

Metaboliske konsekvenser af overfodring

Professor Allan Vaag, cand.scient. Charlotte Brøns,
stud.scient. Julie Solbjerg Appel & overlæge Søren Toubro

Steno Diabetes Center, Gentofte,
Den Kgl. Veterinær og Landbohøjskole, Institut for Human
Ernæring, og
HS: Hvidovre Hospital, Ernæringsafdeling 225

Resume

En stillesiddende livsstil forenet med et øget fødeindtag bidrager til den verdensomspændende stigende prævalens af fedme. Overfodring er korreleret med insulinresistens, hypertension, dyslipoproteinemi og endotel dysfunktion. Det er for nylig blevet foreslået, at et kompliceret netværk af cellulære mekanismer skulle spille en central rolle i kontrollen af energibalancen og det metaboliske respons på overfodring hos gnavere. Disse mekanismer antages at kunne bidrage væsentligt til at afklare, hvilke fysiologiske og biokemiske faktorer der bevirker udviklingen af fedme og insulinresistens hos mennesker.

Overvægt udvikles, når energiindtaget overstiger energiforbruget. Det gennemsnitlige energibehov for en mand på 31-60 år med stillesiddende arbejde og begrænset fysisk aktivitet i fritiden er ifølge Nordiske Næringsstofanbefalinger ca. 2.800 kcal/dag og for en kvinde med samme alder og aktivitetsniveau ca. 2.200 kcal/day [1]. Energiindtaget reguleres via appetit og mæthed, mens den fysiske aktivitet sammen med størrelsen af primært den fedtfri masse bestemmer energiforbruget. Energiforbruget kan herudover påvirkes medikamentelt og af kostens makronæringsstofsammensætning og af enkeltkomponenter i kosten. Det antages, at der på verdensplan findes mere end 300 mio. overvægtige voksne mennesker, og at prævalensen øges med ca. 50% hver dekade [2]. Vores nuværende livsstil udgør således et igangværende overfodringsprojekt. Det relative bidrag fra hhv. nedsat fysisk aktivitet og såvel øget som ændret kostsammensætning diskuteres fortsat som kausal faktor for den stigende prævalens [3]. Det er velkendt, at tilgængeligheden af masseproducerede, billige, energiholdige fødeemner med et stort indhold af fedt og simple kulhydrater er øget markant over de seneste årtier. Imidlertid er der andre data bl.a. fra England, som viser, at der i løbet af 1980'erne kunne konstateres en nedgang i det faktiske totale energiindtag på trods af, at forekomsten af overvægt fordobles i samme periode. Dette tyder på, at adaptationen til en mere magelig og fysisk inaktiv livsstil er mindst lige så vigtig for udviklingen af overvægt som et højt energiindtag [4, 5]. Det er i den sammenhæng væsentligt at bemærke sig, at en positiv daglig energibalancen på 100-200 kcal er tilstrækkelig til udvikling af egentlig overvægt [6]. Hensigten med nærvæ-

rende artikel er at give en kort oversigt over vores nuværende viden om energiomsætning og cellulære regulatoriske og adaptive mekanismer ved overfodring.

Metode

Referencer er søgt på databaserne PubMed og Medline primært for perioden 2000-2005 med søgeordene: *nutrient sensing, overfeeding, adipokines, thermogenesis, insulin resistance, energy expenditure, dietary thermogenesis* og *adaptive thermogenesis*. Herudover er der inkluderet tidligere publicerede nøglereferencer, som enten var velkendte af forfatterne i forvejen eller er fundet via de søgte referencer.

Energiforbrænding og overvægt

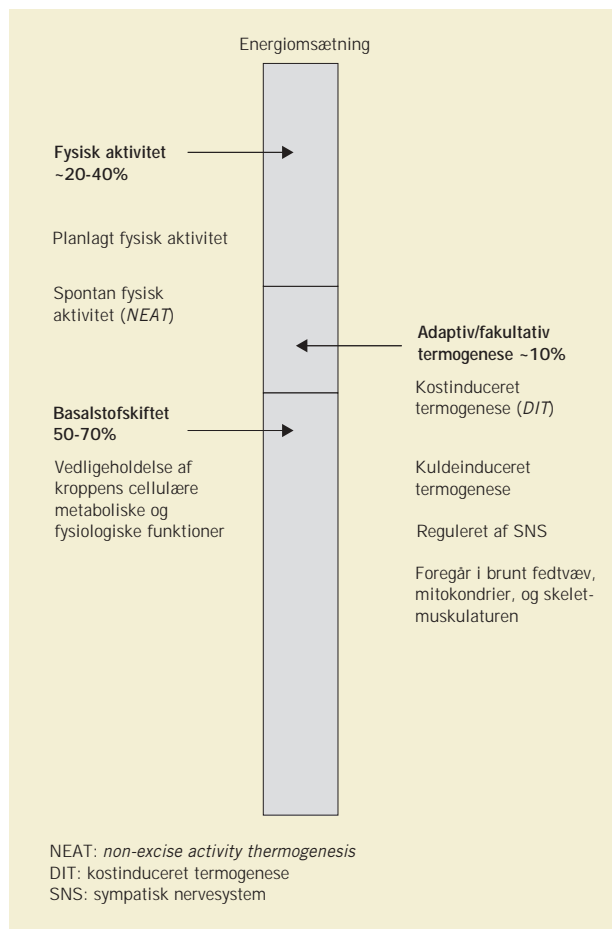
Den totale daglige energiforbrænding kan indledes i tre hovedkomponenter: basalstofskiftet, adaptiv termogenese og forbruget af energi til fysisk aktivitet. Basalstofskiftet udgør 50-70% af det daglige energiforbrug og dækker den energi, som er nødvendig til vedligeholdelsen af kroppens cellulære metaboliske og fysiologiske funktioner, såsom ventilation, cirkulation og iltoptagelse i vævene (**Figur 1**). Basalstofskiftet aftager med alderen, primært som funktion af en reduceret fedtfri masse. Adaptiv termogenese også kaldet fakultativ termogenese udgør 5-10% af den daglige energiomsætning og er et udtryk for den omdannelse af energi til varme, der sker som et respons på enten temperatur eller kost. Den adaptive termogenese fungerer som en beskyttelse af organismen mod kulde (kuldeinduceret termogenese) og som en reguleringsmekanisme af energibalancen i forhold til ændringer i kosten (kostinduceret termogenese, *diet induced thermogenesis* (DIT)) [7]. De resterende 20-40% af det daglige energiforbrug bestemmes af graden og varigheden af den fysiske aktivitet. Termogenesis i forbindelse med fysisk aktivitet opdeles i *exercise thermogenesis* og *non-exercise activity thermogenesis* (NEAT). NEAT er et udtryk for den energiomsætning, som finder sted ved små bevægelser, den varierer 100-700 kcal pr. dag og udgør således en kvantitativ væsentlig del af den samlede 24-timers-energiforbrænding. Variation i NEAT udgør en risikoparameter for udvikling af fedme [8].

Det har været en udbredt opfattelse, at et lavt basalstofskifte er en væsentlig medvirkende faktor til udvikling af overvægt, og at overvægtige har en mere effektiv kalorieudnyttelse end ikkeovervægtige mennesker, og at de derfor har behov for færre kalorier pr. kg kropsmasse for at opretholde de nødvendige cellulære metaboliske processer. Overvægtige personer har imidlertid et højere basalstofskifte end normalvægtige [9]. En del af årsagen til dette er, at overvægtige ud over en større fedtmasse har en større fedtfri masse end normalvægtige mennesker. For at komme uden om, hvorvidt ba-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

salstofskiftet udtrykkes som den absolutte værdi pr. kg fedtfri masse eller pr. kg kropsvægt, har man i flere studier interesseret sig for stofskiftet hos tidligere overvægtige personer sammenlignet med stofskiftet hos matchede kontrolpersoner. En dansk metaanalyse over studier af tidligere overvægtige personer viste et 3-5% lavere basalstofskifte hos disse personer end hos matchede kontrolpersoner [10]. En relativt lavere energiomsætning som prospektiv risikoparameter for vægtøgning er foreløbig kun blevet bekræftet hos en særlig befolkningsgruppe med en høj fedmeprævalens [11].

Den af Bray fremsatte Mona Lisa-hypotese i 1991 *Most obesities known are low in sympathetic activity states the MONA LISA* er stadig gældende [12]. Den kostinducerede termogenese stimuleres af det sympatiske nervesystem, og det sympatiske nervesystem aktiveres ved overfodring og inhiberes ved føde deprivation (sult). Kombineret knockout af alle tre β -adrenære receptorer ($\beta 1$ - $\beta 3$) hos mus medfører svær overvægt under overfodring, idet musene ikke kan øge den kostinducerede termogenese [13]. Det sympatiske nervesystem øger termogenesen via en afkobling af den oxidative fosforylering i mitokondrierne, en proces som blandt andet reguleres af de såkaldte afkoblingsproteiner eller *uncoupling proteins* (UCP).



Figur 1. Energiomsætningskomponenter. Adapteret med tilladelse fra [7].

UCP-1 er udtrykt i det brune fedtvæv hos mus og rotter, men udtrykkes ikke hos mennesker, der i modsætning til gnavere ikke har brunt fedtvæv. Derimod antages UCP-2 og UCP-3, der er udtrykt bl.a. i skeletmuskulaturen, at have betydning for afkoblingen af den oxidative fosforylering hos mennesker. Det er overraskende og endnu ikke fuldt forstået, hvorfor knockout af UCP-1 hos mus ikke giver anledning til udvikling af fedme. Ligeledes mangler vi fortsat dokumentation for, at nedsat kostinduceret termogenese medfører overvægt hos mennesker.

I et evolutionært perspektiv kan der stilles spørgsmålstegn ved formålet med at udvikle en mekanisme som DIT, hvor den i føden indeholdte energi ikke udnyttes af organismen, men i stedet frigives som varme. Det blev foreslået af *Dulloo*, at DIT medvirker til at sikre indtagelse og konservering af den for organismen mest hensigtsmæssigt sammensatte kost [14]. En relativt øget aktivering af DIT ved f.eks. sparsom indtagelse af protein til fordel for fedt og/eller simple kulhydrater indebærer potentielt den fordel, at det overflødige energioverskud ikke nødvendigvis bliver akkumuleret som fedt, og at man derfor kan indtage relativt store fødemængder og således sikre sig, at man får tilstrækkeligt med essentielle mikro- og makronæringsstoffer, såsom proteiner, mineraler og vitaminer. I overensstemmelse med denne hypotese medfører overfodring med en kost bestående af både et meget lavt (under 5%) og et højt (over 15%) proteinindhold en større øgning og spredning i DIT end en kost, der indeholder et mere normalt proteinindhold på 10-15% af det samlede energiindtag [15, 16]. Som en konsekvens heraf foreslog *Dulloo*, at korttids-overfodringseksperimenter med en ubalanceret kost, f.eks. lav- eller højprotein kost, kan være en sensitiv måde til afklaring af, hvilke personer som har en underliggende metabolisk eller genetisk manglende evne til at øge DIT og dermed en øget risiko for udvikling af fedme [15]. Baseret på *Stocks* beregninger varierer den nødvendige overfodring, dvs. den akkumulerede positive energibalance, som resulterer i en vægtøgning på 1 kg, 30- 45 MJ/kg ved et relativt proteinindtag på 10-15 E% til det dobbelte ved et indtag på under 5 E% eller over 15 E% protein (**Figur 2**) [16]. Således har proteinindtaget også en betydning for vægtvedligeholdelsen efter et vægttab [17]. Samtidig skal det pointeres, at et højt proteinindhold i kosten giver en øget mæthedfølelse, hvilket bl.a. udnyttes i den i øjeblikket meget populære Atkins diæt.

Betydningen af arv versus miljø

Resultaterne af tvillingestudier har klart indikeret en væsentlig betydning af genetiske faktorer for udvikling af både overvægt og det metaboliske syndrom [18]. Den underliggende genetiske baggrund for overvægt hos langt størstedelen af befolkningen er imidlertid ukendt. Det er således også uvist, om genetiske faktorer påvirker appetit og fødeindtag, eller om de genetiske faktorer muligvis påvirker den individuelle respons over for fødeindtag og overfodring. I det klassiske studie ud-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

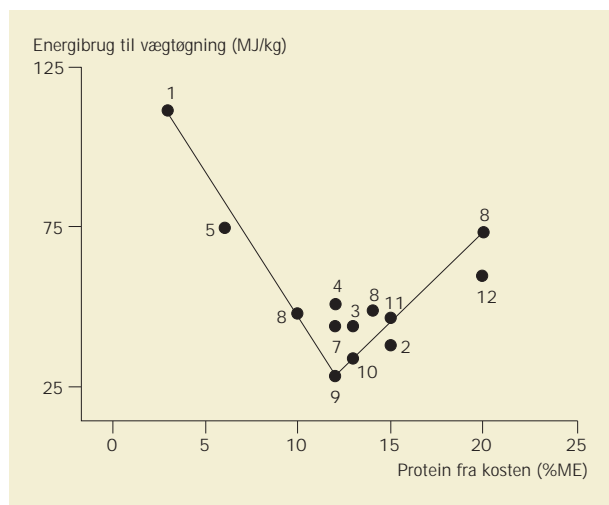
ført af *Claude Bouchard et al* indgik der 12 monozygote tvillingepar, som gennem 100 dage blev overfodret med 1.000 kcal dagligt seks ud af syv dage [19]. I studiet blev der påvist en stor interindividuel variation med hensyn til øgning af vægt, øgning i abdominalomfang og andre metaboliske ændringer induceret af overfodring. Imidlertid var der en meget stor overensstemmelse med hensyn til både absolut vægtøgning, øgning i abdominalomfang og øgning i fasteinsulin og plasmalipidprofil inden for de enkelte tvillingepar efter overfodring. Studiets resultater tydede således på, at genetiske faktorer relateret til respons på overfodring er betydende for udvikling af overvægt. At etniske og dermed også genetiske faktorer spiller en rolle for energiforbrændingen og risikoen for udvikling af overvægt fremgår også af det forhold, at amerikanske kvinder af afrikansk oprindelse har et lavere basalstofskifte end alders- og kropssammensætningsmæssigt matchede kvinder af kaukasid oprindelse [20]. Ud over genetik er der holdepunkter for, at også lav fødselsvægt og intrauterin underernæring prædisponerer for total og abdominal fedme [21, 22]. Det vides ikke, om personer, der er født med lav fødselsvægt, har nedsat energiforbrænding.

Overfodring og insulinresistens – cellulære mekanismer

Akut overfodring/overspisning er en menneskelig aktivitet, der er tæt forbundet med socialt samvær og fest, og under normale omstændigheder er denne overspisning forholdsvis harmløs for de fleste. Det er, når denne overfodring bliver opretholdt over en længere tidsperiode og bliver kronisk, at den udgør en seriøs helbredsrisiko. Overfodring med energirig kost medfører ud over overvægt insulinresistens og udgør dermed en væsentlig risikofaktor for udvikling af type 2-diabetes. Den insulinresistens, der er forbundet med overfodring og overvægt, er yderligere korreleret til hypertension, dyslipoproteinæmi og endotelial dysfunktion, og er dermed forbundet med en øget risiko for makrovaskulær sygdom. Det har derfor stor interesse at forsøge at forstå de molekulære mekanismer, som bevirker, at overfodring kan medføre insulinresistens.

I nyere studier er det påvist, at insulinresistens ofte er forbundet med mitokondriel dysfunktion [23]. Mitokondriel dysfunktion kan medføre en abnorm fedtforbrænding, hvilket kan forklare akkumuleringen af fedt ikke blot i fedtvævet, men også i musklerne og leveren ved insulinresistente tilstande [24]. En hypotese er, at akkumulering af fedt i musklerne medfører nedsat insulin-signalering [25]. Imidlertid fandt vi i et nyere arbejde ikke, at fedtinduceret insulinresistens alene kunne forklares ved en hæmning af insulin-signaltransaktionssystemet fra insulinreceptoren over dens specifikke tyrosinkinase til aktivering af insulinreceptorsubstrat-1 (IRS-1) og fosfoinositol-3-kinasen (PI3K) [26].

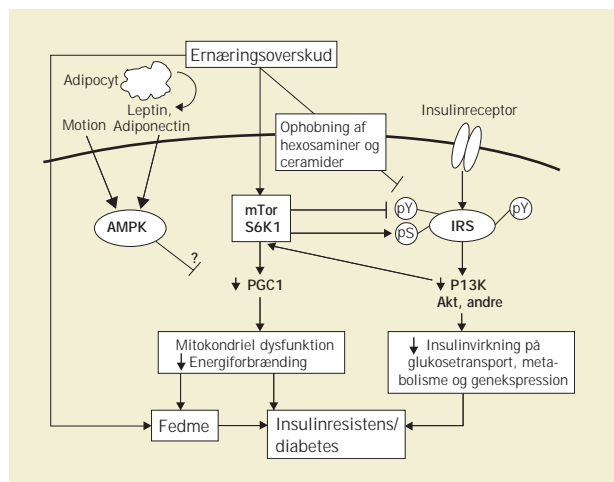
En anden mekanisme til forklaring af insulinresistens induceret af overfodring blev foreslået af *Um et al* [27]. I arbejdet blev det påvist, at mus med nedsat ekspression af S6Kinase1 er



Figur 2. Forholdet mellem proteinindtag (% metaboliserbar energi (ME)) og energiforbrug ved vægtøgning hos mennesker. Tallene refererer til de respektive studier. Adapteret med tilladelse fra [16].

beskyttet mod udvikling af insulinresistens og fedme under overfodring med en fedtholdig kost. S6Kinase1 er involveret i den cellulære signalering af rapamycin via *mammalian target* (mTor) (Figur 3) og antages at have central betydning for integreringen af det kombinerede cellulære respons af insulin og energioverskud, såkaldt *nutrient sensing* i forbindelse med overfodring [29]. Mekanismen, hvormed mus med nedsat ekspression af S6Kinase1 er beskyttet mod fedme og insulinresistens, inkluderer en øget energiforbrænding som følge af en øget ekspression af de gener, der er involveret i den oxidative fosforylering i mitokondrierne, herunder *peroxisome proliferator receptor gamma coactivator 1* (PGC1)- α og *peroxisome proliferator receptor delta* (PPAR δ). Musene var endvidere beskyttet imod hæmning af insulin-signal-transaktionssystemet, hvor bl.a. insulinreceptorsubstrat (IRS)-proteiner, herunder primært IRS-1, spiller en væsentlig regulerende rolle. IRS-1-aktiviteten øges ved fosforylering af aminosyren tyrosin og hæmmes via fosforylering af serinaminosyren i IRS-1-proteinet. Det er interessant, at musene både på normal kost og på overfodringskost udviste let glukoseintolerans som følge af nedsat pankreatisk betacellemasse [30]. På trods af dette var musene i stand til at indtage en mere kalorierholdig kost end kontrolmus, der havde normalt udtryk af S6Kinase, og de kunne samtidig opretholde en lavere kropsvægt ved hjælp af en øget lipolyse og et øget iltforbrug som følge af en øget mitokondriefunktion.

Ud over mTor og S6Kinase1 har vi i dag kendskab til et kompliceret netværk af cellulære mekanismer i fedt, muskelvæv og centralnervesystemet (CNS), som har betydning for udviklingen af insulinresistens ved overfodring. Fedtvævet er ikke, som tidligere antaget, blot et passivt energidepot, men derimod et aktivt endokrint organ, som spiller en væsentlig rolle for appetitreguleringen og energiforbrændingen ikke



Figur 3. Cellulære mekanismer af betydning for udvikling af fedme og insulinresistens ved overforbrug i dyremodeller. De såkaldte *nutrient sensors* mTor og S6kinase1 (S6K1) aktiveres af overforbrug, hvilket giver anledning til nedsat ekspresion af PPAR- γ -koaktivator 1 (PGC-1) α , nedsat mitokondriefunktion og energiforbrænding samt som følge heraf fedme og insulinresistens. Samtidig hæmmer mTor og S6K1 direkte insulinsignaltransduktionen ved at øge serin- og hæmme tyrosinfosforyleringen af insulinreceptorsubstrat-1 (IRS-1). Yderligere mekanismer af betydning for udvikling af insulinresistens ved overforbrug inkluderer ophobning af hexosaminer som følge af sukkeroverskud og ceramider som følge af fedtoverskud, sekretion af hhv. mæthedshormonet leptin og insulinvirkningspotentieringshormonet adiponektin samt aktiviteten af AMPK. AMPK aktiveres af både fysisk aktivitet, leptin og adiponektin. Figuren adapteret med tilladelse fra [28].

PI3K: fosfatidyl inositol 3'-kinase; PGC1: *peroxisome proliferator receptor gamma coactivator 1*; mTor: *mammalian target of rapamycin*; S6K1: S6kinase1; pY: tyrosinfosforylation; pS: serinfosforylation; IRS: insulinreceptorsubstrat; AMPK: AMP-aktiveret proteinkinase.

mindst i muskler ved frigivelse af en lang række metabolitter og hormonlignende substanser, inklusive frie fedtsyrer, leptin, adiponektin, resistin og cytokiner [31]. Af disse substanser spiller adiponektin sandsynligvis den mest centrale rolle med hensyn til reguleringen af insulinvirkningen i musklerne, idet et højt adiponektinniveau stimulerer insulinvirkningen. Leptins væsentligste betydning er at hæmme appetitten i CNS, og hormonet resistin hæmmes ved stimulering af PPAR- γ (og muligvis andre PPAR)-receptorer og antages at hæmme insulinvirkningen i musklerne. Med hensyn til cytokiner i fedtvævet, antages tumor nekrosefaktor (TNF)- α at have en væsentlig betydning for hæmningen af insulinvirkningen i musklerne. Fedtvævet tilsyneladende centrale rolle i reguleringen af insulinvirkning i lever og muskler indikeres yderligere af det forhold, at undertrykkelse af den insulinfølsomme glukosetransportør GLUT4 i fedtvæv medfører nedsat insulinvirkning i både lever og muskler og som følge heraf glukoseintolerans og hyperinsulinisme [32]. Overekspression af GLUT4 i fedtvævet reverterer insulinresistensen i leveren og på helkropsniveau, men ikke i musklerne hos mus med selektiv knockout af GLUT4 i skeletmuskulaturen [33]. Ophobning af hexosaminprodukter og ceramider som følge af øget substrattilbud af glukose og frie fede syre er yderligere mekanismer, hvormed overskud af føde kan hæmme insulinsignalering via

en hæmning af tyrosinfosforyleringen af IRS-1. Endelig spiller den adenosinmonofosfat (AMP)-aktiverede proteinkinase (AMPK) en nøglerolle i reguleringen af stofskiftet i forbindelse med ændringer af det cellulære energiindhold og energitilbud bl.a. ved at hæmme fosforyleringen af både mTor og S6Kinase og via en regulering af PGC1-ekspresionen og mitokondriefunktionen [34]. Afslutningsvist bør det dog pointeres, at den tilsyneladende tætte interaktion og *cross talk* mellem metabolismen i fedtvævet på den ene side og insulinvirkningen i muskler, lever og helkrop på den anden side primært er baseret på studier af gnavere og derfor ikke nødvendigvis kan ekstrapoleres til mennesker. Et eksempel herpå er resistin som produceres i store mængder i adipocytter hos gnavere, men som ikke produceres i adipocytter hos mennesker [35].

Sammenfatning

En dybere forståelse af de adaptive fysiologiske, metaboliske og cellulære mekanismer, som træder i kraft og afgør kroppens respons over for overforbrug og positivt energiindtag, udgør en nøgle til forståelsen af udviklingen af overvægt hos prædisponerede personer. Med udgangspunkt i den meget store mængde af ny viden om de cellulære og hormonelle mekanismer, som regulerer energiforbrændingen og udviklingen af insulinresistens ved overforbrug af forsøgsdyr, er der et behov for en afklaring af sammenhængen og betydningen af disse mekanismer og faktorer hos mennesker.

Korrespondance: Allan Vaag, Steno Diabetes Center, Niels Steensens Vej 2, DK-2820 Gentofte. E-mail avaa@steno.dk

Antaget: 15. november
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Nordic Nutrition Recommendations NNR 2004 – integrating nutrition and physical activity. København: Nordisk Ministerråd; Nord:13,2004.
- World Health Organization. World Health Organization Global Strategy and Diet, Physical Activity and Health, 2003. www.who.int/dietphysicalactivity/en/okt. 2005.
- Hu FB, Willett WC, Li T et al. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *N Engl J Med* 2004;351:2694-703.
- Prentice AM, Jebb SA. Obesity in Britain: gluttony or sloth? *BMJ* 1995; 311:437-9.
- Hayes M, Chustek M, Heshka S et al. Low physical activity levels of modern Homo sapiens among free-ranging mammals. *Int J Obes Relat Metab Dis* 2005;29:151-6.
- Hill JO, Wyatt HR, Reed GW et al. Obesity and the environment: where do we go from here? *Science* 2003;299:853-5.
- Lowell BB, Spiegelman BM. Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature* 2000;404:652-60.
- Levine JA, Lanningham-Foster LM, McCrady SK et al. Interindividual variation in posture allocation: possible role in human obesity. *Science* 2005; 307:584-6.
- Ravussin E, Burnand B, Schutz Y et al. Twenty-four-hour energy expenditure and resting metabolic rate in obese, moderately obese, and control subjects. *Am J Clin Nutr* 1982;35:566-73.
- Astrup A, Gotzche PC, van de Werken K et al: Meta-analysis of resting metabolic rate in formerly obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1117-22.
- Ravussin E, Gautier JF. Metabolic predictors of weight gain. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:37-41.
- Bray GA. Obesity, a disorder of nutrient partitioning: the MONA LISA hypothesis. *J Nutr* 1991;121:1146-62.
- Bachman ES, Dhillon H, Zhang CY et al. BetaAR signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance. *Science* 2002;297:843-5.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

14. Dulloo AG. A sympathetic defense against obesity. *Science* 2002;297:780-1.
15. Dulloo AG, Jacquet J. Low-protein overfeeding: a tool to unmask susceptibility to obesity in humans. *Intl J Obes* 1999;23:1118-21.
16. Stock MJ. Gluttony and thermogenesis revisited. *IJO* 1999;23:1105-17.
17. Lejeune MP, Kovacs EM, Westerterp-Plantenga MS. Additional protein intake limits weight regain after weight loss in humans. *Br J Nutr* 2005;93:281-9.
18. Poulsen P, Vaag A, Kyvik KO et al. Genetic versus environmental aetiology of the metabolic syndrome and its various components. *Diabetologia* 2001;44:537-43.
19. Bouchard C, Tremblay A, Despres JP et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 1990;322:1477-82.
20. Jones A Jr, Shen W, St-Onge MP et al. Body composition differences between African, American and white women: relation to resting energy requirements. *Am J Clin Nutr* 2004;79:780-6.
21. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976;295:349-53.
22. Rasmussen EL, Malis C, Jensen CB et al. Altered fat tissue distribution in young adult men who have low birth weight. *Diabetes Care* 2005;28:151-3.
23. Petersen KF, Befroy D, Dufour S et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science* 2003;300:1140-2.
24. Petersen KF, Dufour S, Befroy D et al. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:664-71.
25. Boden G, Carnell LH. Nutritional effects of fat on carbohydrate metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:399-410.
26. Storgaard H, Jensen CB, Bjornholm M et al. Dissociation between fat-induced in vivo insulin resistance and proximal insulin signaling in skeletal muscle in men at risk for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1301-11.
27. Um SH, Frigerio F, Watanabe M et al. Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity. *Nature* 2004;431:200-5.
28. Patti ME, Kahn BB. Nutrient sensor links obesity with diabetes risk. *Nat Med* 2004;10:1049-50.
29. Fingar DC, Richardson CJ, Tee AR et al. mTOR controls cell cycle progression through its cell growth effectors S6K1 and 4E-BP1/eukaryotic translation initiation factor 4E. *Mol Cell Biol* 2004;24:200-16.
30. Pende M, Kozma SC, Jaquet M et al. Hypoinsulinaemia, glucose intolerance and diminished beta-cell size in S6K1-deficient mice. *Nature* 2000;408:994-7.
31. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-56.
32. Abel ED, Peroni O, Kim JK et al. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature* 2001;409:729-33.
33. Carvalho E, Kotani K, Peroni OD et al. Adipose-specific overexpression of GLUT4 reverses insulin resistance and diabetes in mice lacking GLUT4 selectively in muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289:E551-61.
34. Hardie DG. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. *Endocrinology* 2003;144:5179-83.
35. Resistin AP. Yet another adipokine tells us that men are not mice. *Diabetologia* 2005;48:2203-5.

Osteoartrose og adipositas

Overlæge Stig Sonne-Holm & overlæge Steffen Jacobsen

H:S Hvidovre Hospital, Ortopædkirurgisk Afdeling

Resume

Epidemiologiske undersøgelser viser en øget hyppighed af gonartrose og slidgigt i håndens led med stigende *body mass index* (BMI). Dette har ikke kunnet vises ved coxartrose. Der er evidens for, at sammenfaldet mellem de to store folkesygdomme ikke er genetisk betinget, og i longitudinelle studier ses adipositas at gå forud for artrose og ikke omvendt. Har man fået en degenerativ lidelse, er adipositas ligeledes afgørende for forværring af tilstanden og specielt for behovet for alloplastik. Vægtkontrol er en væsentlig faktor for at undgå degeneration af led, specielt knæleddene.

Den danske betegnelse for osteoartrose (OA) – slidgigt – giver mange den opfattelse, at kumuleret *tear and wear* forårsager slidgigt. Sammenhængen mellem fysisk arbejde og slidgigtsudvikling er imidlertid ikke entydig. Ekstrapoleres den fejlagtige opfattelse af, at belastning af leddene fører til degeneration, er det nærliggende at antage, at adipositas ligeledes medfører slidgigt, hvilket er delvis korrekt. Imidlertid har man tillige dokumenteret en signifikant sammenhæng mellem adipositas og OA i håndens ubelastede led [1]. Prospektive, longitudinelle studier med gentagne registreringer af en

stor kohortes vægtudvikling, gentagen, standardiseret opmåling af radiologisk OA og gentagne spørgeskemaundersøgelser over bevægeapparatklager ville være ideelt for belystningen af den direkte relation mellem adipositas og OA. Denne type undersøgelser er der meget få af, bl.a. på grund af strålehygiejniske restriktioner.

Denne oversigt bygger på gennemgang af epidemiologiske opgørelser, hvor slidgigtsdiagnosen bygger på røntgenoptagelser, og hvor data om symptomer samt højde- og vægtmålinger fremgår. Ved søgning i MEDLINE og EMBASE med anvendelse af søgetermerne *osteoarthritis*, *epidemiology*, *obesity* fremkom 162 arbejder, hvoraf 23 efter kritisk vurdering kunne indgå. De fleste publikationer er udarbejdet på baggrund af omfattende epidemiologiske populationsstudier: Ulm i Tyskland, Chingford i UK og Framingham og N-HANES i USA. I det følgende resumeres arbejderne inden for designkategorierne: tværsnitsopgørelser, prospektive undersøgelser, tvillingundersøgelser, opgørelser med fedtfordeling samt resultater af behandling af slidgigt i relation til overvægt.

Tværsnitsundersøgelser

De fleste epidemiologiske undersøgelser og større patientopgørelser viser øget hyppighed af gonartrose og slidgigt i håndens led med stigende *body mass index* (BMI), mens relationen til coxartrose er tvivlsom.

I et case-kontrol-studie blev 611 patienter på venteliste til indsættelse af en kunstig hofte på grund af slidgigt sammenlig-