

**Martin Ritzén**, professor emeritus i pediatrik, särskilt barnendokrinologi, Karolinska institutet samt Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska sjukhuset (*Martin.Ritzen@kbh.ki.se*)

**Kerstin Hagenfeldt**, professor emeritus i obstetrik och gynekologi, Karolinska institutet samt kvinnokliniken, Karolinska sjukhuset (*Kerstin.Hagenfeldt@ks.se*); båda tillhör forskargruppen kring adrenogenitalt syndrom vid Karolinska institutet

## Adrenogenitalt syndrom hos barn och ungdomar – nya riktlinjer för terapi

### Internationell konsensuskonferens betonar behovet av teamarbete

■ Adrenogenitalt syndrom kallas också kongenital binjurebarkshyperplasi, på engelska »congenital adrenal hyperplasia«. Syndromet beror på en ärftlig brist på ett av de enzymer i binjurebarken som krävs för normal kortisolproduktion. I Sverige är det i mer än 95 procent av alla fall fråga om brist på 21-hydroxylas. En mer eller mindre fullständig brist på denna enzymfunktion gör att binjurebarken producerar för litet kortisol och aldosteron men i stället förstadier till androgena hormoner som lätt omvandlas till ett överskott av testosteron (Figur 1). Följden av en uttalad kortisol- och aldosteronbrist blir att det nyfödda barnet vid 1–2 veckors ålder börjar kräkas, blir intorkat och kan dö av elektrolytrubbning och kardiovaskulär kollaps.

Eftersom överskottet på androgena hormoner finns redan under fosterstadiet föds flickor med adrenogenitalt syndrom med mer eller mindre viriliserade yttre könsorgan. Syndromet är den enskilt vanligaste orsaken till att man ibland vid födelsen inte säkert kan säga om det är en pojke eller flicka.

I Sverige har omkring ett barn av 11 000 födda en symptomgivande brist på 21-hydroxylas. Eftersom tidig diagnos och rätt behandling är livräddande ingår analys av 17-hydroxiprogesteron (det förstadium till kortisol som är kraftigt ökat vid 21-hydroxylasbrist) i den rutinmässiga screening som görs på alla nyfödda i Sverige. Den molekylärgenetiska bakgrunden till 21-hydroxylasbrist är väl kartlagd, och det finns en god överensstämmelse mellan genotyp (mutation) och fenotyp. Det gör att mutationsdiagnostik är värdefull både för diagnostik och för planering av framtida behandling.

#### Livslång medicinering och kirurgiska ingrepp krävs

Adrenogenitalt syndrom är en livslång sjukdom som kräver medikamentell ersättningsbehandling med de hormoner som saknas (gluko- och mineralkortikoider). Dessutom krävs kirurgisk behandling av flickor, som ofta har viriliserade könsorgan.

Balansen mellan underbehandling med glukokortikoider (vilket medför ökad produktion av androgena hormoner) och överbehandling (som på sikt leder till kortvuxenhet, fetma och osteoporos) kan vara svår.

#### SAMMANFATTAT

Forskare och kliniker från Europa, Nordamerika och Australien har enats om ett handlingsprogram för diagnostik och behandling av barn och ungdomar med adrenogenitalt syndrom. Dokumentet identifierar »state-of-the-art« respektive experimentella försök till nya behandlingsformer.

De få uppföljningsstudier till vuxen ålder som gjorts visar att behandlingen av dessa patienter inte är optimal.

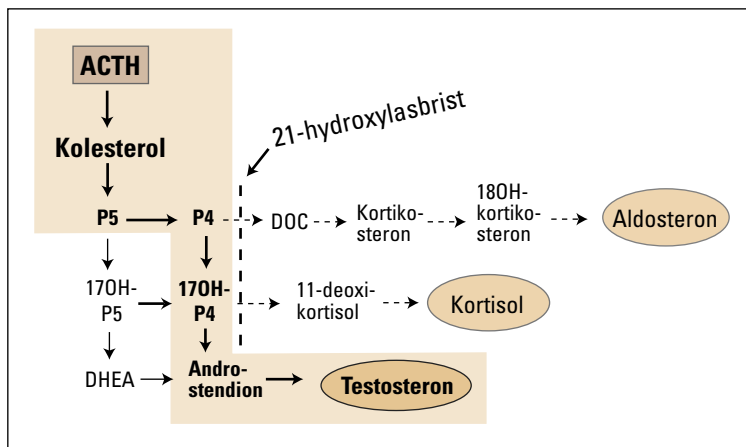
Behov av teamarbete mellan barnendokrinologer, -kirurger, -psykiatrer, gynekologer och genetiker betonas, särskilt vad gäller viriliserade flickor.

I motsats till tidigare traditioner rekommenderas enstegsoperation av viriliserade flickor vid 2–6 månaders ålder. Sådan kirurgi bör centraliseras.

Respekten inför flickornas integritet betonas; undersökningar av klitoris och introitus vaginae ska undvikas mellan 2 och 12 års ålder.

Hydrokortison är huvudalternativet för substitution med glukokortikoider. Något sådant preparat finns inte registrerat i Sverige.

Detsamma gäller kirurgisk behandling av flickor med virilisering. Vid vilken ålder ska operationerna göras, och vilken operationsteknik ger bäst resultat ur både anatomisk och psykologisk synvinkel? Många vuxna kvinnor har vittnat om hur de upplevt upprepade undersökningar och operationer av könsorganen under uppväxten som veritabla övergrepp. Under senare år har också en del patientorganisationer hävdats att det under barndomen inte får göras några kirurgiska ingrepp



**Figur 1.** Schematisk beskrivning av steroidsyntesen i binjurebarken. Flera olika enzymer deltar i syntesen av de tre olika klasserna av steroidhormoner: kortisol, aldosteron och testosteron. Vid en total brist på 21-hydroxylasaktivitet bildas varken aldosteron eller kortisol. Däremot shuntas förstadierna pregnenolon (P5), progesteron (P4), och framför allt 17-hydroxiprogesteron (17OH-P4), över till androstendion och testosteron. Till följd av bristande negativ återkoppling från kortisol på ACTH-sekretionen från hypofysen ökar ACTH-produktionen, och därmed produktionen av androgen, ytterligare. (DOC = deoxikortikosteron; DHEA = dehydroepiandrostendion; 17OH-P5 = 17-hydroxipregnenolon.)

som lika väl kan göras när flickan blir myndig och själv kan bestämma hur hon vill ha det.

Det är svårt att från befintlig vetenskaplig litteratur få grepp om hur ovanstående problem ska hanteras. Därför tog de europeiska och nordamerikanska föreningarna för barnendokrinologi (European Society for Paediatric Endocrinology respektive Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society) initiativ till en konsensuskonferens om behandling av barn och tonåringar med adrenogenitalt syndrom som beror på 21-hydroxylasbrist. Konferensen hölls i mars 2002 i Gloucester, nära Boston.

Den modell som användes för att skapa ett slagkraftigt dokument var mycket lyckad: Först identifierades de mest inflytelserika forskarna/klinikerna inom området. Denna grupp bestod huvudsakligen av barnendokrinologer, men där fanns också två erfarna barnurologer, tre psykologer, två gynekologer och en laboratorieläkare.

Dessa gjorde en litteraturgenomgång av ett relativt smalt område, och med detta och sin egen erfarenhet som grund skrev de ett kort förslag till text om just denna del. Texten cirkulerade till samtliga deltagare före mötet.

Vid själva konferensen bearbetades och godkändes texten först i grupper om 5–6 personer, sedan av alla konferensdeltagare. Vid konferensens slut hade samtliga konferensdeltagare enats om en text som i sin helhet skulle publiceras samtidigt i en europeisk tidskrift (*Hormone Research*) [1] och en amerikansk (*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*) [2]. Tidskrifterna är organ för de två arrangerande vetenskapliga sammanslutningarna.

I denna artikel presenteras en kort sammanfattning av konsensusdokumentet.

### Flicka eller pojke? Hur agerar vi?

Att man inte vet om det är en flicka eller en pojke som fötts inträffar 5–10 gånger per år i Sverige. Numera kan man oftast få besked om barnets könskromosomer redan under första dygnet. Om det finns två X-kromosomer men ingen Y-kromosom är den vanligaste bakomliggande orsaken att barnet är en flicka med adrenogenitalt syndrom.

Diagnosen adrenogenitalt syndrom beroende på 21-hydroxylasbrist bekräftas av kraftigt förhöjda koncentrationer av 17-hydroxiprogesteron i blod. Hos prematurer finns ofta steroider som kan ge falskt höga värden. Då krävs förfinade analyser och flera prov för att följa förloppet.

Screening av alla nyfödda för att upptäcka adrenogenitalt syndrom pågår i många länder, i Sverige sedan 1986. Konsensusmötet rekommenderade att sådan screening införs generellt, eftersom pojkar med sjukdomen annars hinner bli svårt sjuka innan sjukdomen avslöjas. Vissa krav definiera-

des: Screeningdiagnosen måste bekräftas av klinisk bedömning och ytterligare laborietutredning. Molekylärgenetisk mutationsanalys ansågs inte nödvändig för diagnos i typiska fall, men den tillför värdefull information, särskilt för pojkar med sjukdomen. I Sverige genotypas i praktiken nästan alla nyfödda med adrenogenitalt syndrom.

### Diagnos och behandling kan göras prenatalt

För en familj som redan har ett barn med adrenogenitalt syndrom är sannolikheten 25 procent att nästa barn också har sjukdomen (autosomt recessiv ärftlighet).

Det är känt att om den gravida kvinnan behandlas med en glukokortikoid som passerar placenta in i fostret kan virilisering av en flicka som eventuellt har adrenogenitalt syndrom förhindras eller i varje fall lindras. Dexametason är det dominerande preparatet. Behandlingen måste påbörjas 6–7 veckor efter senaste menstruation och ges »blint« fram till den tid då ett prov från moderkakan kan tas, ungefär vid 10:e graviditetsveckan. Analyser av den biopsin visar dels fostrets kön, dels om fostret har adrenogenitalt syndrom.

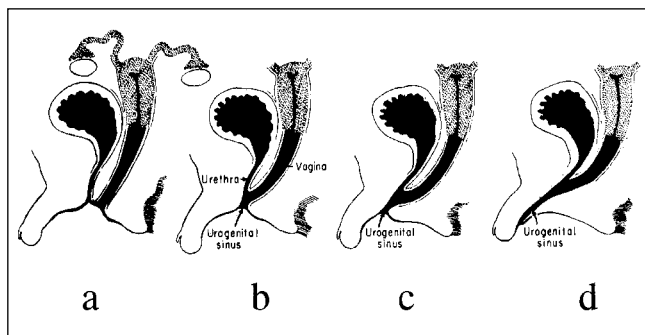
I de uppföljningar som gjorts av mödrar och barn som behandlats på detta sätt har inte några biverkningar kunnat påvisas, utom de som kan förväntas vid kortisonbehandling av den blivande mamman (vikttökning, ökade hudbristningar). Kraven på säkerhet för barn och mor måste emellertid ställas höga, eftersom bara ett foster av åtta kan ha nytta av behandlingen: Pojkarna får ju inga missbildningar, och bara en flicka av fyra har adrenogenitalt syndrom. Sju av åtta behandlas alltså i onödan.

Konsensusmötet noterade detta och rekommenderade att sådan behandling endast bör ske i form av kliniska studier med mycket långsiktig uppföljning. En sådan studie leds nu från Astrid Lindgrens barnsjukhus, i samarbete med kliniker i sju andra europeiska länder.

Preimplantatorisk diagnostik av 21-hydroxylasbrist hos embryon som tillkommit efter in vitro-fertilisering är tillgänglig i USA, men inte tillåten i Sverige. Om bara de embryon som inte bär på sjukdomsanlaget implanteras behövs förstås ingen prenatal behandling.

### Feminiserande genital kirurgi måste övervägas noga

Frågan om feminiserande genital kirurgi väckte mycket diskussion vid konferensen. Under senare år har flera uppföljningsstudier av kvinnor som genomgått feminiserande kirurgi i barnaåren, oftast vid 1–3 års ålder, publicerats. De flesta av dessa kvinnor har fått gå igenom upprepade kontroller och kompletterande behandling för att motverka stenoser av vaginalmyningen. Trots detta har 30–50 procent behövt kompletterande kirurgi i tonåren. Genomgående i alla studier



**Figur 2.** En schematisk framställning av olika grader av virilisering. Den lindrigaste formen (a) innebär endast klitorishypertrofi, eventuellt kombinerad med lätt labiafusion. Vid den svåraste viriliseringen (d) mynnar vagina högt upp i uretra, ovanför uretrasfinktern. Till det yttre kan könsorganen då se ut som hos en pojke med bilateralt retinerade testiklar. (Från: Grumbach MM, Conte FA. *Williams textbook of endocrinology*. Wilson JD, Foster DW, editors. Philadelphia: Saunders Co; 1992. p. 907. Publiceras med tillstånd från Elsevier Science.)

är att många upplevt undersökningar och ingrepp som gravt kränkande, vilket hos vissa lett till rädsla för sexuellt engagemang i vuxen ålder.

Målet för feminiserande kirurgi är dels att uppnå ett utseende som är rätt för en flicka, dels att tillåta fritt flöde för urin utan risk för inkontinens eller infektioner, dels att medge en god sexuell och reproduktiv funktion i vuxen ålder.

Konsensuskonferensen enades om att beslut om kirurgiska ingrepp under barndomen alltid ska fattas i fullt samförstånd med föräldrarna, efter fullständig information om alla relevanta fakta. En måttlig klitorishypertrofi (Figur 2 a) behöver kanske inte alls åtgärdas. Situationen är annorlunda vid grav virilisering. Den samlade erfarenheten vid konferensen var att det torde vara mycket olämpligt för en flicka att under barndomen ha könsorgan som kan misstas för manliga. Därför bör feminiserande kirurgi utföras tidigt, på samma sätt som man hos pojkar eftersträvar kirurgisk korrektion av hypospadi så tidigt som möjligt.

När beslut om kirurgi väl har fattats rekommenderade konferensen att den sker tidigt, helst mellan 2 och 6 månaders ålder. Flickan är då ännu påverkad av östrogener, och ingreppet är lättare att utföra än senare då östrogenpåverkan är helt borta. Klitorektomi ska aldrig göras, utan någon av de metoder som sparar glans och dess innervation måste användas.

Vid operationen står valet mellan att vid 2–6 månaders ålder endast korrigerar det kosmetiskt störande (i regel klitorisreduktion, eventuellt också minskning av labia majora) och att utföra en total korrektion: dvs att dels åtgärda den yttre viriliseringen, dels flytta vaginalöppningen till perineum. En sådan tidig total korrektion ansågs vid konferensen särskilt angelägen vid den gravaste missbildningen när vagina mynnar ovan eller nära uretrasfinktern (Figur 1c–d).

Tyvärr saknas uppföljning av den nu använda kirurgiska tekniken till och med adolescensen. De närvarande erfarna kirurgerna ansåg emellertid att resultatet av en tidig totalkorrektion var tillfredsställande hos många patienter. Dock betonades att man måste vara beredd på att kompletterande kirurgi kan bli nödvändig i tonåren. Upprepade undersökningar av könsorganen under uppväxten för att finna eventuell striktur av vaginalöppningen ansågs förkastlig – en eventuell åtgärd av strikturer bör vänta tills flickan själv kan delta i både beslut och eventuell postoperativ behandling.

Feminiserande genital kirurgi är ovanlig vid de flesta kirurgiska enheter. Konferensen betonade vikten av centralisering; ett barnurologiskt team bör operera åtminstone 3–4 fall

per år för att få tillräcklig erfarenhet och skicklighet. I Sverige skulle det betyda att alla nya fall opereras av ett enda team.

## Svårt balansera glukokortikoider

Det är idag inte möjligt att med tillförsel av hydrokortison helt efterlikna de normala variationerna i kortisolsekretionen över dygnet. Den bästa anpassningen får man med användning av det naturliga hormonet (hydrokortison = kortisol). Konferensen fann inga skäl att använda kortisonacetat, det i Sverige och i många andra länder traditionella preparatet, eftersom detta kräver omvandling till kortisol innan det blir aktivt. Tyvärr finns inget registrerat preparat med hydrokortison i Sverige, men det går lätt att få på licens (Hydrocortone, tabletter på 10 respektive 20 mg motsvarande cirka 13 respektive 26 mg kortisonacetat).

Under spädbarnsåret kan det krävas upp till 25 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta och dygn, men senare ligger en normal dosering av hydrokortison kring 10–15 mg/m<sup>2</sup>, fördelat på tre doser. Bästa dosfördelning över dygnet är fortfarande oklar. Medan hydrokortison bör användas under barndomen kan ett mer långverkande preparat såsom prednisolon användas när patienten vuxit färdigt, då det kan ges två gånger per dag. Dygnsdosen blir då cirka en femtedel av hydrokortison dosen.

Det kan vara svårt att balansera mellan över- och under substitution med glukokortikoider. För mycket glukokortikoid ger lägre tillväxthastighet, fetma och eventuellt benskörhet; för litet ger överproduktion av androgena hormoner från binjurebarken, vilket leder till ökad tillväxt men också till en ännu snabbare ökning av skelettåldern (och framtida kortvuxenhet) och dessutom alltför tidiga pubertetstecken. I vuxen ålder kan underbehandling medföra hirsutism och infertilitet hos kvinnor, infertilitet och testikeladenom (se nedan) hos män.

Det är livsviktigt att en patient med adrenogenitalt syndrom får tillräckliga doser glukokortikoider under akut stress, 2–3 gånger den normala underhållsdosen. Det är särskilt viktigt vid t ex hög feber, operationer, magsjuka etc då det kan vara svårt att behålla tablettmedicineringen. Hypoglukemi/cirkulationskollaps på grund av kombinerad kortisol- och adrenalinbrist kan annars orsaka ett allvarligt tillstånd. Det har visat sig att patienter som inte producerar kortisol i sin binjurebark (på grund av antingen syntesdefekt eller hämning genom tillförda glukokortikoider) inte heller kan överföra noradrenalin till adrenalin i binjuremärgen och därför får en funktionell adrenalinbrist. Patienter med adrenogenitalt syndrom bör ha hydrokortison för injektion hemma.

## Mineralkortikoider behövs vid klassisk form

Konferensen betonade att alla patienter med sk klassisk form av adrenogenitalt syndrom (dvs de som har symtom i tidig ålder) bör få tillskott av mineralkortikoider. I praktiken är detta liktydigt med fludrokortison i en dos som ger normalt blodtryck och som får natrium-, kalium- och reninnivåerna i blod att ligga inom normala gränser. Även om det inte föreligger en uppenbar saltbrist hjälper mineralkortikoider till att hämma ACTH-nivåerna och därmed minska behovet av glukokortikoider. Salttillskott kan behövas i nyföddhetsperioden.

## När är medikamentell behandling »lagom«?

Oljig hy, akne, pormaskar och ökade erektioner före pubertetsåldern kan betyda underbehandling. Ökad tillväxttakt och alltför snabb progress av skelettmognad är båda tecken på ett mer långsiktigt överskott av androgena hormoner. I laboratorieproven ses det som ökad utsöndring av pregnantriol och som höga nivåer av 17-hydroxiprogesteron i serum, något som förhoppningsvis avslöjas tidigare än effekten på tillväxt och skelettålder. I tonåren är det fortfarande viktigt att undvi-

ka hyperandrogenism hos flickor, medan pojkarnas ökande testosteronproduktion från testiklarna gör att en viss sekretion av androgener från binjurarna inte betyder så mycket.

### Psykologiskt stöd värdefullt

Flera undersökningar har visat att flickor med adrenogenitalt syndrom tycker om »pojkkaktiga« lekar och leksaker och gärna väljer pojkar som lekkamrater. Däremot är könsidentiteten, dvs hur de uppfattar sig själva, sällan ifrågasatt. Inte heller är homosexualitet vanlig bland kvinnor med adrenogenitalt syndrom.

För föräldrarna är det en mycket traumatisk upplevelse att barnmorskan och läkaren vid födelsen av deras barn inte säkert kan säga om de fått en pojke eller en flicka. Konferensen betonade att det är mycket viktigt att barn och föräldrar snabbt kommer i kontakt med en erfaren barnendokrinolog. Denne är oftast samordnare i ett team bestående av barnendokrinolog och -kirurg, psykiater/psykolog, gynekolog och genetiker, alla med erfarenhet av sådana situationer. Stödsamtal för föräldrarna bör upprepas under barnets uppväxt. Detta är viktigt för barnets psykologiska välbefinnande under uppväxten. Det är också angeläget att ta hänsyn till skillnader i kulturella uppfattningar om manligt och kvinnligt.

I motsats till den praxis som rått vid många läkarmottagningar under lång tid betonade konferensen att upprepade undersökningar av genitalia är kontraindicerade, särskilt hos flickor och unga kvinnor. För flickor räcker det med en bedömning av graden av pubisbehåring för att bedöma den delen av pubertetsutvecklingen. När flickan själv är motiverad, i regel i adolescensen, är en undersökning av erfaren gynekolog naturlig. Då bedöms om ytterligare operationer behövs, och då kan flickan också få en åldersadekvat sexuell rådgivning.

Slutligen rekommenderade konferensen att när det i 17–18-årsåldern är dags för vuxenmedicinska specialiteter att ta över behandlingen bör den behandlande endokrinologen ha nära samarbete med gynekolog/urolog och vid behov även psykolog.

För kvinnor är gynekologiska frågeställningar kring sexualitet och fertilitet vanliga. Eftersom graviditeter hos patienter med adrenogenitalt syndrom fortfarande är ovanliga rekommenderade konferensen att kvinnor under graviditet följs vid en »specialistmödravårdscentral« av läkare som har kunskap om både riskgraviditet och sjukdomen. Oftast behöver medicineringen inte ändras, men eftersom graviditeten i sig är en stresssituation måste kvinnan följas noga. Om feminiserande kirurgi gjorts bör förlösningen ske med kejsarsnitt.

Män med adrenogenitalt syndrom bör gå på regelbundna kontroller av dels den medikamentella behandlingen, dels eventuell utveckling av benigna binjurebarksadenom i testiklarna. Sådana utvecklas hos 10–40 procent av män med adrenogenitalt syndrom, särskilt om glukokortikoidsubstitutionen är för låg.

### Bättre behandling i framtiden

Många försök pågår för att finna bättre former för framför allt glukokortikoidbehandlingen. Ett radikalt sätt att lösa problemet med ökad androgenproduktion från binjurarna är att ta bort dem! Konferensen ansåg att detta kan vara indicerat i vissa fall, eftersom det i allmänhet är lättare att behandla en patient med Addisons sjukdom än en med adrenogenitalt syndrom.

I dagens läge ser man inga principiella hinder för adrenalectomi, men om genterapi för adrenogenitalt syndrom i en framtid blir möjlig skulle även sjuka binjuror kunna vara till nytta. Tills mer erfarenhet hinner samlas rekommenderade konferensen att adrenalectomi endast används om konventio-

nell behandling inte fungerar, och då i form av kliniska prövningar. Förebyggande adrenalectomi reserveras för speciella kliniska centra, också i form av klinisk prövning under vetenskapliga former.

Ett pågående försök att minska doserna av glukokortikoid genom att ge både antiandrogener och aromatashämmare i tillägg till den vanliga behandlingen till prepubertala barn med adrenogenitalt syndrom ser lovande ut men kan ännu inte rekommenderas som en allmän behandlingsstrategi.

En teoretiskt intressant väg vore att blockera ACTH-sekretionen med en selektiv CRH-antagonist (CRH = corticotropin releasing hormone). Sådana är under utveckling (för behandling av depression) men är ännu inte tillgängliga för kliniska prövningar vid adrenogenitalt syndrom.

### Hur mår patienterna som vuxna? Studie planeras

Konferensen utmynnade i en rad rekommendationer som är av värde för den praktiska behandlingen av barn och ungdomar med adrenogenitalt syndrom. Dokumentet torde kunna användas av såväl läkare som patienter och anhöriga för att höja kvaliteten på vården. För oss var det lugnande att inga radikala nyheter presenterades, jämfört med nuvarande praxis vid väl fungerande läkarmottagningar i Sverige.

Ett genomgående tema var den ökade uppmärksamheten på psykologiska faktorer som är av stor betydelse för flickor och tonåringar med adrenogenitalt syndrom. Flickornas integritet måste respekteras under de upprepade läkarundersökningarna under uppväxten. De deltagande kirurgernas optimism vad gäller resultaten i vuxen ålder av tidig totalkorrektio- n av viriliseringen var också uppmuntrande och motiverar en estegsoperation vid 2–6 månaders ålder, framför allt vid kraftig virilisering.

Behandlingen av barn med adrenogenitalt syndrom i Sverige förefaller idag vara ganska tillfredsställande. Vi vet dock inte mycket, varken i Sverige eller någon annanstans i världen, om hur det går för dessa patienter i vuxen ålder och vilka komplikationer som eventuellt kan förväntas med stigande ålder. På Karolinska sjukhuset planeras vi därför att tillsammans med Sahlgrenska Universitetssjukhuset och Drottning Silvias barnsjukhus erbjuda alla vuxna patienter med adrenogenitalt syndrom, kvinnor och män, en utförlig undersökning med sikte på att studera eventuella sjukliga förändringar.

Patienter med adrenogenitalt syndrom finns utspridda över hela landet, ett fåtal på varje klinik, där den enskilde behandlande läkaren givetvis inte får någon större erfarenhet av sjukdomen. Vi hoppas därför att våra kolleger gör det möjligt för dessa patienter att delta i denna undersökning som på ett avgörande sätt kan ge oss information om hur denna patientgrupp ska behandlas för att om möjligt förebygga komplikationer i högre åldrar.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

### Referenser

1. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzén EM, Sippell WG, Speiser PW. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res* 2002;58:188-95.
2. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzén EM, Sippell WG, Speiser PW. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4048-53.