

3. McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE et al. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population. *Heart* 2001;86:21-6.

## AKADEMISKE AFHANDLINGER

Charlotte Ørskov:

### Aspekter af den hormonelle regulation af glukose metabolismen hos raske og patienter med type 1 diabetes

Doktorafhandlingen er baseret på otte publicerede arbejder, udført under ansættelse på bl.a. Medicinsk afdeling C, Århus Amtssygehus, med tilknytning til Institut for Eksperimentel Klinisk Forskning (medicinsk afsnit).

Formålet med undersøgelserne var, ved brug af glukose-clamp teknik i kombination med »underarmsmetoden«, indirekte kalorimetri og muskelbiopsier, at undersøge effekten af udvalgte hormoner på essentielle metaboliske forhold hos raske og type 1-diabetikere. Nedenfor er vore vigtigste fund og deres implikationer summeret:

1) *Glukoses masseffekt* er ansvarlig for en stor del af glukoseoptagelsen. Dysregulerede type 1-diabetespacienter har et højt væksthormon (GH)-spejl og nedsat insulinfølsomhed. GH-infusion reducerede såvel den glukosemedierede glukoseoptagelse som den glukosemedierede suppression af den endogene glukoseproduktion (EGP). Denne mekanisme kan være medvirkende til dårlig diabetesregulation.

2) *Følsomheden for de glukoregulatoriske hormoner* har stor betydning for glukosebalancen. Den *glukagonstimulerede glukoseproduktion* blev fundet nedsat hos type 1-diabetikere. Depletering af leverens glykogendepoter, kunne spille en rolle, men samtidig administration af pramlintid (amylinanalogue) og insulin gennem fire uger bedre ikke leverens respons på glukagon, selv om et sådant regime, baseret på en stigning i Cori-cyklus-aktiviteten, normaliserer glykogendepoterne hos diabetiske dyr. Vi kunne ikke påvise en sådan effekt hos mennesker. Nedsat hepatisk glukagonsensitivitet kan således være medvirkende til den defekte modregulation ved type 1-diabetes.

3) *Insulinresistens* og diabetiske senkomplikationer udvikles formentlig bl.a. på baggrund af hyperglykæmi og højt GH-, glukagon- og insulinspejl. Muligheden for terapeutisk anvendelse af hormoner (evt. i modificeret form), med det formål at bedre den metaboliske kontrol, herunder insulinfølsomheden og dermed mindske udviklingen af sendiabetiske komplikationer, er derfor interessant. Kontinuerlig *oktreotid*-administration (s.c. gennem fire døgn) til patienter med type 1-diabetes, bedre insulinfølsomheden, formentlig betinget af suppression af GH-, glukagon- og FFA-niveauet samt reduktion af insulinbehovet, men derimod havde hverken *GLP-1* (infusion hos raske) eller *pramlintid*, administreret s.c. over fire uger til patienter med type 1-diabetes, effekt på insulinfølsomheden.

4) *God diabetesregulation* reducerer forekomsten af sendiabetiske komplikationer, men *hypoglykæmi* er en kritisk faktor for at opnå dette, specielt da det *modregulatoriske respons* hyppigt er defekt ved type 1-diabetes. *Tværsribet mu-*

*skulatur* deltager i forsvaret mod hypoglykæmi ved en kraftig reduktion af glukoseoptagelsen. Hos raske påvist fortrinsvist hæmning af den nonoxidative glukoseoptagelse og i overensstemmelse hermed betydelig reduktion af glykogensyntaseaktiviteten, men hos type 1-diabetikere forekom denne mekanisme mindre effektiv. Et nedsat muskulært respons kan muligvis normaliseres, da fravær af hypoglykæmi forebygger »unawareness« for hypoglykæmi, såvel som det nedsatte adrenalinrespons.

Forf.s adresse: Medicinsk afdeling, Silkeborg Centralsygehus, 8600 Silkeborg.

E-mail: L.Oerskov dadlnet.dk

Forsvaret finder sted d. 28. marts 2003, kl. 14, Auditorium 424, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet.

Opponent: *Birger Thorsteinsson og Jørgen Rungby.*

*Karim Makhlouf:*

### IL-12 in multiple sclerosis: disease marker and therapeutic target

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Center for Neurologic Diseases, Brigham & Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, og er baseret på tre publicerede artikler og et bogkapitel.

Der er en stigende evidens for, at det proinflammatoriske cytokin interleukin 12 (IL-12) spiller en vigtig rolle i patogenesen for multipel sklerose (MS). Formålet med afhandlingen er at besvare spørgsmålene, om det er muligt at anvende IL-12 som en markør for klinisk og paraklinisk aktivitet i MS, og om det er relevant at bruge IL-12 som terapeutisk mål i MS.

Der påvises først at IL-12-produktionen i blod fra MS-patienter er positivt korreleret til det kliniske funktionsniveau, målt med EDSS-skalaen, og til sygdommens aktivitet, målt ved antallet af Gadolinium (Gd)-opladende læsioner på magnetisk resonans (MR)-billeder. Ved flowcytometri, bekræftes at procenten af IL-12 + monocytter og af IL-10 + T-celler er hhv. højere og lavere hos ubehandlede patienter med sekundær progredierende (SP) MS end hos raske kontroller. På 21 SP MS-patienter, demonstreres at peroral behandling med salbutamol (SB) i vanlige doser nedsætter procenten af IL-12 + monocytter og at denne effekt fortsat er målbar een uge efter behandlingens ophør. I en mindre patientgruppe, hvor vi målte flere Th2 (IL-4, IL-5 og IL-10) og Th1 (IL-12 og interferon- $\gamma$ ) cytokiner, inducerer peroral SB-behandling en Th2-»switch«, ved at hæmme Th1- og øge Th2-cytokinproduktion, hvilket er ønskeligt ved MS, som er Th1-medieret. Dette arbejde viser, at man kan bruge IL-12 som en pålidelig markør for MS-aktivitet. Det påviser for første gang, at SB har immunomodulatoriske egenskaber både in vivo og in vitro hos MS-patienter, hvilket kan danne grundlag for fremtidige kliniske afprøvninger med SB som tillægsbehandling til de eksisterende terapier.

Forf.s adresse: Neurologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 5000 Odense C.

E-mail: k\_makhlouf@hotmail.com

Forsvaret finder sted den 27. marts 2003 kl. 14.00, Aarestrup Auditoriet, Odense Universitetshospital.

Bedømmere: *Klaus Bentzen, Per Soelberg Sørensen og Torben Barington.*

Vejledere: *Ole Kristensen, Bente Finsen og Samia J. Khoury, Boston, USA.*