

Det metaboliske syndrom i daglig klinik

Professor Henning Beck-Nielsen

OVERSIGTSARTIKEL

Odense Universitets-hospital, Endokrinologisk Afdeling M

RESUME

Inden for de seneste 30-40 år har verden set en epidemi af fedme brede sig overalt. De personer, som bliver visceralt fede, har en stor risiko for udvikling af dysmetabolisme, der er karakteriseret ved ektopisk fedtaflejrning, som resulterer i et øget triglyceridindhold og nedsat højdensitetslipoproteinkolesterol i blodet, arteriel hypertension og type 2-diabetes. Denne fænotype betegnes i dag metabolisk syndrom (MS). Den Internationale Diabetesføderation (IDF) har fremsat en operationel definition af MS. Anvendes denne definition, er det muligt tidligt i forløbet at intervenere mod de basale komponenter i syndromet, således at man kan formindske dets alvorlige konsekvenser.

Metabolisk syndrom (MS) har været gjort til genstand for megen debat igennem de senere år, men samtidig har vi erhvervet ny viden om, hvordan syndromet opstår samt vished for dets store udbredelse og stigende prævalens (omkring 20%) [1].

Syndromet er derfor en stor sundhedsvidenskabelig udfordring og en voldsom trussel mod menneskeheden. I USA taler man om en ny generation med MS og type 2- diabetes (T2D), som ikke lever længere end deres forældre!

Der er derfor et stort behov for at forebygge dets konsekvenser – eller endnu bedre – at forebygge dets udvikling.

En af de største hindringer for at gøre noget ved problemet er, at man ikke har kunnet enes om en definition, og at det stadig diskuteres, om det er et syndrom eller en sygdom [2].

Formålet med denne artikel er med udgangspunkt i den nyeste litteratur at klæde almenmedicinere, internmedicinere og andet sundhedspersonale på, så de kan sikre en adækvat behandling.

HISTORIE

Det har været kendt gennem 30-40 år, at der er en samtidig ophobning af T2D, hypertension, dyslipidæmi og fedme hos nogle personer. Men det var først efter WHO's definition blev publiceret, at det blev betegnet det metaboliske syndrom.

WHO's definition er ikke operationel og mest beregnet til videnskabelige formål [3]. Den blev da også fremsat som et diskussionsoplæg, og senest har de to store diabetesorganisationer *American Diabetes*

Association (ADA) og *European Association for the Study of Diabetes (EASD)* fremsat en udtalelse, i hvilken man argumenterer for, at det er for tidligt at lægge sig fast på en endelig definition, da der stadig er usikkerhed omkring grænseværdierne for de enkelte komponenter og også om patofysiologien [2]. Dette betyder ikke, at man – som det fejlagtigt er udlagt – skal undgå at anvende begrebet MS. Tværtimod. Som bevis på syndromets eksistens har WHO da også besluttet sig for at tildele syndromet en *International Classification of Diseases (ICD)*-diagnosekode.

MS må ikke, som det oftest sker, kun opfattes som en risikofaktor for hjerte-kar-sygdomme [4]. Forklaringen er, at MS også kan medvirke til udvikling af sygdomme som T2D, arteriel hypertension, polycystisk ovariesyndrom (PCOS), nonalkoholisk fedtlever (NAFLD)/nonalkoholisk steatohepatitis (NASH) og måske lunge- og mammacancer [5].

NY OPERATIONEL DEFINITION

International Diabetes Federation (IDF) har netop udarbejdet en ny operationel definition, som kan anvendes i den daglige klinik verden over [6] (**Tabel 1**). Definitionen tager udgangspunkt i visceral fedme



TABEL 1

International Diabetes Federations nye definition af det metaboliske syndrom.

For at opnå diagnosen metabolisk syndrom skal en person diagnosticeres med følgende:

Central fedme (defineret som livvidde ≥ 94 cm for europide mænd og ≥ 80 cm for europide kvinder, med etnisk specifikke værdier for andre grupper)

Plus to vilkårlige af de følgende fire faktorer

Forhøjet triglyceridniveau $\geq 1,7$ mmol/l eller specifik behandling for denne lipidabnormalitet

Reduceret højdensitetslipoproteinkolesterol: $\leq 1,03$ mmol/l for mænd og $\leq 1,29$ mmol/l for kvinder eller specifik behandling for denne lipidabnormalitet

Forhøjet blodtryk: systolisk ≥ 130 eller diastolisk ≥ 85 mmHg eller behandling for tidligere diagnosticeret hypertension

Forhøjet fasteplasmaglukose $\geq 5,6$ mmol/l eller tidligere diagnosticeret type 2-diabetes

Ved fasteplasmaglukose $> 5,6$ mmol/l anbefales oral glukosetoleranstest, men det er ikke nødvendigt for at definere tilstedeværelsen af syndromet.

! FORKORTELSER

ADA = American Diabetes Association
 AMI = akut myokardieinfarkt
 BMI = body mass index
 DEXA = dual energy X-ray absorptiometry
 EASD = European Association for the Study of Diabetes
 FFA = frie fedtsyrer
 IDF = Den Internationale Diabetesføderation
 IGT = glukoseintolerans
 KVS = kardiovaskulær sygdom
 LDL = lavdensitetslipoprotein
 MR = magnetisk resonans
 MS = metabolisk syndrom
 NAFLD = nonalkoholisk fedtlever
 NASH = nonalkoholisk steatohepatitis
 OGTT = oral glukoseintolerancetest
 PCOS = polycystisk ovariesyndrom
 T2D = type 2-diabetes
 TG = fasteplasmatriglycerid
 TNF α = tumornekrosefaktor α

som det primære i syndromet. Det bedste mål for visceral fedme er i dag en magnetisk resonans (MR)-skanning, som præcist kan bestemme visceralt fedt uden at medinddrage subkutant fedt. I den daglige klinik er MR-skanninger af flere grunde imidlertid ikke altid anvendelige, men livvidde har vist sig at være et godt surrogatmål, så det anbefales at måle denne hos alle med tegn på MS. Med livvidden mener man omkredsen af abdomen målt midt imellem ribbenskurvaturen og crista iliaca i stående stilling. Hofte/taljemål har tidligere været foreslået, men er et dårligere mål for visceralt fedt end livvidden. Grænseværdierne for livvidden er forskellige for etniske grupper og for mænd og kvinder. I Europa er grænsen for normal livvidde for mænd mindre end 94 cm og for kvinder mindre end 80 cm. Værdier over dette er forbundet med øget morbiditet og mortalitet. Ud over livvidden anbefaler IDF at måle blodtrykket, hvilket sker i siddende stilling efter ti minutters ro, fasteplasmatriglycerid (TG) og højdensitetslipoprotein (HDL)-kolesterol samt fasteplasmaglukose. Har man for stor livvidde plus patologiske værdier for to af de fire øvrige faktorer, har man efter IDF's definition MS [6]. Svagheden ved denne og andre syndromdefinitioner er, at man ikke altid inkluderer de samme faktorer, og derfor kan opnå forskellige fænotyper med samme diagnose, men det ændrer ikke ved, at diagnosen er operationel.

VISCERAL FEDME SOM ÅRSAG TIL DET METABOLISKE SYNDROM

De fleste klinikere har erfaret, at det ikke er de mest fede personer med høj *body mass index* (BMI), som

man møder i diabetes- eller hypertensionsklinikken eller for den sags skyld på koronarafsnittet. De fleste patienter her har et BMI på omkring 30 kg/m², men øget livvidde.

Centralt i syndromet er derfor den viscerale fedme!

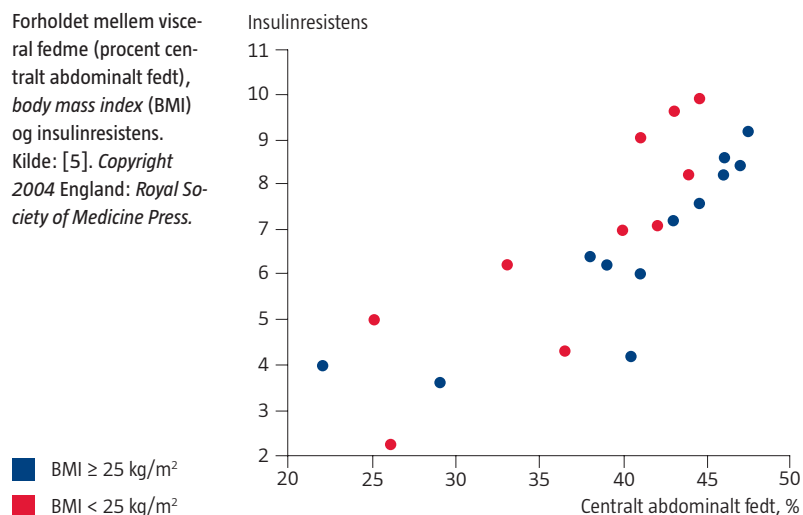
Figur 1 viser sammenhængen mellem graden af insulinresistens og procent intraabdominalt fedt, som her er målt med en *dual energy X-ray absorptiometry* (DEXA)-skanning i to grupper af personer med forskelligt BMI, nemlig normalvægtige med BMI \leq 25 kg/m² og overvægtige med BMI \geq 25 kg/m² [7]. Som det fremgår af figuren, afhænger graden af insulinresistens af graden af visceralt fedt og ikke af den totale vægt. Dette er nu fundet i mange undersøgelser, ligesom det er vist, at fedt på bagdelen, lårene og overarmene ser ud til at have en beskyttende effekt mod MS, idet disse personer ikke er insulinresistente, men snarere har normal eller øget insulinfølsomhed og endvidere har en nedsat risiko for kardiovaskulær sygdom (KVS) [8].

Fedt er altså ikke bare fedt – det er afgørende, hvor det sidder!

Visceralt fedt er metabolisk meget aktivt og har en stor turnover, hvilket medfører en øget lipidkoncentration i blodbanen især i portagebetet, som resulterer i aflejring af fedt i muskel-, lever- og betaceller (ektopisk fedt). Endvidere producerer visceralt fedt mange adipokiner (fedtcellehormoner), hvoraf den vigtigste er adiponektin, som blandt andet stimulerer insulinfølsomheden i skeletmuskulatur [9]. Når mængden af visceralt fedt stiger, falder koncentrationen af adiponektin og dermed insulinfølsomheden. Endvidere producerer især visceralt fedt en række cytokiner, som f.eks. tumornekrosefaktor (TNF)- α , der i modsætning

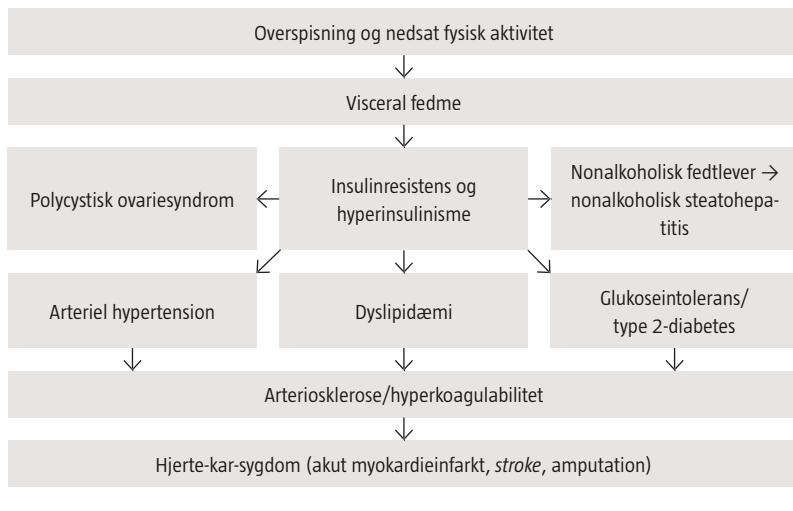
FIGUR 1

Forholdet mellem visceralt fedme (procent centralt abdominalt fedt), *body mass index* (BMI) og insulinresistens. Kilde: [5]. Copyright 2004 England: Royal Society of Medicine Press.




FIGUR 2

Det metaboliske syndroms patofysiologi.



til adiponektin inducerer insulinresistens i skeletmuskulatur og lever [10]. Visceralt fedt producerer også steroidhormon som f.eks. kortisol, hvilket menes at spille en rolle for fænotypen ved MS (stor truncus, tynde ekstremiteter).

HVORFOR BLIVER NOGLE MENNESKER VISCERALT FEDE?

Nogle mennesker bliver visceralt fede, andre perifert fede, men de fleste har en kombination. Hvorfor deponeres fedt så forskelligt? Hormonerne synes at spille en afgørende rolle for fedtfordelingen [11]. Højere androgener sammen med nedsat østrogen øger risikoen for visceral fedme hos kvinder, mens et lavt androgenniveau hos mænd giver samme effekt. Dette er forklaringen på, at man hos begge køn ser en øget risiko for visceral fedme med alderen. Gener spiller også en rolle, hvilket vi har påvist i tvillingestudier [12]. Så det tyder på, at der findes gener, som disponerer til abdominal fedme. Hvis personer udsættes for overspisning og/eller har nedsat fysisk aktivitet, vil det hos dem, der er genetisk disponeret, medføre abdominal fedme, men det er livsstilen, der udløser fedmen.

HVORDAN KAN VISCERALT FEDE GIVE ANLEDNING TIL UDVIKLING AF METABOLISK SYNDROM?

Forklaringen er, at abdominal fedme medfører insulinresistens og hyperinsulinisme [5, 13].

Ved insulinresistens forstås en nedsat biologisk effekt af insulin på cellulært niveau. Ideelt måler man insulins effekt ved en euglykæmisk, hyperinsulinæmisk clamp, men det er jo ikke en operationel me-

toede i den daglige klinik. Da insulinresistens er et vigtigt begreb at forstå og at anvende, må vi ty til surrogatmål [11]. Simplest anvendes forholdet mellem fasteplasma-TG og HDL-kolesterol. Er denne ratio > 3 , tyder det på, at patienten er insulinresistent [14]. Hyperinsulinisme i sig selv er også en risikofaktor for MS, men hyperinsulinisme og insulinresistens er jo to sider af samme sag, da de kan udløse hinanden. Insulinresistens i skeletmuskulatur og lever synes at have de største biologiske konsekvenser og kan knyttes direkte sammen med visceral fedme, som det fremgår af **Figur 2**.

UDVIKLING AF TYPE 2-DIABETES, HYPERTENSION, POLYCYSTISK OVARIESYNDROM, LEVERSYGDOM OG CANCER HOS PATIENTER MED INSULINRESISTENS/HYPERINSULINISME

Type 2-diabetes

På grund af insulinresistens og hyperinsulinisme udtrættes betacellerne hos 30-50% med tiden, og der udvikles først glukoseintolerans (IGT) og senere diabetes mellitus (Figur 2) [15]. Aflejringer af lipider i betacellerne, som hæmmer glukosemetabolismen og dermed insulinsekretionen, spiller en afgørende rolle.

Arteriel hypertension

Arteriel hypertension er en almindelig komponent i MS, idet hyperinsulinismen øger tilbageresorptionen af salt og vand i nyrerne, og idet insulinresistens i endotelcellerne nedsætter NO-produktionen og dermed reducerer den insulinmedierede kardilatation, hvilket betyder øget perifer modstand i karrene [16].

Polycystisk ovariesyndrom

Hyperinsulinisme vides i dag at stimulere androgenproduktionen i ovarierne og i binyrebarken, hvilket kan føre til PCOS med oligo/amenorré, infertilitet og hirsutisme [17].

Cancer

I de senere år har man også fundet en association mellem MS og specielt mammacancer og lungecancer. Årsagssammenhænge er stadig noget uklare, men hyperinsulinisme synes at spille en rolle [14].

Lever sygdom

Insulinresistens, hyperinsulinisme og visceral fedme, som medfører akkumulering af fedt i leveren (NAFLD), forværrer leverens insulinresistens, men kan også føre til NASH, som igen kan føre til levercirrose (Figur 2). Leversygdom sekundært til MS er således en alvorlig komplikation, som er i stærk stigning og i dag er hovedårsagen til levertransplantation i USA [18].

METABOLISK SYNDROM SOM ÅRSAG TIL KARDIOVASKULÆR SYGDOM

Det er jo klart fra det ovennævnte, at risikoen for KVS øges, når risikofaktorer som øget blodtryk, øget blodglukose, øget TG og nedsat HDL-kolesterol optræder sammen. Dertil kommer, at disse patienter har en pågående »low grade«-inflammation, som specielt udspiller sig i karvæggen, hvilket yderligere øger risikoen for udviklingen af arteriosklerose. Da patienterne også udvikler en hyperkoagulabilitet med nedsat fibrinolytisk aktivitet, er det forståeligt, at trombroser specielt i hjerte og hjerne rammer denne patientgruppe. Ligeså er arteriosklerose i underkøben almindelig [6].

Der er mange andre årsager til KVS såsom rygning og øget lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterol, som synes at kunne forklare to tredjedele af tilfældene af KVS, mens den sidste tredjedel tilskrives insulinresistens/MS [19]. Derfor må insulinresistens og MS indgå i risikovurderingen hos hjertepatienter og i forebyggelsen af disse sygdomme.

SAMMENFATTENDE OM PATOFYSIOLOGIEN TIL METABOLISK SYNDROM

Det primære er overspisning og/eller nedsat fysisk aktivitet, som fører til en positiv energibalance. Hos personer med en genetisk disposition til visceral fedme akkumuleres fedt her, men da det depot er lille og har stor omsætning af fedtsyrer, ser man hurtigt en øget koncentration af TG og frie fedtsyrer (FFA) i blodbanen. Dette fører til ektopisk aflejring af fedt i lever, skeletmuskulatur, betaceller og karvæggen. Når dertil kommer en nedsat produktion af adiponektin og en øget produktion af TNF- α , udvikles der insulinresistens i skeletmuskulaturen og i leveren. Sammen med insulinresistens ses altid hyperinsulinisme, og denne menes at kunne medvirke til udviklingen af arteriel hypertension og PCOS. De høje værdier af insulin, TG og glukose vil sammen med arteriel hypertension og nedsat HDL-kolesterol føre til KVS, ligesom det kan føre til NAFLD/NASH. Ektopisk fedtakkumulering er således centralt i udviklingen af MS.

HVORDAN SKAL MAN FORHOLDE SIG TIL PATIENTER MED METABOLISK SYNDROM I DEN DAGLIGE KLINIK?

Alle læger bør have et målebånd på skrivebordet. Det er ligeså vigtigt som et blodtryksapparat og en vægt i konsultationen. Hvis mistanken om MS kommer op, skal livvidden måles. Dette skal ske hos personer, som er i øget risiko, se **Figur 3**. Finder man øget livvidde, måles serum TG, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol samt fasteplasmaglukose. Med udgangspunkt i disse målinger kan man vælge at følge IDF's anbefalinger og stille diagnosen MS. Herved får man et for-

melt grundlag for at intervenere. IDF har netop udarbejdet definitionen for at gøre forebyggelse og behandling af MS operationel.

Finder man patienter med MS, kan man ud over ovennævnte også måle leverfunktionen – blandt andet serum-alaninaminotransferase – og endvidere måle androgenstatus hos begge køn og østrogenstatus hos kvinder.

BEHANDLING AF PERSONER MED MS

Idéen med at stille diagnosen MS er, at man kan intervenere over for syndromet i sig selv, dvs. over for insulinresistens, hyperinsulinisme og visceral fedme. Vores patofysiologiske model indikerer, at man må reducere energiindtagelsen eller øge forbrændingen.

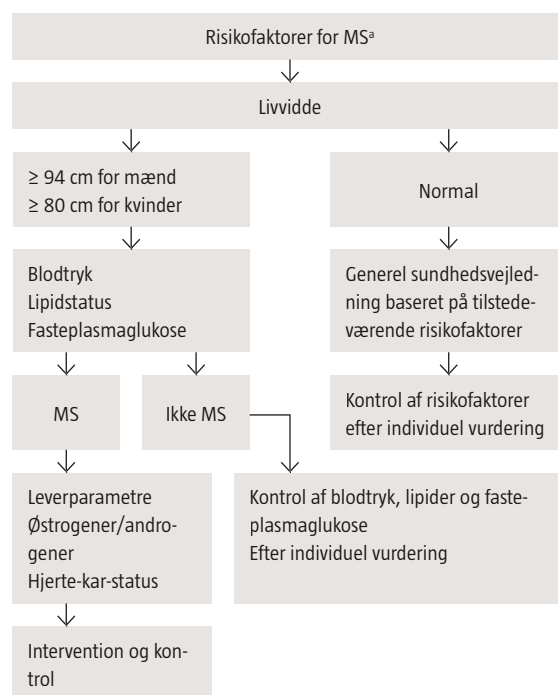
Livsstileintervention

Det første, der skal ske i behandlingen, er at sikre en livsstil, som reducerer energiindtagelsen eller øger forbruget. Dette kan ske på følgende måde:

- Stimulation til vægttab, en reduktion på omkring 10% vil have signifikant effekt.
- Øget fysisk aktivitet, mindst en halv time pr. dag.
- Reduktion i mængden af mættet fedt i kosten samt øgning af fiberindholdet i kosten.
- Stop tobaksrygning.
- Kontrol af alkoholindtagelsen.

FIGUR 3

Handlingsplan for undersøgelse og behandling af personer med risiko for metabolisk syndrom (MS) i klinisk praksis.



a) Risikofaktorer: *body mass index* ≥ 25 kg/m², arteriosklerotisk hjerte-kar-sygdom, hypertension, nedsat fysisk arbejde, disposition for MS, steatohepatitis, polycystisk ovariesyndrom, hypogonadisme hos mænd og kvinder.

Disse tiltag har vist sig at kunne reducere incidensen af MS med omkring 40% samt risikoen for udviklingen af T2D og hjerte-kar-sygdom [20-22]. Her er altså tale om en evidensbaseret behandling.

Farmakologisk behandling af insulinresistens/hyperinsulinisme

Farmakologisk behandling er en anden måde at reducere risikoen for komplikationer til MS. Det er naturligvis oplagt at starte med behandling af de primære årsager som insulinresistens, hyperinsulinisme, dyslipidæmi og visceral fedme med f.eks. metformin, fibrater, glitazoner eller anoreksika, som alene eller i kombination har vist sig at kunne forbedre insulinfølsomheden, reducere plasmainsulin, blodtryk og serum-TG samt forbedre glukosemetabolismen. Det er vigtigt at understrege, at der her er tale om en eksperimentel behandling, da vi i Danmark endnu ikke har udarbejdet kliniske retningslinjer for behandling af personer med MS. Der findes dog en række interventionsstudier, som understreger værdien af tidlig farmakologisk intervention.

Metformin er det mest anvendte antidiabetikum i verden og har specielt vist sig at kunne reducere risikoen for myokardieinfarkt og for tidlig død hos overvægtige type 2-diabetikere (patienter med MS). Metformin øger især insulinfølsomheden i leveren og har kun begrænset effekt på dyslipidæmi og blodtryk, men har en anorektisk effekt og griber derfor tidligt ind i patofysiologien. Metformin har også vist sig at kunne forebygge udviklingen af T2D hos personer med IGT. Da de fleste patienter med MS har glukoseintolerance, vil det være et naturligt førstevalg til behandling af MS, da der er evidens for, at det kan reducere udviklingen af hjerte-kar-sygdomme [23, 24]. Det anbefales da også i flere rekommandationer ved IGT eller enklere ved faste-plasmaglukose $\geq 5,6$ mmol/l [25], men endnu ikke i Danmark.

Fibrater. I Danmark er kun gemfibrozil i handlen. Det er en *peroxisome proliferator-activated receptor*

alpha (PPAR α)-aktivator, som især reducerer TG-niveauerne og øger HDL-kolesterol. Det er da også registreret med indikationen hypertriglyceridæmi. Gemfibrozil har vist sig at kunne reducere risikoen for hjerte-kar-sygdom [24, 26]. Gemfibrozil kan derfor overvejes, hvis metformin alene ikke kan normalisere dyslipidæmien.

Statiner. De har så rigeligt dokumenteret deres effekt over for høje LDL-værdier, men kan også øge HDL og sænke TG [26]. De må derfor altid bringes i overvejelse, eventuelt i kombination med gemfibrozil ved dyslipidæmi. En kombination som dog øger risikoen for bivirkninger [27].

Glitazoner. Disse stoffer ville være det naturlige førstevalg, idet de har en specifik virkning på insulinresistens. Glitazoner reducerer blodglukose, øger HDL-kolesterol, reducerer TG og blodtryk. Endvidere hæmmer de den kroniske inflammation, som karakteriserer patienter med MS. Der er tale om en eksperimentel behandling, som endnu ikke anbefales.

Anoreksika. Der findes to præparater på det danske marked: Sibutramin, som har en central appetithæmmende effekt, samt orlistat, som begrænser fedtoptagelsen fra tarmen [28]. Sibutramin kan have alvorlige bivirkninger, såsom øgning af blodtryk, og der findes ikke langtidsdata, hvorfor man stadig er tilbageholdende med dette præparat. Der foreligger nu fireårsdata for orlistat med henblik på behandling af fedme, og man ser her et fortsat vægttab. Endvidere kan orlistat forebygge udviklingen af T2D. Dette præparat er således det mest oplagte, hvis man vil overveje anorektisk behandling [28].

Kirurgisk intervention

Visceral fedme behandles primært med livsstilsændring som nævnt ovenfor, men da dette oftest er utilstrækkeligt, kommer kirurgi på tale. Gastrisk bypass er meget effektiv med henblik på at reducere komponenterne i MS, men er naturligvis også stadig forbundet med en vis operationel mortalitet. I en ny undersøgelse fandt man, at omkring 95% af patienterne blev kureret for MS inden for et år [29]. Bariatrisk kirurgi må derfor stærkt overvejes i behandlingsresistente tilfælde. I henhold til Sundhedsstyrelsens retningslinjer er der indikation for operation ved BMI > 35 kg/m² plus følgesygdomme som T2D og hypertension.

Behandling af de enkelte sygdomme i syndromet

Hvis det ikke lykkedes at normalisere metabolismen gennem intervention mod de primære årsager, nemlig insulinresistens og hyperinsulinisme, skal man behandle de enkelte sygdomme, som syndromet kan udløse hver for sig: T2D, arteriel hypertension, NAFLD/NASH og PCOS. Her findes der internatio-



FAKTABOKS

Prævalens af det metaboliske syndrom (MS) er for voksne omkring 20%.

Halvdelen har *body mass index* < 30 kg/m².

MS øger risikoen for type 2-diabetes seks gange.

MS øger risikoen for hjerte-kar-sygdomme fem gange.

MS kan forklare en tredjedel af alle tilfælde af hjerte-kar-sygdomme.

MS øger mortaliteten af hjerte-kar-sygdomme to gange.

MS er endvidere stærkt associeret til arteriel hypertension, nonalkoholisk fedtlever, polycystisk ovariesyndrom og visse cancerformer.

nale kliniske retningslinjer at læne sig op imod, hvorfor der henvises dertil.

KONKLUSION

IDF's nyligt fremsatte definition for det metaboliske syndrom er operationel, kan anvendes i alle lægeklinikker til at identificere patienter med MS og giver mulighed for tidlig intervention.

KORRESPONDANCE: Henning Beck-Nielsen, Endokrinologisk Afdeling M, Odense Universitetshospital, 5000 Odense C.

E-mail: henning.beck-nielsen@ouh.regionsyddanmark.dk

ANTAGET: 20. maj 2009

FØRST PÅ NETTET: 21. december 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Henning Beck-Nielsen har inden for de seneste tre år modtaget konsulent- eller foredragshonorar fra Novo Nordisk, Astra Zeneca og GlaxoSmithKline.

LITTERATUR

- Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2002;25:829-34.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetologia* 2005;48:1684-99.
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva: World Health Organization, 1999.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
- Wilkin TJ, Voss LD. Metabolic syndrome: maladaptation to a modern world. *J Royal Soc Med* 2004;97:511-20.
- Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. *Diabetic Med* 2006;23:469-80.
- Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV et al. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women – Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 1996;45:633-8.
- Snijder MB, Dekker JM, Visser M et al. Trunk fat and log fat have independent and opposite associations with fasting and postload glucose levels – The Hoorn Study. *Diabetes Care* 2004;27:372-7.
- Hojlund K, Frystyk J, Levin K et al. Reduced plasma adiponectin concentrations may contribute to impaired insulin activation of glycogen synthase in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006;49:1283-91.
- Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004;50:1511-25.
- Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities – a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4:20-34.
- Malis C, Rasmussen EL, Poulsen P et al. Total and regional fat distribution is strongly influenced by genetic factors in young and elderly twins. *Obes Res* 2005;13:2139-45.
- Nesto RW. The relation of insulin resistance syndromes to risk of cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4 Suppl 6:S11-S18.
- Reaven GM. The insulin resistance syndrome: concept and therapeutic approaches. I: Mogensen CE, red. *Pharmacotherapy of diabetes: New Developments*. New York: Springer 2007:19-30.
- Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1994;94:1714-21.
- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential-hypertension. *NEJM* 1987;317:350-7.
- Glintborg D, Hermann AP, Andersen M et al. Effect of pioglitazone on glucose metabolism and luteinizing hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006;86:385-97.
- Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005;115:1343-51.
- DeFronzo RA. Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773-95.
- Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetes Care* 2003;26:3230-6.
- Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:611-9.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *NEJM* 2001;344:1343-50.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *NEJM* 2002;346:393-403.
- Nieuwdorp M, Stroes ESG, Kastelein JJP. Normalization of metabolic syndrome using fenofibrate, metformin or their combination. *Diab Obes Metab* 2007;9:869-78.
- Home P. Global guideline for type 2 diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diab Med* 2006;23:579-93.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002;162:2597-604.
- Pyorala K, Ballantyne CM, Gumbiner B et al. Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome: subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diab Care* 2004;27:1735-40.
- Richelsen B. Obesity and Pharmacological Treatment. I: Mogensen CE, red. *Pharmacotherapy of diabetes: New developments*. New York: Springer, 2007:167-72.
- Lee WJ, Huang MT, Wang W et al. Effects of obesity surgery on the metabolic syndrome. *Arch Surg* 2004;139:1088-92.

Hvad stiller hjernen op, når synet ændres?

Læge Astrid Rosenstand Lou & overlæge Troels Wesenberg Kjær

RESUME

Den demografiske udvikling medfører langt flere aldersrelaterede sygdomme. For at optimere behandlingen af synstruende lidelser kræves viden om synscortex' plasticitet hos ældre. Tidligere anså man kun den unge hjerne for at være plastisk. Nu ved man, at også den voksne hjerne har betydelige plastiske muligheder, som kan påvirkes ved både træning og farmakologisk intervention.

Når vi ældes, tabes funktioner, og sensoriet svækkes. Et velkendt problem er, at omgivelserne fejlagtigt opfatter nogle ældre som sære eller demente, selv om problemet i virkeligheden er defekte sanser. Problemet omfang vil være stigende med den forventede øgning i populationen af ældre over 65 år i løbet af de kommende 40 år, fra de nuværende 823.000 til ca. 1.490.000 [1] (Figur 1).

Formålet med denne artikel er at beskrive, hvor-

OVERSIGTSARTIKEL

Hvidovre Hospital,
MR-afdelingen,
Rigshospitalet,
HovedOrtoCenteret,
Øjenklinikken og
Neurofysiologisk Afdeling