

Klaus Levin:

Effekten af glitazoner hos patienter med type 2 diabetes og hos yngre 1.-grads slægtninge til patienter med type 2 diabetes

Ph.d.-afhandlingen er baseret på studier udført på Endokrinologisk Afdeling, Odense Universitetshospital.

Formålet var at undersøge effekten af glitazoner på insulinfølsomheden hos patienter med type 2-diabetes (DM2) og hos yngre glukosetolerante 1.-grads slægtninge til patienter med DM2 og relatere dette til ændringer i glukose/fedt-metabolismen samt til ændringer i signaltransduktionen for insulin i skeletmuskulatur. Tre placebokontrollerede studier blev udført, to på patienter med DM2 (n=32 og n=22) og et på 1.-grads slægtninge (n=24).

Hos patienterne sås ved dag/døgn-profiler fald i glukose, frie fede syrer og insulinværdier efter glitazon samt et højere HDL-kolesterol. Desuden fandtes en let reduktion i det diastoliske blodtryk jævnfør døgnblodtryksmåling. Forbedringen i den glykæmiske kontrol var positivt relateret til BMI og faste-C-peptid. Hos slægtningene reducerede glitazon insulinniveauet under den orale glukosetolerancetest med ca. 25% trods et uændret glukoseniveau. Clampundersøgelser viste for begge grupper, at den forbedrede insulinfølsomhed efter glitazon primært skyldtes øget glukosedeposering, som indtraf uden en samtidig øget insulinstimuleret glykogensyntaseaktivitet. Derimod fandtes en øget fosforylering af proteinkinase-B, hvilket bl.a. kan have betydning for glukoseoptagelsen. Resultaterne viser, at glitazoner ud over at forbedre den glykæmiske kontrol har en gunstig indvirkning på flere faktorer i det metaboliske syndrom. Hos 1.-grads slægtninge kan den forbedrede insulinfølsomhed muligvis virke »beskyttende« mht. udviklingen af DM2 i denne højrisikogruppe. Længerevarende studier til belysning heraf er nødvendige. Flere studier af de cellulære mekanismer førende til øget insulinfølsomhed af skeletmuskulatur efter glitazonbehandling er ligeledes påkrævet, herunder i hvor høj grad effekten er medieret via fedtvævet.

Forf.s adresse: Endokrinologisk Afdeling, M, Odense Universitetshospital, Klørvænget 4-6, DK-5000 Odense C.
E-mail: Klaus.Levin@OUH.Fyns-amt.dk
Forsvaret finder sted den 10. juni 2003, kl. 15.00, Store Auditorium, Winsløwparken 15, Odense C.
Bedømmere: Bjørn Richelsen, Sten Madsbad og Søren Wamberg.
Vejlleder: Henning Beck-Nielsen.

Christian D. Tuxen:

Compliance of medium-sized arteries in normal subjects and patients with arterial hypertension assessed by oscillometry

Denne ph.d.-afhandling er baseret på to artikler og udspringer af undersøgelser foretaget 1996-2001 på Kardiologisk-en-

dokrinologisk Klinik E, H:S Frederiksberg Hospital. Formålet med studiet var at undersøge compliance af middelstore arterier på overarmen og underbenet hos normale personer og hypertensive patienter med en volumen-oscillometrisk metode (Artcomp®, Criticon®). Arteriel compliance (AC) kan defineres som ændring i volumen for en given ændring i tryk i en arterie og er et udtryk for, hvor elastisk karret er. Ved undersøgelse af 36 normale fandtes en acceptabel reproducerbarhed med metoden, og ved undersøgelse af yderligere 99 normale fandtes det afgørende at kontrollere for BT, køn, alder, BMI og hjertefrekvens. Ved undersøgelse af 56 patienter med hypertension og høj forekomst af venstre ventrikelhypertrofi fra LIFE-studiet i baseline tillige med 41 nøje matchede kontrolpersoner, sås at patienterne havde opretholdt normal AC blot ved et højere BT. Vurderet ved samme (isobare) BT sås højere AC hos patienterne, overvejende pga. øget arterielt volumen, men også pga. øget elasticitet af karvæggen uafhængig af volumen. Dette tages som udtryk for en adaptation i de perifere arteriers vægge, som dermed bedre kan absorbere et øget pulstryk. Samtidig synes de perifere arterier i stand til at foretage et hæmodynamisk gunstigt modtræk til stivhed af aorta, afspejlet ved en negativ relation mellem perifer AC og central AC estimeret ved ekkokardiografi. Det understreges at AC er en non-lineær funktion af BT, hvor denne metode tillader studier af lokal AC ved ethvert BT. Desuden kan vurderes effekt af behandling og opnå potentiel prognostisk information.

Forf.s adresse: Gærdebuen 6, DK-2850 Nærum.
E-mail: cdt@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 10. juni 2003, kl. 14.00, Auditoriet, H:S Frederiksberg Hospital, Ndr. Fasanvej 57, København.
Opponenter: Christian Torp-Pedersen, Svend Strandgaard og Christian Aalkjær.
Vejledere: Niels Wiinberg, Per Hildebrandt og Niels-Henrik Holstein-Rathlou.

Flemming Mørkeberg Nilsson:

Affektiv lidelse og neurologiske sygdomme En registerbaseret epidemiologisk undersøgelse af komorbiditet

Ph.d.-afhandlingen består af seks artikler og en oversigt. Undersøgelserne er udført under min ansættelse som klinisk assistent ved Psykiatrisk Klinik, H:S Rigshospitalet.

Formålet var at undersøge de tidsmæssige forhold mellem affektive lidelser (maniodepressive sygdomme) og neurologiske sygdomme. Studiet baserer sig på udtræk fra de danske sygehusregistre ved dannelse af en studiedatabase med oplysninger om alle indlæggelser i perioden 1977-1997 med udskrivningsdiagnoserne Parkinsons sygdom, demens, dissemineret sklerose, epilepsi, hjerneblødninger, blodprop i hjernen, slidgigt og diabetes mellitus fra Landspatientregisteret samt alle indlæggelser i perioden 1970-1997 med udskrivningsdiagnoserne affektive sindslidelser, demens, skizofreni,

alkoholisme/alkoholmisbrug og stofmisbrug fra det Psykiatriske Central-Register. Patienter med visse neurologiske sygdomme har en øget risiko for senere i forløbet at blive indlagt med en depression eller en mani sammenlignet med kontrolgrupperne. For patienter med Parkinsons sygdom eller patienter med demens forbliver denne risiko forhøjet i hele observationsperioden. Denne sammenhæng findes ikke for dissemineret sklerose, idet patienter med dissemineret sklerose findes at have en lavere risiko end kontrolgrupperne for at udvikle affektiv lidelse. I undersøgelserne af kohorter af patienter med affektive lidelser findes, at risikoen for at udvikle en neurologisk sygdom senere i forløbet er forhøjet ved Parkinsons sygdom og demens sammenlignet med kontrolgrupper. For nogle grupper af patienter er der således fundet en tæt relation mellem affektive lidelser og visse neurologiske sygdomme, tydende på en mulig neurobiologisk samvirkende mekanisme.

Forf.s adresse: Nordre Strandvej 1 B, 2791 Dragør.

E-mail: fmn@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 17. juni 2003, kl. 14.00, i auditoriet på Psykiatrisk Klinik, H:S Rigshospitalet, København.

Bedømmere: Annette Gjerris, Per Klausen Fink og Kjeld Andersen.

Vejledere: Tom Gert Bolwig og Lars Vedel Kessing.

Cand.scient. Lasse Vimmer:

Anden-generations-hiv-1-envelope-DNA-vacciner

I ph.d.-afhandlingen, som er udført på Virologisk afdeling, Statens Serum Institut, beskrives konstruktion og immunologisk evaluering af andengenerations-hiv-1-envelope-DNA-vacciner afledt fra det primære hiv-1_{Bx08}-isolat. Vi undersøgte *de novo* syntetiserede hiv-1_{Bx08}-envelope gener med de codons, der er hyppigst i højt udtrykte mammale gener. Codon-optimerede gener kodende for både membranbundne og secererede envelope antigener var højt udtrykt og Rev-afhængige i mammale celler *in vitro*. Plasmid-DNA-immuniseringsforsøg viste, at alle syntetiske genkonstruktioner var immunogene i mus, marsvin og marekatte. I alle species målttes både humorale og cellulære specifikke immunsvær. Forskellige immuniseringsmetoder, -veje, og -regimer gav i mus ophav til forskelle i immunsværets T_H-type. Immunisering med nøgent DNA genererede ikke antistoffer i stand til at neutralisere primære hiv-1-isolater. Derfor undersøgte modificerede envelope-antigener samt DNA-prime, rekombinant adenovirus (rAd5)-boost-vaccinationsregimer. De modificerede envelope-antigener var immunogene, men neutraliserende antistoffer kunne ikke detekteres. Dosisafhængig effekt af rAd5-boost observeredes i marsvin. Immunisering med et DNA-prime, rAd5-boost-regime i marekatte genererede antistoffer i stand til at neutralisere homologt primær hiv-1. Resultaterne bekræfter brugen af codon-optimerede envelope-

gener fra primære hiv-1-isolater i DNA-vaccinationsregimer og tilskynder yderligere undersøgelser af disse i prime-boost-immuniseringsregimer.

Forf.s adresse: Virologisk afdeling, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, 2300 København S.

E-mail: lvi@ssi.dk

Forsvaret finder sted den 17. juni 2003, kl. 12, i Fordragsalen (bygn 43), Statens Serum Institut, Artillerivej 5, DK-2300 København S.

Bedømmere: Dyrlæge Merete Blixenkroner-Møller, docent, dr.scient. Bodil Norrild og Court Pedersen.

Vejledere: Allan Randrup Thomsen og Anders Fomsgaard.

Summary of contents

2373 Inguinal herniotomy in outpatients clinics and in hospital departments.

Finn Heidemann Andersen, Morten Bay-Nielsen, Anders Bak-Christensen et al

2376 Organisation of the preoperative patient's course by out-patient treatment for laparoscopic cholecystectomy.

Viggo B. Kristiansen, Rete Trap, Peter Bechsgaard et al

2386 Endoscopic ultrasonography.

Alan Patrick Ainsworth, Claus Wilki Frstrup, Torsten Kjærulf Pless

2390 Varicella disease and varicella vaccine.

Marianne Sjølin Frederiksen, Anne-Marie Plesner & Michael Stellfeld

2391 False negative Pap smears in a Danish material

Dorthe Ejersbo, Maj-Britt Dahl & Berit Hølund

2395 Disability-free life expectancy among 60-year-olds in Denmark.

Henrik Brønnum-Hansen, Michael Davidsen & Mette Kjølner

2399 Congenital anosmia.

Ole Greisen & Karin Lambertsen

2400 Phytophotodermatitis caused by *Dictamnus alba*.

Ann-Birgitte Langkilde Gregersen, Kristian Thestrup-Pedersen & Evy Pausel