

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

vesækken, og de frigjorte mono- og diglycerider samt frie fede syrer virker herefter synergistisk med lipasen fra bugspytkirtlen i tyndtarmen, hvor gastrisk lipase i øvrigt selv fortsætter med at være aktiv. Hvordan og under hvilke omstændigheder gastrisk lipase reguleres, afdækkes hos raske forsøgspersoner. Endvidere undersøges patienter med betændelse i bugspytkirtlen, som har svært nedsat dannelse af enzymer i bugspytkirtlen og dagligt må indtage oprensede enzymer fra svin. Normalt nedbryder gastrisk lipase ca. 20% af det fedt vi indtager, men kan under særlige omstændigheder nedbryde endnu mere fedt, og dermed kompensere for manglende dannelse af enzymer i bugspytkirtlen. Derfor har nogle af disse patienter ikke vanlige symptomer (malabsorption, væggtab og fedtdiare) på manglende funktion af bugspytkirtlen.

Gastrisk lipase er underlagt neurohormonal regulering. Blot ved at se, lugte og smage på mad eller tyggegummi begynder vi at producere gastrisk lipase. Endvidere beskrives hormoner, der dels stimulerer frisætning (gastrin) dels hæmmer gastrisk lipase (CCK, GLP-1). Disse hormoner har direkte effekt på hovedcellerne, men også faktorer der ændrer pH i mavesækken, vil indirekte modulere aktiviteten af gastrisk lipase (sekretin, omeprazol). Tilstedeværelsen af fedt i tyndtarmen sender et signal via hormoner og hjerne tilbage til mavesækken der slukker for frisætningen af gastrisk lipase. Disse reguleringsmekanismer synes at være defekte hos patienter med betændelse i bugspytkirtlen. Ud over deres ødelagte bugspytkirtel har disse patienter en defekt i den normale tarm-hjernekoordination af fordøjelsen. Malabsorption og fedtdiare kan formentlig bedres ved rekombinant gastrisk lipase eller stimulation af endogen frisætning af gastrisk lipase, hvilket må afklares i fremtidige studier med platform i denne disputats.

Forf.s adresse: Rosenholms Allé 6, DK-2500 Valby.

E-mail: mwojde@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 18. juni 2004, kl. 14.00 auditorium II, H:S Rigshospitalet, København.

Opponent: *Ove B. Schaffalitzky de Muckadell, John Christiansen og Flemming Bendtsen.*

Læge Nikolaj Iblemann:

The effects of glucose and insulin on endothelial function in the human forearm

Ph.d.-afhandlingen er en sammenfatning, som bygger på to publicerede artikler og udgår fra Kardiologisk Afdeling Y, H:S Bispebjerg Hospital.

Baggrund: Type 2-diabetes (T2DM) er en vigtig risikofaktor for udvikling af aterosklerose, men de bagvedliggende mekanismer er ufuldstændigt forklaret. T2DM er karakteriseret ved hyperinsulinæmi og hyperglykæmi. Formålet med afhandlingen er at afklare betydningen af disse to faktorer for endotel-funktion. Ændringer i endotelfunktionen (EDV) er de tidligst erkendelige i den aterosklerotiske proces, og måling af

EDV har vist sig nyttig som indikator for udvikling af aterosklerose.

Metode: »Den isolerede underarmsmodel« blev anvendt til bestemmelse af EDV. En kanyler i a. brachialis blev anvendt til infusion af agonister til at udløse henholdsvis endotelafhængig (acetylkolin, serotonin) og -uafhængig (natrium, nitroprussid) vasodilatation. Underarmsgennemblødning blev målt ved hjælp af venøs okklusions-pletysmografi.

Resultater: 1) Betydningen af blodsukkerstigninger, efter en oral glukosebelastning (OGTT), blev undersøgt. Undersøgelsen viste at EDV hurtigt hæmmes efter en OGTT, og at mekanismen for nedsat EDV kan tilskrives nedsat tilgængelighed af en essentiel kofaktor til eNOS, tetrahydrobiopterin.

2) Insulin vil hos raske stimulere eNOS og være medvirkende til en konstant NO-sekretion fra endotelet. Hos personer med insulinresistens og T2DM mister endotelet sin »insulinfølsomhed«. Undersøgelsen af patienter med iskæmisk hjertesygdom og insulinresistens viste, at disse havde normal insulinfølsomhed af endotelet. Det konkluderes at forhøjet blodsukker snarere end ændret insulinfølsomhed af endotelet, er medvirkende årsag til atherogenese hos disse patienter.

Forf.s adresse: Hostrups Have 4, 3. th. DK-1954 Frederiksberg C.

E-mail: nihl@heart.dk

Forsvaret finder sted den 11. juni 2004, kl. 13.00, H:S Rigshospitalets Auditorium 1.

Bedømmere: *Sten Madsbad, Hans Erik Bøtker og Niels-Henrik Holstein-Rathlou.*
Vejledere: *Lars Køber og Christian Torp-Pedersen.*

Læge Line Kessel:

Lens fluorescence as a marker of ageing in relation to heritability, diabetes mellitus, and ischemic heart disease

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Øjenafdelingen, Amtssygehuset i Herlev. Afhandlingen omfatter fem originalvidenskabelige arbejder. Formålet var at undersøge sammenhængen mellem aldringsprocesser i øjets linse og generel helbredsstatus med særlig vægt på diabetes mellitus og iskæmisk hjerte-kar-sygdom. Aldringen i øjets linse blev kvantificeret ved linseautofluorometri.

Der blev påvist en kraftig sammenhæng mellem linsens egenfluorescens og alder samt glukosepåvirkning, rygning og risiko for iskæmisk hjertesygdom. Endvidere demonstrerede en tvillingundersøgelse, at niveauet af fluorescerende forbindelser i øjets linse til dels er genetisk bestemt. Et studium med 14-års followup viste, at linsens egenfluorescens svarede til et langtidsglykæmisk indeks. Ved at anvende sammenhængen mellem linsefluorescens og langtidsglykæmi blev en matematisk model modelleret, hvoraf den prædiagnostiske varighed af nyopdaget type 2-diabetes mellitus kan estimeres. Ved hjælp af denne model blev den prædiagnostiske varighed anslået til at være to år i en gruppe af patienter netop diagnosti-