

som vi runder inden for de næste årtier, er en kæmpeopgave. **Figur 1** viser en skematisk tilgang til det visionære patientforløb.

For at kunne gennemføre disse principper er det nødvendigt med både initial og opfølgende undervisning af patienterne og en hurtig, effektiv og billig kommunikationsform. Der må de elektroniske medier anvendes i større udstrækning.

I Danmark har vi påbegyndt et stort nationalt T2DM-projekt, nemlig Dansk Center for Strategisk Forskning i Type 2 Diabetes (DD2), hvor vi søger at samle alle nyopdagede personer med T2DM i et register og en database [18]. Herigennem kan man aflæse status for diabetesbehandlingen for hele landet. Det giver mulighed for en decideret forskningsmæssig behandling og for at sikre, at den enkelte patient med T2DM tilbydes den p.t. bedste behandling. Det er derfor vigtigt, at så mange patienter med T2DM som muligt tager imod tilbuddet om indrullering i DD2, idet det er hjælp til selvhjælp. Vores mål er at kunne give både individuel behandling og generelt at kunne rådgive Sundhedsstyrelsen.

Vi mener, at DD2 er et eksempel på sikring af forskningsbaseret behandling i fremtiden.

**KORRESPONDANCE:** Henning Beck-Nielsen, Endokrinologisk Afdeling M, Odense Universitetshospital, Kløvervænget 6, 5000 Odense C.  
E-mail: Henning.beck-nielsen@ouh.regionsyddanmark.dk

**ANTAGET:** 26. juni 2012

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

1. Stovring H, Andersen M, Beck-Nielsen H et al. Rising prevalence of diabetes:

- evidence from a Danish pharmaco-epidemiological database. *Lancet* 2003;362:537-8.
2. Carstensen B, Kristensen JK, Ottosen P et al. The Danish National Diabetes Register: trends in incidence, prevalence and mortality. *Diabetologia* 2008;51:2187-96.
3. Maersk M, Belza A, Stodkilde-Jorgensen H et al. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *Am J Clin Nutr* 2012;95:283-9.
4. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2011;378:156-67.
5. Jørgensen T, Glumer C, Borch-Johnsen K. Screening og intervention. *Ugeskr Læger* 2002;164:2135-9.
6. Glumer C, Jørgensen T, Borch-Johnsen K. Prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in a Danish population: the Inter99 study. *Diabetes Care* 2003;26:2335-40.
7. Det Nationale Indikatorprojekt (NIP). <http://www.nip.dk> (3. maj 2012).
8. Carstensen B, Kristensen JK, Marcussen MM et al. The National Diabetes Register. *Scand J Public Health* 2011;39(suppl 7):58-61.
9. Forløbsprogram for voksne patienter med type 2-diabetes i Region Syddanmark April 2010: <http://www.regionsyddanmark.dk/wm280603> (3. maj 2012).
10. Kronisk sygdom. Patient, sundhedsvæsen og samfund. København: Sundhedsstyrelsen, 2005.
11. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
12. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
13. Soulaimane S, Simon D, Shaw J et al. HbA1c, fasting plasma glucose and the prediction of diabetes: Inter99, AusDiab and D.E.S.I.R. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;96:392-9.
14. Beck-Nielsen H. Det metaboliske syndrom i daglig klinik. *Ugeskr Læger* 2010;172:1746-51.
15. Dansk Endokrinologisk Selskab behandlingsvejledning: Behandling og kontrol af type 2 diabetes 2011: <http://www.endocrinology.dk/index.php/1-diabetes-mellitus/1-behandling-af-type-2-diabetes#Valgaffarmakologisk> (27. jan 2012).
16. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
17. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52:2046-55.
18. Beck-Nielsen H, Solomon TPJ, Lauridsen J et al. The Danish Centre for Strategic Research in Type 2 Diabetes (DD2) study: Expected outcome from the DD2-project and two intervention studies. *Clin Epidemiol* 2012 (i trykken).

## Type 2-diabetes – en heterogen sygdom med kim i fostertilstanden

Allan Vaag

### STATUSARTIKEL

Medicinsk  
Endokrinologisk Klinik,  
Rigshospitalet

Der er i dag ca. 350.000.000 mennesker med kendt type 2-diabetes (T2D) i verden, og WHO forventer en fortsat vækst, ikke mindst i udviklingslandene [1].

»Vestlig levevis« med energioverskud betinget af stor fødeindtagelse i forhold til fysisk aktivitetsniveau udgør fortsat den nok væsentligste determinant, der forårsager stigningen i forekomsten i T2D. En større andel af ældre i befolkningen, øget opmærksomhed på T2D, længere overlevelse og lavere diag-

nostiske kriterier for T2D spiller ligeledes en rolle for en øget T2D-prævalens [1]. Mennesker, som i generationer har levet under vilkår med begrænset udbud af føde og samtidig et behov for relativt stor fysisk aktivitetsudfoldelse for at indsamle føde, har i mange samfund udvist en øget risiko for udvikling af fedme og T2D ved forandringer i levevilkårene. Eksempler herpå er de amerikanske Pimaindianere [2] og beboere på øen Samoa i Polynesien [3].

## EN MULTIFAKTORIEL SYGDOM MED MANGE ORGANDEFEKTER

Diskussionen om årsagen til T2D var i mange år udpræget polariseret, og for den ætiologiske komponent var hovedfokus på den klassiske arv versus miljø-diskussion. Vedrørende de underliggende patofysiologiske mekanismer var der indtil for nylig en ivrig debat om, hvorvidt defekt insulinsekretion i de pankreatiske betaceller [4], insulinresistens i skeletmuskulaturen [5] eller en øget hepatisk glukoseproduktion [4, 5] udgjorde den primære defekt, der forårsagede udviklingen af T2D. De fleste eksperter er nu enige om, at T2D er en både multifaktoriel sygdom og en multiorgansygdom [5-7].

De ætiologiske faktorer kan opdeles i de primære, prædisponerende, hhv. genetisk og føtalt disponerende, i de sekundære, præcipiterende, herunder fedme og fysisk inaktivitet, samt i de tertiære, accelererende faktorer, såsom glukose- og lipotoksicitet (Tabel 1). Opdelingen udtrykker det forhold, at man er født med en given risiko for sygdommen, men at man kun udvikler den, hvis man udsættes for en eller flere såkaldt modificerbare faktorer. Når sygdommen først er opstået, er der ofte tale om et *point of no return*, idet både et forhøjet glukose- og fedtniveau (hhv. »glukosetoksicitet« og »lipotoksicitet«) kan medføre forværringer af metaboliske defekter i både muskler, lever og betaceller.

T2D er samtidig en multiorgansygdom (Tabel 2), hvor der er holdepunkter for, at der ud over

TABEL 2

Patofysiologiske mekanismer og organdefekter ved type 2-diabetes.

Pankreatiske betaceller (defekt insulinsekretion)
Skeletmuskulaturen (insulinresistens)
Fedtvævet (nedsat evne til oplagring af fedt, øget lipolyse, ændret dannelse af adipokiner som leptin og adiponektin)
Lever (insulinresistens, øget glukoneogenese)
Tarm (nedsat dannelse af glukagonlignende peptid 1)
Hjerte/kredsløb (nedsat pumpeevne, perifer karkonstriktion og nedsat flow)
Nyrer (øget glukoseproduktion)
Hjerne og centralnervesystem (nedsat mæthedsfølelse, øget sympatikusaktivering ændret følsomhed for appetithormoner, fedtsyrer og substrater/glukose)

defekter i pancreas, muskler og lever er defekter i fedtvævet (se nedenfor), tarmen (defekt sekretion af inkretinhormonet glukagonlignende peptid 1) [8], centralnervesystemet (appetitregulering) [9] og nyrerne (regulering af glukoseekskretionen i urinen) [10] samt også i reguleringen af kredsløbet. Hvad angår betydningen af hjertekredsløbet, har tonus i modstandskarrene betydning for reguleringen af flow til musklerne og dermed for insulinvirkningen. Nedsat funktion af venstre ventrikel i hjertet medfører ligeledes nedsat gennemblødning i musklerne, og insulinresistensen ved hjerteinsufficiens forværres af sympatikusaktivering og muligvis af den samtidige subkliniske inflammation. Betydningen af nedsat venstre ventrikel-funktion som risikofaktor for T2D understøttes af, at der er en sammenhæng mellem dosis og forbrug af loopdiuretika og senere udvikling af T2D [11].

## THRIFTY GENOTYPE- VERSUS THRIFTY PHENOTYPE-HYPOTESERNE

Eksemplerne fra PimaIndianerne og beboere på øen Samoa i Polynesien forklarer ikke den observation, at en meget stor andel af mennesker af asiatisk, afrikansk og/eller anden etnisk oprindelse generelt udviser en større risiko for udvikling af T2D ved en lavere grad af fedme end mennesker af kaukasisd oprindelse [1].

*Thrifty genotype-* og *thrifty phenotype-*hypoteserne giver ud fra hhv. genetisk selektion [12] og et ugunstigt fostermiljø [13] to forskellige forklaringsmodeller på, hvordan en konstitutionelt betinget »metabolisk sparsommelighed« og et dermed forbundet relativt energioverskud kan medføre en øget risiko for udvikling af T2D.

*Genome-wide association-*teknologien har i løbet af de seneste få år afsløret ca. 47 genændringer, som er forbundet med øget risiko for udvikling af T2D

TABEL 1

Ætiologiske faktorer af betydning for udvikling af type 2-diabetes.

<i>Primære, prædisponerende faktorer</i>
Arv
Ugunstigt fortermiljø (lav fødselsvægt, graviditetsdiabetes m.m.)
<i>Sekundære, præcipiterende faktorer</i>
Fedme
Lav fysisk aktivitet
Cancer, hjerte- og lungesygdom
Graviditet
Aldring
Rygning
Medicin (binyrebarkhormoner m.m.)
Søvnforstyrrelser
Endokrine sygdomme og stress (f.eks. akromegali, Cushings sygdom, tyrotoksikose m.m.)
<i>Tertiære, accelererende faktorer</i>
Glukosetoksicitet (glukose påvirker insulinsekretionen og -virkningen negativt)
Lipotoksicitet (aflejring af fedt i muskler, lever og pancreas medfører insulinresistens og defekt insulinsekretion)



## FAKTABOKS

Mere end 350.000.000 mennesker i verden har type 2-diabetes (T2D).

Genetiske faktorer har betydning, men forklarer kun en lille del af årsagen til sygdommen.

Ugunstige forhold i fostermiljøet øger risikoen for udvikling af T2D.

T2D kan skyldes metabolismedefekter i mange forskellige organer.

Manglende evne til at oplagre fedt i underhuden kan medføre T2D.

T2D kan muligvis forebygges i fremtidige generationer ved intervention under eller før graviditet.

Årsagssammenhængene mellem T2D og alvorlige sygdomme som cancer og hjertesygdom er komplekse, og T2D forekommer ofte sekundært til disse sygdomme.

Fremtidens behandling af T2D bør individualiseres med udgangspunkt i individuelle årsager og sygdomsmekanismer.

[14]. Disse geners eksistens forklarer kun 10-15% af den formodede baggrundsrisiko for udvikling af T2D, og de fleste kendte »T2D-gener« medfører nedsat insulinsekretion [14], hvilket ikke understøtter *thrifty genotype*-hypotesen. Et enkelt »T2D-gen«, FTO-genet, som øger risikoen for T2D primært ved at påvirke risikoen for udvikling af fedme, er dog både dyreeksperimentelt [15] og i humane studier [16] påvist at udvirke en øget energieffektivitet. Der er hermed skabt *proof of principle* for *thrifty genotype*-hypotesen. Samtidig er det klart, at hypotesen sandsynligvis kun forklarer en lille del af risikoen for T2D, og at andre betydende forklaringsmodeller skal findes [14]. De på nuværende tidspunkt påviste »T2D-gener« påvirker med nogenlunde samme gennemslagskraft risikoen for T2D i forskellige etniske grupper [14].

*Thrifty phenotype*-hypotesen bygger på den observation, at mennesker, som er født med en lav fødselsvægt (LFV), har øget risiko for at få T2D [13, 17]. Hypotesen understøttes af det forhold, at personer med LFV allerede i en ung alder – og i fravær af fedme – udviser adskillige metaboliske organdefekter, som ligner dem, man ser ved manifest T2D [7, 17-24]. LFV er yderligere associeret med øget risiko for udvikling af hypertension, hyperlipidæmi og koronar hjertesygdom [13], hvorfor *thrifty phenotype*-hypotesen udgør et kvalificeret bud på sammenfaldet af enkeltkomponenterne i det metaboliske syndrom [7].

Det er fortsat uvist, i hvor høj grad ideen om metabolisk sparsommelighed har betydning for, at mennesker med LFV, har en øget risiko for at få T2D. Energiomsætningen bestemt ved indirekte kalori-

metri er således ikke nedsat hos personer med LFV [20, 22]. Ligeledes er muskelmitokondriefunktionen normal hos disse personer [19].

## LIPOTOKSICITET

Betydningen af lipotoksicitet for udvikling af T2D baseres på det forhold, at et øget niveau af frie fedesyre i plasma, hvilket optræder samtidigt med et øget plasmaglukoseniveau, stimulerer fedt (TG)-syntesen i leveren, hvilket ud over at medføre fedtlever kan give anledning til TG-ophobning i musklerne (insulinresistens) og muligvis i de pankreatiske betaceller (nedsat insulinsekretion).

En modifikation af denne hypotese er, at lipotoksicitet forekommer, når det subkutane fedtvævs evne til oplagring af fedt overskrides, og at lipotoksiciteten påvirker metaboliske organfunktioner og dermed risikoen for udvikling af T2D i varierende grad hos forskellige mennesker, afhængigt af hvor »gode« de er til at oplagre fedt i det subkutane fedtvæv [25]. Hypotesen understøttes af det kendte paradoks, at mennesker med lipodystrofi og dermed nedsat eller manglende subkutant fedtvæv er svært insulinresistente og ofte får T2D [26]. Herudover støttes hypotesen af, at glitazonernes (f.eks. pioglitazon) virkningsmekanisme netop er at forbedre insulinvirkningen ved at øge evnen til oplagring af fedt i det subkutane fedtvæv [27]. Endelig giver hypotesen en mulig forklaringsmodel på, hvorfor en stor del af verdens befolkning har en øget risiko for at få T2D ved et lavere *body mass index* (BMI), end den vestlige befolkning har [1].

Selvom personer med LFV har normal energiomsætning, er det påvist i flere studier, at de allerede i en ung alder udviser en relativt større fedtomsætning vurderet ud fra helkropslipolyse (glycerolomsætning) [20] og lokalt i fedtvævet (mikrodialyse) [21] i fastetilstanden. Manglende evne til at undertrykke lipolysen kan ligeledes være en medvirkende årsag til en relativt øget fedtoxidation i forhold til glukoseoxidation hos unge mænd med LFV, under insulininfusion [23] samt efter fem dages overfodring [22].

## EPIGENETIK OG DNA-METYLINGER

Mekanismer, som sørger for programmering af metaboliske funktioner, der medvirker til udvikling af sygdom mange årtier senere i livet, formodes at involvere permanente ændringer i transkriptionen af DNA og translationen af RNA. Metylinger af DNA i områder med høj forekomst af cytosin efter guanin (CpG)-sekvenser i DNA-strengen i promoterregioner spiller en væsentlig rolle for transkriptionen af gener, og det er vist, at aldrig medfører en øget grad af for-

skellighed i DNA-metyleringer hos genetisk identiske tvillinger [28].

Unge mænd med LFV har mindre fleksibilitet med hensyn til kostbetingede ændringer i DNA-metyleringen af PPARgamma-receptor-koaktivator-1-alfa (PGC-1-alfa)-genet i skeletmusklerne sammenlignet med kontrolpersoner med normal fødselsvægt [23]. PGC-1-alfa har betydning for mitokondriefunktionen, beskyttelse over for oxidativt stress samt reguleringen af mikrocirkulationen i musklerne, og nedsat genudtryk af PGC-1-alfa har været mistænkt for at medvirke til insulinresistens ved T2D. Man har imidlertid endnu ikke i nogen studier af PGC-1-alfa eller andre gener hos personer med LFV været i stand til at påvise funktionelt betydende ændringer af DNA-metyleringer, som med sikkerhed kan tillægges kausal betydning for senere udvikling af T2D. Med nye og bedre screeningsplatforme for ændrede DNA-metyleringer forventes der i de kommende år mange nye forskningsresultater, som vil kunne give et bedre indblik i epigenetiske mekanismer af betydning for udvikling af T2D.

#### miRNA-483 OG GROWTH AND DIFFERENTIATION FACTOR-3

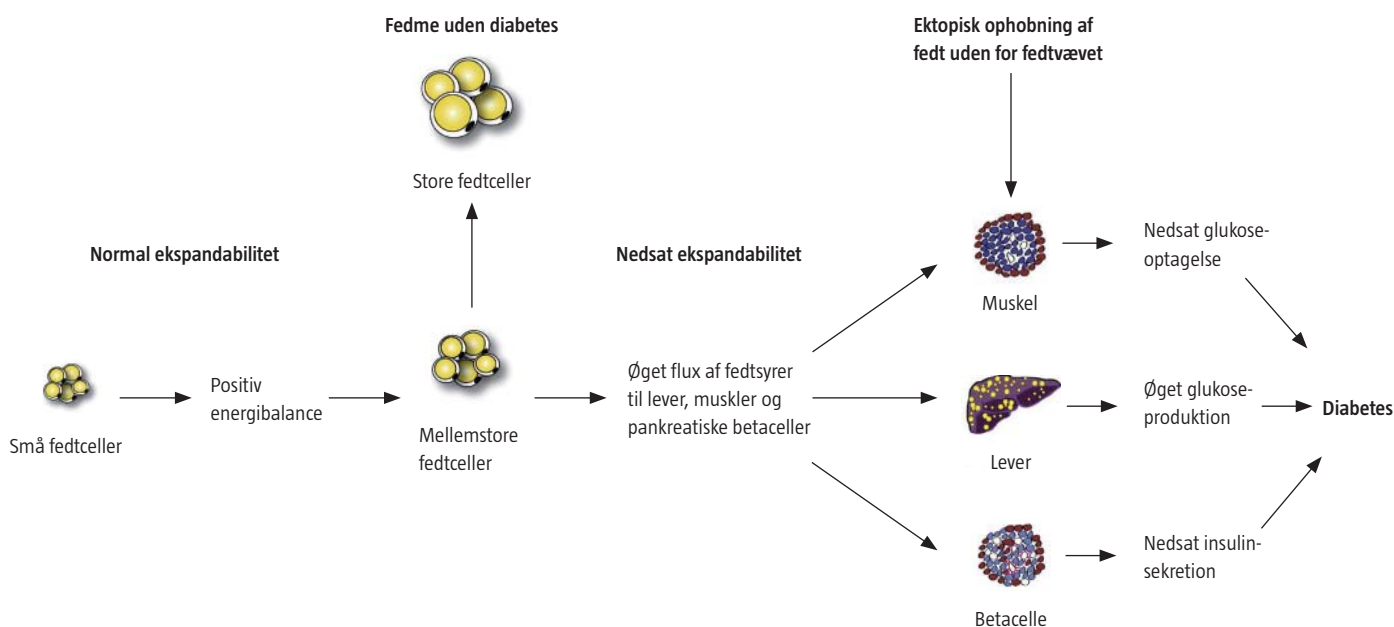
miRNA udgøres af en enkeltstrenget RNA-sekvens, som indeholder ca. 20 baser, som ved binding til DNA og RNA kan påvirke både translation til protei-

ner og transkription af gener, der indeholder matcende RNA-sekvenser. Specielt proteintranslation har i den sammenhæng interesse, ikke mindst fordi der er fundet relativt større nedsættelser af ekspressionsniveauer af proteiner i forhold til gener med funktionel betydning for insulinsignaltransduktionen i fedtprøver udtaget fra unge mænd med LFV [18]. I et nyligt publiceret studie fandt vi, at både personer født med LFV og afkom af rotter, som i graviditeten var udsat for proteinunderernæring, udviste en øget ekspression af miRNA-483-sekvensen, og en efterfølgende bioinformatisk analyse viste, at fedtdifferentieringsfaktoren *growth and differentiation factor* (GDF)-3 var blandt de kendte »mål« for miRNA-483 [24]. I de samme fedtprøver fandt vi, at proteinekspressionen af GDF3 var nedsat både hos mænd med LFV og hos de rotter, som var udsat for proteinunderernæring i graviditeten [24]. Det interessante i undersøgelsen er dermed, at vi har påvist en ny molekylær mekanisme, som kan forklare, hvordan nedsat vækst i fostertilværelsen kan give anledning til manglende udvikling og/eller modning af det subkutane fedtvæv, hvilket – jf. ovenstående hypotese – kan forklare, hvordan lipotoksicitet kan påvirke insulinresistens og nedsat insulinsekretion og dermed risiko for T2D hos personer med et relativt lavt BMI (**Figur 1**).



FIGUR 1

Manglende evne til at ekspandere og dermed til at oplagre fedt i det subkutane fedtvæv kan medføre fedtlejring/lipotoksicitet i muskler, lever og pancreas. Dette kan forårsage insulinresistens og defekt insulinsekretion, og i sidste ende føre til udvikling af manifest type 2-diabetes. Personer født med lav fødselsvægt har nedsat ekspandabilitet af det subkutane fedtvæv betinget af øget udtryk af miRNA-483, som medfører nedsat proteinekspression af fedtdifferentieringsfaktoren GDF3 (*growth and differentiation factor* 3). Figuren er inspireret af [25] og modificeret med tilladelse herfra.



## KONKLUSION

Med ovenstående udpluk af den viden, som vi over de seneste år har fået om sygdommen T2D, står det klart, at der er tale om ikke én, men sandsynligvis om mange sygdomme med forskellig ætiologi og patofysiologi. Sammenfattende har den nyeste viden om T2D dermed synliggjort behovet for en mere individualiseret forebyggelse og behandling af T2D i fremtiden.

Med hensyn til primær forebyggelse af T2D betyder vores ny viden om betydningen af forhold under (og måske endda allerede før) fosterlivet, at vi ud over et fortsat fokus på sund mad og fysisk aktivitet yderligere bør fokusere på, hvordan vi med et livscyklusperspektiv kan forebygge T2D i de kommende generationer ved at forbedre levevilkårene hos unge kvinder før og under graviditeten [1, 7]. Før dette kan iværksættes, er der imidlertid behov for betydelige investeringer i yderligere forskning inden for området.

**KORRESPONDANCE:** Allan Vaag, Medicinsk Endokrinologisk Klinik, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: allan.vaag@rh.regionh.dk

**ANTAGET:** 19. juli 2012

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

## LITTERATUR

- Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus - present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:228-36.
- Lillioja S, Bogardus C. Obesity and insulin resistance: lessons learned from the Pima Indians. *Diabetes Metab Rev* 1988;4:517-40.
- Martiniuk AL, Lee CM, Colagiuri S et al. Higher-than-optimal body mass index and diabetes mortality in the Asia Pacific region. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94:471-6.
- Mitrakou A, Kelley D, Mokan M et al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 1992;326:22-9.
- DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 2004;88:787-835.
- Vaag A. On the pathophysiology of late onset non-insulin dependent diabetes mellitus. Current controversies and new insights. *Dan Med Bull* 1999;46:197-234.
- Vaag A, Grunnet LG, Arora GP et al. The thrifty phenotype hypothesis revisited. *Diabetologia* 2012;55:2085-8.
- Vaag AA, Holst JJ, Vøglund A et al. Gut incretin hormones in identical twins discordant for non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) - evidence for decreased glucagon-like peptide 1 secretion during oral glucose ingestion in NIDDM twins. *Eur J Endocrinol* 1996;135:425-32.
- Jordan SD, Könnner AC, Brüning JC. Sensing the fuels: glucose and lipid signaling in the CNS controlling energy homeostasis. *Cell Mol Life Sci* 2010;67:3255-73.
- deFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:5-14.
- Andersson C, Norgaard ML, Hansen PR et al. Heart failure severity, as determined by loop diuretic dosages, predicts the risk of developing diabetes after myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Eur J Heart Fail* 2010;12:1333-8.
- Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962;14:353-62.
- Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35:595-601.
- Islam M, Jafar TH, Wood AR et al. Multiple genetic variants explain measurable variance in type 2 diabetes-related traits in Pakistanis. *Diabetologia* 2012;55:2193-204.
- Fischer J, Koch L, Emmerling C et al. Inactivation of the Fto gene protects from obesity. *Nature* 2009;458:894-8.
- Grunnet LG, Brøns C, Jacobsen S et al. Increased recovery rates of phosphocreatine and inorganic phosphate after isometric contraction in oxidative muscle fibers and elevated hepatic insulin resistance in homozygous carriers of the A-allele of FTO rs9939609. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:596-602.
- Pilgaard K, Færch K, Carstensen B et al. Low birthweight and premature birth are both associated with type 2 diabetes in a random sample of middle-aged Danes. *Diabetologia* 2010;53:2526-30.
- Ozanne SE, Jensen CB, Tingey KJ et al. Decreased protein levels of key insulin signalling molecules in adipose tissue from young men with a low birthweight: potential link to increased risk of diabetes? *Diabetologia* 2006;49:2993-9.
- Brøns C, Jensen CB, Storgaard H et al. Mitochondrial function in skeletal muscle is normal and unrelated to insulin action in young men born with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3885-92.
- Alibegovic AC, Højbjerg L, Sonne MP et al. Increased rate of whole body lipolysis before and after 9 days of bed rest in healthy young men born with low birth weight. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;298:E555-E64.
- Højbjerg L, Alibegovic AC, Sonne MP et al. Increased lipolysis but diminished gene expression of lipases in subcutaneous adipose tissue of healthy young males with intrauterine growth retardation. *J Appl Physiol* 2011;111:1863-70.
- Brøns C, Jacobsen S, Hiscock N et al. Effects of high-fat overfeeding on mitochondrial function, glucose and fat metabolism, and adipokine levels in low-birth-weight subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012;302:E43-E51.
- Brøns C, Jacobsen S, Nilsson E et al. Deoxyribonucleic acid methylation and gene expression of PPARGC1A in human muscle is influenced by high-fat overfeeding in a birth-weight-dependent manner. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3048-56.
- Ferland-McCollough D, Fernandez-Twinn DS, Cannell IG et al. Programming of adipose tissue miR-483-3p and GDF-3 expression by maternal diet in type 2 diabetes. *Cell Death Differ* 2012;19:1003-12.
- Virtue S, Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome - an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta* 2010;1801:338-49.
- Huang-Doran I, Sleight A, Rochford JJ et al. Lipodystrophy: metabolic insights from a rare disorder. *J Endocrinol* 2010;207:245-55.
- Medina-Gomez G, Gray SL, Yetukuri L et al. PPAR gamma 2 prevents lipotoxicity by controlling adipose tissue expandability and peripheral lipid metabolism. *PLoS Genet* 2007;3:e64.
- Fraga MF, Ballestar E, Paz MF et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:10604-9.