

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

## &gt; AKADEMISKE AFHANDLINGER

## 1. reservelæge Mai-Britt Tøft Nielsen:

**Studies on the physiology and pathophysiology of glucagon-like peptide-1 in man**

Doktordisputatsen omfatter syv originalarbejder med den eksperimentelle del udført under ansættelser ved endokrinologisk afdeling, H:S Hvidovre Hospital, og medicinsk fysiologisk institut, Panum Institutet.

Glucagon-like peptide-1, GLP-1, er et inkretinhormon, hvorved forstås et hormon, som i forbindelse med måltider udskilles fra endokrine celler i tarmmucosa, og som efterfølgende forstærker den glukosestimulerede insulinsekretion i pankreas. Da man i 1992 foreslog GLP-1 som et muligt anti-diabetikum, indledtes et omfattende forskningsarbejde, hvor til disputatsen har bidraget med karakterisering af virkninger og virkningsmekanismer af GLP-1 hos raske og type 2-diabetes (T2DM)-patienter.

Vi fandt at: 1) GLP-1 reducerede leverens glukoseproduktion hos raske, en effekt der hypotetisk kunne være indirekte via den potenserede insulin- og hæmmede glukagonsekretion. Hypotesen er senere blevet bekræftet, ligesom man har vist at hæmningen af leverens glukoseproduktion også gælder for T2DM. 2) GLP-1, under hyperglykæmi og suppression af pancreashormonerne, var uden selvstændig virkning på glukoseeliminationen hos raske, og fandt således ingen holdpunkter for, at GLP-1 påvirker glukosens evne til at fremme sin egen optagelse (dvs. ingen øget *glucose effectiveness*). 3) beta-blokering hos fastende raske demonstrerede at den glukoseafhængige virkning af GLP-1 på insulin- og glukagonsekretionen - ikke adrenerg modregulation - bragte blodsukkerfaldet til ophør under GLP-1-infusion. GLP-1-medieret hypoglykæmi hos fastende er således et særsyn. 4) reaktiv hypoglykæmi hos raske indtraf konsekvent ved eksperimentelt induceret høj koncentration af GLP-1 under initial hyperglykæmi. Vi sandsynliggjorde desuden, at tendensen til postprandiel hypoglykæmi hos gastrektomerede personer, *late dump-ing*, er betinget af hypersekretion af GLP-1. 5) T2DM-patienter har et nedsat måltidsstimuleret GLP-1-respons; et fund, som vores studie ikke kunne give forklaring på, men som synes at være en følge af T2DM. 6) iv GLP-1-behandling reducerede blodsukkeret hos alle fastende T2DM-patienter, og hastigheden af glukoseeliminationen var hurtigere og slutblodsukkeret lavere hos patienter med god blodsukkerregulation, hvor blodsukkeret endda normaliseredes. 7) sc kontinuerlig infusion via en »insulinpumpe« viste sig klinisk anvendelig og medførte, efter 2 døgn infusion, et fald i fasteblodsukker på 2 mmol/l, en effekt sammenlignelig med SU- eller metforminbehandling.

Anvendelse af det native GLP-1-hormon i behandlingen af

T2DM er utænkelig, men en nærliggende strategi er at udvikle GLP-1-analoger med protraheret effekt samt antagonist til det GLP-1-inaktiverende enzym, DPP-IV.

Forf.s adresse: Rødovrevej 323A, 3. lejl. 2, DK-2610 Rødovre.  
E-mail: mtoftnielsen@dadlnet.dk  
Forsvaret finder sted onsdag den 1. september 2004, kl. 14.00, auditorium 3+4, H:S Hvidovre Hospital.  
Opponent: Ole Schmitz og Jørgen Vinten.

## Cand.scient. Kate Lykke Lambertsen:

**Tumornekrosefaktors og interferon-gammas patofysiologiske rolle ved fokal cerebral iskæmi i mus**

Denne ph.d.-afhandling blev udført på Anatomi og Neurobiologi, SDU. Formålet var at klarlægge betydningen af cytokinerne tumornekrosefaktor (TNF) og interferon-gamma (IFN $\gamma$ ) for iskæmisk induceret nervecelledød i en standardiseret musemodel for slagtilfælde. Baggrunden er, at TNF menes at være involveret i slagtilfælde hos mennesket, og er vist at have både neuroprotektiv og neurotoksisk effekt i dyreeksperimentelle modeller for iskæmi. Hertil kommer, at IFN $\gamma$ -transgene mus udvikler større infarkter end kontrolmus. Fokal cerebral iskæmi blev induceret vha. bipolar elektrokoagulation af den distale del af arteria cerebri media (Eng: MCA).

Den kvantitative, tidsmæssige og cellulære forekomst af TNF mRNA og TNF, samt af mRNA for de to TNF-receptorer, p55R og p75R blev undersøgt i mus udsat for permanent MCA-okklusion med overlevelsestidspunkter op til 10 dage. Desuden undersøgte, hvorvidt der var forskel i TNF-syntesen i forskellige musestammer. I forbindelse med undersøgelsen af IFN $\gamma$ 's rolle ved iskæmi blev niveauer af IFN $\gamma$  bestemt i mus udsat for iskæmi. Det blev bestemt, om mangel på IFN $\gamma$  eller IFN $\gamma$ -receptorer eller om overekspression af IFN $\gamma$  spiller en rolle for infarktudviklingen.

Vi fandt, at mikroglia er ansvarlige for den tidlige TNF-produktion, medens blodbårne makrofager er ansvarlige for den sene produktion. De TNF-producerende celler befandt sig i peri-infarkt og infarkt fra 30 minutter til 5-10 dage efter arterieokklusionen. Både p55R og p75R blev udtrykt i nerveceller i normale mus, mens der skete en klar opregulering i mikroglia-makrofager beliggende i peri-infarkt og infarkt 1-10 dage efter MCA-okklusionen. Resultaterne vedrørende IFN $\gamma$  viste, at tilstedeværelse af IFN $\gamma$  i CNS, forværrer den iskæmiske skade.

Forf.s adresse: Hestehaven 181, DK-5220 Odense SØ.  
E-mail: klambertsen@health.sdu.dk  
Forsvaret finder sted den 23. august 2004, kl. 14.00, Aarestrup Auditoriet, Klinikbygningen, Odense Universitetshospital, Odense.  
Bedømmere: Nils Henrik Diemer, Morten Møller og Henrik Daa Schroeder.  
Vejleder: Bente Finsen.