

## Rapport:

## Forskningsprosjekt:

# Årsaker til forhøyet kreatin kinase (CK) i en normalbefolkning

## 1. Prosjektbeskrivelse

### Bakgrunn

Symptomer fra skjelettmuskulatur er svært vanlig i den generelle befolkning. Kun hos et mindretall av pasientene, vil utredning avdekke underliggende muskelsykdom. I slike tilfeller vil som oftest en klinisk undersøkelse utført av helsepersonell med kompetanse på muskelsykdommer kunne identifisere de som trenger videre utredning. Fordi kunnskapen om muskelsykdommer er begrenset, opplever man ikke sjelden at personer med muskulære symptomer og forhøyet CK forblir udiagnostisert. Dette er også en erfaring ved nevrologisk avdeling som har ansvar for utredning av denne type problemstillinger. I de tilfeller der pasienter har symptomer på muskelsykdom, mens supplerende undersøkelser ikke gir endelig svar, vil man ofte gi pasienten en uspesifikk diagnose som "myopati" (muskelsykdom uten nærmere spesifisering).

Det er tidligere ikke gjennomført prevalensstudier for å avklare hyppigheten av asymptomatisk forhøyet CK i befolkningen. Det er også få studier som har sett på årsaker til forhøyet CK i selekterte pasientmaterialer eller betydningen av dette som en markør på senere sykdomsutvikling. Det foreligger kun et begrenset antall studier hvor man har anvendt muskelbiopsi i den diagnostiske utredningen. Pasientmaterialene er dessuten relativt små i omfang, og man har anvendt ulike seleksjonskriterier i studiene. Glycogen avleirings sykdommer, muskulære dystrofier og inflammatoriske myopatis er blant de sykdommer som er identifisert blant disse materialene. Carnitin palmitoyltransferase defekt (CPT) (forstyrrelse i fettmetabolismen) er en annen årsak til forhøyet CK som er påvist i de få studiene som har sett på denne type problemstilling. Andre deler av litteraturen gir støtte for å hevde at det er en assosiasjon mellom forhøyet CK og blodtrykksstigning. Det er også uavklart hvilken rolle medikamenter, særlig statiner (kolesterolsenkende medisiner), spiller for utvikling av høy CK.

Tromsøundersøkelsen gir en unik mulighet til å studere en rekke problemstillinger med høy CK som endepunkt. Eksempler på dette er sammenhengen mellom høy CK og muskulære symptomer, nevrofysiologiske parametre og morfologiske endringer i muskulaturen. I tillegg skal vi undersøke sammenhengen mellom CK og en rekke funksjoner som D-vitamin, Calcium, Thyroideafunksjon, blodtrykk og medikamentbruk. I senere oppfølgende undersøkelser, har man mulighet til å undersøke hvor mange som har vedvarende høy CK over tid, og i hvilken grad høy CK er en risikofaktor for senere utvikling av muskelsykdom. Universitetet har tildelt prosjekt en stipendiatstilling, og det vil bli lagt til rette for at flere av avdelingens leger kan delta i prosjektet.

Dette prosjektet er forankret i "Nevromuskulært kompetansesenter" (NMK). Den første delen av undersøkelsen (fase 1 av Tromsøundersøkelsen) pågår nå, og forventes avsluttet i mars 2009. I denne delen av undersøkelsen måles CK sammen med en rekke andre variable som for

eksempel lever, nyrefunksjon og blodtrykk. Den neste delen av undersøkelsen, som vi søker om midler til i denne søknaden, dreier seg om å innkalle den gruppen med forhøyet CK til videre undersøkelser. Vi innkaller samtidig en kontrollgruppe for å sammenligne resultatene ("kase-kontroll" undersøkelse). Vi regner med å innkalle 100 pasienter og 100 kontroller.

### Problemstillinger

- Undersøke sammenhengen mellom tilstedeværelse av muskelsymptomer og forhøyet CK definert som  $> 2 \times$  øvre referanseområde
- Undersøke sammenhengen mellom myopatiske forandringer (forandringer i muskulaturen) fremkommet ved EMG-undersøkelse og forhøyet CK definert som  $> 2 \times$  øvre referanseområde
- Undersøke sammenhengen mellom høy CK, EMG forandringer og forandringer i muskelfibrene som fiber-diameter, fordeling av type 1 og type 2 muskelfibre samt avleiringer, inflammasjon (betennelse) og andre kvalitative forandringer i muskelfibrene.
- Undersøke sammenhengen mellom lave D-vitamin verdier og muskelkraft bedømt ved hjelp av håndmanometer (håndkraft) og cybex (kraft i lårmuskulatur)
- Sammenhengen mellom høy TSH (stoffskifteprøve) og muskelkraft, EMG og muskelbiopsi forandringer
- Undersøke sammenheng mellom morfologiske muskelforandringer (funn fremkommet ved biopsi) samt EMG-forandringer og vitamin D-status blant de med forhøyet CK sammenlignet med en frisk kontrollgruppe.
- Undersøke sammenhengen mellom forhøyet CK og blodtrykk (systolisk og diastolisk)

### Inklusjonskriterier

- Voksne (over 18 år) rekruttert fra Tromsøundersøkelsen (gravide er ekskludert)
- Personer med forhøyet CK (over  $2 \times$  øvre referanseverdi) ved 2 målinger
- Kjente årsaker til høy CK (sykdom i perifere nerver og muskulatur) inklusive medikamentbruk (statiner)

### Studiedesign

Kase-kontroll undersøkelse med blinding av "pasienten" og undersøkeren.

### Undersøkelser

1. Klinisk nevrologisk undersøkelse med måling av muskelkraft. Dette gjøres på nevrologisk avdeling
2. Nevrofysiologisk undersøkelse (EMG og nevrografi). Nevrofysiologisk seksjon.
3. Blodprøver med vekt på endokrinologiske (hormonelle) funksjoner. Taes av prosjektmedarbeidere og analyseres av avdeling for medisinsk biokjemi (MBIO)
4. Muskelbiopsi. Prøven taes av prosjektmedarbeidere og analyseres ved NMK

### Prosjektmedarbeidere

NMK (Professor Sigurd Lindal, Prosjektmedarbeider Anna Kirsti Kvitnes og Merethe Lorentzen)

Nevrologisk avdeling (Overlege Karin Abeler, Overlege Sissel Løseth, Overlege dr. med Stein Harald Johnsen, Overlege dr. med Eva Stensland, Professor og prosjektleder Svein I. Bekkelund)

Endokrinologisk avdeling: Professor Rolf Jorde

Avdeling for medisinsk biokjemi: Førsteamanuensis Yngve Figenschou

Prosjektperiode: 01.09.08-31.12.12

## **2. Fremdriftsplan og resultater**

300 personer er rekruttert til studien, dvs. 150 i hver gruppe. Hittil er 265 personer innkalt til undersøkelse (inklusive de som har trukket seg fra studien). Det betyr at 35 personer gjenstår å undersøke i den kliniske delen av studien.

Den neste undersøkelsen består i å ta muskelbiopsi på 50 personer med forhøyet CK og 50 personer med normal CK. Denne studien har vi nettopp begynt på, dvs. at 4 personer har tatt biopsi. Målet er å gjennomføre 20 biopsier før sommeren, og avslutte denne delen innen utgangen av 2010.05.20

### Presentasjoner i 2009:

Lilleng H, Johnsen SH, Stensland E, Abeler K, Løseth S, Jorde R, Figenschou Y, Lindal S, Bekkelund SI. Creatine kinase (CK) in a normal population: Towards new reference values? Neuromuscular Disorders Vol. 19, September 2009: 656

Lilleng H, Johnsen SH, Stensland E, Abeler K, Løseth S, Jorde R, Figenschou Y, Lindal S, Bekkelund SI. Prevalence of hyperCKemia in a normal population. European Federation of Neurological Societies – EFNS 2009

Svein I. Bekkelund et al. Creatine Kinase (CK) I en normalbefolkning. Presentasjon på nevrodagene. Oslo november 2009.

Hallvard Lilleng. Forhøyet CK-verdi. Flere årsaker. Muskelnytt 1-2009; side 15.

## **3. Regnskap**

Vedlagt følger regnskap for bruk av midler tildelt av muskelfondet i 2009. Pengene er gått med til innkjøp av 3 biopsinåler (driftsposter). Hoveddelen av midlene er brukt til å frikjøpe personell til å utføre undersøkelser på deltakerne. Det gjelder først og fremst nevrofysiologisk undersøkelse (EMG og nevrografi), men også undersøkelse av muskelkraft ved bruk av standardisert utstyr (Cybex). Fysioterapeut Atle Nilsen har utført denne undersøkelsen, mens Sissel Løseth og Karin Abeler har gjort EMG-undersøkelsene. Noe penger er også brukt til å dekke utgifter i forbindelse med deltakelse på internasjonal muskelkongress i Geneve 2009 (World Muscle Society).

<b>Muskelforskning 2009 - oversikt over utgifter</b>	<b>Beløp</b>
Lønnsutgifter	73 749,03
Sosiale kostnader (feriepenger, arbeidsgiveravgift)	15 048,58
Kurskostnader	18 027,50
Driftsposter	7 766,00
	<b>114</b>
<b>SUM Utgifter</b>	<b>591,11</b>
	114
Tilskudd 2009	559,00
<b>Differanse</b>	<b>32,11</b>

Tromsø 20.05.2010

Svein Ivar Bekkelund  
Prosjektleder