

Lipogenesis: Har den relevans i adipositasforskningen?

Cand.scient, lic.med. Benjamin Buemann & professor Arne V. Astrup

Den Kgl. Veterinær og Landbohøjskole, Institut for Human Ernæring

Fedtsyresyntesen eller lipogenesis er ofte blevet inddraget i debatten om sukker og andre kulhydraters bidrag til udvikling af adipositas. I den folkelige debat er dette ofte gjort ud fra en simplistisk tankegang - ikke mindst foranlediget af Danisco Sugar - om at, når kroppen kun omdanner kulhydrater til fedt i et beskedent omfang, er de nok ikke så fedende. Men logisk set skal et energioverskud fra kosten oplagres på en eller anden måde, og da glykogendepoterne i lever og muskler kun kan rumme omkring 400 g, og oplagring i form af protein også er begrænset, må oplagringen først og fremmest ske som fedt. Hvis en moderat mængde kulhydrat, f.eks. 100 g dagligt, adderes til en ellers vægtvedligeholdende kost, vil dette ekstra kulhydrat blive forbrændt og vikariere for fedt, der så ved ikke at blive forbrændt vil bidrage til en vægtøgning. Med andre ord: De 100 g kulhydrat feder uden at blive omdannet til fedt. Man kan derfor fristes til at påstå, at debatten om lipogenese er futil i en adipositasammenhæng, men dette er måske alligevel en præmatur slutning. Ud fra en rent biokemisk betragtning er fedtsyresyntese en meget adenosintrifosfat (ATP)-forbrugende proces, og ved teoretiske beregninger finder man, at omkring 25% af energien fra kulhydrat går tabt som termogenese, hvis det først omdannes til fedt, inden det forbrændes. *Quistorff & Grunnet* anfører, at denne obligatoriske termogenese blot vil indgå som en del af organismens normale energiforbrug og således ikke øge den totale energiomsætning [1]. Denne betragtning synes dog ikke at være helt korrekt, da man har fundet en gradvis stigning i energiomsætningen på 2 MJ pr. dag, samtidig med at man så en nettofedtsyresyntese på 142 g pr. dag under indtag af en kost med et dagligt energiindhold på 21 MJ og et kulhydratindhold på 86 energiprocent [2]. En beskeden termogenese ved lipogenese kan også observeres akut efter et kulhydratrigt måltid. Således har man fundet, at hvis 500 g maltodextrin blev givet efter et glykogenopfyldende kostregimen, kunne nettolipogenese observeres, samtidig med at den termogene effekt af maltodextrinen var 68 kcal højere end efter et glykogendepleterende kostregimen [3].

Men er lipogeneseaktiviteten overhovedet af en sådan størrelse, at den kan spille en brændstoføkonomisk rolle under normale dagligdags forhold med lidt passiv energetisk

overkonsum som følge af lidt rigelig coladrikning? Luftstofskiftemålinger slår ikke til for besvarelse af dette spørgsmål, da det kun er nettolipogenesen, dvs. forskellen mellem fedtsyntesen og fedtforbrændingen, man måler herved. Under normale forhold forløber disse processer samtidig både ved faste og efter et måltid, og man må derfor bruge isotopteknikker til direkte at måle fedtsyntesen i lever og fedtvæv. Ved hjælp af isotopmærkning af leverens acetyl-CoA nåede man frem til en hepatisk fedtsyntese på omkring 5 g/dag hos normalvægtige og 7 g/dag hos adipøse forsøgspersoner, som over en firedagesperiode indtog en kost med normal makronæringsstofsammensætning (50% kulhydrat), men med et energiindhold, som var 50% større end det estimerede energibehov. Da man samtidig målte en total positiv fedtbalance på gennemsnitlig 70 g/dag, bidrog hepatisk lipogenese derfor kun i ringe udstrækning til denne fedtdeponering [4]. Idet lipogenesen i fedtvæv menes at være negligabel, er der således ikke meget belæg for, at lipogenese til daglig kan spille en væsentlig direkte rolle i brændstoføkonomien, hverken ved at unddrage kulhydrat fra at indgå på normal vis i appetitreguleringen eller ved at øge energiomsætningen væsentligt.

Men måske kan det alligevel være relevant at interessere sig for lipogenesen i adipositasammenhæng. En kost med lavt fedtindhold og dermed højt kulhydratindhold anbefales til patienter, som allerede har haft eller er i risiko for at få koronarsygdom. En vis bekymring har imidlertid været til stede omkring den hypertriglyceridæmiske effekt af en kost med et højt kulhydratindhold. Undersøgelser har vist, at patienter med fedme og hyperinsulinæmi er i langt større risiko for at få en markant øgning i plasmatriglycerid som følge af et skift til en meget kulhydratrig kost [5]. En øget fedtsyresyntese synes at være involveret i det hypertriglyceridæmiske respons på kulhydrat hos insulinresistente individer. Således har man i en undersøgelse fundet, at hos overvægtige insulinresistente mænd udgjorde nysyntetiseret fedt omkring en dobbelt så stor del af leverens samlede triglyceridproduktion både ved faste og akut efter et kulhydratrigt måltid som hos normalvægtige mænd [6]. Selv om nysyntetiseret fedt selv hos de overvægtige mænd stadig kun udgjorde en mindre del (6%) af den samlede hepatiske triglyceridafgivelse efter måltidet, så man en klar korrelation mellem lipogeneseaktivitet og øgningen i plasmatriglyceridkoncentrationen efter måltidet. I andre studier har man observeret en positiv korrelation mellem øgningen i fasteplasmafastetriglycerid som følge af introduktion af en højkulhydratkost og lipogeneseaktiviteten. I et af disse studier [7] fandt man også, at hyperinsulinæmiske mænd havde en ca. tre gange højere relativ lipogeneseaktivitet ved

faste under et kulhydratfattigt kostregimen, mens fastelipogeneseaktiviteten var ens høj hos normo- og hyperinsulinæmiske mænd ved en kulhydratrig kost. Tilsvarende har man i et andet studie rapporteret om, at lipogeneseaktiviteten var mindre markant forhøjet hos adipøse kvinder end hos normalvægtige kvinder under en hyperenergetisk kost i forhold til en euenergetisk kost [4]. Disse observationer tyder derfor på, at det efter kosttilvæning snarere er under omstændigheder med moderat end høj lipogenetisk stimulation, at individer med lav insulinfølsomhed kan have forhøjet fedtsyresyntese. Dog synes forhøjet fedtsyresyntese altså også at kunne ses hos adipøse individer efter akut stimulation af lipogenesen med et meget kulhydratrigt måltid [6].

Men hvordan kan leverens syntese af triglycerider være stærkt koblet til en syntese af fedtsyrer, som kun giver et beskedent bidrag til den samlede triglyceridsyntese? Her må man foreslå en fælles faktor, der både er bestemmende for lipogeneseaktivitet, og for i hvilken udstrækning leveren oxyderer fedtsyrerne i forhold til at secerne dem som triglycerid. Dannelsen af malonyl-CoA ud fra acetyl-CoA er det første led i fedtsyresyntesen og udgør formodentlig det regulerende trin. Samtidig hæmmer malonyl-CoA fedtsyrernes transport ind i mitokondrierne og dermed fedtsyrernes oxydering. Syntesehastigheden af malonyl-CoA stimuleres af insulin, hvorfor den hyperinsulinæmiske tilstand associeret til abdominal adipositas vil kunne forøge plasmatriggerid-responset på kulhydratrige måltider. Dette er dog betinget af, at insulinresistensen ikke indbefatter hepatisk lipogenese. I denne sammenhæng har forsøg med mus indikeret, at det enzymatiske respons på insulin i relation til glukoneogenese og lipogenese medieres via to forskellige reguleringsystemer. Mens man hos hyperinsulinæmiske lipodystrofe mus således fandt en nedregulering af insulinreceptorsubstrat 2, som er et led i signalkaskaden for hæmning af glukoneogenesen, så man samtidig en øgning i *sterol regulatory element binding protein 1c* (SREBP-1c), som er en transkriptionsfaktor for enzymer i fedtsyresyntesen [8]. Insulinfølsomheden af lipogenesen kan således være intakt under hyperinsulinæmi, selv om følsomheden af andre funktioner er nedreguleret.

Sammensætningen af kulhydraterne i en meget kulhydratrig kost synes at kunne spille en rolle for lipogeneseaktiviteten, hvor en større palmitatsyntese forekommer ved en 25-dages-kostperiode med overvejende hurtigt absorberbare kortkædede glukosepolymerer end ved en isoenergetisk kost rig på stivelse og sukrose [9]. I dette studie med normalvægtige raske forsøgspersoner var der dog ingen forskel på kostregimenerne i plasmaniveauer af faste og postprandiel glukose og insulin. Selv om det er nærliggende at antage, at der er en positiv korrelation mellem glykæmisk og insulinæmisk respons og lipogeneseaktiviteten under forskellige højkulhydratkostregimener, er en sådan sammenhæng også fundet fraværende eller svag i andre studier [10], og andre egenskaber ved de indtagne kulhydrater kan derfor tænkes at influere på lipogeneseaktiviteten.

Specielt hos adipøse individer er betydningen af mængde og egenskaber af kulhydrater i kosten for lipogenesen og dermed muligvis blodets fastetriglyceridniveauer og postprandielle triglyceridniveauer ikke fyldestgørende klarlagt. Da postprandiel hypertriglyceridæmi er en vigtig risikofaktor for hjerte-kar-sygdomme, må svaret på det stillede spørgsmål derfor være: Ja, lipogenese har relevans i adipositasforskningen.

Korrespondance til: Benjamin Buemann, Institut for Human Ernæring, Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole, Rolighedsvej 30, DK-1958 Frederiksberg.
E-mail: bbu@kvl.dk

Antaget: 9. januar 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Quistorff B, Grunnet N. Omdannelse af sukker og andre kulhydrater til fedt hos mennesker. Ugeskr Læger 2002;165:1551-2.
2. Acheson KJ, Schutz Y, Bessard T et al. Glycogen storage capacity and de novo lipogenesis during massive carbohydrate overfeeding in man. Am J Clin Nutr 1988;48:240-7.
3. Acheson KJ, Schutz Y, Bessard T et al. Nutritional influences on lipogenesis and thermogenesis after a carbohydrate meal. Am J Physiol 1984;246:E62-E70.
4. McDevitt RM, Bott SJ, Harding M et al. De novo lipogenesis during controlled overfeeding with sucrose or glucose in lean and obese women. Am J Clin Nutr 2001;74:737-46.
5. Parks EJ, Rutledge JC, Davis PA et al. Predictors of plasma triglyceride elevation in patients participating in a coronary atherosclerosis treatment program. J Cardiopulm Rehabil 2001;21:73-9.
6. Marques-Lopes I, Ansorena D, Astiasaran I et al. Postprandial de novo lipogenesis and metabolic changes induced by a high-carbohydrate, low-fat meal in lean and overweight men. Am J Clin Nutr 2001;73:253-61.
7. Schwarz JM, Linfoot P, Dare D et al. Hepatic de novo lipogenesis in normo-insulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low-carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets. Am J Clin Nutr 2003;77:43-50.
8. Shimomura I, Matsuda M, Hammer RE et al. Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. Mol Cell 2000;6:77-86.
9. Hudgins LC, Seidman CE, Diakun J et al. Human fatty acid synthesis is reduced after the substitution of dietary starch for sugar. Am J Clin Nutr 1998; 67:631-9.
10. Parks EJ. Dietary carbohydrate's effects on lipogenesis and the relationship of lipogenesis to blood insulin and glucose concentrations. Br J Nutr 2002; 87(suppl 2):S247-S253.