

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | INTERNATIONAL FORSKNING

**Underekstremitetsiskæmi: forebyggelse og behandling**

På initiativ af Dansk Karkirurgisk Selskab har ti specialeselskaber\* udarbejdet en konsensusrapport om under-ekstremitetsiskæmi.

Denne patientgruppe er klart underbehandlet sammenlignet med andre, der lider af symptomgivende aterosklerose. Patienter med perifer åreforkalkning har en meget høj dødelighed på grund af ledsagende iskæmisk hjertesygdom, selvom denne er asymptomatisk hos flertallet. Derfor underkendes alvorligheden af tilstanden, hvilket medfører et ringe behandlingsniveau. Tilsvarende er det svært at få patienterne til at indse nødvendigheden af livsstilsændringer: »det er jo bare benene, det er galt med«.

Behandling af perifer aterosklerose har i mange år været anset for at være en karkirurgisk behandlingsopgave. Imidlertid behøver kun 10-15% kirurgisk intervention, og flertallet kan glimrende håndteres i primærsektoren.

Rapporten er tilpasset danske forhold og indeholder praktiske retningslinjer til identifikation og primær behandling af patienter med underekstremitetsiskæmi. Desuden gennemgår

behandlingsmulighederne, og hvorvidt patienten bør henvises, hvornår og til hvem. Der er lagt vægt på, at patienter med underekstremitetsiskæmi skal opfattes som havende generaliseret sygdom, nemlig aterosklerose, og at der derfor er behov for at reducere risikofaktorer og starte relevant medicinsk behandling.

Udgivelsen af behandlingsvejledningen, som er vedlagt Ugeskrift for Læger nr. 22, der udkom den 30. maj 2005, er støttet af Hjerterforeningen og Landsforeningen til Bekæmpelse af Kredsløbssygdomme.

*Overlæge Henrik Sillesen*

Formand for Dansk Karkirurgisk Selskab

\*) Dansk selskab for almen medicin, Dansk Endokrinologisk Selskab, Dansk Kardiologisk Selskab, Dansk Karkirurgisk Selskab, Dansk Selskab for Klinisk Fysiologisk og Nuklearmedicin, Dansk Neurologisk Selskab, Dansk Ortopædisk Selskab, Dansk Radiologisk Selskab, Dansk Selskab for Sårheling,

## Visfatin og den totale endokrinologi

Professor Jens F. Rehfeld. E-mail: rehfeld@rh.hosp.dk

H:S Rigshospitalet, Klinisk Biokemisk Afdeling

Der var engang, hvor endokrinologi var læren om veldefinerede kirtler og deres hormoner. Det er kun få årtier siden. Der var hypofysen, skjoldbruskkirtlen, biskjoldbruskkirtlerne, binyrerne, de langerhanske øer, ovarierne og testiklerne. Og der var den øverste mave-tarm-kanal, der producerede hormoner i rigtige endokrine celler, som imidlertid er spredt ud i slimhinden. En tilsyneladende kurios undtagelse. Men så gik biologien af lave, og endokrinologien blev uoverskuelig. Det var ikke længere kun endokrine celler, der producerede hormoner. Først viste det sig, at næsten alle neuroner syntetiserer peptidhormoner og frisætter dem både som transmittere i synapser, og ofte desuden til blod som hormoner. Dernæst fandt man hormonsyntese i blodkarrenes endotelceller og i hjertemuskelceller. I 1990'erne tonede fedtceller frem som hormonproducerende. Og siden har andre væv og celler også gjort krav på at være endokrine: tværstribet muskulatur, immunapparatets celler, leverceller, knogleceller, bindevævs-celler etc. Der tegner sig nu det billede, at muligvis alle celler i multicellulære organismer på et eller andet tidspunkt i fylo-

og ontogenesen eller under givne påvirkninger i onkogenesen producerer hormoner. Og samme hormon kan på samme tid produceres af forskellige celletyper.

I den situation er det måske værd at erindre *Claude Bernards* tilløb til endokrinologien med det brede begreb *secretion interne*, dvs. sekretion indadtil i kroppen i modsætning til sekretion til ydre og indre overflader [1], samt at ordet hormon kun betyder »at aktivere«. Det forudsætter strengt taget ikke transport med blodet [2]. Ordet hormon er derfor stadig en gangbar betegnelse for peptider, proteiner, steroider og monoaminer, der frisættes fra en celle for at aktivere en anden – uanset om målcellen er en nabo eller en fjern celle, der kræver transport ad blodvejen. Endokrinologien handler med andre ord om kommunikation mellem celler. Endokrinologien er det sprog, og hormoner er de ord, som celler bruger, når de taler sammen. Endokrinologi er blevet biologisk sprogvidenskab, og klinisk endokrinologi læren om kommunikationsforstyrrelser.

Det seneste ord i sproget er visfatin [3, 4]. Visfatins biologi illustrerer hovedtræk af den nye totale endokrinologi. Semantisk betyder ordet blot et hormon fra »visceralt fedt«. Visfatin er interessant af mindst tre grunde. For det første er det et hormon produceret af fedtceller, et adipokin, hvilket endnu en gang understreger, at fedtvæv – og ikke mindst visceralt fedt –

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

deltager aktivt i kroppens metaboliske regulering; fedtvæv er ikke blot et depot. For det andet er det overraskende, at visfatin virker som insulin og bindes til insulinreceptoren – om end uafhængigt af insulin. Desuden er visfatin-koncentrationen i plasma konstant i sammenligning med insulins variationer under måltider m.m. For det tredje er det ikke blot viscerale fedtceller, der producerer visfatin. Visfatinmolekylet blev identificeret allerede i 1994 som et 52-kilodalton cytokin udtrykt i lymfocytter. Det fik dengang det tungsindige navn *pre-B-cell colony-enhancing factor* (PBEF) [5]. Men da vidste man heller ikke, at hormonet/cytokinet hovedsageligt blev produceret i fedtceller, og at det virkede via insulinreceptoren.

Med de voksende epidemier af fedme, type 2-diabetes, insulinresistens og metabolisk syndrom er det oplagt, at visfatin fremover vil tiltrække sig stor interesse. Meget større end da visfatin blot var PBEF. Virkningen via insulinreceptoren er fascinerende. Den understreger den cellulære kommunikation på kryds og tværs, der kendetegner moderne endokrinologi. Visfatin har derfor bidraget til at varsle en ny dimension af det indre kropsspog.

**Litteratur**

1. Bernard C. Leçons sur les propriétés physiologiques et les alterations pathologiques des liquides de l'organisme. Paris: Baillière et Fils, 1859;2:1-300.
2. Starling EH. The chemical correlation of the functions of the body. Croonian lecture II. Lancet 1905;II:423-5.
3. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science 2005;307:426-30.
4. Hug C, Lodish HF. Visfatin: A new adipokine. Science 2005;307:366-7.
5. Samal B, Sun Y, Stearns G. et al. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. Mol Cell Biol 1994;14:1431-7.

**Tilskud til lægemidler**

Lægemiddelstyrelsen meddeler, at der pr. 23. maj 2005 ydes generelt tilskud efter sygesikringslovens § 7 til følgende lægemidler:

(N-04-BA-02) Levodopa/carbidopa »Rariopharm« depot-tabletter\*, rariopharm A/S

(N-06-AB-06) Sertralin »Ranbaxy« filmovertrukne tabletter\*, Meda A/S

gruppe uden klausulering over for bestemte sygdomme

Denne bestemmelse trådte i kraft den 23. maj 2005.

\*) Omfattet af tilskudsprissystemet.

**> Akademiske afhandlinger**

Læge Jens Peter Gøtze:

**ProBNP-derived peptides in plasma: from the endocrine heart to cardiac disease**

Disputatsen består af syv originalarbejder og en sammenfattende redegørelse baseret på to oversigtsartikler. Arbejdet udgår fra Klinisk Biokemisk Afdeling & Medicinsk Afdeling B, Kardiologisk Laboratorium, H:S Rigshospitalet.

Formålet med studierne var at etablere en ny metode til måling af proBNP i plasma og derefter at undersøge hjertets produktion og frigivelse af samme ved forskellige typer hjertekar-sygdom. Målemetoden er baseret på et særligt biokemisk princip, hvor prohormonet først spaltes til mindre fragmenter ved tilsætning af et enzym til plasma. Metoden kvantiterer herefter et enkelt fælles fragment, som afspejler den totale mængde prohormonprodukter secerneret til blodet. På den måde er metoden uafhængig af hjertecellernes modning af prohormonet, hvilket har været, og stadig er, meget dårligt belyst.

For at karakterisere hjertets produktion af proBNP under normale forhold blev hjerter fra grise først undersøgt for BNP-genekspression. Undersøgelsen viste, at det kodende gen for BNP helt overvejende udtrykkes i hjertets forkamre, og at prohormonet lagres intracellulært i små vesikler. I modsætning hertil bliver prohormonet ikke opbevaret i hjertekamrenes muskelceller, hvilket tyder på en konstitutiv (løbende) frigivelse fra hjertekamrene. Parallelt hermed blev det vist, at frigivelse af proBNP kan provokeres akut, og at de frigivne molekyler former overvejende er umodent prohormon hos mennesket.

Derefter blev patienter med påvirket hjertepumpefunktion og åndenød undersøgt. Patienter med enten udelukkende højresidig hjertesygdom isoleret lungesygdom, eller overvejende venstresidig hjertesygdom blev undersøgt med invasive teknikker. Resultaterne herfra viser, at en betydelig trykbelastning i højre hjertekammer medfører en øgning i proBNP-koncentrationen i plasma svarende til patienter med svær nedsat pumpefunktion af venstre hjertekammer. Derimod har patienter med udelukkende lungesygdom uændrede proBNP-koncentrationer, hvilket kan vise sig anvendeligt til at differentiere lungesygdom fra hjertesygdom hos patienter med åndenød. Endelig har arbejderne demonstreret, at patienter med svær kranspulsåreforkalkning men bevaret hjertepumpefunktion også kan have øgede proBNP-koncentrationer i plasma. Sammen med de eksperimentelle studier på grisehjerter er det sandsynliggjort, at BNP-gen-ekspressionen i hjertet reguleres af den lokale tilførsel af ilt til hjertecellerne.