

Mekanismen för koffeins långtidseffekt klarlagd

■ Koffein är världens vanligaste uppiggande substans, och människor i Skandinavien är bland de flitigaste konsumenterna. Det är känt att koffein utövar sin effekt genom att blockera receptorer som annars skulle aktiveras av adenosin, en substans som har en dämpande effekt. Koffeins intracellulära mekanism har emellertid inte varit klarlagd.

Aktivering av adenosin A_{2A}-receptorer i basala ganglier, ett område i hjärnan som är involverat i viljestyrda rörelser, stimulerar enzymet proteinkinasa A. Koffein reducerar aktiviteten hos proteinkinasa A genom att blockera A_{2A}-receptorerna. Förändringar av aktiviteten hos proteinkinasa A påverkar den neuronala aktiviteten och slutligen också motoraktiviteten.

I studien visas att koffeins stimulerande effekt involverar DARPP-32, ett protein som återfinns i höga koncentrationer i basala ganglier. Möss som saknar DARPP-32-genen stimuleras mycket mindre av koffein än normala möss. Koffein ökar fosforyleringen av DARPP-32 vid en specifik aminosyra (treonin 75). Denna effekt fås genom att aktiviteten hos ett proteinfosfatasa, som normalt defosforylerar DARPP-32, sänks. När Thr75 är fosforylerad blir DARPP-32 en inhibitor av proteinkinasa A, och på så sätt skapas en positiv återkopplingskedja som förstärker koffeinets initiala effekt (dvs minskad aktivitet hos proteinkinasa A).

Förutom att ge en förklaring till koffeinets molekylära mekanism ger våra

resultat en bättre förståelse av basala gangliers funktion. Detta är viktigt eftersom basala ganglier är involverade i flera sjukdomar, såsom Parkinsons sjukdom, »attention deficit hyperactivity disorder« (ADHD) och drogerberoende. DARPP-32 spelar en viktig roll för neurotransmission i basala ganglier, och målet är att förstå hur neuroaktiva substanser som koffein, dopamin, opioider, cannabis etc reglerar DARPP-32.

Gilberto Fisone

Gilberto.Fisone@neuro.ki.se

Lindskog M, et al. Involvement of DARPP-32 phosphorylation in the stimulant action of caffeine. Nature 2002;418(6899):774-8

Astma och KOL i befolkningen – diagnosregistret missvisande

■ Astma och KOL är så kallade folksjukdomar och bör omhändertas av den allmänmedicinska specialistfunktionen. Astma och KOL har dock en mycket lägre förekomst i diagnosregister än i befolkningen. Skillnaderna mellan epidemiologisk diagnos och klinisk diagnos undersöktes med en validerad enkät till 5 949 personer. Svarefrekvensen var 80 procent. Av luftvägssymtom förekom pip hos 8 procent, dyspné hos 11 och produktiv hosta hos 14 procent. Rökning var vanligare hos kvinnor, 28 procent, än hos män, 25 procent.

I en klinisk validering undersöktes 206 personer med symtom från enkäten. Prevalensen av astma beräknades till 8,2

procent (07,4–8,9) och KOL 2,1 procent (1,7–2,5). Personerna med astma angav sin huvudsakliga sjukvårdskontakt. Prevalensen på 8 procent kan i en förenklad bild ses som åtta personer med astma. Av dessa söker en inte vård över huvud taget, en söker sjukhusvård, en företagshälsovård och fem stycken vårdcentral. Av dessa åtta hade en tredjedel med mild/måttlig astma inte fått läkar diagnos.

Skillnaderna mellan epidemiologisk prevalens och klinisk prevalens kan enligt detta resonemang tillskrivas att människor med besvär inte söker vård, att de sprids över flera olika vårdgivare och att det förekommer underdiagnostik. Där-

emot kan man inte påstå att det finns många med måttlig/svår astma som inte vet om att de har astma, vilket en patientförening och ett stort svensk läkemedelsbolag påstår. I befolkningen hade 7 procent fått någon astmamedicin.

Mikael Hasselgren

Mikael.Hasselgren@liv.se

Hasselgren M, Arne M, Lindahl A, Janson S, Lundbäck B. Estimated prevalences of respiratory symptoms, asthma and chronic obstructive pulmonary disease related to detection rate in primary health care. Scand J Prim Health Care 2001;19:54-7

Olanzapin ökar risken för diabetes

■ De nya antipsykotiska läkemedel som introducerades i slutet av 1980-talet uppvisar mindre extrapyramidala biverkningar men i stället metabola och hormonellt relaterade bieffekter. Ett antal fallbeskrivningar har t ex påvisat en association mellan olanzapin och utveckling av diabetes. I Fass anges förhöjda glukosnivåer som en vanlig (1–10 procent) biverkan av olanzapin.

I en artikel i BMJ rapporteras en stor populationsbaserad fall-kontrollstudie. Ur »UK General Practice Research Database«, omfattande 3,5 miljoner patienter 1987–2000, studerades 19 637 patienter som behandlats för schizofreni.

Resultaten visar att patienter som behandlats med olanzapin löpte betydligt större risk att utveckla diabetes (oddskvot 5,8; 95 procents konfidensintervall 2,0–16,7) än individer som inte behand-

lats med antipsykotika, och även jämfört med dem som använt konventionella antipsykotika (oddskvot 4,2; 1,5–12,2).

Författarna spekulerar i att det beror på ökad insulinresistens, eventuellt betingad av viktökning. Riskökningen kvarstod även efter att man justerat för bruk av andra läkemedel och övriga riskfaktorer. Således är olanzapin förknippat med en signifikant och kliniskt betydelsefull risk att utveckla diabetes.

Denna stora epidemiologiska studie bekräftar det mycket stora antal fallbeskrivningar påvisande utveckling av diabetes, ketoacidosis, diabeteskoma eller försämrat sockerläge hos individer med känd diabetessjukdom efter påbörjad medicinerings med olanzapin. Denna diabetogena effekt av olanzapin bör värderas inför valet av antipsykotiska läkemedel till schizofrena patienter. Om dia-

betes uppträder vid olanzapinbehandling bör preparatet sättas ut till förmån för klassiska neuroleptika, varvid glukostoleransen normaliseras. Om grundsjukdomen inte medger ett sådant byte tvingas man påbörja behandling med insulin eller perorala antidiabetika.

Åke Sjöholm

Ake.sjoholm@sos.sll.se

Koro CE, et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. BMJ 2002;325(7358):243

Melkersson K, Hulting AL. Recovery from new-onset diabetes in a schizophrenic man after withdrawal of olanzapine. Psychosomatics 2002;43(1):67-70