

Glomerulær permeabilitet blev undersøgt hos type 1-diabetiske patienter med diabetisk nefropati med normal nyrefunktion og blodtryk. Glomerulusmembranen udviste en abnorm størrelsesselektivitet i de nondiskriminatoriske porer, hvilket formentligt kan forklare den øgede udskillelse af immunoglobuliner i urinen ved diabetisk nyresygdom, men form og ladningsselektivitet må ligeledes antages at være påvirket for at forklare albuminurien. Defekten i størrelsesselektivitet, blev delvis udbedret ved behandling med ARB.

Fremtidige studier af behandling af diabetisk nyresygdom kunne inkludere stoffer, der angriber andre patogenetiske mekanismer, som eksempelvis dannelsen af »advanced glycation end products«, aktiviteten af proteinkinase C og receptorblokkade/antistoffer mod relevante cytokiner, eksempelvis TGF- $\beta$  eller CTGF.

Forf.s adresse: Alrunevej 16, DK-2900 Hellerup.

E-mail: stan@steno.dk

Forsvaret finder sted den 11. juni 2004, kl. 14.00, Hagedorn Auditoriet, Steno Diabetes Center, Niels Steensens Vej 6, Gentofte.

Opponenter: *Bo Feldt-Rasmussen* og *Carl Erik Mogensen*.

*Overlæge Susanne Halken:*

### Prevention of allergic disease in childhood. Clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention



Denne doktordisputats som udgår fra børneafdelingerne, Odense Universitetshospital, Sønderborg Sygehus og Syddansk Universitet, omfatter en oversigtsartikel og syv videnskabelige arbejder publiceret i internationalt anerkendte tidsskrifter. Formålet med afhandlingen er at vurdere muligt forebyggende tiltag med hensyn til opståen af allergisk sygdom i barnealderen – primær forebyggelse – og desuden nogle aspekter af specifik allergibehandling med hensyn til sekundær forebyggelse hos børn med allergisk sygdom.

Afhandlingen er baseret på fem prospektive undersøgelser. Prædiktorer og risikofaktorer vurderes i en prospektiv, non-interventionsundersøgelse af en 1-års fødselskohorte af uvalgte børn født i Odense og Viborg. Den forebyggende effekt af diætetisk intervention i de første 4-6 mdr. er vurderet i to interventionsundersøgelser af 1-års fødselskohorter af børn med særlig høj risiko for udvikling af allergisk sygdom (HR-børn) gennemført ved børneafdelingerne i Odense, Viborg, Sønderborg og Glostrup. Effekt af husstøvmideallergensanering hos børn med allergisk astma og husstøvmideallergi er vurderet i en prospektiv, randomiseret multicenterundersøgelse ved børneafdelingerne i Kolding, Viborg og Sønderborg. Effekt af specifik immunterapi (SIT) til børn med allergisk sæsonhøfeber er vurderet i en prospektiv randomiseret

europæisk multicenterundersøgelse, ved børneafdelingerne i Odense og Sønderborg.

Kombinationen af familiær disposition og forhøjet navlesnors-IgE var den bedste prædikator for udvikling af svær allergisk sygdom op til fem år. Den bedste definition af HR-børn var dobbelt forældredisposition eller svær enkelt-disposition kombineret med navlesnors-IgE > 0,3 kU/l.

Resultaterne støtter dokumentationen for at risikoen for udvikling af komælksallergi og atopisk eksem reduceres signifikant ved en enkel diæt de første 4-6 måneder. Til alle børn anbefales amning de første seks måneder, og udsættelse for tobaksrøg bør undgås både under graviditeten og i de første leveår. Til HR-børn anbefales en dokumenteret hypoallergen moder-mælkserstatning i de første fire måneder, hvis udelukkende amning ikke er muligt. Efter 4-måneders-alderen kan HR-børn ernæres som alle andre børn.

Hos børn med allerede udviklet allergisk sygdom kan allergenspecifik behandling have indflydelse på både symptomerne og på prognosen. Allergensanering kan reducere behovet for farmakologisk behandling, og SIT har potentiale til forebyggelse af udvikling af astma hos børn med allergisk høfeber. Således resulterede anvendelsen af et allergentæt madrassetræk både i en signifikant helårs reduktion af HDM-koncentrationen i madrasserne og i en signifikant reduktion (50%) i behovet for inhalationssteroid.

Det ser således ud til at være muligt både at forebygge opståen af sygdom samt at interferere med det naturlige forløb af de allergiske sygdomme.

Forf.s adresse: Børneafdelingen, Sønderborg Sygehus, DK-6400 Sønderborg.

E-mail: SHalken@post8.tele.dk

Forsvaret finder sted den 18. juni 2004, 14.00 i Emil Auditoriet, Klinikbygningen, Odense Universitetshospital, Odense.

Opponenter: *Magnus Wickman*, Stockholm, og *Holger Mosbech*.

*1. reservelæge Morten Wøjdemann:*

### Human gastric lipase

Doktordisputatsen udgår fra Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling C, H:S Rigshospitalet. Arbejdet belyser neurohormonelle reguleringsmekanismer af et fedtnedbrydende enzym fra mavesækken, *gastrisk lipase*, hos raske forsøgspersoner og patienter med kronisk betændelse i bugspytkirtlen. Vi spiser dagligt 70-150 gram fedt, som overvejende består af triglycerider. Dette nedbrydes til mono- og diglycerider samt frie fede syrer, inden fedtet kan optages gennem tarmvæggen. Traditionelt har man ment, at fedtnedbrydning alene foregik i tolvfingertarmen ved fedtnedbrydende enzymer, lipaser, fra bugspytkirtlen. Imidlertid producerer mavesækken et tilsvarende fedtnedbrydende enzym, gastrisk lipase, som er aktivt under ekstremt sure pH-forhold og uafhængigt af kofaktorer, i modsætning til lipaserne fra bugspytkirtlen, der kræver basisk miljø og kofaktorer. Fedtnedbrydningen begynder altså i ma-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

vesækken, og de frigjorte mono- og diglycerider samt frie fede syrer virker herefter synergistisk med lipasen fra bugspytkirtlen i tyndtarmen, hvor gastrisk lipase i øvrigt selv fortsætter med at være aktiv. Hvordan og under hvilke omstændigheder gastrisk lipase reguleres, afdækkes hos raske forsøgspersoner. Endvidere undersøges patienter med betændelse i bugspytkirtlen, som har svært nedsat dannelse af enzymer i bugspytkirtlen og dagligt må indtage oprensede enzymer fra svin. Normalt nedbryder gastrisk lipase ca. 20% af det fedt vi indtager, men kan under særlige omstændigheder nedbryde endnu mere fedt, og dermed kompensere for manglende dannelse af enzymer i bugspytkirtlen. Derfor har nogle af disse patienter ikke vanlige symptomer (malabsorption, vægttab og fedtdiare) på manglende funktion af bugspytkirtlen.

Gastrisk lipase er underlagt neurohormonal regulering. Blot ved at se, lugte og smage på mad eller tyggegummi begynder vi at producere gastrisk lipase. Endvidere beskrives hormoner, der dels stimulerer frisætning (gastrin) dels hæmmer gastrisk lipase (CCK, GLP-1). Disse hormoner har direkte effekt på hovedcellerne, men også faktorer der ændrer pH i mavesækken, vil indirekte modulere aktiviteten af gastrisk lipase (sekretin, omeprazol). Tilstedeværelsen af fedt i tyndtarmen sender et signal via hormoner og hjerne tilbage til mavesækken der slukker for frisætningen af gastrisk lipase. Disse reguleringsmekanismer synes at være defekte hos patienter med betændelse i bugspytkirtlen. Ud over deres ødelagte bugspytkirtel har disse patienter en defekt i den normale tarm-hjernekoordination af fordøjelsen. Malabsorption og fedtdiare kan formentlig bedres ved rekombinant gastrisk lipase eller stimulation af endogen frisætning af gastrisk lipase, hvilket må afklares i fremtidige studier med platform i denne disputats.

Forf.s adresse: Rosenholms Allé 6, DK-2500 Valby.

E-mail: mwojde@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 18. juni 2004, kl. 14.00 auditorium II, H:S Rigshospitalet, København.

Opponent: *Ove B. Schaffalitzky de Muckadell, John Christiansen og Flemming Bendtsen.*

*Læge Nikolaj Iblemann:*

### The effects of glucose and insulin on endothelial function in the human forearm

Ph.d.-afhandlingen er en sammenfatning, som bygger på to publicerede artikler og udgår fra Kardiologisk Afdeling Y, H:S Bispebjerg Hospital.

Baggrund: Type 2-diabetes (T2DM) er en vigtig risikofaktor for udvikling af aterosklerose, men de bagvedliggende mekanismer er ufuldstændigt forklaret. T2DM er karakteriseret ved hyperinsulinæmi og hyperglykæmi. Formålet med afhandlingen er at afklare betydningen af disse to faktorer for endotel-funktion. Ændringer i endotelfunktionen (EDV) er de tidligst erkendelige i den aterosklerotiske proces, og måling af

EDV har vist sig nyttig som indikator for udvikling af aterosklerose.

Metode: »Den isolerede underarmsmodel« blev anvendt til bestemmelse af EDV. En kanyler i a. brachialis blev anvendt til infusion af agonister til at udløse henholdsvis endotelafhængig (acetylkolin, serotonin) og -uafhængig (natrium, nitroprussid) vasodilatation. Underarmsgennemblødning blev målt ved hjælp af venøs okklusions-pletysmografi.

Resultater: 1) Betydningen af blodsukkerstigninger, efter en oral glukosebelastning (OGTT), blev undersøgt. Undersøgelsen viste at EDV hurtigt hæmmes efter en OGTT, og at mekanismen for nedsat EDV kan tilskrives nedsat tilgængelighed af en essentiel kofaktor til eNOS, tetrahydrobiopterin.

2) Insulin vil hos raske stimulere eNOS og være medvirkende til en konstant NO-sekretion fra endotelet. Hos personer med insulinresistens og T2DM mister endotelet sin »insulinfølsomhed«. Undersøgelsen af patienter med iskæmisk hjertesygdom og insulinresistens viste, at disse havde normal insulinfølsomhed af endotelet. Det konkluderes at forhøjet blodsukker snarere end ændret insulinfølsomhed af endotelet, er medvirkende årsag til atherogenese hos disse patienter.

Forf.s adresse: Hostrups Have 4, 3. th. DK-1954 Frederiksberg C.

E-mail: nihl@heart.dk

Forsvaret finder sted den 11. juni 2004, kl. 13.00, H:S Rigshospitalets Auditorium 1.

Bedømmere: *Sten Madsbad, Hans Erik Bøtker og Niels-Henrik Holstein-Rathlou.*  
Vejledere: *Lars Køber og Christian Torp-Pedersen.*

*Læge Line Kessel:*

### Lens fluorescence as a marker of ageing in relation to heritability, diabetes mellitus, and ischemic heart disease

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Øjenafdelingen, Amtssygehuset i Herlev. Afhandlingen omfatter fem originalvidenskabelige arbejder. Formålet var at undersøge sammenhængen mellem aldringsprocesser i øjets linse og generel helbredsstatus med særlig vægt på diabetes mellitus og iskæmisk hjerte-kar-sygdom. Aldringen i øjets linse blev kvantificeret ved linseautofluorometri.

Der blev påvist en kraftig sammenhæng mellem linsens egenfluorescens og alder samt glukosepåvirkning, rygning og risiko for iskæmisk hjertesygdom. Endvidere demonstrerede en tvillingundersøgelse, at niveauet af fluorescerende forbindelser i øjets linse til dels er genetisk bestemt. Et studium med 14-års followup viste, at linsens egenfluorescens svarede til et langtidsglykæmisk indeks. Ved at anvende sammenhængen mellem linsefluorescens og langtidsglykæmi blev en matematisk model modelleret, hvoraf den prædiagnostiske varighed af nyopdaget type 2-diabetes mellitus kan estimeres. Ved hjælp af denne model blev den prædiagnostiske varighed anslået til at være to år i en gruppe af patienter netop diagnosti-