

Læge Marit Eika Jørgensen:

Glucose Intolerance and its relation to cardiovascular risk factors among Greenland Inuit

The Greenland Population Study

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Steno Diabetes Center og Statens Institut for Folkesundhed og er baseret på tre publicerede artikler. Afhandlingen beskriver forekomsten af type 2 diabetes og nedsat glukosetolerance (IGT) og den relaterede metaboliske risiko hos 1.100 grønlandske inuitter som deltog i en befolkningsundersøgelse i Grønland fra 1999 til 2001. Tidligere har det været en generel opfattelse at forekomsten af type 2 diabetes var lav hos grønlændere, men studier fra Canada og Alaska har vist at de hastige livsstilsændringer blandt inuitter ledsages af stigende forekomst af diabetes.

I alt 10,8 og 8,8% af mænd og kvinder >35 år havde diabetes, og 9,4 og 14,1% af mænd og kvinder havde IGT. Familiær diabetes, overvægt, fysisk inaktivitet og alkoholindtagelse øgede risikoen for diabetes og IGT, og indtagelse af frugt og havpattedyr var negativt associeret til glukoseintolerance. 70% af diabetesstilfældene var på forhånd uerkendte.

For at belyse omfanget af det metaboliske syndrom sammenlignede vi forekomsten af fedme og associationen til metaboliske risikofaktorer hos inuitter og en dansk studiepopulation (Inter99). Fedme var hyppigere forekommende hos inuitter, men for et givet niveau af fedme fandtes lavere niveauer af 2-timers glukose og insulin, blodtryk, og lipider end hos danskerne. 20,7% og 17,9% af deltagerne havde det metaboliske syndrom efter henholdsvis WHO's og den amerikanske NCEP definition, men κ -statistik viste dog kun moderat overensstemmelse mellem de to definitioner.

Konklusionen er at diabetes er særdeles hyppigt forekommende blandt grønlandske inuitter, formentlig som følge af betydelige livsstilsændringer i en genetisk disponeret befolkning, og insulinresistensrelaterede sygdomme må forventes at blive et alvorligt problem i Grønland.

Forf.s adresse: Gærdet 13, DK-3460 Birkerød. E-mail: MaEJ@steno.dk
Forsvaret fandt sted den 30. juli 2004.
Bedømmere: Bengt Saltin, Jørn Dyerberg og Jan-Erik Henriksen.
Vejledere: Knut Borch-Johnsen, Peter Bjerregaard og Finn Gyntelberg.

Læge Rasmus Gaardskær Nielsen:

Gastroesophageal reflux disease and cow's milk hypersensitivity in infants and children

Ph.d.-afhandlingen bygger på kliniske studier udført under min ansættelse ved Pædiatrisk forskningsenhed, Klinisk Institut, Syddansk Universitet, i perioden 2000 til 2003. Undersøgelserne omhandler metodologiske aspekter af esophageal

pH monitorering samt associationen mellem gastroesophageal reflux sygdom (GERD) og fødevarerhypersensitivitet for mælk hos børn i aldersgruppen 0-15 år. Esophagogastroduodenoskopi og prolongeret esophageal pH monitorering fremstår som centrale undersøgelser i evalueringen af børn mistænkt for moderat til svær GERD. Første delstudie har belyst reproducerbarheden at esophageal pH monitorering hos børn. 30 børn gennemførte 2x24 timers esophageal pH monitorering. Baseret på *Bland* og *Altman's limits of agreement* metode fandtes en udtalt dag til dag-variation såfremt monitoreringen gentages konsekutivt. I andet delstudie er undersøgt 42 børn mistænkt for svær GERD. Ud fra stringente kriterier for GERD og hypersensitivitet for mælk fandtes en association mellem de to sygdomsenheder hos 10 ud af 17 børn med svær GERD (median alder 7,8 år). Ved followupundersøgelse efter diæt behandling som monoterapi fandtes en signifikant reduktion af den esophageale syrebelastning. Infiltrationen af mast celler, eosinofile granulocytter og T-lymfocytter i biopsier fra øvre mave-tarm-kanal er belyst via immunhistokemiske undersøgelser og forskellige kvantitative metoder. Der fandtes signifikant flere inflammatoriske celler samt øget basal membrantykkelse og papillær længde i gruppen med endoskopisk esophagitis. Der fandtes ikke signifikant øget celle antal hos gruppen med provokationsverificeret hypersensitivitet for mælk. Undersøgelserne bekræfter en sammenhæng mellem GERD og hypersensitivitet for mælk hos både spædbørn og ældre børn.

Forf.s adresse: Stampevej 70, DK-7100 Vejle.

E-mail: rgn@dadlnet.dk

Forsvaret fandt sted den 16. juni 2004.

Bedømmere: Torben Barington, Anders Pærregaard og Marc A. Benninga, Holland.

Vejledere: Steffen Husby, Claus Fenger og Søren Kruse-Andersen.

Cand.scient. Inger Lund Pedersen:

Udvikling af antistoffer imod insulin-like growth factor I receptoren til blokering af cancervækst



Denne ph.d.-afhandling er baseret på arbejde udført hos Maxygen i samarbejde med Klinisk Biokemisk Afdeling, Amtssygehuset i Glostrup. Formålet med ph.d.-projektet var at udvikle antistoffer imod insulin-like growth factor I-receptoren (IGFIR). IGFIR er en vækstfaktorreceptor i familie med insulinreceptoren og er sat i sammenhæng med en række forskellige kræfttyper herunder brystkræft, lungekræft og mave-tarm-kræft. Antistoffer har, på grund af deres evne til at binde antigener med høj specificitet og affinitet, vist sig at have en meget lovende anvendelse som terapeutiske reagenser.

I det foreliggende studie var målet at udvikle såkaldte

single-chain Fv (scFv)-antistofbaserede fragmenter, der kunne blokere de naturlige liganders evne til at stimulere IGFIR. scFv-antistoffragmenter er væsentligt mindre end intakte antistoffer og har af denne grund en bedre evne til at trænge ind i massive kræftsvulster. Anvendelse af scFv til behandling kræver imidlertid proteiner med meget høj affinitet, da disse kun har et enkelt antigenbindende domæne. Projektets fokus var således udviklingen af et system til forøgelse af anti-IGFIR-scFv-affinitet, såkaldt in vitro-affinitetsmodning. Det etablerede system var baseret på et gærdisplaysystem, hvor scFv-proteinet blev udtrykt på overfladen af gærceller. Celler der udtrykte scFv med forøget affinitet, blev udvalgt ved at analysere deres evne til at binde til en opløselig IGFIR. Ph.d.-projektet resulterede i udviklingen af højaffine anti-IGFIR scFv-proteiner ved at indsætte kombinationer af tilfældige mutationer, med anvendelsen af DNA-shuffling-teknologien, som er patenteret af Maxygen. Undersøgelser af deres evne til at hæmme væksten af kræftceller kræver yderligere studier.

Forf.s adresse: Novo Nordisk, 6B3.59.2, Novo Allé, 2880 Bagsværd.
E-mail: inlp@novonordisk.com
Forsvaret fandt sted den 15. juni 2004.
Bedømmere: Dr.scient. *Jan Engberg*, cand.scient. *Asser Sloth Andersen* og dr.scient. *Jens Høiriis Nielsen*.
Vejleder: *Steen Gammeltoft*.
Rettelse: På grund af fejl i titlen bringes ovenstående autoreferat igen.

Læge Astrid Petersen:

Experimental aspects and considerations from the early human embryo development and attachment

Ph.d.-afhandlingen består af en oversigt og to manuskripter til publikation. Projektet er udført på Fertilitetsklinikken G114F, Amtssygehuset i Herlev i perioden 1999-2004.

Rammen for arbejdet har været at studere forskellige aspekter af det humane præ-embryons udvikling og de tidlige faser af implantationen. Arbejdet falder i tre dele.

Det første delarbejde er en eksperimentel implantationsmodel til belysning af endometrie-blastocyst interaktionen. Virkningen af antiprogesteron og hCG undersøges ved at sammenligne blastocyst attachment og immunhistokemisk ved påvisning af PR, IL1-Rt1 og $\beta 3$ integrin i endometrie-celle-kulturerne i test- og kontroldyrkninger.

Det andet delarbejde består af en eksperimentel undersøgelse af ilttensionens virkning på det humane embryons udvikling in vitro før blastocyststadiet. På et materiale af done-rede tiloversblevne frosne humane embryoner randomiseres enten til konventionel dyrkning ved 20% ilt eller til forsøgsdyrkning ved 5% ilt.

Det tredje delarbejde undersøger den kliniske effekt af at implementere dyrkningsteknikkerne på et klinisk materiale af IVF patienter, hvor patienterne efter informeret tilsagn

randomiseres til at få de aspirerede embryoner dyrket enten i almindeligt inkubatormiljø med 20% ilt eller i en lukket inkubator med 5% ilt, hvor man ser på de tidlige stadier af præ-embryonet.

Forf.s adresse: Fagerbo 8, DK-2950 Vedbæk.
E-mail: astrid.petersen@dadlnet.dk
Forsvaret fandt sted den 24. juni 2004.
Bedømmere: *Carsten Lenstrup*, *Suzan Lenz* og *Johnny Hindkær*.
Vejledere: *Svend Lindenberg*, *J. Falck Larsen*, *Vibeke Ravn Skovlund* og *Ursula Bentin-Ley*.

Læge Michael Rabbek Schmidt:

Metabolic intervention in porcine models of tachycardia induced heart failure in the immature heart

Ph.d.-projektet er gennemført på Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus og Sundhedsvidenskabeligt Fakultet, Aarhus Universitet.

Takykardi i fostertilværelsen er en alvorlig tilstand, som ubehandlet kan føre til hydrops foetalis eller intrauterin død. Fosterhjerterets pumpefunktion og metabolisme afviger på flere måder fra det mature hjertes, men indsigt i konsekvenserne af disse forskelle for de fysiologiske reaktioner på stress og behandlingsmuligheder heraf er meget begrænset.

Denne afhandling beskriver udviklingen af flere (in vivo og in vitro) modeller til undersøgelse af metabolisme og pumpefunktion i hjerter fra grisefostre og nyfødte grise. Dernæst anvendes de udviklede modeller til at undersøge effekten af metabolisk intervention på det føtale og neonatale grisehjerter udsat for længerevarende pace-induceret takykardi.

Hovedresultatet fra dette projekt er, at metabolisk intervention med glukose og insulin tilsyneladende har en positiv effekt på metabolisme og pumpefunktion i fosterhjerter udsat for takykardi-induceret hjertesvigt. Denne effekt observeres også ved anvendelse af en indirekte - klinisk mere relevant - strategi baseret på iatrogen maternel hyperglykæmi («hyperglykæmisk clamp»).

Projektet er støttet af Hjertereforeningen, Aarhus Universitet, Klinisk Institut (AU) og Skejby Sygehus.

Forf.s adresse: Kardiologisk Afdeling B, Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, DK-8200 Århus N. E-mail: rabbek@dadlnet.dk
Forsvaret fandt sted den 18. juni 2004.
Bedømmere: *Allan Lindsey*, London, *Hanne Ravn* og *Henning Mølgaard*.
Vejleder: *Keld Sørensen*.