

Svensk frontlinjeforskning

## Tillväxthormonets signalvägar i insulinproducerande $\beta$ -cellen klarlagda

Sjöholm A, Zhang Q, Welsh N, Hansson A, Larsson O, Tally M et al. *Rapid Ca<sup>2+</sup> influx and diacylglycerol synthesis in growth hormone-mediated islet  $\beta$ -cell mitogenesis.* *J Biol Chem* 2000; 275 (28): 21033-40.

**Tillväxthormon (GH)** är en viktig fysiologisk tillväxtfaktor för den insulinproducerande  $\beta$ -cellen. Serumnivåerna av GH stiger dessutom parallellt med  $\beta$ -cellsproliferationen under graviditet, amning och vid akromegali. I denna studie kartlade vi de intracellulära signalsystem som GH aktiverar i isolerade fetala  $\beta$ -celler från råttor.

GH inducerade en snabb ökning i cytoplasmatisk fri Ca<sup>2+</sup>-koncentration ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>) och lipiden diacylglycerol vilket resulterar i en aktivering av proteinkinase C (PKC) och en stimulering av  $\beta$ -cellen. Den GH-inducerade ökningen i [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> befanns vara orsakad av ett inflöde av Ca<sup>2+</sup> över plas-

mamembranet. Diacylglycerolet producerades genom en okonventionell mekanism; GH aktiverade ett fosfatidylkolin-specifikt fosfolipas C.

På motsvarande sätt förmodade farmakologiska inhibitorer av PKC blockera mitogeniciteten av forboles-ter och GH. Pertussistoxin, som påverkar signalöverföringen via GTP-bindande proteiner, blockerade mitogeniciteten av GH och glukos. Innehållet av cAMP i  $\beta$ -cellen ökades kraftigt av forskolin och glukos (som båda stimulerade dess tillväxt), men inte av GH.

Dessutom kunde inhibition av proteinkinase A inte blockera den tillväxtbefrämjande effekten av GH. Detta betyder att GTP-bindande proteiner, men inte cAMP eller MAP-kinaser, medierar GHs effekter.

Sammanfattningsvis orsakar GH en snabb och direkt ökning i  $\beta$ -cellens

[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> liksom en parallell ökning i PKC-aktiverande diacylglycerol via ett fosfatidylkolin-specifikt fosfolipas C, men har ingen effekt på cAMP, fosfolipas D eller MAP-kinaser. Dessa förändringar i [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> och diacylglycerol kan vara betydelsefulla i överföringen av GH-signalen till ett mitogent svar i  $\beta$ -cellen, vilket verkar involvera GTP-bindande proteiner och PKC-be-roende mekanismer.

I ett kliniskt perspektiv kan kunskap om sådana mekanismer komma att utnyttjas för att maximera  $\beta$ -cellens tillväxt in vitro före transplantation till diabetiska patienter, i avsikt att optimera transplantatets möjligheter till tillväxt och hormonproduktion.

Åke Sjöholm  
ake@enk.ks.se

## Neurologiskt funktionshinder och utvecklingsförsening är vanligt efter extremt för tidig födsel

**Överlevnaden hos extremt** för tidigt födda barn har ökat kraftigt det senaste decenniet. Flertalet studier som beskriver prognosen för dessa barn är baserade på födelsevikt, inte graviditetslängd, varför det sker en viss sammanblandning mellan effekter av förtidsbörd respektive tillväxthämning. Flertalet uppföljningsundersökningar är inte populationsbaserade och har begränsat sig till neurologiska skador, särskilt cerebral pares, varvid man missar relativt många andra betydelsefulla problem.

I den nu aktuella studien utgick man från samtliga barn som föddes levande efter en graviditetslängd om 20 till 25 veckor i Storbritannien och Irland under en 10-månadersperiod 1995. 44 procent av barnen födda i vecka 25 kunde skrivas ut levande, 26 procent av barn födda i vecka 24 samt 11 procent av dem födda i vecka 23. Inga barn födda före vecka 22 överlevde. Totalt överlevde 324 barn.

Barnen efterundersöktes vid 3 års ålder, efter korrigering för grad av förtidsbörd, med en klinisk neurologisk undersökning samt en utvecklingsbedömning enligt Bayley. En funktionell klassifikation gjordes (svårt funktionshinder, respektive annat funktionshinder)

som tog hänsyn till både den neurologiska bedömningen inklusive hörsel och synundersökning samt utvecklingsbedömningen enligt Bayley.

Totalt hade 28 procent ett svårt funktionshinder, 7 procent var blinda eller hade svårt synhandikapp, 8 procent hörselskada som inte gick att korrigera med hörseljälpmedel. Arton procent hade cerebral pares (CP), varav dock bara hälften var svårt funktionshindrade. Antalet barn med CP är således ett ofullständigt mått på funktionshinder. Totalt hade 50 procent funktionshinder, pojkar oftare än flickor. Det var ingen statistisk skillnad mellan graviditetslängdsgrupperna. Författarnas konklusion är att svårt funktionshinder (disability) är så vanligt hos barn som föds extremt mycket för tidigt att detta är en av de största utmaningarna inom medicinen.

Undersökningen är omfattande och välgjord. Det är ovanligt att man kunnat göra en så detaljerad uppföljning på ett så stort antal extremt omogna barn. Den angivna förekomsten av CP är något högre än i ett svenskt material av extremt lågviktiga nyfödda, där uppföljningsundersökningen dock var mindre detaljerad och inte omfattade en formell

FOTO: TOMMY SVENSSON/PRESSENS BILD

utvecklingsbedömning (Läkartidningen 1999; 96: 1560-7).

Slutsatserna att de CP-skadade bara utgör en del av barnen med funktionshinder äger säkert sin riktighet även för vårt land, liksom påpekanen att det är angeläget att försöka nedbringa antalet skador bland de överlevande. Flera andra studier har också påvisat en hög andel neurologiskt skadade bland överlevande extremt för tidigt födda barn men också att andelen med funktionshinder har ökat.

Orvar Finnström  
orvar.finnstrom@lio.se

New Engl J Med 2000; 343: 378-84.