-96)	< 0,001	74 (64-89)	76 (65-91)	0,33
Urinalbuminudskillelse, % normo/mikro/makroalbuminuri	73/20/7	46/32/22	< 0,001	61/24/15	55/30/15	0,46
Nuværende eller tidligere rygere, %	65	78	0,01	66	80	0,004
MBL, µg/l, median (spændvidde)	510 (128-1.556)	920 (266-1.945)	0,02	237 (52-528)	2.018 (1.461-2.680)	-
C-reaktivt protein, mg/l, median (spændvidde)	2,4 (0,8-5,3)	4,7 (1,9-8,8)	< 0,001	3,6 (1,3-7,0)	3,7 (1,4-8,0)	0,59

BMI = *body mass index*; HbA_{1c} = glykeret hæmoglobin.

kamp mod indtrængende mikroorganismer, men aktivering af systemet kan også medføre skade på kroppens egne celler og være årsag til både lokal og generaliseret inflammation [2]. Kronisk *low-grade* inflammation, bl.a. udtrykt som forhøjede niveauer af den inflammatoriske markør C-reaktivt protein (CRP), menes at spille en central rolle i udviklingen af kardiovaskulær sygdom. Mannanbindende lektin (MBL) er et protein, der aktiverer komplementsystemet. Hos patienter med type 1-diabetes er høje serum-MBL-niveauer forbundet med forekomst af kardiovaskulær sygdom og risiko for udvikling af nefropati [3, 4]. Sammenhængen mellem MBL og sygdomsforløbet ved type 2-diabetes er endnu ikke klarlagt, og vi målte derfor serum-MBL i en velkarakteriseret kohorte af patienter med type 2-diabetes, der blev fulgt i over 15 år.

Studiedesign og metoder

Dette er et prospektivt observationelt studie af alle patienter med type 2-diabetes, der gik til ambulant kontrol på Hvidovre Hospital i 1987 (n = 328). Studiet er godkendt af den lokale etiske komité, og alle deltagere afgav skriftligt informeret samtykke.

Udskillelse af albumin i urinen blev bestemt på inklusions-tidspunktet og derefter ved årlige kontroller fra 1990 til 1997. Patienterne blev klassificeret som havende normoalbuminuri (urinalbuminudskillelse < 30 mg/døgn), mikroalbuminuri (30-299 mg/døgn) eller makroalbuminuri (≥ 300 mg/døgn), og de forblev i en given kategori indtil progression til en højere udskilleleshastighed.

Patienternes overlevelse blev sporet gennem Det Centrale Personregister med anvendelse af dødsdato (n = 169) eller 1. januar 2004 som sidste observationsdato. Dødsårsagen blev klassificeret af to uafhængige observatører på baggrund af dødsattester og om muligt obduktionsrapporter.

Serumprøver blev indsamlet på inklusionstidspunktet og gemt ved -80°C. Serum-MBL blev målt med et immun-

fluorimetrisk *assay* med en detektionsgrænse på fem mikrogram/l og intra- og interassay-CV (variationskoefficient) under 10%. Serum-CRP blev målt med et højsensitivt *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) med et intra-*assay*-CV på 14%.

Statistik

Ikkenormalfordelte værdier er angivet som medianer med interkvartilspændvidde (IQR), mens øvrige værdier er middelværdier ± standardafvigelse (SD). Sammenligningerne mellem grupperne blev foretaget med uparret Students t-test, Mann Whitney U-test eller Kruskal Wallis test. Overlevelseskurver er fremstillet som Kaplan Meier-kurver med *log rank tests*. Den bedste grænseværdi for MBL som prædikator for mortalitet blev fundet ved *receiver operating characteristic* (ROC)-kurveanalyse, og sammenhængen mellem MBL og død blev undersøgt ved hjælp af Cox' regressionsanalyse.

Resultater

Patientkarakteristika ved inklusionstidspunktet

I Tabel 1 ses patienternes karakteristika ved studiets etablering inddelt efter overlevelse og serum-MBL-niveau.

Mortalitet

Efter en gennemsnitlig opfølgning på 15,6 år (IQR 7,8-16,8 år) var 169 patienter (52%) døde; heraf 87 af kardiovaskulær sygdom. Hos de patienter, der døde, var MBL-niveauerne på inklusionstidspunktet næsten dobbelt så høje som hos overlevende patienter (Tabel 1). Ved ROC-kurveanalyse fandtes den bedste grænseværdi for MBL som prædikator for mortalitet at være 1.000 mikrogram/l. Når patienterne blev opdelt i henhold til denne grænseværdi, var mortaliteten 61% blandt patienter med MBL-koncentrationer over 1.000 mikrogram/l mod 46% blandt patienter med MBL-koncentrationer under 1.000 mikrogram/l, p = 0,005; (Figur 1A). Der var også signifi-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆR PUBLIKATION

kant forskel på mortaliteten, hvis analysen udelukkende omfattede patienter med normoalbuminuri ved studiets start, $p = 0,03$; (**Figur 1B**).

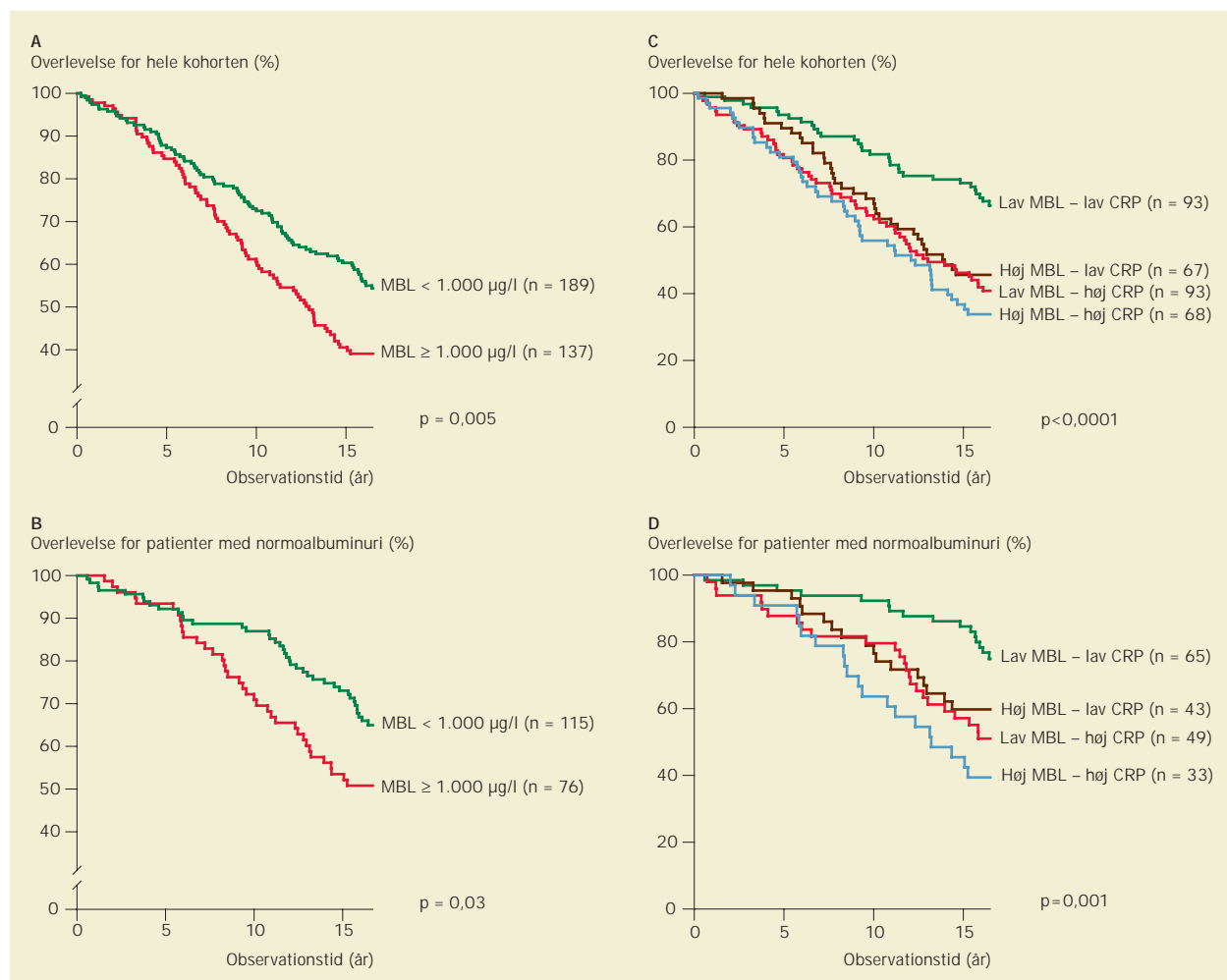
I en multivariabel Cox' regressionsanalyse, der var kontrolleret for mulige konfunderende effekter af alder, køn, diabetesvarighed, blodtryk, *body mass index* (BMI), serumkolesterol, HbA_{1c}, urinalbuminudskillelse og rygestatus, var MBL en uafhængig prædiktør for død efter 15 års opfølgning, således at patienter med en MBL-koncentration over 1.000 mikrogram/l havde en *hazard ratio* (HR) på 1,4 (95% konfidensinterval (KI): 1,0-1,9; $p = 0,04$) i forhold til patienter med MBL-værdier under 1.000 mikrogram/l. Opdeling af patienterne i henhold til den mediane MBL-værdi på 666 mikrogram/l i stedet for 1.000 mikrogram/l viste de samme resultater.

Patienter med CRP-værdier over medianen på 3,6 mg/l havde en signifikant højere risiko for at dø under opfølgningen, $p < 0,001$. Når patienter blev klassificeret i fire grupper på baggrund af både MBL (over eller under 1.000 mikrogram/l) og CRP-niveauerne (over eller under medianen), var risikoen

for at dø 66% blandt patienter med både højt MBL og højt CRP sammenlignet med 34% for patienter med lavt MBL og lavt CRP, $p < 0,0001$; (**Figur 1C**). Denne forskel var endnu mere udtalt, når analysen udelukkende omfattede patienter med normoalbuminuri ved studiets start, $p < 0,0001$; (**Figur 1D**). I en multivariabel Cox' regressionsanalyse var den justerede HR 2,2 (95% KI: 1,4-3,5; $p = 0,001$) for gruppen, der både havde højt MBL og CRP sammenlignet med gruppen, der både havde lavt MBL og CRP.

Progression til mikro- eller makroalbuminuri

Af de 191 patienter, der havde normoalbuminuri ved studiestart, udviklede 99 patienter mikro- eller makroalbuminuri i løbet af de første 10 års opfølgning. Hverken MBL eller CRP alene var uafhængige prædiktører for udvikling af albuminuri, men kombineret fandtes en justeret HR på 2,4 (95% KI: 1,4-4,1; $p < 0,001$) for gruppen, der både havde højt MBL og CRP sammenlignet med gruppen, der både havde lavt MBL og CRP.



Figur 1. Kaplan Meier-overlevelseskurver for hele kohorten (**A** og **C**) og for patienter med normoalbuminuri på *baseline* (**B** og **D**) opdelt efter mannannbindende lektin (MBL)- og C-reaktivt protein (CRP)-niveauer. Lav og høj CRP refererer til CRP-niveauer under hhv. over medianen på 3,6 mg/l. p -værdier refererer til log rank-test.

Diskussion

Forekomsten af type 2-diabetes er kraftigt stigende, og ifølge WHO er ca. 246 millioner mennesker nu ramt af sygdommen på verdensplan. Forbedret risikostratificering er derfor afgørende for at kunne målrette behandlingsressourcerne bedst muligt.

Resultaterne af dette studie viser, at måling af serum-MBL hos patienter med type 2-diabetes – alene eller i kombination med CRP – giver prognostisk information om mortalitet og udvikling af albuminuri uafhængigt af tidligere kendte risikofaktorer.

Fundet kan have betydning for fremtidige behandlingsstrategier. Det blev for nyligt vist, at langvarig intensiv intervention mod en række risikofaktorer kan halvere risikoen for kardiovaskulære og mikrovaskulære komplikationer hos patienter med type 2-diabetes og mikroalbuminuri [1]. Det samme kunne meget vel tænkes at gavne normoalbuminuriske patienter med høj risiko. Derfor er der behov for markører til at identificere disse patienter. Mortaliteten under 15 års opfølgning blandt de normoalbuminuriske patienter med både højt MBL og højt CRP var 61% og dermed meget tæt på mortaliteten blandt patienter, der havde mikroalbuminuri på inklusionstidspunktet (63%). Kombinationen af MBL og CRP var også en uafhængig prædikator af risikoen for senere at udvikle mikro- eller makroalbuminuri, og den synes derfor at kunne bruges til at identificere en ny gruppe højriskopatienter.

Evnen til at modstå infektionssygdomme har spillet en central rolle gennem evolutionen, og immunsystemet er derfor optimeret til hurtigt at kunne iværksætte et effektivt inflammatorisk respons. Disse mekanismer synes dog i moderne tid at spille en uheldig rolle ved en lang række sygdomme som f.eks. kardiovaskulær sygdom, autoimmune sygdomme etc. MBL har evnen til effektivt at initiere en inflammatorisk reaktion gennem aktivering af komplementkaskaden [2]. Under normale omstændigheder reagerer MBL kun med mikroorganismer og ikke med kroppens egne væv [5], men f.eks. ved cellulær hypoxi ses ændringer i cellernes overfladeglykosyleringer, der medfører en øget MBL-binding og komplementaktivering [6]. MBL kan således forværre skaden efter f.eks. akut myokardieinfarkt [7], mens mangel på MBL har en beskyttende effekt [8]. MBL-koncentrationerne er hos mennesket under genetisk kontrol med store forskelle fra person til person på baggrund af hyppigt forekommende polymorfier i MBL-genet. Det er tænkeligt, at personer med medfødt høje MBL-niveauer generelt er i højere risiko for inflammatorisk skade efter iskæmi og reperfusion, hvilket kunne forklare sammenhængen mellem højt MBL og mortalitet i det aktuelle studie.

Forekomsten af hyperglykæmi hos patienter med diabetes medfører en øget glykosylering af kroppens proteiner som f.eks. udtrykt ved HbA_{1c} [9]. Ændrede glykosyleringer kan medføre en øget autoreaktivitet af MBL [5], hvilket kan for-

klare, at diabetikere er mere udsatte for de uheldige konsekvenser af høje MBL-niveauer. Desuden peger meget på, at hyperglykæmi kan inaktivere vigtige membranbundne komplementregulatorer som f.eks. CD59 [10], hvorfor enhver form for komplementaktivering kan have mere omfattende konsekvenser hos diabetikere og kan bidrage til den øgede forekomst af mikro- og makrovaskulære komplikationer.

Målrettet blokering af komplementsystemet på forskellige niveauer afprøves aktuelt i kliniske studier som mulig behandling af f.eks. iskæmi/reperfusionsskade efter akut myokardieinfarkt. Hvorvidt en tilsvarende strategi vil være en terapeutisk mulighed ved type 2-diabetes er endnu uafklaret. Patienter med mangeltilstande i komplementsystemet har øget modtagelighed for alvorlige infektioner, og medicinsk blokering af systemet gennem længere tid kunne medføre tilsvarende bivirkninger. Det er dog muligt, at målrettet nedregulering frem for total blokade af komplementsystemet vil være tilstrækkeligt til at undgå de skadelige pro-inflammatoriske effekter af MBL i patienter med type 2-diabetes.

Korrespondance: *Troels Krarup Hansen*, Immunendokrinologisk Forskningsenhed, Medicinsk Afdeling M, Århus Sygehus. E-mail: tkh@dadlnet.dk

Antaget: 6. juni 2008

Interessekonflikter: Ingen

Taksigelse: Vi takker bioanalytiker *Inga Bisgaard* † for hjælp med laboratorieanalyserne samt læge *Peter Hovind* for gennemgang af dødsattesterne. Arbejdet er støttet af Danielsen Fonden, Dagmar Marshall Fonden, Forskningsrådet for Sundhed og Sygdom og Diabetesforeningen.

This article is based on a study first reported in *Arch Intern Med* 2006;166:2007-13.

Litteratur

- Gæde P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
- Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:1058-66.
- Hansen TK, Tarnow L, Thiel S et al. Association between mannose-binding lectin and vascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1570-6.
- Hovind P, Hansen TK, Tarnow L et al. Mannose-binding lectin as a predictor of microalbuminuria in type 1-diabetes: an inception cohort study. *Diabetes* 2005;54:1523-7.
- Malhotra R, Wormald MR, Rudd PM et al. Glycosylation changes of IgG associated with rheumatoid arthritis can activate complement via the mannose-binding protein. *Nat Med* 1995;1:237-43.
- Collard CD, Vakeva A, Morrissey MA et al. Complement activation after oxidative stress: role of the lectin complement pathway. *Am J Pathol* 2000;156:1549-56.
- Jordan JE, Montalto MC, Stahl GL. Inhibition of mannose-binding lectin reduces postischemic myocardial reperfusion injury. *Circulation* 2001;104:1413-8.
- Walsh MC, Bourcier T, Takahashi K et al. Mannose-binding lectin is a regulator of inflammation that accompanies myocardial ischemia and reperfusion injury. *J Immunol* 2005;175:541-6.
- Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988;318:1315-21.
- Qin X, Goldfine A, Krumrei N et al. Glycation inactivation of the complement regulatory protein CD59: a possible role in the pathogenesis of the vascular complications of human diabetes. *Diabetes* 2004;53:2653-61.