

Lipidæmi, mad og motion

Overlæge Jens Bülow, klinisk assistent Lotte H. Enevoldsen & overlæge Lene Rørdam

H:S Bispebjerg Hospital,
Klinisk Fysiologisk/nuklearmedicinsk Afdeling

Postprandial lipidæmi er en risikofaktor for udviklingen af aterosklerose og kardiovaskulær sygdom. Ved postprandial lipidæmi forstås akkumulering af triacylglycerolrige lipoproteinpartikler (TRL) og deres datterpartikler (*remnants*) i blodet efter et måltid. De to vigtigste TRL postprandialt er 1) kylomikroner, som secernerer fra tarmen efter absorption af lipider tilført med føden, og 2) *very low density lipoprotein* (VLDL)-partikler syntetiseret i og frigivet fra leveren. Begge partikeltyper nedbrydes via enzymet lipoproteinlipase (LPL), og der er indbyrdes konkurrence mellem kylomikroner og VLDL-partikler om enzymaktiviteten. Dette betyder, at en fortsat høj sekretion af VLDL-partikler fra leveren mens tarmen optager lipid og secernerer kylomikroner vil resultere i en forlænget postprandial lipidæmi og dermed øget risiko for, at der bl.a. dannes mange kolesterolrige *low density lipoprotein* (LDL)-partikler (*remnants* fra VLDL), hvilket er endnu en uafhængig risikofaktor for udviklingen af aterosklerose. Mange faktorer spiller en rolle for størrelsen af den postprandiale lipidæmi [1], men de to vigtigste er kostens sammensætning og fysisk aktivitet.

Det er alment accepteret, at kost med et højt lipidindhold er sundhedsskadeligt. Imidlertid betyder et lavt fedtindhold i kosten, at indholdet af andre kostkomponenter fraktionelt øges, og det er oftest kulhydratindholdet, som stiger. Det har længe været kendt, at et skifte fra en kostsammensætning med højt fedtindhold til en kost med højt kulhydratindhold ikke altid resulterer i en reduktion i TRL-koncentrationen, men tværtimod hos nogle personer fører til en øget lipidæmi såvel i faste som postprandialt [2]. Denne effekt kan skyldes nedsat clearance eller øget tilførsel af TRL, men en faktor som kronisk inflammation synes også at kunne spille en rolle. Det høje insulinrespons efter et kulhydratrigt måltid kan føre til en nedsat TRL-clearance i skeletmuskulaturen, hvilket ikke bliver opvejet af en forøget clearance i fedtvævet. En øget tilførsel af TRL kan komme i stand ved, at leverens afgift af VLDL stimuleres af kulhydrat, og det er formentlig den sidste mulighed, der bedst forklarer øget postprandial lipidæmi ved et højt kulhydratindtag [3]. Reguleringen af leverens lipidmetabolisme er kompleks og endnu kun delvist forstået [4]. En central faktor er, hvorledes de fedtsyrer, som leveren optager fra blodet, behandles. To muligheder er oxidation fortrinsvis til ketonstoffer, eller reesterificering til triacylglycerol, som kan indbygges i VLDL for senere at blive frigivet til blodet. Den frak-

tionelle fordeling mellem de to reaktionsveje synes at afhænge af dels mængden af kulhydrat til leveren, dels hele den forudgående metaboliske status (faste, ikkefaste) og specielt insulins koncentrationsprofil. Insulin vil normalt reducere leverens VLDL-sekretion overvejende som resultat af insulins antilipolytiske effekt i fedtvævet med deraf følgende lav koncentration af fedtsyrer i blodet og dermed lav mængde til leveren. Imidlertid har det vist sig, at der i forsøgsdyr, som har været udsat for kronisk hyperinsuliæmi, sker et skifte i insulins virkning, således at insulin får en stimulerende effekt på VLDL-sekretionen [5]. Resultatet af ændringen fra hæmning til stimulation er, at organismer med hyppig insulinstimulation på leveren, som det ses ved hyppige kulhydratrige måltider, ikke udviser samme reduktion i VLDL-sekretionen som organismer med lange perioder mellem måltiderne. Dette betyder, at der postprandialt opstår en øget konkurrence om LPL-aktiviteten mellem kylomikronerne fra føden og VLDL-partiklerne fra leveren med forlænget postprandial lipidæmi til følge. Denne postprandiale lipidæmi øger risikoen for udvikling af insulinresistens. Dette skyldes formentlig, at den øgede postprandiale mængde af VLDL og kylomikroner til muskler og fedtvæv vil medføre stigende intracellulær triacylglycerolkoncentration i disse væv. Dette fører i begge væv til insulinresistens og i fedtvævet til øget fedtsyremobilisering. Dette reaktionsmønster er sandsynligvis en naturlig følge af menneskets genetiske konstitution. Menneskets genmasse har stort set ikke ændret sig i de seneste 10.000 år. Vores gener er således selekteret i en periode, hvor mennesket levede som jæger og samler med deraf følgende udtalt variation i organismens energibalance. I perioder med rigelig føde kunne den være positiv, og i perioder med fødemangel kunne den være negativ. Samtidig har indsamlingen af føde krævet betydelig fysisk aktivitet, som blev efterfulgt af hvile, når føden var indtaget. Disse forhold førte til hypotesen om en *thrifty* genotype [6]. Ifølge denne hypotese er menneskets genotype selekteret således at »sparsommelige« gener sørger for konservering af metabolisk energi ved effektiv lagring af fedt i perioder med fødeoverskud med deraf følgende bedre overlevelsesmuligheder i perioder med fødemangel. Det moderne menneskes generelle problem er, at der er en ubalance mellem adgangen til mad og den fysiske aktivitet, der skal udfoldes for at få fat i maden. Selv om det absolutte energiindtag er lavere end for bare 40-100 år siden, er der sket en endnu større reduktion i det fysiske aktivitetsniveau, således at den tidligere cyklus mellem positiv og negativ energibalance er afløst af en overvejende positiv energibalance, ligesom fødesammensætningen har ændret sig i forhold til den føde, som vore paleolitiske forfædre spiste [6]. Manglende cyklus mellem fødeoverskud og fødeunderskud og mellem fysisk aktivitet og inaktivitet

kan derfor føre til manglende cyklus i nogle metaboliske processer, som så fører til udvikling af tilstande som f.eks. fedme og type 2-diabetes mellitus [7]. I den metaboliske situation, som det moderne menneske befinder sig i, er triacylglycerol lagret i skeletmuskulaturen blevet overflødiggjort som umiddelbar substratkilde bortset fra hos personer med meget højt fysisk aktivitetsniveau som f.eks. topatleter. Disse har som udgangspunkt høje intramuskulære triacylglycerolkoncentrationer og høj insulinfølsomhed. Det er derfor sandsynligvis kombinationen af kronisk forhøjet intramuskulær triacylglycerolkoncentration og hyperlipidæmi, der er årsagen til, at muskulaturen i lange perioder vil have nedsat insulinmedieret glukoseoptagelse med hyperinsulinæmi og hyperglykæmi til følge. Fysisk aktivitet vil kunne modvirke denne udvikling [7].

Betydningen af fysisk aktivitet for den postprandiale lipidæmi

Generelt vil muskelarbejde af moderat intensitet (op til ca. 70% af den maksimale arbejdskapacitet) øge lipidoxidationen på en dosisafhængig måde, dvs. i relation til belastning og varighed. Den øgede lipidoxidation dækkes først og fremmest af fedtsyrer, som mobiliseres fra fedtvævet, men også intramuskulære lipiddepoter og cirkulerende triacylglyceroler, specielt fra VLDL, bidrager (8). De fleste studier af muskelarbejdes indflydelse på lipidmetabolismen er udført med fastende individer. I denne situation medfører muskelarbejde umiddelbart en reduktion i koncentrationen af TRL, som holder sig frem til næste måltid. Generelt er effekten af fysisk aktivitet på den postprandiale lipidæmi fortrinsvis blevet undersøgt i studier, hvor forsøgspersonerne har arbejdet 12-16 timer før måltidet, og i disse studier har man overvejende fundet en reduktion i den postprandiale lipidæmi [9]. Muskelarbejde øger LPL-aktiviteten i skeletmuskulaturen. Det er derfor muligt, at den reducerende effekt på den postprandiale lipidæmi kunne være betinget af en hurtigere *clearance* af TRL-partikler i skeletmuskulaturen, men det har ikke været muligt at påvise sikre ændringer i skeletmuskulaturens *clearance* af TRL efter et lipidrigt måltid. Derimod sker der en reduktion i VLDL-koncentrationen, mens kylomikronkoncentrationen ikke påvirkes. Arbejdets effekt synes således overvejende at udspille sig via leverens VLDL-metabolisme, men den eksakte mekanisme er endnu uafklaret [3]. Kun i få studier har man fokuseret på den tidsmæssige koordinering mellem fysisk aktivitet og fødeindtagelse i relation til den postprandiale lipidæmi. Et fund er, at arbejde udført en time efter måltidet fører til en mindre reduktion i den postprandiale hyperlipidæmi end arbejde udført en time før måltidet. Den største reduktion (omkring 50%) opnås, hvis arbejdet udføres omkring 12 timer før måltidet. Tillige medfører arbejde før måltidet en stigning i den totale *high density lipoprotein* (HDL)-kolesterolkoncentration, mens dette ikke var tilfældet ved arbejde efter måltidet [10]. Der er derfor eksperimentelle holdepunkter for, at fysisk aktivitet før et lipidholdigt måltid kan medvirke til at reducere den atero-

gene effekt af dette, ligesom det er veldokumenteret, at en times daglig fysisk aktivitet på 60% af den maksimale iltoptagelse kan fjerne den hyperlipidæmi, som optræder i forbindelse med indtagelse af føde med et højt indhold af simple kulhydrater [3]. Den optimale tidsmæssige relation mellem fysisk aktivitet og fødeindtagelse er dog endnu ikke blevet fastlagt.

Korrespondance: Jens Bülow, Klinisk Fysiologisk/nuklearmedicinsk Afdeling, H:S Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV.
E-mail: jens.bulow@bbh.hosp.dk

Antaget: 19. juli 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Havel RJ. Postprandial lipid metabolism: an overview. *Proc Nutr Soc* 1997; 56:659-66.
2. Parks EJ, Hellerstein MK. Carbohydrate-induced hypertriglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2000;71:412-33.
3. Gill JM, Hardman AE. Exercise and postprandial lipid metabolism: an update on potential mechanisms and interactions with high-carbohydrate diets. *J Nutr Biochem* 2003;14:122-32.
4. Gibbons GF, Islam K, Pease RJ. Mobilisation of triacylglycerol stores. *Biochim Biophys Acta* 2000;1483:37-57.
5. Zammit VA, Waterman IJ, Topping D et al. Insulin stimulation of hepatic triacylglycerol secretion and the etiology of insulin resistance. *J Nutr* 2001; 131:2074-7.
6. Chakravarthy MV, Booth FW. Eating, exercise, and 'thrifty' genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. *J Appl Physiol* 2004;96:3-10.
7. Stannard SR, Johnson NA. Insulin resistance and elevated triglyceride in muscle: more important for survival than 'thrifty' genes? *J Physiol* 2004;554: 595-607.
8. Bülow J. Lipid mobilization and utilization. *Med Sport Sci* 2004;46:197-226.
9. Pettitt DS, Cureson KJ. Effects of prior exercise on postprandial lipemia: a quantitative review. *Metabolism* 2003;52:418-24.
10. Zhang JO, Thomas TR, Ball SD. Effect of exercise timing on postprandial lipemia and HDL cholesterol subfractions. *J Appl Physiol* 1998;85:1516-22.