

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

I Danmark har de hidtidige resultater ligesom i USA ført til kostråd om øget indtag af fisk for at sænke risikoen for iskæmisk hjerte-kar-sygdom. Den nye metaanalyse, de amerikanske rapporter og de omtalte svagheder ved DART 2 giver grundlag for at fastholde rådgivningen fra Ernæringsrådet og andre instanser om at spise mere fisk. I Danmark indtager voksne i gennemsnit ca. 20 g fisk om dagen. Anbefalingen er 40 g.

## Litteratur

1. Bucher HC, Hengster P, Schindler C et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002;112:298-304.
2. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD003177.pub2. DOI:10.1002/14651858.CD003177.pub2
3. Effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular disease. <http://www.ahcpr.gov/clinic/epcsums/o3cardsum.htm/dec.2004>.
4. Nutrition and your health: dietary guidelines for Americans. [http://www.health.gov/dietaryguidelines/dga2005/report/HTML/D4\\_Fats.htm/dec.2004](http://www.health.gov/dietaryguidelines/dga2005/report/HTML/D4_Fats.htm/dec.2004)
5. Whelton SP, He J, Whelton PK et al. Meta-analysis of observational studies on fish intake and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2004;93:1119-23.

## &gt; AKADEMISKE AFHANDLINGER

Læge Karen Markussen Linnet

### Pre- and perinatal risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in childhood

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Perinatal Epidemiologisk Forskningsenhed, Aarhus Universitet, ved Obstetriske og Pædiatriske Afdeling, Århus Universitetshospital. Studiet er gennemført i samarbejde med Børne- og Ungdomspsykiatrisk Hospital og Center for Registerforskning, Aarhus Universitet, og Pædagogisk Psykologisk Rådgivning og Sociallægeinstitutionen, Århus Kommune, i perioden 2000-2004.

Formålet med projektet var at undersøge sammenhængen mellem 1) intrauterin eksponering for cigaretrøg, alkohol og kaffe og risikoen for udvikling af ADHD og hyperkinetisk forstyrrelse (HKD) i barndommen samt 2) præterm fødsel og intrauterin væksthæmning og risikoen for disse adfærdsforstyrrelser.

Afhandlingen består af en oversigtsartikel vedrørende sammenhængen mellem intrauterin eksponering for cigaretrøg, alkohol og kaffe og ADHD, samt fire empiriske studier.

Baseret på data fra Den Århusianske Fødselskohorte undersøgte vi sammenhængen mellem moderens rygning under graviditeten og adfærdsproblemer, målt ved *rating scales*, blandt førskolebørn. Endvidere undersøgte sammenhængen mellem rygning, kaffe- og alkoholindtagelse under graviditet og ADHD og HKD i barndommen.

Baseret på data fra nationale registre undersøgte vi sam-

menhængen mellem intrauterin eksponering for rygning og HKD, og præterm fødsel og intrauterin væksthæmning og HKD.

Rygning i graviditeten var forbundet med en øget risiko for ADHD, HKD og lignende adfærd hos barnet, men et højt indtag af kaffe var ikke. Et moderat alkoholforbrug var forbundet med en nedsat risiko. Børn født med en gestationsalder mellem 34 og 37 uger og børn til termin med lav fødselsvægt havde en øget risiko for HKD.

Andre forhold end de genetiske synes således at kunne øge risikoen for ADHD.

Forf.s adresse: Fuldenvej 185, DK-8330 Beder.

E-mail: kmlinnet@ki.au

Forsvaret fandt sted den 21. april 2005.

Bedømmere: Christopher Gillberg, Sverige, Gorm Greisen og Sven Juul.

Vejledere: Tine Brink Henriksen, Per Hove Thomsen og Kirsten Wisborg.

Læge Torben Østergård:

### Aspects of insulin resistance and physical fitness in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes

The effects of exercise training

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Medicinsk-endokrinologisk Afdeling M, Århus Universitetshospital, samt farmakologisk institut, Aarhus Universitet.

Raske førstegradsslægtninge til patienter med type 2-diabetes (relativer) er ofte insulinresistente, har nedsat fysisk arbejdsevne ( $VO_{2max}$ ) og flere insulinresistente type 2b-fibre i skeletmuskulaturen. Det var vores hypotese, at dette kunne være primære abnormiteter i patofysiologien bag type 2-diabetes, og dermed påvirke evnen til at respondere på længerevarende (ti uger) fysisk træning. Hovedkonklusionerne fra undersøgelsen er, at både relativer og en kontrolgruppe er i stand til at øge insulinfølsomhed og  $VO_{2max}$  komparabelt. Andre fund i studiet indikerer dog muskulære abnormiteter hos relativer, muligvis associeret til mitokondriedysfunktion.

Vi undersøgte, om dele af den makroangiopatiske sygdom relateret til type 2-diabetes (endotel-dysfunktion) kan ses hos relativer, og om sådanne mulige abnormiteter ville kunne påvirkes af motion. Studiet viste, at relativer kun har diskrete tegn på endotel-dysfunktion, og at man med normal endotel-funktion kun ser få ændringer efter fysisk træning.

Endelig undersøgte en potentiel genetisk indflydelse på evnen til at respondere på motion. Vores resultater støtter tidligere rapporter, at type 2-diabetes er relateret til en lavere hyppighed af Pro12Ala-polymorfien. Hverken denne eller ACE I/D-polymorfien synes at have betydning for evnen til at øge insulinfølsomhed og  $VO_{2max}$  med motion. Pro12Ala-polymorfien var associeret med størrelsen af vægtændringer hos relativer.

Forf.s adresse: Bergmansvej 5, DK-8900 Randers.

E-mail: oest@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted onsdag den 4. maj 2005, kl. 14.00, Auditorium M, Bygning 3, Århus Sygehus, Nørrebrogade 44, Århus.

Bedømmere: Michael Kjær, Allan Vaag og Jørgen Rungby.

Vejledere: Birgit Nyholm, Bengt Saltin og Ole Schmitz.

*Cand.scient. Johannes P. Hofgaard:*

### Characterization of the cytoprotective effect of 6-aminonicotinamide against oxidative stress in cardiac cells

Ph.d.-projektet er udført på Medicinsk Fysiologisk Institut, Afdeling for Nyre- og Kredsløbsfysiologi, Københavns Universitet.

Et af de centrale forhold i patofysiologien af kardiell iskæmi og reperfusion er den høje produktion af frie radikaler (ROS) i forbindelse med reperfusionen. I dette arbejde undersøges det cellebeskyttende potentiale af 6-aminonikotinamid (6AN) imod simulerede ROS-inducerede reperfusionsskader in vitro, hvor H9C2-celler og primære neonatale rottekarđomyocytter udsættes for H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. 6AN er en hæmmer af den oxidative pentosefosfat-*pathway* (oxPPP).

Forbehandlinger med 6AN i 6-23 timer resulterede i en bedre overlevelse efter H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-stress. Den optimale 6AN-behandling medførte en forbedring i overlevelsen fra 10-15% til 65-75%, målt to timer efter stress. Den 6AN-inducerede beskyttende effekt var associeret med et fald i den totale cytosolære koncentration af reduceret glutation (GSH). Et sådant fald i GSH-koncentration har stor betydning for cellens *redox*-miljø, og en ændring i *redox*-status kan påvirke de *redox*-følsomme ryanodinreceptorer (RyR) til at frigive Ca<sup>2+</sup> til cytosol. Dette blev bekræftet ved, at de beskyttende 6AN-behandlinger medførte en mindre stigning i koncentrationen af cytosolært frit Ca<sup>2+</sup>. Derudover kunne den beskyttende effekt af 6AN ophæves ved at blokere RyR. Beskyttelsen blev også ophævet ved hæmning af visse proteinkinase-C (PKC)-isoformer.

Afhandlingen præsenterer den første karakterisering af en 6AN-induceret antioxidantiv cellebeskyttelse in vitro. Resultaterne tyder på, at 6AN kan være et egnet redskab til at ændre den cellulære *redox*-status ved at påvirke oxPPP og til at stimulere RyR-konduktive egenskaber, hvilket resulterer i en Ca<sup>2+</sup>-medieret PCK-afhængig beskyttelse mod oxidativt stress.

Forf.s adresse: Kærstykkevej 44, DK-2650 Hvidovre.

E-mail: jphofgaard@hotmail.com

Forsvaret finder sted den 9. maj kl. 14.00, Lundgaard Auditoriet, Panum Institut-tet, Blegdamsvej 3, København.

Bedømmere: Hans Erik Bøtker, Christian Aalkjær og Søren-Peter Olesen.

Vejleder: Marek Treiman.

*Civilingeniør Jens Lykkesfeldt:*

### Vitamin C as biomarker and treatment of oxidative stress caused by smoking

Methodological and clinical studies



Undersøgelsen er udført ved H:S Rigshospitalet, Københavns Universitet, Berkeley University, Californien, og Landbohøjskolen.

Det er kendt, at rygere har mindre vitamin C i blodet sammenlignet med ikkerygere. Årsagen hertil er ukendt, men skyldes formentlig det høje niveau af frie radikaler i tobaksrøg. Formålet med dette arbejde har været at undersøge effekten af tobaksrygning på vitamin C-balancen. Undersøgelserne viste indledningsvis, at rygere, foruden lavere vitamin C-status, har et højere niveau af oxideret vitamin C sammenlignet med ikkerygere. Denne forskel skyldes dog ikke, at rygere er dårligere til at regenerere vitamin C, idet de faktisk har større kapacitet end ikkerygere. Farmakokinetiske undersøgelser viste desuden, at kinetiske forskelle næppe spiller en rolle for rygeres lavere vitamin C-status.

At rygning i sig selv påvirker plasmakoncentrationen af vitamin C blev dokumenteret i et studie med rygeophør i hhv. en og seks måneder. Allerede efter en måneds rygeophør steg plasma-vitamin C signifikant i forhold til basisniveauet og kontrolgruppen, som fortsat røg. Seks måneders rygeophør gav ikke anledning til væsentlig yderligere stigning. Diætens rolle blev belyst i et dobbeltblindet placebokontrolleret forsøg, hvor indtaget af frugt og grønt og antioxidanter samt forskelle i plasmaantioxidanter i rygere og ikkerygere blev målt før og efter intervention med en multivitaminpille i tre måneder. Resultaterne fastslog, at rygning i sig selv sænker plasmakoncentrationen af vitamin C, mens forskelle i andre plasmaantioxidanter, herunder vitamin E, β-caroten og lycopren, primært skyldes forskelle i diætens. Studiet dokumenterede samtidig, at rygere ved indtagelse af blot 250 mg vitamin C pr. dag kan normalisere deres plasmaniveau i forhold til ikkerygere.

Det konkluderes, at rygning forårsager øget vitamin C-forbrug og oxidation. Kroppen kompenserer delvist for dette tab ved at forøge gendannelsen af vitamin C. Undersøgelserne viser desuden, at den øgede vitamin C-omsætning kan behandles med 250 mg vitamin C dagligt. Der er dog ikke for nuværende basis for at anbefale rygere at spise vitamin C-tilskud, da den kliniske betydning af den lavere vitamin C-status ikke er blevet tilstrækkeligt dokumenteret.

Forf.s adresse: Sektion for Biomedicin, Institut for Veterinær Patobiologi, KVL, Ridebanevej 9, DK-1870 Frederiksberg C.

E-mail: jopl@kvl.dk

Forsvaret finder sted den 20. maj 2005, kl. 14.00, Medicinsk Museion, Bredgade 62, København.

Bedømmere: Bjørn Quistorff, lic.pharm. Leif Skibsted og Rudi Busse, Tyskland.