

Den langvarige træthed i musklen kan måske føre til degenerative muskelforandringer ved utilstrækkelig restitution.

Forf.s adresse: Arbejdsmiljøinstituttet, Lersø Parkallé 105, DK-2100 København Ø.  
E-mail: akb@ami.dk  
Forsvaret finder sted den 10. marts 2005, kl. 13.00, Auditoriet, Arbejdsmiljøinstituttet, Lersø Parkallé 105, København.  
Bedømmere: Finn Gyntelberg, Per Aagaard og forsker Albert G. Crenshaw, Sverige.  
Vejledere: Seniorforsker Karen Søgaard og Michael Kjær.

*Læge Sisse Rye Ostrowski:*

### The soluble urokinase receptor in inflammation – with focus on HIV-infection and malaria

Ph.d.-afhandlingen består af en oversigt og fem artikler og udgår fra Epidemifdelingen på H:S Rigshospitalet.

Den soluble urokinasereceptor (suPAR) er forøget i blodet ved infektioner, autoimmune sygdomme og cancer.

Formålet var at undersøge, om plasma suPAR afspejlede immunaktivering ved human immundefektvirus (hiv)-1-infektion og andre sygdomme med inflammation.

Tre-, to- og et-domæne suPAR (suPAR(I-III), suPAR(II-III) og suPAR(I)) samt bulk-suPAR (sum af suPAR(I-III), suPAR(II-III) og suPAR(I-III)-komplekser) blev målt i plasma og cellekultursupernatanter fra hiv-patienter og raske individer. Plasma bulk-suPAR blev målt hos børn med akut malaria.

Ubehandlede hiv-patienter havde forhøjet plasma suPAR, der faldt efter påbegyndt *highly active antiretroviral therapy*. Højt cirkulerende TNF- $\alpha$ , IL-6 og  $\beta_2$ -microglobulin og anæmi var uafhængigt associeret med højt suPAR hos hiv-patienter. Neutrocytose var uafhængigt associeret med højt suPAR hos raske. Højt bulk-suPAR, suPAR(I-III) og suPAR(II-III) var uafhængige markører for øget mortalitet hos hiv-patienter. Hiv-patienter havde mindsket stimuleret og øget spontan frigivelse af suPAR fra fuldblodskulturer.

Malariapatienter havde forhøjet plasma bulk-suPAR, med de højeste niveauer hos børn, der døde eller havde kliniske malariakomplikationer, og højt bulk-suPAR var en univariat markør for øget mortalitet. Trombocytopeni, anæmi og neutrocytose var uafhængigt associeret med højt bulk-suPAR.

Disse fund indikerer, at højt cirkulerende suPAR afspejler inflammation og immunaktivering ved hiv-1-infektion og malaria hvilket muligvis forklarer suPAR's negative prognostiske værdi. Yderligere forståelse af suPAR's oprindelse i blodet ved sygdomme med inflammation har potentielt klinisk betydning.

Forf.s adresse: Epidemifdeling M7641, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 København Ø.  
E-mail: sro@dadlnet.dk  
Forsvaret finder sted den 23. marts 2005, kl. 14.00, Auditorium 2, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, København.  
Bedømmere: John Rømer, Niels Obel og Jens Ole Nielsen.  
Vejledere: Bente Klarlund Pedersen og Henrik Ullum.

*Læge Merete Skovdal Christiansen:*

### Urinary orosomucoid excretion in patients with diabetes

Results from cohort studies, pathophysiological investigations and assay validation

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Klinisk Biokemisk Afdeling på Amager Hospital. Afhandlingen er baseret på fem artikler omhandlende urin-orosomukoid-udskillelse som mulig risiko markør for kardiovaskulære komplikationer hos patienter med type 2-diabetes samt en metodevalidering.

Ved 5-års-opfølgningen af en kohorte på 430 patienter med type 2-diabetes fandtes, at urin-orosomukoid-udskillelsestastighed (UOER) prædikerer kardiovaskulær mortalitet uafhængigt af klassiske risikomarkører inklusive urin-albumin-udskillelse. Ligeledes fandtes, at UOER er en uafhængig prædikator for kardiovaskulær mortalitet i en stor subgruppe af patienter med normoalbuminuri (n=251).

Vi validerede et partikelbaseret immunoassay for orosomukoid i urin og fandt en 20 gange lavere detektionsgrænse end det konventionelle assay. Det optimerede assay muliggjorde bestemmelse af referenceværdier for orosomukoid i urin hos raske personer.

Ved en tværseksundersøgelse af hjerteraske patienter med type 2-diabetes og forhøjet UOER fandtes tegn til kronisk subklinisk inflammation og endotel-dysfunktion; men normal nyrefunktion og systolisk venstre ventrikel-funktion.

Vi konkluderer, at UOER er en uafhængig prædikator for kardiovaskulær mortalitet hos patienter med type 2-diabetes; vores undersøgelser tyder på, at UOER er en tidligere og bedre markør end mikroalbuminuri. Vores resultater underbygger hypotesen om en kausal sammenhæng mellem forhøjet UOER, kronisk inflammation, begyndende endotel-dysfunktion og kardiovaskulær mortalitet hos patienter med type 2-diabetes.

Før UOER kan implementeres som brugbar risiko markør i den daglige klinik, bør der udføres supplerende longitudinelle prospektive undersøgelser og interventionsstudier.

Forf.s adresse: Eschrichtsvej 20, DK-2500 Valby.  
E-mail: skovdal@dadlnet.dk  
Forsvaret finder sted den 31. marts 2005, kl. 14.00, Kirkesalen, Amager Hospital, Hans Bogbinders Alle 3, København.  
Bedømmere: Jannik Hillsted, Peter Rossing og Per Erik Jørgensen.  
Vejledere: Bo Feldt-Rasmussen, Eva Hommel og Erik Magid.