

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Læge Tina Vilsbøll Lauritsen:***On the role of the incretin hormones
GIP and GLP-1 in the pathogenesis of
type 2 diabetes mellitus**

Disputatsen er baseret på syv artikler udarbejdet på medicinsk afdeling F, Amtssygehuset i Gentofte.

Glucose dependent insulinotropic polypeptide (GIP) og glucagon-like peptide-1 (GLP-1) er de to primære inkretinhormoner, som tilsammen er ansvarlige for den såkaldte inkretineffekt. Inkretinhormonerne frigøres fra tarmen i forbindelse med indtagelse af et måltid og stimulerer herefter de insulinproducerende celler i β -cellen. Disputatsen belyser den markant reducerede inkretineffekt, som ses hos type 2 diabetikere. En sådan defekt kan teoretisk skyldes nedsat sekretion, øget elimination og/eller en påvirket effekt af inkretinhormonerne. Nedsat koncentration af både total og intakt GLP-1 findes hos type 2 diabetikere. Dette skyldes formentlig nedsat sekretion, idet ens elimination af GLP-1 fandtes hos type 2 diabetikere og raske kontroller. Normale GLP-1 koncentrationer ses hos førstegradsslægtninge til diabetespatienter samt hos den ikke diabetiske tvilling hos enæggede tvillinger, hvorimod nedsat GLP-1 koncentration ses hos den diabetiske tvilling. Den nedsatte sekretion er derfor formentlig sekundær til den diabetiske tilstand og ikke den primære grund til diabetes mellitus. Begge inkretinhormoner bidrager næsten ligeligt til inkretineffekten hos raske, men hos diabetikere er effekten af GIP betydeligt nedsat. I forskellige undergrupper af diabetikere inkluderende tynde og obese type 2 diabetikere, patienter med sekundær diabetes på grund af kronisk pancreatitis, LADA patienter, MODY3 patienter og nydiagnosticeret type 1 diabetikere, var GIP ikke i stand til at generere et signifikant insulinrespons i den sene fase af insulinsekretionen. Dette defekte β -celle respons på GIP skyldes formentlig en postreceptordefekt intracellulært. Dette er formentlig sekundært til diabetes i sig selv eventuelt dækkende over en genetisk defekt, da der ses nedsat insulinotrop effekt af GIP hos førstegradsslægtninge til type 2 diabetikere.

Sammenfattende kan det konkluderes, at både GLP-1 og GIP formentlig bidrager til patogenesen ved type 2 diabetes mellitus, GLP-1 på grund af nedsat sekretion og GIP på grund af nedsat virkning.

Forf.s adresse: Kratmosevej 11, DK-2950 Vedbæk.
E-mail: tivi@gentoftehosp.kbhamt.dk

Forsvaret finder sted den 17. september 2004, kl. 14.00, i Store Auditorium, Amtssygehuset i Gentofte.

Opponenten: *Michael Nauck*, Tyskland, og *Jørgen Vinten*.

*Læge Frank Christian Pott:***Dynamic aspects of blood flow to the brain**

Doktorafhandlingen er baseret på undersøgelser udført på Copenhagen Muscle Research Centre og på anæstesiologisk afdeling, Abdominalcenteret, H:S Rigshospitalet. Den er publiceret som otte originale artikler samt en sammenfattende redegørelse.

Traditionel måling af den cerebrale gennemblødning (CBF) er begrænset til steady-state betingelser, og den kræver invasive procedurer. Derimod tillader en transkranial Doppler (TCD)-bestemt blodstrømnings-hastighed (V_{mean}) i f.eks. arteria cerebri media (MCA) og nær-infrarød spektroskopi en non-invasiv evaluering af henholdsvis dynamiske ændringer i CBF og den cerebrale iltning.

En latensperiode på et par sekunder i den cerebrale autoregulation støttes af parallelle ændringer i MCA V_{mean} , cerebral iltning og MAP under for eksempel begyndelsen på en Valsalva-lignende manøvre, der udføres med eller uden intenst statisk benarbejde, under intenst dynamisk arbejde såsom rowing og under overgangen fra liggende til stående stilling. Derudover viser TCD under en Valsalva-lignende manøvre betydningen af et øget centralt venetryk (CVP) for hjernens outflow. MCA V_{mean} og CBF påvirkes af aktivering i hjernebarken som påvist under dynamisk arbejde, hvor stigningen er stor på den kontralaterale side, og sker uafhængigt af ændringer i blodtrykket, idet V_{mean} normaliseres under muskelskæmi efter arbejde, selvom MAP og den sympatiske nerveaktivitet forbliver forhøjede. MCA V_{mean} aftager i takt med en reduktion i hjertets minutvolumen (CO) i opret stilling, også selvom MAP vedligeholdes inden for det område, som normalt anses for at være dækket af cerebral autoregulation. Dermed er det sandsynligt, at CO spiller en kritisk rolle for opretholdelsen af en stabil blodtilførsel til hjernen og dermed dens iltning. En betydning af CO for CBF ses også efter reperfusionen af den transplanterede lever eller fjernelse af aorta-klemmen under abdominal aorta-kirurgi, hvor MCA V_{mean} øges, selvom MAP falder, mens CO og den arterielle kuldioxidtension ($P_a\text{CO}_2$) stiger. TCD blotlægger dynamiske forandringer i CBF, som ikke alene er bestemt af den cerebrale aktivering og $P_a\text{CO}_2$, men også af indflydelsen fra hydrostatiske kræfter og CVP, af CO og ikke mindst af ændringer i MAP, der er hurtigere end latensperioden for den cerebrale autoregulation. Disse mangfoldige kilder til ændringer i CBF godtgør en væsentlig rolle for en løbende registrering af hjernens blodforsyning og/eller iltning især hos den bevidstløse eller bedøvede patient, hvor hjernefunktionen ikke kan bedømmes.

Forf.s adresse: Brovænget 15, 2830 Virum.
E-mail: fpott@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 17. september 2004, kl. 14.00, i Medicinsk-historisk Museum, Bredgade 62, København.

Opponenten: *Albert Gjedde* og *Gorm Greisen*.