

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

fremtidige forskning inden for området bør fokusere på fortsat udvikling af målrettede tværfaglige forebyggelses- og rehabiliteringstiltag, hvor emner som patientinformation, økonomisk kompensation og arbejdsmarkedstilknytning er centrale sammen med den fysiske træning.

Forfatterens adresse: Enghavevej 41, DK-5230 Odense M.
E-mail: ane.friis.bendix@ouh.fyns-amt.dk
Forsvaret finder sted d. 13. juni 2003, kl. 14.00, Auditoriet, Medicinsk-historisk Museum, Bredgade 62, København.
Opponent: Henrik Galbo og Michael Kjær.

Tommie Mynster:

Blood transfusion-induced immunomodulation – is storage time important?

Disputatsen, der består af otte artikler og en oversigt, er udarbejdet under min ansættelse ved kirurgisk gastroenterologisk afdeling, H:S Hvidovre Hospital, samt som klinisk assistent (1998-2000) ved kirurgisk immunologisk laboratorium, H:S Hvidovre Hospital.

Blodtransfusion virker immunmodulerende og er derfor mistænkt for at medvirke til øget risiko for infektiøse komplikationer efter større traumer og kirurgi samt at øge cancerrecidivhyppigheden efter kirurgi for kræft. Alle celler i erytrocytsuspensioner undergår forandringer under blodbanks-lagring, herunder frigivelse af potente bioaktive substanser som myeloperoxidase, eosinofile proteaser og histamin fra leukocytter der ikke er frafiltreret, men også membranmateriale fra erythrocyterne. Formålet var at undersøge, om lagringen af blod har betydning for den ved transfusionen omtalte immunmodulation. Der er udført fem laboratoriestudier af *in vitro* transfusion med måling af immunhormonerne TNF α , IL-2 og IL-10 i et fuldblodsassay tilsat blodpræparater med forskellig lagringstid på 1-35 dage. Både fuldblods- og erythrocytkoncentrat (SAGM-blod) udviste med lagringstiden større hæmning af immunsystemet, reduktion i TNF α og IL-2 samt stigning i IL-10 – karakteristisk for såkaldt T_H2-respons. Leukocytfiltrering af blodprodukterne reducerede denne effekt, men fjernede den ikke helt. Overordnet konkluderedes, at en lagringstidsafhængig hæmning af immunsystemet kan skyldes såvel frigjorte bioaktive substanser fra leukocytter og blodplader, som nedbrydning af erythrocyterne.

I et klinisk studie havde patienter, som undergik operation for endetarmskræft og som modtog blodtransfusion med SAGM-blod, en øget risiko for udvikling af infektiøse komplikationer til operationen. Dette var mere udtalt blandt patienter som modtog SAGM-blod lagret mere end tre uger, sammenlignet med de patienter som kun fik under tre uger gammelt blod. En undersøgelse af recidiv efter operation for kolorektal cancer viste, at en kombination af blodtransfusion og efterfølgende udvikling af infektiøse komplikationer var en større risikofaktor end blodtransfusion eller infektion som

isolerede tilfælde. I en supplerende undersøgelse fandtes, lidt overraskende, at blodtransfusion med SAGM-blod lagret under tre uger øgede risikoen for recidiv efter operation for kolorektal cancer også efter statistisk korrektion for udvikling af infektiøse komplikationer og andre risikofaktorer.

Konklusionen er, at lagringstiden er betydende for den immunmodulerende effekt af blodtransfusion, og at dette kan være en årsag til de mange forskellige resultater, der er set i tidligere kliniske undersøgelser af blodtransfusionseffekten også efter leukocytfiltrering. Resultaterne tyder på at de mekanismer, som forårsager øget risiko for infektion og recidiv efter operation for kræft ved blodtransfusion, ikke er identiske.

Forf.s adresse: Lorcksvej 10, 2820 Gentofte.
E-mail: mynster@dadlnet.dk
Forsvaret finder sted den 13. juni 2003, kl. 14.00, Auditorium 3-4, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre.
Opponent: Torben Barington og Allan Randrup Thomsen.

Cand.scient. (humanbiologi) Jakob Ek:

Genetiske og epidemiologiske studier af proteiner der er involveret i patogenesen til MODY, type 2-diabetes og fedme



Ph.d.-afhandlingen er baseret på fem publicerede arbejder og en sammenfattende redegørelse. Arbejdet blev udført på Steno Diabetes Center og Hagedorn Research Institute.

Tvillinge- og familiestudier har overbevisende vist en genetisk komponent i patogenesen til type 2-diabetes, men kun få gener er vist associeret til sygdommen. Formålet med denne afhandling var at bidrage til at identificere genetisk variation som kan relateres til insulinmangel, nedsat insulinfølsomhed, fedme eller type 2-diabetes. I afhandlingens første del undersøges gener, hvor mutationer er vist at være årsag til *maturity onset diabetes of the young* (MODY), en autosomal dominant form for diabetes ofte med tidlig debut, i grupper af danske og tjekkiske MODY-familier. Resultatet af denne screening viste, at et betragteligt antal MODY-mutationer i den centrale del af Europa er lokale, og at der eksisterer endnu ukendte gener der er betydningsfulde i den autosomaldominante nedarving af diabetes.

I afhandlingens anden del undersøges den for nyligt identificerede Pro12Ala-polymorfi i *peroxisome proliferator-activated receptor- γ* (PPAR γ)-genet for en relation til fedme, insulinresistens og/eller type 2-diabetes. Dette arbejde viser, at Pro12Ala-varianten har en effekt på forskellige mål for fedme samt på insulinfølsomhed og type 2-diabetes. Desuden, blev

der i PPAR γ coactivator 1 (PGC-1)-genet identificeret en Gly482Ser polymorfi, der blev fundet associeret til type 2-diabetes, i to uafhængige associationsstudier.

Resultaterne af denne ph.d.-afhandling bidrager til forståelsen af de komplekse genetiske årsager til diabetes, og vil forhåbentligt medvirke til bedre profylakse og behandlingsprincipper ved type 2-diabetes i fremtiden.

Forf.s adresse: Steno Diabetes Center, Hagedorn Research Institute, Niels Steensens Vej 6, 2820 Gentofte.

E-mail: jaek@steno.dk

Forsvaret finder sted den 4. juni 2003, kl. 15.00, Auditoriet på Hagedorn Research Institute, Niels Steensens Vej 6, 2820 Gentofte.

Bedømmere: Jens Juul Holst, Bjørn Richelsen og Ole Schmitz.

Vejledere: Torben Hansen og Oluf Borbye Pedersen.

Lars Jørgen Hansen:

Structured personalised diabetes care in general practice

Ph.d.-afhandlingen består af fire originale arbejder og en oversigt. Den er udført under min ansættelse ved Central Forskningsenhed for Almen Praksis i København.

Formålet var at undersøge muligheden for at optimere kvaliteten af type 2-diabetesbehandlingen i almen praksis. Afhandlingen baserer sig på en randomiseret kontrolleret undersøgelse med i alt 311 danske almen praksis og 1.543 nyopdagede type 2-diabetikere. Interventionen indebar regelmæssig patientopfølgning og opstilling af personlige behandlingsmål for væsentlige risikofaktorer, understøttet af påmindelsesbreve, en kliniske vejledning, patientstatus-rapporter og kurser for lægerne.

Resultaterne fra interventionsgruppen viste, at de fleste patienter blev regelmæssigt lægeundersøgt og opnåede et acceptabelt risikofaktorniveau i de første seks år efter diagnosen. Endvidere at et valg af behandlingsmålet »god« i forhold til »acceptabelt« ved diagnosen prædicerede en bedre glykæmisk kontrol efter fem år, hvilket peger på, at opstilling af individuelle behandlingsmål kan bruges til at opnå den bedste mulige kontrol for patienten. Dernæst at lægekarakteristika som lægens erfaring, praksisform, antal tilmeldte patienter og ugentlige arbejdstid ikke havde nogen prædiktiv værdi for den opnåede glykæmiske kontrol.

Endelig viste resultaterne fra en tværnsnitsundersøgelse seks år efter diagnosen i både interventions- og kontrolgruppen, at den glykæmiske kontrol muligvis kan forbedres hos dårligt regulerede patienter, primært ved at lægen ordinerer en kombination af perorale antidiabetika og/eller insulin. De praktiserende læger havde imidlertid modstand mod at intensivere behandlingen, specielt med insulin. Lægerne mente, at mange patienter ikke ville acceptere insulin.

Forf.s adresse: Central Forskningsenhed for Almen Praksis, Panum Institut, Blegdamsvej 3, DK-2200 København N.

E-mail: L.Hansen@pract.ku.dk

Forsvaret finder sted den 6. juni 2003, kl. 13.00, i Henrik Dam Auditoriet, Panum Institut, Blegdamsvej 3, København.

Bedømmere: Ann Louise Kinmonth (UK), Flemming Bro og Mogens Grønvold.

Vejledere: Niels de Fine Olivarius og John Sahl Andersen.

Peter Stæhr:

Quantitation and regulation of glucose production by insulin in type 2 diabetes mellitus

Ph.d.-afhandlingen består af tre artikler og en oversigt. Studierne er udført ved Diabetesforskningscentret, Odense Universitetshospital, i perioden 1998 til 2001.

Defekter i insulins evne til at regulere leverens glukoseproduktion (GP) menes at spille en væsentlig rolle ved type 2-diabetes mellitus. Spørgsmålet kompliceres af metodologiske problemer i kvantiteringen af GP in vivo. Flere forbedrede sporstofmetoder blev anvendt til at belyse følgende punkter:

Er leveren insulinresistent hos type 2-diabetikere? Insulinresistens kunne demonstreres ved lave fysiologiske insulin-koncentrationer, mens høje insulin-koncentrationer kunne overkomme denne defekt. Nedsat insulinmedieret suppression af GP var associeret med nedsat suppression af frie fedesyrer (FFA) i plasma.

Kan insulins regulation af leverens glukoseproduktion forbedres ved korttidsnormalisering af plasmaglukose? Det har været foreslået at korttids (12-14 timer) normalisering af plasmaglukose forbedrer insulinfølsomheden, men dette kunne ikke eftervises ved anvendelse af reevaluerede sporstofmetoder.

Kan forøgede plasmakoncentrationer af FFA stimulere faste-GP? Forhøjede FFA-niveauer hos type 2-diabetikere har været foreslået at øge glukoseproduktionen og fasteglukose-niveauet. For at undersøge effekten af FFA per se, uafhængigt af ændringer i insulinniveauet, blev lipidinfusionsstudier gennemført hos patienter med type 1-diabetes. En fysiologisk øgning af plasma-FFA-niveauet kunne stimulere både glukoneogenese og glykogenolyse, og dermed total glukoseproduktion samt plasmaglukose.

Resultaterne indikerer således defekter i insulins regulation af leverens glukoseproduktion, som synes delvist sekundære til abnormiteter i lipidmetabolismen, og som kunne være potentielle mål for farmakologisk intervention.

Forf.s. adresse: Sdr. Boulevard 160, lejl. 22, DK-5000 Odense C.

E-mail: pede@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 6. juni 2003, kl. 14.30, i Emil Aarestrup Auditoriet, Klinikbygningen, Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard, Odense C.

Bedømmere: Sten Madsbad, Jens Bülow og Paul Flemming Høllund-Carlson.

Vejledere: Ole Hother-Nielsen og Henning Beck-Nielsen.