

Patofysiologiske aspekter ved statiners diabetogene effekt

Sascha Pilemann-Lyberg, Anette Bratt Solis & Peter Gæde

Statiner er de mest anvendte lægemidler i verden [1]. I kliniske forsøg er statiner påvist at have en gavnlige effekt på såvel primær som sekundær profylakse af hjerte-kar-sygdomme [2]. 3-hydroxy-methylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA)-reduktasehæmmere (statiner) er potente hæmmere af kolesterolbiosyntesen. Den gavnlige effekt af statiner kan ikke udelukkende forklares ud fra de lipidsænkende egenskaber [2]. Resultaterne af nogle studier tyder på, at statiner har pleiotropiske (uafhængig af kolesterolniveauet) virkninger [2], heriblandt bedring af endotelcellefunktionen, effekt på myokardieremodulering, vaskulær remodulering, hæmning af vaskulær inflammation, stabilisering af aterosklerotiske *plaques* samt påvirkning af insulin- og glukosehomøostasen [2-9].

I kliniske studier med statinbehandling har man observeret en øget risiko for *new-onset diabetes mellitus* (NOD) [1]. I denne statusartikel gennemgås mulige patofysiologiske mekanismer til forklaring af dette (Figur 1).

STATINERS FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

HMG-CoA-reduktase katalyserer omdannelsen af HMG-CoA til mevalonat. En hæmning af reduktasen hæmmer hepatocytternes intracellulære kolesterol-syntese, og den efterfølgende lave koncentration af intracellulært kolesterol opregulerer lavdensitetslipoprotein (LDL)-receptorerne i hepatocytternes cellemembran, hvorved optaget af LDL fra blodet øges, hvilket medfører reduktion af mængden af cirkulerende LDL [2, 9-11].

Ved at hæmme HMG-CoA-reduktasen hæmmer statiner syntesen af vigtige isoprenoidprodukter som f.eks. farnesylpyrofosfat og geranylgeranylpyrofosfat, som er biprodukter i kolesterol-syntesen. Disse fungerer som vigtige lipidvedhæftninger for den posttranslationelle modifikation af intracellulære proteiner såsom Ras, Rho, Rac og Rap. Ud over den kolesterol-sænkende effekt er det muligt, at hæmningen af disse intracellulære proteiner bidrager til de pleiotropiske effekter af statiner [2, 9].

Der er i øjeblikket fem statiner på markedet i Danmark: simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin og rosuvastatin. De har alle kemiske karakteristika, der ligner hinanden, men har forskellig oplø-

selighed og farmakokinetiske egenskaber (Tabel 1). Forskellene i opløselighed har en klar effekt på de enkelte statiners potens og bivirkningsprofil [10, 11]. For lipofile statiner er den primære mekanisme en diffusion igennem hepatocyttemembranen. For de hydrofile statiner sker den primære optagelse via transportproteiner i cellemembranen [9].

TARGET-PROTEINER FOR STATINER

Statiner og Rho/Rho-kinase

Rho-protein, en guanosintrifosfat (GTP)ase, skifter mellem en inaktiv guanosindifosfat (GDP)-bundet form og en aktiv GTP-bundet form. Hæmning af statiners mevalonatsyntese forhindrer den målrettede binding af Rho til membranen og derved aktiveringen af Rho-kinase (ROCK) (Figur 2). Hæmningen af Rho/ROCK medierer nogle af statiners pleiotropiske egenskaber på den vaskulære cellevæg (Tabel 2) [2, 12].

Statiner og Rac

Rac er et G-protein og et medlem af en lille GTPase-subfamilie. En stor del af Racs signalvej inkluderer remoduleringen af aktincytoskelettet i cellerne og dannelsen af reaktive oxygenspecies. Myokardiehypertrofi udvikles på baggrund af ventrikulær remodulering og øget oxidativ stress. Rac menes at have



FAKTABOKS

Statiner virker ved at hæmme det hastighedsbestemmende enzym i kolesterol-syntesen. De forskellige statiner har lignende kemiske karakteristika, men forskellig opløselighed og farmakokinetiske egenskaber. Forskellene i opløselighed har en klar effekt på de enkelte statiners potens og bivirkningsprofil.

I løbet af de seneste par år har man i flere studier vist en let øget risiko for nyudvikling af type 2-diabetes (NOD) ved behandling med statiner. Risikoen synes at være både dosisafhængig, statinafhængig (specielt øget ved de lipofile statiner) og relateret til antallet af allerede eksisterende risikofaktorer for diabetes.

Statiner har pleiotropiske virkninger som f.eks. bedring af den endoteliale funktion, dæmpning af myokardieremodulering, vaskulær remodulering, hæmning af vaskulær inflammation, stabilisering af aterosklerotiske *plaques* og påvirkning af insulin- og glukosehomøostasen.

I kliniske studier overstiger fordelene ved statinbehandling risikoen for NOD i forholdet 9:1, dvs., at ni kardiovaskulære events kunne undgås for hver NOD. Det anbefales derfor, at patienter med øget risiko for udviklingen af diabetes mellitus følges tæt, når de påbegynder behandling med statiner.

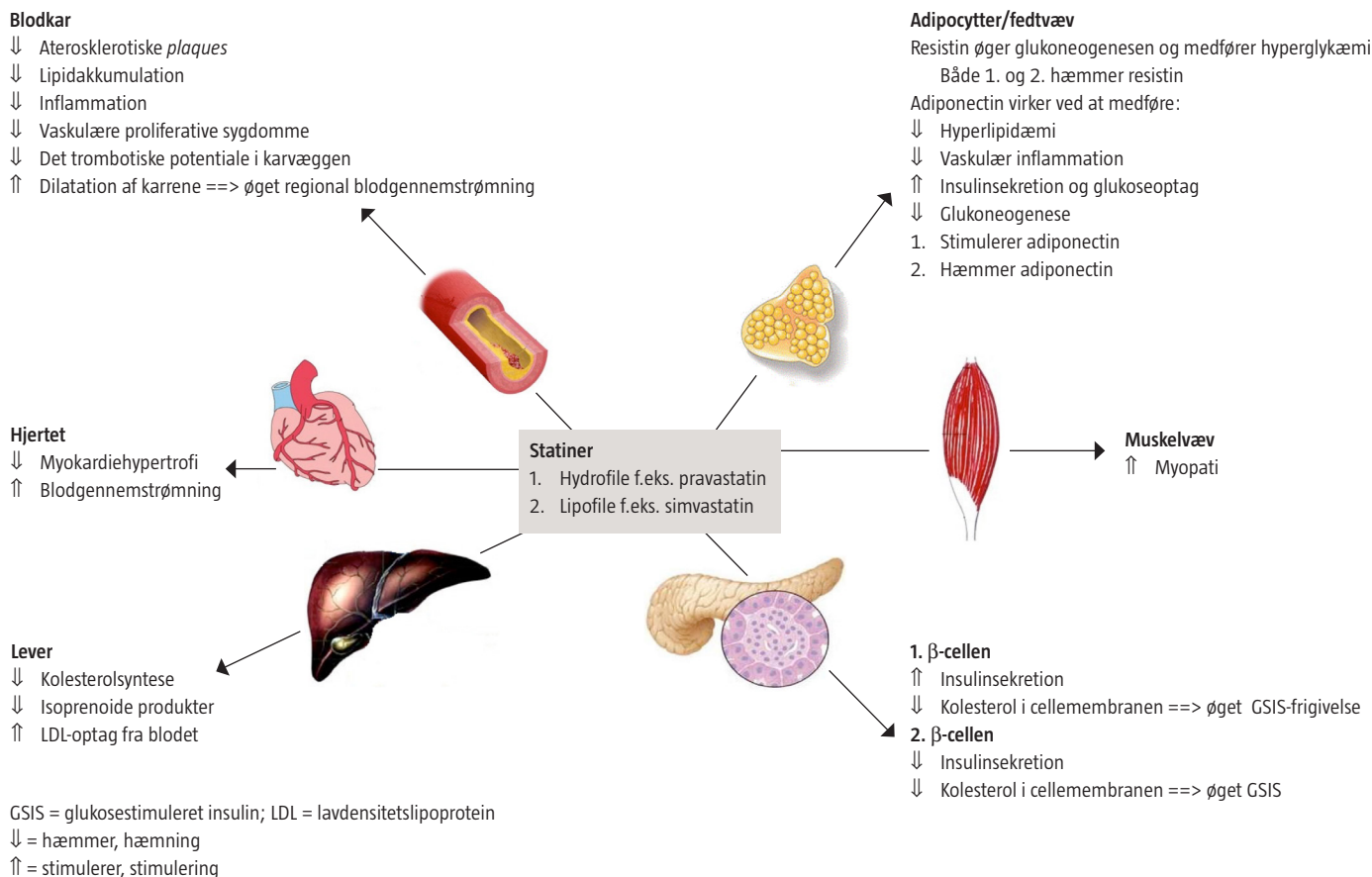
STATUSARTIKEL

Medicinsk Afdeling,
Slagelse Sygehus

Ugeskr Læger
2014;176:V02130103

FIGUR 1

Statiners effekt på de forskellige organer. Der ses forskellige effekter, afhængig af om det er et lipofilt eller hydrofilt statin.



en vigtig medierende rolle i udviklingen af myokardiehypertrofi. Statiner hæmmer Rac1 [2].

Statiner og peroxisome proliferator-activated receptor

Nogle af statiners pleiotropiske egenskaber bliver aktiveret af *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPAR), som bidrager til regression og stabilisering af aterosklerotiske *plaques* [2, 6-8].

STATINERS CELLULÆRE EFFEKTER

Statiner og β-celler

Glukosehomøostasens varetages af balancen mellem insulinsekretionen, insulins evne til at fremme glukoseoptagelsen i muskel- og fedtvæv samt hæmning af leverens glukoseproduktion [13].

I insulinfølsomt væv er glukosetransporten afhængig af Na⁺-glukosekanaler (Glut). Glut4 er den primære insulinfølsomme glukosetransporter i muskel- og fedtvæv [13]. Når insulin bindes til insulinreceptoren, fosforyleres receptoren og aktiverer dermed signalvejen. Dette medfører translokation af

Glut4-holdige vesikler til cellemembranen, og en markant øget glukoseoptagelse finder sted. Glut4-transportere varetager op til 85% af glukoseoptaget i muskelvæv og ca. 50% af glukosenedbrydningen [14, 15].

Statiner og insulinsekretion

Glukose transporteres ind i β-cellen via Glut2. Her metaboliseres glukose, hvilket medfører en øget ATP-ADP-ratio, der efterfølgende giver anledning til depolarisering af cellen via lukning af K⁺-kanaler i cellemembranen. Herved åbnes L-type-Ca²⁺-kanaler med influx af Ca²⁺ til følge. Dette stimulerer insulinholdige vesiklers fusion med cellemembranen og øger derved insulinsekretionen (IS) [16, 17].

I in vitro-studier har man påvist, at simvastatin på terapeutisk niveau direkte blokerer L-type-Ca²⁺-kanaler, hvorved IS hæmmes [18]. Derimod er dette ikke fundet at være tilfældet for pravastatin [18]. En mulig forklaring på dette kunne være simvastatins stærkere affinitet til cellemembranen pga. dets lipo-

file egenskaber, mens pravastatin er kendetegnet ved hydrofile egenskaber [11, 18].

Resultaterne af andre in vitro-studier tyder på, at mængden af kolesterol i cellemembranen regulerer den glukosestimulerede aktinreorganisering, membrandepolarisering og IS. Direkte manipulation af membrankolesterol i kultiverede β -celler viser, at øgede mængder kolesterol hæmmer β -cellens funktion og glukosestimuleret IS, mens fjernelse af kolesterol fra cellemembranen fremmer glukosestimuleret IS [19].

Statiners effekt på IS er en kompleks balance mellem en potentiel negativ effekt pga. hæmning af Rac og en positiv effekt pga. mindre kolesterol i cellemembranen. Den overordnede effekt af statiner på glukosehomøostasen vil derfor afhænge af flere faktorer, såsom graden af overvægt, typen af fedme, graden af inflammation og graden af andre risikofaktorer for udviklingen af diabetes mellitus (DM) og hjerte-kar-sygdomme i populationen [20].

Statiner og adipocytter

Fedtvæv regulerer glukosehomøostasen via sekretion af adipokiner. Adipokiner, såsom leptin, adiponectin, resistin og retinol binding-protein 4, er af betydning for energiomsætningen. Niveaulet af adipokiner fluktuere med graden af fedme [21].

Adiponectin er et insulinsensitiserende og antiinflammatorisk hormon. En øget mængde i blodet er associeret med en forbedring af det metaboliske syndrom, mens nedsatte mængder er stærkt associeret med øget risiko for udviklingen af DM. I in vivo-forsøg, hvor adiponectin blev givet til mus, observeredes vægttab, bedring af hyperglykæmien og hyperlipidæmien samt hæmning af vaskulær inflammation. Virkningen på insulinfølsomheden skyldes hæmning af leverens glukoneogenese og glukoseoptag i muskel- og fedtceller [22, 23].

Et lignende adipokin er resistin, som også secretteres fra adipocytterne. Resistin spiller en vigtig rolle i fedmeinduceret insulinresistens. Der ses øget produktion hos overvægtige og ved fødeindtag, mens produktionen reduceres af PPAR-agonister. Hyperglykæmi pga. resistin skyldes hovedsageligt stimulering af leverens glukoseproduktion [24, 25,].

Via hæmningen af isoprenoidbiosyntesen hæmmer statiner dannelsen og sekretionen af adipokiner i fedtvæv, hvorved insulinresistensen øges i kroppen [26, 27]. I kliniske studier med rosuvastatin og pravastatin har man påvist, at rosuvastatin signifikant sænker adiponectin- og øger glykeret hæmoglobin (HbA_{1c})-niveauet i plasma. Pravastatin øger signifikant adiponectin og sænker HbA_{1c} -niveauet sammenlignet med niveauet ved *baseline* [28].

Statiner, endotelceller og myokardie

I adskillige kliniske studier har man påvist, at statiner (bl.a. rosuvastatin og pravastatin) kan forbedre den endoteliale funktion hos patienter med hyperkolesterolemie og arteriosklerose; en af mekanismerne til dette er gennem opreguleringen af den endoteliale NO-syntase (eNOS) og stabiliseringen af endotelcellederiveret NO. NO er en vigtig mediator for endotelcellefunktionen, hvorved den endotelafhængige dilatation i karrene øges. Dette medfører øget regional myokardial blodgennemstrømning under hypoksiske forhold [2, 28].

En anden mekanisme er stimuleringen af angiogenesen. Dette sker ved at fremme mobiliseringen, proliferationen, migrationen og overlevelsen af cirkulerende endoteliale progenitorceller [2, 28].

Statiner og muskelceller

Statiner og karvæggens glatmuskulatur

Glatmuskelceller i blodkarrene bidrager til de vaskulære proliferative sygdomme, som f.eks. diabetisk retinopati. Kliniske studier viser, at statiner kan dæmpe den cytokinmedierede proliferation af glatmuskelceller i koronarkarrene [2].

Statiner og muskelinflammation/rabdomyolyse

Den eksakte mekanisme for myopati ved behandling med statiner er ukendt [9]. Myopati forekommer hos 2-7% af patienterne. I kliniske studier har man påvist, at statiners evne til at inducere celledød på myocytter er tæt relateret til statiners lipofile egenskaber [18]. Alle statiner med undtagelse af fluvastatin og pravastatin metaboliseres af CYP3A4. Disse enzymer varetager metaboliseringen af de fleste medikamenter hos mennesker. Der er en øget risiko for myopati, hvis der samtidigt gives lægemidler, der hæmmer CYP3A4 [9].

Statiner og trombocytter

Cirkulerende trombocytter er associeret med akut koronarsyndrom og trombedannelse ved et rumperet



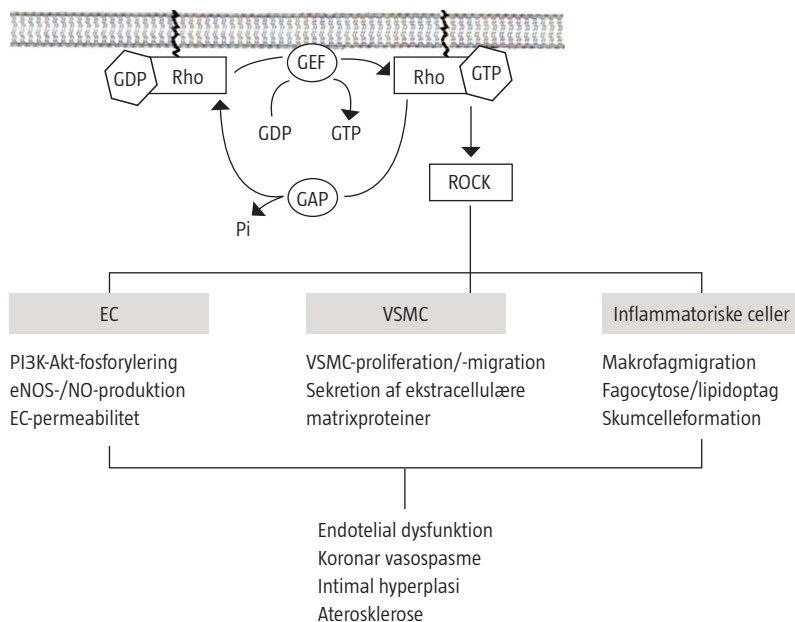
TABEL 1

Farmakologiske og farmakokinetiske egenskaber ved statiner [10, 11].

Præparat	Afstamning	Opløselighed	Halveringstid, timer	Hepatisk nedbrydning, %	C _{max} , ng/ml
Atorvastatin	Syntetisk	Lipofilt	15-30	> 70	27-66
Fluvastatin	Syntetisk	Lipofilt	0,5-2,3	> 68	448
Pravastatin	Svamp	Hydrofilt	1,3-2,8	46-66	45-55
Rosuvastatin	Syntetisk	Hydrofilt	20	63	6,1
Simvastatin	Semisyntetisk	Lipofilt	2-3	78-87	10-34

FIGUR 2

Regulering af Rho-GTPase-cyklus. Rho-protein, en GTPase, skifter mellem en inaktiv GDP-bundet form og en aktiv GTP-bundet form. Hæmningen af mevalonatsyntesen af statiner forhindrer den målrettede binding af Rho til membranen og derved aktiveringen af ROCK. Hæmningen af Rho/ROCK medierer nogle af de pleiotropiske egenskaber af statiner på den vaskulære cellevæg, endoteliale celler (EC) m.fl. Figuren er modificeret efter [2].



eNOS = endotelial NO-syntase; GDP = guanosindifosfat; GEF = *guanine nucleotide exchange factors*; GTP = guanosintrifosfat; ROCK = Rho-kinase; VSMC = vaskulære glatmuskelceller.

plaque eller vaskulær skade. Selvom statiner kan hæmme trombocytternes reaktivitet ved at reducere S-kolesterol, er det i nyere in vivo-studier påvist, at statiner også har en effekt på trombocytterne, og at denne er uafhængig af effekten på kolesterol. En af mekanismerne inkluderer en statinmedieret opregulering af eNOS i trombocytterne, hvilket nedsætter deres aktivitet. En anden mekanisme er statiners hæmmende effekt på makrofagernes ekspresion af vævsfaktor. Dette reducerer det trombotiske potentiale i karvæggen [2].

Statiner og aterosklerose

Aterosklerose er en kompleks inflammatorisk proces, som er karakteriseret ved en blanding af overdreven inflammation og lipidakkumulation. Statiner har en antiinflammatorisk virkning på karvæggen via hæmningen af mængden af inflammatoriske celler i de aterosklerotiske *plaques*. Statiner hæmmer desuden T-celleaktivering og suppresserer det inflammatoriske respons [2].

DISKUSSION

For at få optimal behandlingseffekt er vi nødt til at

TABEL 2

Pleiotropiske effekter af statiner på det kardiovaskulære system [2].

Endotelceller

Øger eNOS-ekspresion og -aktivitet
Øger ekspresionen af plasminogenaktivator og hæmmer ekspresionen af plasminogenaktivatorinhibitor
Øger ekspresionen af PPAR
Nedsætter syntesen af endothelin-1

Vaskulære glatmuskelceller

Reducerer migration og proliferation
Øger apoptose

Trombocytter

Hæmmer trombocytadhæsion
Nedsætter biosyntesen af thromboxan A2

Monocytter/makrofager

Reduceret makrofagkolesterolakkumulation
Reduceret makrofagproliferation og -aktivitet
Reduceret sekretion af MCP-1

Stamceller

Øget mobilisering af stamceller

eNOS = endotelial nitrogenoxidsyntase; MCP = *monocyte chemoattractant protein*; PPAR = *peroxisome proliferator-activated receptor*.

balancere mellem risiko og gavn af statiner [28]. Effekten af det enkelte statin afhænger af dets kolesterolsænkende effekt og dets pleiotropiske egenskaber.

Resultaterne af flere studier, hvor man har undersøgt effekten af statiner versus placebo, tyder på, at statiner som klasse øger patienternes risiko for at få DM. Dog tyder subanalyser på, at der er potent forskel på de enkelte statiner. Der ses en tendens til, at pravastatin kan reducere risikoen for udviklingen af NOD. Dette er fundet både i in vitro-forsøg og i tre kliniske studier, hvor man fandt en reduceret risiko [18, 28]. I et studie blev der påvist en signifikant øget tendens til udviklingen af NOD (PROSPER) [28], hvilket kan skyldes forskelle i populationsgruppen og i deres endemål. Således blev der f.eks. ikke målt fastblodsukker ved starten af PROSPER, og kun patienter, som havde fået konstateret DM, blev registreret. Det er derfor uvist, om der i begyndelsen af studiet var patienter, som havde DM, og som ikke blev registreret med denne diagnose [27]. Ved brug af atorvastatin, rosuvastatin eller simvastatin er der sammenlignet med placebo en signifikant øget risiko for udvikling af DM med en oddsratio på 1,09 (KI 1,02-1,17). Denne tendens findes primært hos patientgrupper, der i forvejen har en øget risiko for udviklingen af DM [11, 28].

Selvom risikoen for at få NOD er øget hos disponerede personer, er det påvist i studier, at den gavnlige effekt af statiner i reduktionen af større kardiova-

skulære events og sygdom stadig er lige så høj hos disse som hos personer, der ikke har en øget risiko for at få NOD [27, 29]. Statiners reduktion af risikoen for kardiovaskulær event er større end risikoen for, at der udvikles NOD. Kombinationen af pravastatins gavnlige effekt på blodsukkeret med et af de nyere statiners effekt på hjerte-kar-sygdom ville være attraktiv. Det anbefales, at patienter med øget risiko for udviklingen af DM følges tæt, når de påbegynder behandling med statiner.

KORRESPONDANCE: Sascha Pilemann-Lyberg, Klintemarken 15, 2860 Søborg. E-mail: pilemannlyberg@gmail.com

ANTAGET: 10. april 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 29. juli 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Colbert JD, Stone JA. Statin use and the risk of incident diabetes mellitus: a review of the literature. *Can J Cardiol* 2012;28:581-9.
2. Zhou Q, Lian JK. Pleiotropic effects of statines – basic research and clinical perspectives. *Circ J* 2010;74:818-26.
3. Christ M, Bauersachs J, Liebetrau C et al. Glucose increases endothelial-dependent superoxide formation in coronary arteries by NAD(P)H oxidase activation: attenuation by the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor atorvastatin. *Diabetes* 2002;51:2648-52.
4. Su YM, Xu YM, Sun YMM et al. Comparison of the effects of simvastatin versus atorvastatin on oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010;55:21-5.
5. Vecchione C, Gentile MT, Aretini A et al. A novel mechanism of action for statins against diabetes-induced oxidative stress. *Diabetologia* 2007;50:874-80.
6. Wang W, Wong CW. Statins enhance peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha activity to regulate energy metabolism. *J Mol Med* 2010;88:309-17.
7. Paintlia AS, Paintlia MK, Singh AK et al. Activation of PPARgamma and PTEN cascade participates in lovastatin-mediated accelerated differentiation of oligodendrocyte progenitor cells. *Glia* 2010;58:1669-85.
8. Lee J, Hong EM, Koh DH et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) activate expression of PPARalpha/PPARgamma and ABCA1 in cultured gallbladder epithelial cells. *Dig Dis Sci* 2010;55:292-9.
9. Schachter M. Chemical, pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:117-25.
10. Yamazaki M, Suzuki H, Hanano M et al. Sodium-independent multispecific ion transporter mediates active transport of pravastatin into rat liver. *Am J Physiol* 1993;264:36-44.
11. Yada T, Nakata M, Shiraishi T et al. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca²⁺ signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca²⁺ channels in rat islet beta-cells. *Br J Pharmacol* 1999;126:1205-13.
12. Vecchione C, Gentile MT, Aretini A et al. A novel mechanism of action for statins against diabetes-induced oxidative stress. *Diabetologia* 2007;50:874-80.
13. Pessin JE, Bell GI. Mammalian facilitative glucose transporter family: structure and molecular regulation. *Annu Rev Physiol* 1992;54:911-30.
14. Minokoshi Y, Kahn CR, Kahn BB. Tissue-specific ablation of the GLUT4 glucose transporter or the insulin receptor challenges assumptions about insulin action and glucose homeostasis. *J Biol Chem* 2003;278:33609-12.
15. Carvalho E, Kotani K, Peroni OD et al. Adipose-specific overexpression of GLUT4 reverses insulin resistance and diabetes in mice lacking GLUT4 selectively in muscle. *Am J Physiol Endocrin Metab* 2005;289:E551-E561.
16. Wang Z, Thurmond DC. Mechanisms of biphasic insulin-granule exocytosis – roles of the cytoskeleton, small GTPases and SNARE proteins. *J Cell Sci* 2009;122:893-903.
17. Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins. *Circ J* 2010;74:818-26.
18. Baker WL, Talati R, White CM et al. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:98-107.
19. Hao M, Bogan JS. Cholesterol regulates glucose-stimulated insulin secretion through phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. *J Biol Chem* 2009;284:29489-98.
20. Camp HS, Ren D, Leff T. Adipogenesis and fat-cell function in obesity and diabetes. *Trends Mol Med* 2002;8:442-7.
21. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010;316:129-39.
22. Li S, Shin HJ, Ding EL et al. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;302:179-88.
23. Phillips SA, Kung JT. Mechanisms of adiponectin regulation and use as a pharmacological target. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:676-83.
24. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
25. Rajala MW, Qi Y, Patel HR et al. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes* 2004;53:1671-9.
26. Chamberlain LH. Inhibition of isoprenoid biosynthesis causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001;507:357-61.
27. Sattar N, Preiss D, Murray H et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
28. Koh KK, Quon MJ, Sakuma I et al. Differential metabolic effects of rosuvastatin and pravastatin in hypercholesterolemic patients. *Int J Cardiol* 26. dec 2011 (epub ahead of print).
29. Preiss D, Seshasai S, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-64.

Behandling med statiner medfører en øget risiko for udvikling af type 2-diabetes

Anette Bratt Solis¹, Sascha Pilemann-Lyberg² & Peter Gæde¹

Behandling med statiner af patienter, der har øget risiko for hjerte-kar-sygdom, er vigtig, sikker og effektiv. Der skelnes mellem primær og sekundær forebyggelse. Sekundær forebyggelse er rettet mod højrisikopatienter, som er patienter med diabetes og/eller erkendt kardiovaskulær sygdom (CVD), hvor risikoen for død er mindst 20% inden for en tiårsperiode uden forebyggende behandling [1]. Statiner har gentagne gange vist sig at nedsætte risikoen for kardiovasku-

lære tilfælde af størrelsesordenen 21% pr. 1 mmol/l reduktion i koncentrationen af lavdensitetslipoprotein-kolesterol (LDL-C) hos både højrisikopatienter med diagnosticeret CVD og patienter uden diagnosticeret CVD [2]. Det anbefales derfor af Cholesterol Treatment Trialist Collaboration (CTTC), at statiner også overvejes i primært forebyggelsesøjemed [2]. Ved udgangen af 2011 var der registreret 306.600 personer med diabetes i Diabetesregisteret.

STATUSARTIKEL

- 1) Medicinsk Afdeling, Slagelse Sygehus
- 2) Medicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger
2014;176:V02130116