

*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](mailto: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 $\alpha$  [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