

Adhensionsmolekyler predicerar diabetesrisk hos kvinnor

■ På senare år har flera studier publicerats som antyder att subklinisk, kronisk inflammation kan vara en viktig patogenetisk faktor för uppkomsten av insulinresistens och typ 2-diabetes. Denna lågradiga inflammation föregår uppkomsten av insulinresistens och typ 2-diabetes.

I en prospektiva fall-kontrollstudie, omfattande 32 826 friska amerikanska vita kvinnor (30–55 år) ur Nurses' Health Study, undersöktes huruvida biomarkörer i plasma som reflekterar endotel-dysfunktion kan predicera utveckling av typ 2-diabetes. De markörer som studerades var E-selektin, intercellulär adhesionsmolekyl 1 (ICAM-1) och vaskulär celladhesionsmolekyl 1 (VCAM-1).

E-selektin och ICAM-1 predicerade diabetesutveckling i logistiska regressionsmodeller justerade för BMI, hereditet, rökning, alkohol, kostvanor, fysisk aktivitet och bruk av östrogensubstitut. Ytterligare justering för midjemått, CRP, fasteinsulin och HbA_{1c} påverkade inte korrelationen. Finnden bekräftar resultat från knockoutmöss där avsaknad av genen för endoteliellt NO-syntas medför endotel-dysfunktion, insulinresistens och dysmetabolt syndrom.

Studien är välgjord och angelägen då det saknats övertygande prospektiva stu-

dier avseende relationen mellan endotel-dysfunktion och diabetesrisk. Emellertid finns vissa svagheter och begränsningar: Studiepopulationen var uteslutande medelålders friska vita amerikanska kvinnor varför det är oklart om resultaten kan generaliseras till män eller till kvinnor i andra åldrar eller annan etnicitet. Endotel-dysfunktion mättes endast med ovanstående biomarkörer i plasma, inte med t ex ultraljud i konduktanskärl. Plasmanivåerna av fria fettsyror, adipokiner och aterogena lipoproteiner mättes heller inte.

Författarna konkluderar att endotel-dysfunktion (eller åtminstone biomarkörer i plasma) predicerar utveckling av typ 2-diabetes hos kvinnor oberoende av andra kända riskfaktorer, inkluderande obesitas och subklinisk inflammation. Man föreslår att endotel-dysfunktion är en gemensam, kanske primär faktor för insulinresistens och kardiovaskulär sjukdom.

Åke Sjöholm

Ake.sjoholm@sos.sll.se

Meigs JB, et al. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2004;291(16):1978-86.

Ny farmakologisk metod vid neurogen smärta?

■ Det finns få eller inga riktigt effektiva behandlingsmetoder vid central neurogen smärta. Cirka 30 procent av patienter med diagnostiserad multipel skleros (MS) har dessa smärtor, som sannolikt är sekundära till inflammation i demyeliniserande lesioner i CNS.

Nyligen publicerade studier tyder på att cannabinoida substanser reducerar spasticitet, allodyni och hyperalgesi vid neurogen smärta via agonistiska effekter på endogena ligander (CB₁- och CB₂-receptorer).

I en nyligen publicerad studie undersöktes effekten av δ -9-tetrahydrocannabinol, dronabinol, på central neuropatisk smärta på patienter med MS. Dronabinol är en syntetisk cannabinoid. I en dubbelblind, placebokontrollerad studie med cross-overdesign undersöktes 24 patienter. Oralt administrerat dronabinol jämfördes med placebo under 3 veckor med en wash out-period på 3 veckor.

Behandling med dronabinol minskade spontant smärtintensiteten. Man erhöll också positiva effekter på ett par deltest i SF-36 (somatisk smärta och

mental hälsa). NNT-värdet (number needed to treat) för att erhålla 50 procent smärtlindring var 3,5 procent.

Författarna konkluderar att dronabinol har en måttlig men kliniskt signifikant bättre analgetisk effekt på central neurogen smärta hos patienter med MS, där biverkningar såsom yrsel, trötthet och huvudvärk förekommer mer frekvent hos behandlingsgruppen än hos placebogruppen under första behandlingsveckan.

Cannabinoiderna kan utgöra ett nytt värdefullt tillskott till våra hittills relativt bristfälliga behandlingsstrategier vid central neurogen smärta. Det finns flera olika typer av cannabinoida receptorer i CNS, vilket innebär en möjlighet att utforma nya selektivt verkande analgetika för dessa svårt drabbade patienter.

Clas Mannheimer

clas.mannheimer@hjl.gu.se

Svendsen KB, et al. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ*. 2004;329(7460):253-7.

Biologiskt aktivt kortisol ökar vid svår sjukdom

■ Sekretionen av kortisol ökar vid svår sjukdom. Endast fritt cirkulerande kortisol är dock biologiskt aktivt, medan 90 procent av den totala mängden är bunden till serumproteiner. I kliniken mäts totalkortisol, vilket alltså kan ge en missvisande bild av hormonets påverkan i kroppen. Hos den svårt sjuka människan sjunker dessutom serumkoncentrationerna av protein, vilket ytterligare fördunklar bilden.

För att belysa dessa frågor studerades 66 intensivvårdspatienter med APACHE III-poäng >15 av en grupp forskare i Cleveland, Ohio. De fria och totala fraktionerna kortisol mättes före och efter maximal stimulering av den endogena kortisolbildningen med hjälp av consyntropin. Man jämförde patienter som utvecklade hypoproteinemi (serumalbumin <25 g/l) med dem som hade nästan normalt serumalbumin. Dessutom inkluderades en grupp friska försökspersoner som referensmaterial.

Halten av totalkortisol var dubbelt så hög hos patienterna som hos de friska kontrollerna. Stimulering med consyntropin ökade halten med 50 procent hos de sjuka och 300 procent hos de friska. All fick till slut ungefär samma halt i plasma.

När de fria, biologiskt aktiva kortisolfraktionerna jämfördes blev skillnaderna mellan grupperna betydligt större. Före stimulering var halten 10 gånger högre hos de sjuka och efter stimulering kvarstod en trefaldig skillnad.

Den fria fraktionens andel av totalkortisol var cirka 35 procent hos de sjuka med lågt albumin, 25 procent hos dem med högt albumin, och 10 procent hos de friska kontrollerna.

Studiens resultat visar alltså att den biologiskt aktiva fraktionen av kortisol ökar betydligt mer vid svår sjukdom än vad som utvisas av totalkortisol. En effekt av serumalbumin finns visserligen, men den är inte så imponerande som artikeln vill göra gällande. Fritt kortisol i serum är dock svårt att få mätt på laboratoriet. Ett enklare alternativ är att mäta kortisol i urin (Frisk U, et al. *Clin Sci* 2004;107:47-53). Den renala utsöndringen speglar nämligen cirkulationens fria kortisolfraktion.

Robert Hahn

Robert.hahn@sos.sll.se

Hamrahian AH, et al. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2004;350(16):1629-38.