

5'adenosinmonofosfataktiveret proteinkinase og livsstilssygdomme

Professor Erik A. Richter, lektor Bente Kiens & forskningslektor Jørgen F.P. Wojtaszewski

Københavns Universitet, Institut for Idræt, Center for Muskelforskning, Afdelingen for Human Fysiologi

Resume

5'adenosinmonofosfataktiveret proteinkinase (AMPK) er et enzym, der aktiveres, når cellers energistatus trues, og det aktiverer energigivende processer, mens energiforbrugende processer hæmmes. AMPK er også involveret i regulering af genekspression og i appetitregulering. Farmakologisk aktivering af AMPK i dyremodeller af det metaboliske syndrom kan bedre symptomerne herpå, og visse antidiabetika aktiverer AMPK. Aktivering af AMPK ses under arbejde, hvorfor aktivering af AMPK formentlig er en væsentlig grund til, at fysisk aktivitet modvirker udviklingen af livsstilssygdomme.

Det er af fundamental vigtighed for levende celler at kunne opretholde en høj adenosintrifosfat (ATP): adenosindifosfat (ADP)-ratio. Ligevægtskoefficienten for ATP:ADP er omkring 10^7 :1 under de intracellulære betingelser, der findes i de fleste celler, men levende celler opretholder faktisk en ratio på ca. 10:1, hvilket således er en faktor 10^8 fra ligevægt. Denne uligevægtssituation kan sammenlignes med forholdene i et fuldt opladet batteri, og kan som i batteriet bruges til at drive energikrævende processer. I celler oplades »batteriet« gennem kataboliske processer, som resulterer i omdannelse af ADP og fosfat til ATP, hvilket i overvejende grad foregår aerobt i mitokondrierne. Omvendt forbruger de fleste andre cellulære processer ATP, som konverteres til ADP (afledning af »batteriet« under f.eks. proteinsyntese, membranpumpeaktivitet, kontraktile aktivitet), som igen via adenylatkinasereaktionen ($2\text{ADP} \leftrightarrow \text{ATP} + \text{AMP}$) kan videreomdannes til AMP (Figur 1). Adenylatkinasereaktionen er den væsentligste årsag til, at systemet faktisk ikke monitorerer ADP-koncentrationen, men snarere AMP-koncentrationen, idet adenylatkinasereaktionen medfører, at AMP: ATP-ratioen varierer som kvadratet af ADP: ATP-ratio og således er meget mere følsom end ADP: ATP-ratioen. Det forekommer indlysende, at der må eksistere kontrolsystemer, der afpasser de ATP-genererende processers hastighed til hastigheden, hvormed ATP forbruges, og det er derfor overraskende, at det system, der i væsentlig grad regulerer denne balance, nemlig 5'adenosinmonofosfataktiveret proteinkinase (AMPK) først er blevet kendt inden for de seneste godt ti år. Det er i løbet af de seneste år også blevet klart, at AMPK tilsyneladende spiller en

vigtig rolle i reguleringen af kroppens metabolisme og i reguleringen af appetitten, hvorfor dysregulering af AMPK har været foreslået at være medvirkende til udvikling af fedme, det metaboliske syndrom og type 2-diabetes. Endvidere kendes der sygdomme, som skyldes mutationer i AMPK-genet, og som bl.a. kan lede til hjertesygdomme og glykogenophobning.

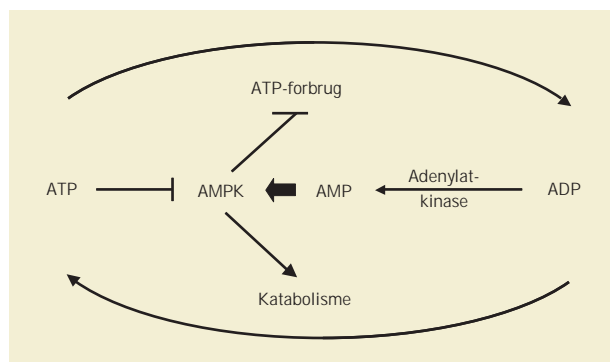
AMPK er fylogenetisk velkonserveret, og gener, der udtrykker homologer af AMPK, findes i gærceller, højere planter og dyr [1]. Dette tyder på, at AMPK spiller en fundamental rolle i cellens overlevelsessevne og åbenbart er udviklet meget tidligt i evolutionen. I overensstemmelse hermed medfører total helkropsknockout af AMPK embryonal død hos mus på tiende gestationsdag.

Materiale og metoder

Litteratursøgning er foregået via PubMed, og søgeordene var *AMP-activated protein kinase*, AMPK og *metabolic syndrome*.

5'adenosinmonofosfataktiveret proteinkinases opbygning og aktiveringsmekanisme

AMPK er en trimer bestående af en katalytisk α -underenhed og to regulatoriske underenheder benævnt henholdsvis β og γ (Figur 2). Der findes flere isoformer af hver underenhed: $\alpha 1$ og $\alpha 2$, $\beta 1$ og $\beta 2$ samt $\gamma 1$, $\gamma 2$ og $\gamma 3$, som alle kodes fra forskellige gener. Aktivering af AMPK kan ske på flere måder. En måde er ved at AMP bindes til γ -underenheden, hvorved den katalytiske aktivitet øges op til ti gange [3]. ATP hæmmer til gengæld den katalytiske aktivitet af AMPK, hvorfor det i



Figur 1. 5'adenosinmonofosfataktiveret proteinkinases (AMPK) rolle i regulering af energibalancen i en celle. Hvis adenosintrifosfat (ATP)-nedbrydnings-hastigheden overstiger ATP's syntese-hastighed, vil dette umiddelbart lede til en øget adenosindifosfat (ADP)-koncentration i cellen, hvilket imidlertid leder til dannelse af AMP via enzymet adenylatkinase ($2\text{ADP} \leftrightarrow \text{ATP} + \text{AMP}$). Faldet i ATP koblet til stigning i AMP medfører aktivering af AMPK. AMPK hæmmer ATP-forbrugende processer og aktiverer ATP-genererende processer.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

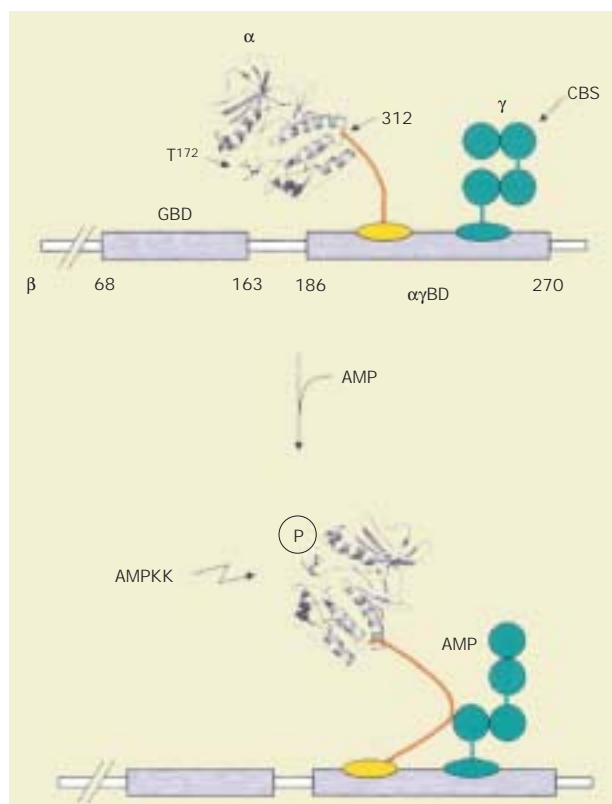
virkeligheden er ratio mellem AMP og ATP, der er af regulerende betydning for aktiviteten. Mere potent aktivering kan dog opnås ved fosforylering af α -underenheden af en opstrømskinase, som kan øge aktiviteten mere end 100 gange [1]. I det seneste år er (d)en opstrømskinase blevet identificeret som en allerede kendt kinase LKB-1 [4]. LKB-1 er en kendt tumorsuppressor, og inaktivering af LKB-1 hænger sammen med udvikling af Peutz-Jeghers syndrom [5]. Interessant er det, at AMPK bliver et langt bedre substrat for LKB-1, når AMP bindes til AMPK. Herved får AMP altså en dobbeltstimulerende funktion på AMPK-aktiviteten (Figur 2). AMPK aktiveres også af kreatin og hæmmes af kreatinfosfat, hvorfor AMPK altså også er følsom for ændringer i ratioen mellem kreatin og kreatinfosfat [6]. Kreatinfosfat (CrP) virker som et akut energireservoir i muskelen ($\text{CrP} + \text{ADP} \leftrightarrow \text{Cr} + \text{ATP}$) og kreatin:kreatinfosfatratio stiger også, når cellens energistatus er truet. Det er desuden for nylig blevet vist, at AMPK også er følsom for en anden censor af cellens metaboliske status, nemlig cellens redoxpotentiale udtrykt ved nikotinamid-adenin-dinukleotid/reduceret nikotinamid-adenin-dinukleotid-ratio [7].

AMPK kan også aktiveres farmakologisk af stoffet 5-aminoimidazol-4-carboxamid-ribosid (AICAR). AICAR er et inkomplet purin nukleotid og en intermediær i de novo-biosyntesen af purin-nukleotider. AICAR optages i cellerne og fosforyleres til 5-aminoimidazol-4-carboxamid-ribosid-monofosfat (ZMP), som kan aktivere AMPK på samme måde som AMP uden at ændre på cellernes koncentration af nukleotider. AICAR har vist sig at være et vigtigt stof i udforskningen af AMPK's virkninger, hvilket omtales nedenfor.

Det har desuden vist sig, at visse lægemidler, hvis virkning på det molekulære plan ikke tidligere har været velbeskrevet, har vist sig at aktivere AMPK. Det drejer sig om de antidiabetiske lægemidler metformin og glitazonerne [8]. Mekanismen, hvorved disse farmaka aktiverer AMPK, er ikke klarlagt.

Aktivering af 5'adenosinmonofosfataktiveret proteinkinase under fysiologiske forhold

Under fysiologiske forhold aktiveres AMPK i skeletmuskler af muskelkontraktioner, og hos mennesket er det vist, at AMPK aktiveres isoformspecifikt og intensitetsafhængigt ved muskelarbejde. Således er det $\alpha 2$ -isoformen af AMPK, der aktiveres under arbejde, men betydende aktivering ses først ved arbejdsintensiteter over ca. 60% af den maksimale iltoptagelse [9], medmindre arbejdet er meget langvarigt. Hvis arbejdet varer mere end to timer, kan der ses stigninger ved arbejde, der ikke kræver mere end 45% af den maksimale iltoptagelse [10]. Stigningen i AMPK-aktivitet under arbejde er ikke et resultat af en øget LKB-1-aktivitet, men snarere et resultat af, at binding af AMP til AMPK øger affiniteten af AMPK for LKB-1. Imidlertid er LKB-1 tilsyneladende nødvendig for aktivering af AMPK under muskelkontraktioner, idet mus, som muskelspecifikt ikke udtrykker LKB-1, har en næsten ophævet og-

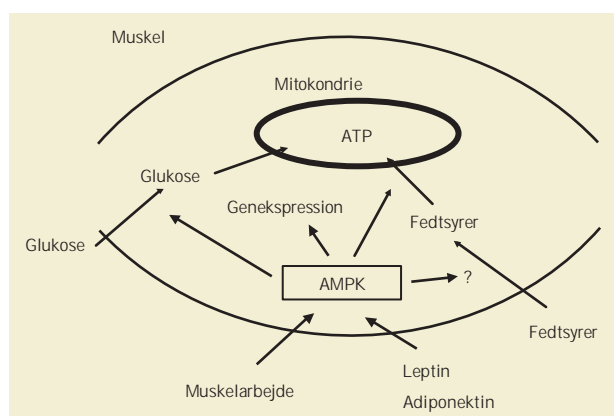


Figur 2. Schematisk fremstilling af 5'adenosinmonofosfataktiveret proteinkinase (AMPK) i den inaktive og den aktiverede form. α -underenheden kan fosforyleres på Thr-172 af mindst en AMPK-kinase (AMPKK), hvoraf en for nylig er identificeret som kinasen LKB-1. Binding af AMP sker på γ -underenhedens CBS (cystathionin β -syntase)-domæne. Både α - og γ -underenheden er forbundet med den C-terminale ende af β -underenheden. Binding af AMP på γ -underenheden medfører, at AMPK bliver et bedre substrat for opstrømskinasen, således at AMPK fosforyleres herved. LKB-1-aktiviteten øges tilsyneladende ikke direkte af AMP. Figuren er adapteret fra [2].

ning af AMPK-aktivitet under kontraktioner. I dyreforsøg er det endvidere rapporteret, at AMPK i muskler bliver stimuleret af leptin og adiponectin. Der er således en forbindelse mellem fedtvævssekretion af adipokiner og AMPK i skeletmuskulatur. Det er for nylig rapporteret, at den AMPK-stimulerende effekt af adiponectin er nedsat i muskelcellekulturer fra obese personer og fra type 2-diabetikere i forhold til muskelceller fra normalvægtige, raske kontrolpersoner [11]. Mekanismen, hvorved de to adipokiner aktiverer AMPK i muskler, er ikke nærmere beskrevet, og den fysiologiske rolle heraf er også indtil videre uklar.

Aktivering af AMPK leder til fosforylering og dermed inhibering af enzymet acetylCoA carboxylase (ACC). ACC katalyserer omdannelsen af acetylCoA til malonylCoA. MalonylCoA er det første trin i fedtsyresyntesen i væv, der kan syntetisere fedtsyrer de novo, men malonylCoA har også den vigtige egenskab at hæmme enzymet carnitin-palmitoyltransferase 1 (CPT1). CPT1 er nødvendig for transporten af langkædede fedtsyrer ind i mitokondrierne, hvor fedtsyrerne nedbrydes og forbrændes til energi. Aktivering af AMPK

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL



Figur 3. Sammenfatning af 5'adenosinmonofosfataktiveret proteinkinases (AMPK) virkninger på muskler. ATP = adenosintrifosfat.

medfører endvidere aktivering af enzymet malonylCoA-decarboxylase (MDC), som nedbryder malonylCoA. Aktivering af AMPK resulterer således via to mekanismer i en nedsættelse af koncentrationen af malonylCoA, hvilket medfører en nedsat inhibition af CPT1, hvilket igen skaber mulighed for øget transport og forbrænding af langkædede fedtsyrer i mitokondrierne. Der er endvidere forsøg, der tyder på, at aktivering af AMPK øger antallet af fedtsyretransportører i cellemembranen og øger dermed muligheden for optagelse af fedtsyrer ind i muskelcellerne (Figur 3). Farmakologisk aktivering af AMPK i skeletmuskler har endvidere vist en øget glukoseoptagelse som resultat af en øget translokation af glukosetransportøren GLUT4 til cellemembranen. Samlet set medfører aktivering af AMPK således både øget glukoseoptagelse samt fedtsyreoptagelse og -oxidation i skeletmuskler.

Da aktivering af AMPK i hvilende muskulatur således medfører øget glukoseoptagelse, og AMPK aktiveres under muskelarbejde, har det været foreslået, at aktivering af AMPK forårsager den arbejdsinducerede stigning i musklernes glukoseoptagelse. Undersøgelser med mus, der ikke udtrykker enten $\alpha 1$ - eller $\alpha 2$ -isoformen af AMPK [12], eller som udtrykker en dominant negativ AMPK (som medfører, at den endogene normale AMPK ikke findes i musklerne) [13] har dog vist, at AMPK-aktivering kun kan forklare en mindre del af den arbejdsinducerede stigning i musklernes glukoseoptagelse under muskelkontraktioner. Dette betyder formentlig blot, at kontraktionsinduceret glukoseoptagelse kan stimuleres af flere forskellige mekanismer, som er delvist redundante, således at når AMPK-mekanismen ikke fungerer, kan andre mekanismer delvist overtage. Med hensyn til regulering af lipidoxidation under arbejde synes de nyeste resultater af forsøg på mennesker at indikere, at øget AMPK-aktivitet under arbejde er af betydning for at lipidoxidation øges ved overgang fra hvile til arbejde, men selve finjusteringen af lipidoxidationen under arbejde reguleres på anden vis, nemlig ved hjælp af den

fri karnitinkoncentration i musklerne [14]. Undersøgelser med mus, som ikke udtrykker den dominerende $\alpha 2$ -isoform af AMPK har vist, at deres udholdenhedsevne på løbebånd er nedsat i forhold til udholdenhedsevnen hos normale kontrolmus, og knockoutmusene har problemer med at opretholde en normal nukleotidstatus i musklerne under arbejde, hvilket alt sammen tyder på, at energistofskiftet i knockoutmusene er abnormt. En nærmere karakterisering af, hvilke abnormiteter der er tale om, er dog endnu ikke foretaget.

AMPK-aktiviteten i hjertet stimuleres under hypoksi og øger som i skeletmuskulatur glukoseoptagelsen og dermed muligheden for anaerob energifrigørelse, hvilket er en fordel for det hypoksiske hjerte. En nok så vigtig virkning i det hypoksiske hjerte er, at AMPK begrænser vævsskade og apoptose i forbindelse med hypoksi og reperfusion [15].

Det er i rottforsøg observeret at AMPK i fedtvæv såvel som lever aktiveres under arbejde, men den nærmere betydning heraf er ikke kendt [16].

Der er for nylig publiceret undersøgelser, der indikerer, at AMPK er involveret i appetitregulering. AMPK udtrykkes i hypothalamus, og det er i rotter påvist, at intraperitoneal injektion af mæthedshormonet leptin, henholdsvis det appetitøgende hormon ghrelin nedsætter henholdsvis øger AMPK aktiviteten i hypothalamus [17]. Ligeledes er det vist, at udtrykkelse af en dominant negativ isoform af AMPK i hypothalamus i mus hæmmer fødeindtagelsen, mens udtrykkelse af en konstitutiv aktiv AMPK-isoform øger fødeindtagelsen [18]. Tilsammen indikerer resultaterne af disse undersøgelser således, at øget AMPK-aktivitet i hypothalamus øger fødeindtagelsen, mens nedsat AMPK-aktivitet hæmmer fødeindtagelsen. Dette mønster passer umiddelbart godt ind i det samlede billede af AMPK som et enzym, hvis aktivitet øges i situationer, hvor organismens energistatus er truet.

Aktivering af 5'adenosinmonofosfataktiveret proteinkinase øger insulinfølsomhed og hæmmer udvikling af arteriosklerose

Længere tids farmakologisk aktivering af AMPK med stoffet AICAR har i rotter vist sig at øge musklernes indhold af glukosetransportøren GLUT4 og en række mitokondrielle enzymer som bl.a. citratsyntase og cytochrom-c-oxidase [19]. En sådan øget mitokondriel enzymekspresion ses også efter fysisk udholdenhedstræning, som bl.a. er karakteriseret ved øget insulinfølsomhed, og omvendt er mitokondriel dysfunktion blevet foreslået at være relateret til insulinresistens [20]. I overensstemmelse hermed har behandling med AICAR i dyremodeller af insulinresistens vist en klar forbedring af den metaboliske status [21, 22]. Således medførte syv ugers daglig behandling med AICAR et fald i plasmatriglycerider, en stigning i højdensitetslipoprotein (HDL)-kolesterol, et fald i arterielt blodtryk og en normalisering af glukosetolerans i fede, insulinresistente Zucker-rotter [23]. Endvidere har mus, som ikke udtrykker den $\alpha 2$ -katalytiske underenhed af AMPK vist

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

sig at være insulinresistente in vivo [12]. Disse fund tyder således meget stærkt på, at aktivering af AMPK enten ad farmakologisk vej eller ved fysisk aktivitet medfører forbedringer i insulinfølsomheden. I et nyligt publiceret arbejde gjorde man yderligere den interessante iagttagelse, at AICAR-behandling såvel som fysisk træning af fede diabetiske Zucker-rotter ikke kun øgede insulinfølsomheden, men også beskyttede betacellerne i pancreas mod den degeneration, man observerede i ubehandlede rotter [23]. Der findes også forsøg, hvis resultater tyder på, at aktivering af AMPK kan modvirke eksperimentelt fremkaldt endotelcelledysfunktion, og AMPK-aktivering modvirker dermed formentlig udvikling af arteriosklerose [24]. På denne baggrund kunne man måske forvente, at ekspresion eller aktivitet af AMPK var nedsat hos patienter med insulinresistens. Indtil nu har man imidlertid vist, at musklerne indhold af de forskellige AMPK-underenheder såvel som aktiviteten af AMPK i hvilende muskler ikke er forskellig hos obese personer eller type 2-diabetikere i forhold til ikkediabetikere [25, 26]. Endvidere er det vist, at virkningen af fysisk aktivitet på AMPK i muskler er normal hos type 2-diabetikere [26]. Denne normale aktivering af AMPK er vigtig, idet den giver grundlag for at anvende aktivering af AMPK gennem fysisk aktivitet i behandling af allerede etablerede livsstilssygdomme.

Mutationer i 5'adenosinmonofosfataktiveret proteinkinase-underenheder, som medfører sygdomme

Mutationer i genet, der koder for γ 2-underenheden, fører til udvikling af familiær forekomst af Wolf Parkinson White-syndromet og glykogenakkumulering i hjertemuskulaturen [27]. Mutationerne leder til defekt binding af AMP til γ 2-underenheden og dermed formentlig til defekt aktivering af AMPK, selv om der er tvivl om, hvorvidt mutationen i virkeligheden er aktiverende, hvilket ville passe bedre med glykogenakkumulering, idet der hos mus, som overudtrykker γ 2-underenheden, udvikles abnorm glykogenakkumulering i myokardiet. Det er interessant, at den abnorme glykogenophobning i hjertet hos disse mus medfører, at annulus fibrosis, som i det normale hjerte isolerer atrierne fra ventriklernes, ikke er normalt udviklet. Hos grise er der beskrevet en lignende mutation i γ 3-underenheden af AMPK, som medfører abnorm glykogenakkumulering i skeletmuskulaturen [28].

Konklusion

AMPK's mange virkninger på metabolisme og genekspression har naturligt nok medført en voldsom interesse for AMPK som muligt farmakologisk mål i behandlingen af diverse livsstilssygdomme [24], lige så vel som fysiologer og biokemikere er stærkt interesserede i AMPK's mulige rolle i akut metabolisk regulering og gentranskription og dermed også i forebyggelse af livsstilssygdomme. Fysisk aktivitet vides at være et vigtigt led i kampen mod diverse livsstilssygdomme [29], og det er derfor nærliggende at tilskrive aktivering af AMPK

under muskelarbejde en vigtig rolle i denne kamp. Trods vores endnu ufuldstændige viden om AMPK's rolle i forbindelse med livsstilssygdomme, er den foreliggende viden imidlertid alligevel så omfattende, at man allerede nu kan føle sig fristet til at udnævne AMPK til at være det vigtigste »motionsenzym« i forebyggelse og behandling af livsstilssygdomme.

Korrespondance: Erik A. Richter, Afdelingen for Human Fysiologi, Center for Muskelforskning, Institut for Idræt, Københavns Universitet, DK-2100 København Ø. E-mail: erichter@aki.ku.dk

Antaget: 27. maj 2005

Interessekonflikter: Jørgen F.P. Wojtaszewski er Hallas Møller-stipendiat støttet af Novo Nordisk Forskningskomite.

Taksigelser: Forfatterens arbejde er støttet af Center for Muskelforskning, Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd og Statens Naturvidenskabelige Forskningsråd, Novo Nordisk Forskningskomite og Diabetesforeningen.

Litteratur

- Hardie DG, Scott JW, Pan DA et al. Management of cellular energy by the AMP-activated protein kinase system. *FEBS Lett* 2003;546:113-20.
- Rutter GA, da S, X, Leclerc I. Roles of 5'-AMP-activated protein kinase (AMPK) in mammalian glucose homeostasis. *Biochem J* 2003; 375(Pt 1): 1-16.
- Carling D, Zammit VA, Hardie DG. A common bicyclic protein kinase cascade inactivates the regulatory enzymes of fatty acid and cholesterol biosynthesis. *FEBS Lett* 1987;223:217-22.
- Hawley SA, Boudeau J, Reid JL et al. Complexes between the LKB1 tumor suppressor, STRADalpha/beta and MO25alpha/beta are upstream kinases in the AMP-activated protein kinase cascade. *J Biol* 2003;2:28.
- Hemminki A. The molecular basis and clinical aspects of Peutz-Jeghers syndrome. *Cell Mol Life Sci* 1999;55:735-50.
- Ponticos M, Lu QL, Morgan JE et al. Dual regulation of the AMP-activated protein kinase provides a novel mechanism for the control of creatine kinase in skeletal muscle. *EMBO J* 1998;17:1688-99.
- Rafaeloff-Phail R, Ding L, Conner LJ et al. Biochemical regulation of mammalian AMP-activated protein kinase (AMPK) activity by NAD and NADH. *J Biol Chem* 2004;279:52934-9.
- Fryer LG, Parbu-Patel A, Carling D. The Anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways. *J Biol Chem* 2002;277:25226-32.
- Wojtaszewski JF, Nielsen P, Hansen BF et al. Isoform-specific and exercise intensity-dependent activation of 5'-AMP-activated protein kinase in human skeletal muscle. *J Physiol* 2000;528 Pt 1:221-6.
- Wojtaszewski JF, Mourtzakis M, Hillig T et al. Dissociation of AMPK activity and ACCbeta phosphorylation in human muscle during prolonged exercise. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;298:309-16.
- Chen MB, McAinch AJ, Macaulay SL et al. Impaired activation of AMP-kinase and fatty acid oxidation by globular adiponectin in cultured human skeletal muscle from obese type 2 diabetics. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 3665-72.
- Jørgensen SB, Viollet B, Andreelli F et al. Knockout of the α 2 but not α 1 5'-AMP-activated protein kinase isoform abolishes 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-4-ribofuranoside but not contraction-induced glucose uptake in skeletal muscle. *J Biol Chem* 2004;279:1070-9.
- Mu J, Brozinick JT, Jr., Valladares O et al. A role for AMP-activated protein kinase in contraction- and hypoxia-regulated glucose transport in skeletal muscle. *Mol Cell* 2001;7:1085-94.
- Roepstorff C, Halberg N, Hillig T et al. Malonyl-CoA and carnitine in regulation of fat oxidation in human skeletal muscle during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;288:E133-42.
- Russell RR, III, Li J, Coven DL et al. AMP-activated protein kinase mediates ischemic glucose uptake and prevents postischemic cardiac dysfunction, apoptosis, and injury. *J Clin Invest* 2004;114:495-503.
- Ruderman NB, Park H, Kaushik VK et al. AMPK as a metabolic switch in rat muscle, liver and adipose tissue after exercise. *Acta Physiol Scand* 2003; 178:435-42.
- Andersson U, Filipsson K, Abbott CR et al. AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake. *J Biol Chem* 2004;279:12005-8.
- Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature* 2004;428:569-74.
- Winder WW, Holmes BF, Rubink DS et al. Activation of AMP-activated protein

- kinase increases mitochondrial enzymes in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2000;88:2219-26.
20. 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.
 21. Song XM, Fiedler M, Galuska D et al. 5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside treatment improves glucose homeostasis in insulin-resistant diabetic (ob/ob) mice. *Diabetologia* 2002;45:56-65.
 22. Buhl ES, Jessen N, Pold R et al. Long-term AICAR administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in rats displaying features of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 2002;51:2199-206.
 23. Pold R, Jensen LS, Jessen N et al. Long-Term AICAR Administration and Exercise Prevents Diabetes in ZDF Rats. *Diabetes* 2005;54:928-34.
 24. Ruderman N, Prentki M. AMP kinase and malonyl-CoA: targets for therapy of the metabolic syndrome. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:340-51.
 25. Hojlund K, Mustard KJ, Staehr P et al. AMPK activity and isoform protein expression are similar in muscle of obese subjects with and without type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286:E239-E244.
 26. Musi N, Fujii N, Hirshman MF et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) is activated in muscle of subjects with type 2 diabetes during exercise. *Diabetes* 2001;50:921-7.
 27. Gollob MH, Green MS, Tang AS et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2001;344:1823-31.
 28. Milan D, Jeon JT, Looft C et al. A mutation in PRKAG3 associated with excess glycogen content in pig skeletal muscle. *Science* 2000;288:1248-51.
 29. U.S. Department of Health and Human Services. Physical activity and health: a report of the Surgeon General, 1996. Washington DC: U.S. Government Printing Office, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion.

Behandling af hyperkolesterolæmi – lower is better

Professor Torben Helge Haghfelt
E-mail: bente.wichmann@ouh.fyns-amt.dk

Odense Universitetshospital/Syddansk Universitet,
Hjertemedicinsk Afdeling B

Reduktion af lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterol med statinpræparat har i mere end ti år været evidensbaseret standardbehandling til langt den overvejende del af patienter med dokumenteret iskæmisk hjertesygdom (IHS). Med baggrund i 4S-publikationen [1] var simvastatin (S) i en lang år-række det foretrukne præparat og behandlingsmålet for LDL-kolesterol $\leq 3,0$ mmol/l. I undersøgelser med en mere intensiv statinbehandling med det formål at reducere LDL-kolesterol til mindre end ca. 2,5 mmol/l hos højrisikopatienter med IHS [2-4] har man efterfølgende påvist yderligere gevinst.

IDEAL-studiet – et prospektivt, randomiseret *open-label*-blinded studium – havde til formål at sammenligne effekten af to behandlingsstrategier: 1) højdosis-atorvastatin (80 mg dagligt) (gruppe A) og 2) standarddosis-simvastatin (20-40 mg dagligt) (gruppe S), som sekundær præventiv behandling efter tidligere akut myokardieinfarkt (AMI) [5]. Studiet omfattede 8.888 patienter af begge køn under 80 år, randomiseret til gruppe A eller gruppe S (20 mg dagligt). Patienterne blev fulgt i hhv. 12 uger og 24 uger samt efterfølgende hver sytten måned. Hvis plasmatotalkolesterol var højere end 5 mmol/l ved 24-ugers kontrol, blev S-dosis øget fra 20 mg dagligt til 40 mg dagligt, mens dosis af A blev reduceret til 40 mg dagligt i tilfælde af eventuelle bivirkninger. Og hvis LDL-kolesterol blev reduceret til mindre end 1,0 mmol/l, var det op til investigator eventuelt at reducere dosis af statinpræparatet.

Det primære endepunkt var: tiden til opståen af koronar

død, hospitalisering for nonfatal AMI eller hjertestop med genoplivning. Herudover var der tre præspecificerede, kombinerede, sekundære endepunkter. Basiskarakteristika var ens i de to behandlingsgrupper, bl.a. var mediantiden til det seneste AMI 22 måneder i gruppe S respektive 21 måneder i gruppe A.

Gennemsnits-LDL-kolesterol var 2,7 mmol/l i gruppe S og 2,1 mmol/l i gruppe A; en forskel der var mindre end den tilstræbte 0,8 mmol/l. Ved projektets afslutning var 77% i behandling med S 20 mg dagligt, 23% med S 40 mg dagligt, og for gruppe A's vedkommende var 80% i behandling med 80 mg dagligt og 20% med 40 mg dagligt.

Det primære endepunkt opstod hos 10,4% i gruppe S og hos 9,3% i gruppe A; hvilket svarer til en relativ risiko-reduktion på 11%, som var nonsignifikant ($p=0,07$). Der var 178 koronare dødsfald (4%) i gruppe S og 175 koronare dødsfald (3,9%) i gruppe A, mens antallet af nonfatale AMI var henholdsvis 321 (7,2%) og 267 (6,0%) i de to behandlingsgrupper, sidstnævnte signifikant ($p=0,02$). Det kombinerede sekundære endepunkt inklusive *stroke* blev i gruppe A reduceret signifikant mere end i gruppe S ($p=0,02$).

Kommentar

I IDEAL-studiet blev det såkaldte *prospective randomized open-labeled blinded endpoint* (PROBE)-design anvendt, med de problemer dette indebærer. Og eftersom ca. 75% af patienterne havde været i statinbehandling inden inklusion, var der ingen indkøringsperiode/udvaskningsperiode. Patientpopulationen omfattede stabile patienter med IHS, som er en lavrisikopopulation, hvilket kan være en af forklaringerne på, at der ikke blev fundet signifikant effekt på endepunktet død. Hertil kommer, at der ikke blev opnået den tilstræbte ekstra reduktion i LDL-kolesterol på 0,8 mmol/l i gruppe A, og at IDEAL-studiet ikke havde en tilstrækkelig statistisk styrke til, at man