

Anders Juul:

Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease Psychological, epidemiological and clinical aspects

Disputatsarbejdet baserer sig på ti originale artikler, hvoraf de to første tidligere er indgået i min ph.d.-afhandling, samt en oversigtsartikel (Juul A. Serum levels of Insulin-like Growth Factor I and its binding proteins in health and disease. *GH & IGF Res* 2003;13 (4):113-70). Disputatsarbejdet baserer sig på forskningsprojekter som er foretaget på Afdeling for Vækst og Reproduktion, H:S Rigshospitalet, i perioden 1991-2002.

IGF-I cirkulerer bundet til specifikke IGF-bindingsproteiner (IGFBP-1 til -6) i plasma, hvoraf IGFBP-3 binder størstedelen af IGF-I. Hos børn er serum-IGF-I og -IGFBP-3 primært reguleret af den pulsatile væksthormon (GH)-sekretion, men andre faktorer som kønshormoner, ernæringsstatus, lever- og nyrefunktion påvirker også serumniveauerne af IGF-I. Hos voksne stimulerer GH-sekretionen ligeledes IGF-I og IGFBP-3, men spiller en mindre rolle for regulationen end hos børn. Serum-IGF-I- og -IGFBP-3-niveauerne udviser kun sparsom døgnvariation og minimal variation i løbet af menstruationscyklus. Derimod spiller alder, pubertet, køn og kropssammensætning en væsentlig rolle for serumniveauerne, og der skal derfor tages højde for disse parametre, når man vurderer niveauerne hos et individ. Børn med central pubertas præcox har forhøjede IGF-I- og IGFBP-3-serumkoncentrationer i forhold til præpubertale børn, og niveauerne falder signifikant under GnRH-agonist-behandling.

IGF-I-niveauerne falder med stigende alder hos voksne. Tilsvarende falder også IGFBP-3-serumkoncentrationerne med alderen, men ikke så udtalt som for IGF-I. Denne forskel mellem IGF-I og IGFBP-3 medfører at frit (biologisk aktivt) IGF-I falder med alderen, og det er foreslået at dette fald er associeret med aldringsprocesser. Prospektive studier af raske voksne har vist, at IGF-I-niveauer i den øverste del af normalområdet er associeret med øget risiko for senere udvikling af prostata-, bryst- og kolorektal cancer. Omvendt har det vist sig, at IGF-I-niveauer i den nederste del af normalområdet er associeret med øget risiko for senere udvikling af osteoporose, nedsat glukosetolerans og iskæmisk hjertesygdom.

IGF-I- og IGFBP-3-koncentrationerne er subnormale hos børn med GH-mangel, samt hos voksne med GH-mangel opstået i børneårene. Patienter med GH-mangel opstået i voksenlivet har generelt nedsatte IGF-I- og IGFBP-3-niveauer, men de kan ikke anvendes som diagnostiske markører alene. GH-behandling øger IGF-I og IGFBP-3 til normale niveauer, og aktuelle internationale guidelines foreslår, at GH-doser titreres i henhold til IGF-I-niveauerne. Derudover er IGF-I og IGFBP-3 supranormale hos patienter med aktiv akromegali.

Normalisering af IGF-I betragtes som ét af kriterierne for behandlingssucces. Sammenfattende gælder det således, at hos patienter med forstyrrelser i GH-sekretionen (GH-mangel og akromegali) kan måling af IGF-I og IGFBP-3 bidrage til bedret diagnostik, prædiktion af behandlingsrepons samt monitorering af behandling.

Forf.s adresse: Afdeling for Vækst og Reproduktion GR, H:S Rigshospitalet, afsnit 5064, Blegdamsvej 9, DK-2100 København Ø.

E-mail: ajuul@dadlnet.dk

Forsvaret fandt sted fredag den 15. august 2003.

Opponent: *Hans Ørskov og Sten Madsbad.*

Forsvarsleder: *Henrik B. Mortensen.*

Henrik Løvendahl Jørgensen:

Association of single nucleotide polymorphisms in six candidate genes with peripheral measures of bone mass and fracture risk in a case/control study of postmenopausal Danish women

Ph.d.-afhandlingen er baseret på arbejde udført på Klinisk Biokemisk Afdeling og Ortopædkirurgisk Afdeling, H:S Hvidovre Hospital, 1999-2002, og omfatter fire artikler.

Formålet var at undersøge perifere målinger af knoglemasse og genetiske markører mhp. at beregne odds ratio for fraktur.

76 kvinder med collesfraktur, 47 med hoftefraktur og 231 kontroller fik målt *broadband ultrasound attenuation*, BUA, og *speed of sound*, SOS, i calcaneus samt knoglemineraldensiteten, BMD, i den distale underarm.

Polymorfier i 6 kandidatgener (Bone Sialoprotein [BSP], Osteoprotegerin [OPG], Apolipoprotein E [APOE], Collagen type I α [COLIA1], Human matrix Gla protein [MGP] og Metylen tetrahydrofolate reductase [MTHFR]) blev undersøgt.

Fraktur odds ratio: Collesfraktur: 3,1 [1,8-5,2] for BUA, 4,1 [2,3-7,4] for SOS og 2,2 [1,3-3,7] for BMD. Hoftefraktur: 3,4 [1,5-7,7] for BUA, 3,6 [1,6-8,1] for SOS og 3,2 [1,4-7,4] for BMD.

Der var ingen association mellem polymorfierne i BSP-, APOE-, COLIA1- eller MGP-generne med knoglemasse eller frakturstatus.

MTHFR (C677T) var ikke associeret med knoglemasse, men ratio'en mellem frakturpatienter og kontroller øgedes med antallet af C-alleler ($p=0,007$). Effekten er ligeledes til stede i en logistisk regressionsmodel med knoglemasseparametrene som co-variable.

For OPG (A163G)-polymorfien var G-allelen signifikant associeret med lav knoglemasse. Ratio'en mellem frakturpatienter og kontroller øgedes med antallet af G-alleler ($p=0,01$). Effekten var imidlertid ikke uafhængig af knoglemasse i den logistiske regressionsanalyse.

Perifere målinger af knoglemasse og genetiske markører er

potentielt kosteffektive alternativer til centrale BMD-målinger, men metoderne skal efterprøves i prospektive studier.

Forf.s adresse: Klinisk Biokemisk Afdeling, H:S Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV.
E-mail: hj@dadlnet.dk
Forsvaret finder sted fredag den 12. september 2003 kl. 14.00 i Auditorium 3-4 på H:S Hvidovre Hospital
Bedømmere: *Bjarne Lund, Bente L. Langdahl og Anders Gotfredsen.*
Vejledere: *Jes B. Lauritzen, Mogens Fenger og cand.scient. Phillip Kusk.*

Cand.scient. (biologi), bach.med. Karin Sørig Hougaard:

Neurobehavioral teratology of maternal stress in combination with chemical exposure in rats

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Afdeling for kemisk Arbejds miljø, Arbejds miljøinstituttet.

Projektets formål var at undersøge følsomhed hos fostrets nervesystem over for maternel stress, også ved samtidig udsættelse for kemiske stoffer. Stress hos drægtige dyr kan ændre afkommets adfærd senere i livet. Dette gælder muligvis også mennesker. Stress mistænkes desuden for at kunne forstærke virkningen af nerveskadende stoffer.

Først udvikledes rottemodeller for kronisk stress: 1) Beriget miljø. 2) Gentagen døgnvending («skiftehold»). 3) Uforudsigelig ikke-høreskadende støj. 4) Kronisk Mild Stress (CMS – forskellige milde stressorer i variabelt tidsskema, f.eks. fugtig strøelse, ny partner). Så kombineredes CMS med udsættelse for det organiske opløsningsmiddel toluen. Stressmodellerne benyttedes i drægtige rotter, hvorefter afkommets adfærd blev undersøgt, især indlæring og hukommelse.

Beriget miljø var associeret med øget thymusvægt i afkommet. Hunligt afkom prænatalet udsat for døgnvending udviste forøget vægt som voksne. Små adfærdsændringer hos støjudsat afkom indikerede øget evne til håndtering af stress. CMS sænkede kortikosteronspejlet i drægtige rotter, og afkommet udviste forøget *acoustic startle response* og nedsat thymusvægt.

Der var ingen indikationer på, at stress og toluen forværedede hinandens skadevirkninger på afkommets nervesystem. CMS' egnethed som dyremodel for hypokortisolæmi samt prænatal stress' indflydelse på udvikling af immun- og nervesystem bør undersøges yderligere.

Forf.s adresse: Afdeling for kemisk Arbejds miljø, Arbejds miljøinstituttet, Lersø Parkalle 105, DK-2100 København Ø.
E-mail: ksh@ami.dk
Forsvaret finder sted den 16. september 2003, kl. 13.00, Auditoriet, Arbejds miljøinstituttet, Lersø Parkalle 105, København Ø.
Bedømmere: *Dorthe Hansen, Phillip Just Larsen og cand.psych. Erik Lykke Mortensen.*
Vejledere: *Cand.scient. Sven Edelfors, cand.pharm. Åse Marie Hansen, cand.scient. Ulla Hass og cand.med.vet. Søren Peter Lund.*

Ilan E. Raymond:

The epidemiology of heart failure

A survey of a middle-aged and elderly urban population segment of Copenhagen

Formålet med ph.d.-studiet var at bestemme prævalensen og prognosen hos personer med venstre ventrikel systolisk dysfunktion, systolisk hjertesvigt og nonsystolisk hjertesvigt samt at finde frem til tilstande associerede hermed og risikofaktorer hos et udsnit af befolkningen i alderen 50-89 år.

Studiet var en tværsnitsundersøgelse udført på Frederiksberg Hospital. Der blev indkaldt 1.088 uselekterede personer tilknyttet fire alment praktiserende læger, 764 deltog svarende til en deltagelsesprocent på 70,2.

Svarende til de 50-89-årige på Frederiksberg fandtes prævalensen af systolisk dysfunktion til 4,4% og systolisk hjertesvigt til 3% (indirekte standardiseret prævalens). Således var 1,4% asymptomatiske – hyppigst fundet hos de yngste mænd. Prævalensen steg signifikant med alderen og var mere end dobbelt så høj blandt mænd end blandt kvinder. Nonsystolisk hjerteinsufficiens fandtes hos 4,5% af kvinderne og 3,4% af mændene. Systolisk hjertesvigt var erkendt hos halvdelen af patienterne, og af disse var knapt halvdelen i behandling med en ACE-hæmmer. De hyppigste tilstande associeret med hjerteinsufficiens var koronararteriesygdom og hypertension.

Hos personer med systolisk dysfunktion var mortaliteten uafhængig af tilstedeværende symptomer, og den var signifikant højere end i den øvrige population. Alders- og kønskorigeret 2-års relative risiko for død var 4,6. Toårsoverlevelsen for personer med systolisk dysfunktion var 76% mod 97% i den øvrige befolkning. Systolisk dysfunktion var den stærkeste prædikator for indlæggelse på grund af hjerteinsufficiens samt øvrige hjertesygdomme.

Såfremt prognosen for kronisk hjerteinsufficiens skal forbedres, bør sygdommen have langt større opmærksomhed i såvel den primære som den sekundære sundhedssektor.

Forf.s adresse: Dalstrøget 3, DK-2860 Søborg.
E-mail: ilan.raymond@dadlnet.dk
Forsvaret vil finde sted den 19. september 2003, kl. 14.00, Auditoriet, Frederiksberg Hospital, Ndr. Fasanvej 57-59, Frederiksberg.
Bedømmere: *Christian Torp-Pedersen, Bente Kühn Madsen og Niels Gadsbøll.*
Vejledere: *Jan Aldershvile, Per Hildebrandt og Jesper Mehlsen.*

Anna-Marie Bloch Münster:

Inhalation of single chain urokinase plasminogen activator in pigs exposed to severe gunshot trauma

Ph.d.-studiet er udført ved Afdeling for Tromboseforskning, Syddansk Universitet, og Klinisk Biokemisk Afdeling, Cen-