

Fedme, metabolisk syndrom og hjerte-kar-sygdom

Professor Sten Madsbad & professor Arne V. Astrup

H:S Hvidovre Hospital, Endokrinologisk Klinik, og
Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole, Levnedsmiddelcentret,
Institut for Human Ernæring

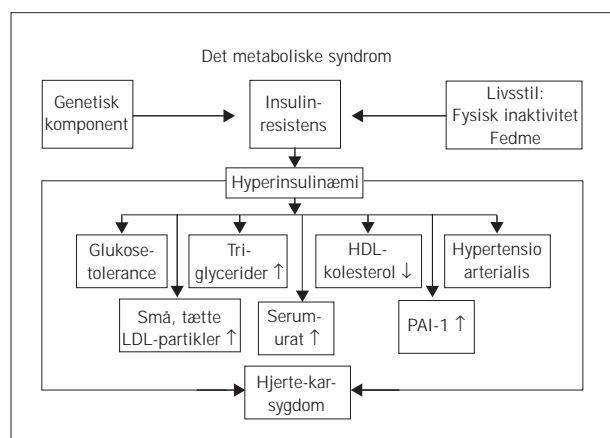
Fedme er velbeskrevet som en risikofaktor for udvikling af hjerte-kar-sygdomme. Sammenhængen mellem fedme og hjerte-kar-sygdom er kompleks, og i flere studier har man konkluderet, at fedme ikke er en uafhængig risikofaktor for hjerte-kar-sygdom, når der korrigeres for andre velkendte risikofaktorer som køn, alder, diabetes, blodtryk og dyslipidæmi [1]. Ikke alle overvægtige får kardiovaskulær sygdom, og det er derfor af interesse at kunne stratificere de overvægtige i dem, der har »uklompliceret fedme«, og dem, der har en høj risiko for at få kardiovaskulær sygdom og type 2-diabetes. I denne relation har det metaboliske syndrom interesse [2]. Der er flere definitioner på det metaboliske syndrom, der beskrives som en *clustering* af faktorer omkring nedsat insulinfølsomhed, hypertension, dyslipidæmi, glukoseintolerans, abdominal fedme og/eller øget *body mass index* (BMI). I epidemiologiske undersøgelser har man fundet, at man ved det metaboliske syndrom kunne identificere personer med øget risiko for at få kardiovaskulær sygdom og type 2-diabetes [2-4]. Det skal pointeres, at det metaboliske syndrom kan findes hos personer, der ikke er overvægtige, men den stigende forekomst af fedme og fysisk inaktivitet i den vestlige verden har været med til at sætte fokus på det metaboliske syndrom, hvor insulinresistens og abdominal fedme er væsentlige patofysiologiske mekanismer.

Patofysiologiske betragtninger omkring insulinresistens og abdominal fedme

Forståelsen af patogenesen til det metaboliske syndrom og til udviklingen af insulinresistens (nedsat fysiologisk respons på insulin) er inkomplet, men abdominal fedme, fysisk inaktivitet, kostens sammensætning og genetiske faktorer er af betydning. Professor *G.M. Reaven* diskuterede de patofysiologiske konsekvenser af insulinresistens som beskrevet i **Figur 1** [3]. Insulinresistensen indeholder såvel en genetisk komponent som en sekundær metabolisk komponent, der kommer til udtryk ved fysisk inaktivitet og fedme, specielt abdominal fedme. Intrauterin væksthæmning synes også at kunne bidrage til udviklingen af insulinresistens [2]. Hvordan den komplekse interaktion mellem gener og livsstil udspilles er på nuværende tidspunkt ukendt, og de gener, der er med til at inducere insulinresistens er ligeledes ukendte. Faktoranalyser af komponenterne ved insulinresistens har illustreret, at

forekomsten af hypertension ikke er tæt relateret til forekomsten af de andre komponenter, hvilket også understreger, at patofysiologien ved insulinresistens er heterogen [3, 5]. Abdominal fedme, dyslipidæmi og glukoseintolerans synes at være indbyrdes relaterede [3, 5]. Ikke alle individer med insulinresistens får type 2-diabetes (Figur 1). Det sker først, når de insulinproducerende celler ikke længere kan kompensere for insulinresistensen [2, 3, 5]. Dyslipidæmien ved insulinresistens er karakteriseret ved et lavt *high density lipoprotein* (HDL)-kolesterol og høje triglycerider samt for mange »små-tætte« *low density lipoprotein* (LDL)-partikler, der er meget aterogene sammenlignet med de større LDL-partikler, som er karakteristiske ved tilstande uden insulinresistens [2, 3, 5, 6]. Forhøjet S-urat er også relateret til insulinresistens, da leveren producerer mere urat ved denne tilstand [3]. S-urat er i sig selv en kendt risikomarkør for at få type 2-diabetes og hjerte-kar-sygdom. Endvidere ses der ændringer i det trombo-fibrinolytiske system, der ændres i trombotisk retning, illustreret ved forhøjet plasminogen aktivator-inhibitor-1 (PAI-1), der er en nøgle-regulator af det fibrinolytiske system (Figur 1). Koncentrationerne af fibrinogen, von Willebrands faktor og adhæsionsmolekyler er også forhøjede [2, 3]. Patienter med insulinresistens udviser endotel dysfunktion, der er en selvstændig stærk risikomarkør for aterosklerose [2].

I dag opfattes fedtcellen som et endokrint organ [7]. Specielt det abdominale fedtvæv secernerer et stort antal hormoner og signalmolekyler, hvor tumornekrosefaktor (TNF)-alfa, interleukin (IL)-6, adiponectin, leptin og resistin synes at have



Figur 1. Ætiologien og patofysiologien ved insulinresistens som oprindelig beskrevet af professor *G.M. Reaven* i 1988 [3]. Den genetiske insulinresistens forværes ved en livsstil med nedsat fysisk aktivitet og fedme. Specielt abdominal fedme er tæt relateret til insulinresistens, type 2-diabetes og hjerte-kar-sygdom. I dag indgår hormonerne og adipokinerne interleukin (IL)-6, tumornekrosefaktor (TNF)-alfa, adiponectin, leptin og frie fede syrer (FFA) som patofysiologiske mekanismer, der fører til insulinresistens, type 2-diabetes og hjerte-kar-sygdom. På figuren ses, hvordan patienterne fremtræder fænotypisk, ofte præget af abdominal fedme.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Figur 2. Tre eksempler på hvordan det metaboliske syndrom er defineret.

WHO's definition af det metaboliske syndrom	
Nedsat glukosetolerance (IGT), diabetes mellitus eller insulinresistens ^a sammen med mindst to af følgende komponenter:	
Hypertension:	Blodtryk >140/>90 mmHg eller antihypertensiv behandling
Dyslipidæmi:	Triglycerider >1,7 mmol/l eller <i>high density lipoprotein</i> -kolesterol <0,9 mmol/l for mænd og <1,0 mmol/l for kvinder
Fedme:	Talje/hofte-ratio >0,9 for mænd og >0,85 for kvinder eller <i>body mass index</i> >30 kg/m ²
Mikroalbuminuri:	Urinalbumin ≥20 µg/min eller albumin/kreatininratio ≥30 mg/g
a) Ved insulinresistens forstås den laveste kvartil af insulinresistens vurderet ved en euglykæmisk hyperinsulinæmisk <i>clamp</i> eller i praksis ved hjælp af <i>Homeostasis Model Assessment-score</i> (HOMA), hvortil der benyttes fasteplasmaglukose og fasteplasmainsulin.	
Diagnosen IGT kan kun stilles ved hjælp af en oral glukosebelastning	
Reference: [9] skæringspunktet for hypertension var oprindelig 160/90 mmHg, men er i 1999 blevet ændret til 140/90 mmHg.	
The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)'s definition af det metaboliske syndrom (syndromet er kun defineret for personer uden diabetes)	
Hyperinsulinæmi og to eller flere af de øvrige komponenter: hyperglykæmi, hypertension, dyslipidæmi og central fedme.	
Hyperinsulinæmi:	Fasteplasmainsulin i den øverste kvartil for ikkediabetiske personer (alders- og kønskorigeret)
Hyperglykæmi:	fasteplasma >6,1 mmol/l
Hypertension:	>140/>90 mmHg eller i antihypertensiv behandling
Dyslipidæmi:	triglycerider >2 mmol/l og/eller <i>high density lipoprotein</i> -kolesterol <1,0 mmol/l eller behandling for dyslipidemi.
Central fedme:	abdominal omkreds >94 cm for mænd, >80 cm for kvinder.
Reference: [10].	
Definition af det metaboliske syndrom (NCEP APT III)	
Diagnosen kræver, at mindst tre af nedenstående risikofaktorer er til stede.	
Abdominal omkreds:	Mænd >102 cm, kvinder >88 cm
Triglycerider:	>1,7 mmol/l
<i>High density lipoprotein</i> -kolesterol:	Mænd <1,0 mmol/l, kvinder <1,3 mmol/l
Blodtryk:	>130/>85 mmHg eller i antihypertensiv behandling
Fasteplasmaglukose:	>6,1 mmol/l
Reference: [4].	

betydning i patogenesen til insulinresistens og arteriosklerose [2, 5, 6, 7]. Abdominal fedme synes således at være relateret til en inflammatorisk tilstand fremkaldt af en øget frisætning af f.eks. TNF-alfa, der stimulerer frisætningen af IL-6, som igen stimulerer C-reaktivt protein (CRP)-sekretionen fra leveren, samt en reduceret frisætning af adiponectin [2, 5, 7]. Specielt TNF-alfa øger insulinresistensen i muskler og lever, og i dyreforsøg har man vist, at TNF-alfa fremmer den arteriosklerotiske proces [2, 5, 7]. Adiponectin er vist at øge insulinfølsomheden og hæmme udviklingen af aterosklerose [2, 5, 7]. En øget koncentration af IL-6, CRP, TNF-alfa og et nedsat adiponectinniveau øger også risikoen for at få type 2-diabetes. Ved abdominal fedme ses også en øget frisætning af frie fede syrer (FFA), hvilket er med til at øge insulinresistensen i muskler og lever og hæmme insulinsekretionen. Øget mængde af FFA til leveren sammen med insulinresistensen og den kompensatoriske hyperinsulinæmi er med til at initiere dyslipidæmien karakteriseret ved høje triglycerider, lav HDL-kolesterol og øget forekomst af »små-tætte« LDL-partikler [2, 3].

Som det fremgår af ovennævnte, er abdominal fedme tæt relateret til udviklingen af insulinresistens [2, 5, 6-8].

Diagnostiske kriterier for det metaboliske syndrom

Den første, der forsøgte at definere syndromet, var *Vague* i 1956, men det var først da *G.M. Reaven* i 1988 reintroducerede relationen mellem insulinresistens og kardiovaskulær sygdom, at der for alvor kom fokus på insulinresistens og det metaboliske syndrom [3]. At få syndromet implementeret i den almindelige daglige klinik har imidlertid været vanskeligt, bl.a. på grund af, at der har været en række forskellige definitioner af syndromet, og at de ikke alle har været praktisk anvendelige. Således indgår i WHO's og the Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)'s (hvor man kun har defineret syndromet for ikkediabetikere) definitioner insulinresistens som den centrale komponent (**Figur 2**) [9, 10]. Strikt ifølge definitionen kræves der i WHO's definition, at insulinsensitiviteten bestemmes ved en euglykæmisk insulin-*clamp*, men i praksis baseres den på måling af fasteplasmainsulin og blod-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

glukose [9]. EGIR's definition indebærer, at plasmainsulin bestemmes og korrigeres for alder og køn [10]. Det har medført, at de to definitioner ofte ikke er praktisk anvendelige (Figur 2). Mikroalbuminuri indgår også i WHO's definition, hvilket har været omdiskuteret. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) introduerede i 2001 en definition af syndromet med henblik på en kardiovaskulær risikostratificering, som er operativ i dagligdagen. Deres definition kan benyttes uden brug af en oral glukosebelastning eller måling af plasmainsulin (Figur 2) [4]. I NCEP opfatter man abdominal fedme og fysisk inaktivitet som hovedforklaringerne på, at syndromet opstår hos genetisk disponerede individer. I NCEP peger man også på insulinresistens som det patofysiologiske omdrejningspunkt. I NCEP argumenteres der for, at det metaboliske syndrom i sig selv er et mål for intervention, ud over LDL-kolesterol-sænkning, for at reducere forekomsten af hjerte-kar-sygdom [4].

Dupres et al fra Canada har simplificeret definitionen på det metaboliske syndrom til, hvad de benævner »the hypertriglyceridemic waist«, hvor en abdominalomkreds på over 90 cm og triglycerider $>2,0$ mmol/l definerer syndromet hos mænd, og dermed giver en markant øget risiko for hjerte-kar-sygdom [6]. Baggrunden for at benytte taljeomkreds i stedet for BMI er, at BMI er en relativ dårlig prædikator for type 2-diabetes og hjerte-kar-sygdom sammenlignet med abdominal fedme [2].

Som det fremgår af Figur 2, er grænserne for, hvornår de enkelte komponenter »tæller til« det metaboliske syndrom forskellige i de tre definitioner, og der er grund til at formode, at syndromet endnu ikke har fundet sin endelige definition.

Ingen af ovennævnte definitioner er accepteret af de europæiske videnskabelige selskaber, der fokuserer på kardiovaskulær sygdom og diabetes mellitus, men i »European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice« fra 2003 foreslår man NCEP's definition benyttet i den kliniske dagligdag til at identificere personer med det metaboliske syndrom. I NCEP's definition af det metaboliske syndrom indgår der fem diagnostiske træk: abdominal fedme, triglycerider, HDL-kolesterol, hypertension og fasteplasmaglukose. Alle variable, der er lette at måle i dagligdagen. En person, der har tre af risikofaktorerne, opfylder kriterierne for at have det metaboliske syndrom (Figur 2).

Epidemiologien af det metaboliske syndrom

Forekomsten af det metaboliske syndrom varierer bl.a. mellem befolkninger, racer og køn, i relation til livsstil og er tæt relateret til BMI, specielt abdominal fedme. Hvis NCEP's definition benyttes, har ca. 25% af befolkningen over 20 år i USA og 45% over 40 år det metaboliske syndrom [8]. Forekomsten af det metaboliske syndrom var sjælden hos undervægtige (mænd 4,6% og kvinder 6,2%), steg til hhv. 22,4% og 28,1% hos normalvægtige og til hhv. 59,6% og 50% hos overvægtige [8]. I Danmark har ca. 30% af de midaldrende mænd syndromet, mens halvt så mange kvinder angives at have syndromet.

Blandt overvægtige type 2-diabetes-patienter opfylder 85-90% kriterierne for at have det metaboliske syndrom [2, 5].

Der er vigtigt at påpege, at det ikke er de samme patientpopulationer, der identificeres ved at benytte de forskellige definitioner. I studier, hvor man har sammenlignet NCEP's og WHO's definitioner, er der ofte fundet en diskordans på 15-20% i de populationer, som opfylder de to definitioner. Størrelsen af diskordansen varierer mellem populationer, racer, køn og aldersgrupper [2, 5]. Betydningen af dette er på nuværende tidspunkt uafklaret, men data tyder på, at WHO's definition er bedre end NCEP's til at forudsige fremtidig udvikling af type 2-diabetes [2, 5].

Forekomsten af hjerte-kar-sygdom hos personer med det metaboliske syndrom er i de fleste undersøgelser fundet øget med en faktor 2-5, og risikoen for at få type 2-diabetes er fundet øget med en faktor 3-30, oftest med en faktor 2-8, i forhold til individer, der ikke har det metaboliske syndrom [2, 4, 5]. Den prædiktive værdi af det metaboliske syndrom forbedres signifikant, hvis den inflammatoriske markør CRP målt med en højsensitiv analyse indgår i stratificeringen [2, 4, 5, 7]. Endvidere er risikoen højere for personer, der har alle fem komponenter af syndromet, end for dem, der kun har tre af komponenterne [2, 5].

Behandling af det metaboliske syndrom

Det overordnede mål med behandlingen er at reducere forekomsten af type 2-diabetes og kardiovaskulær sygdom. Da prævalensen af fedme og prævalensen af det metaboliske syndrom går hånd i hånd, består behandlingen først og fremmest af livsstilsændringer i form af øget motion og hypokalorisk kost med henblik på vægttab. 3-5 kg vægttab har en markant effekt på glukosestofskiftet og nogen effekt på hypertensionen og dyslipidæmien, specielt hypertriglyceridæmien. Den øvrige behandling af syndromet fokuserer på de enkelte komponenter: hypertension, dyslipidæmi og evt. type 2-diabetes. Resultater af post hoc-analyser tyder på, at angiotensin-konverterende enzym (ACE)-hæmmere og angiotensin-2-receptorblokkere ser ud til at have den fordel, at de også reducerer forekomsten af type 2-diabetes. Således reducerede ramipril forekomsten af type 2-diabetes med 37% og forekomsten af

Ved det metaboliske syndrom ses en clustering af kardiovaskulære risikofaktorer: insulinresistens, abdominal fedme, dyslipidæmi, hypertension og glukoseintolerans

Patienter med det metaboliske syndrom har en øget risiko for at få type 2-diabetes og hjerte-kar-sygdom

Behandlingen er primær livsstilsændringer i form af vægttab og øget motion, samt farmakologisk behandling af hypertension, dyslipidæmi og eventuel type 2-diabetes.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

kardiovaskulære hændelser med 22% i HOPE-studiet. Med hensyn til dyslipidæmien er det primære fokus LDL-kolesterol og behandling med statiner. I post hoc-analyser af de store statinstudier har man vist, at statinbehandling af patienter med det metaboliske syndrom er mindst lige så effektiv som hos patienter uden det metaboliske syndrom [2]. Alternativt anbefaler man i NCEP brug af fibrater, som reducerer triglycerider, øger HDL-kolesterol og reducerer mængden af de meget aterogene »små-tætte« LDL-partikler [4]. Fibrater har ingen eller kun en mindre effekt på LDL-koncentrationen. Klinisk randomiserede studier, der er designede med henblik på at vurdere effekten af forskellige behandlingsregimener på det metaboliske syndrom, mangler.

Det metaboliske syndrom har været med til at illustrere, at der hos individer med samme BMI kan udvikles forskellige patofysiologiske tilstande. Det metaboliske syndrom vil i fremtiden være med til at sætte fokus på fedme, motion, type 2-diabetes og kardiovaskulær sygdom samt på, hvorvidt fedme, specielt abdominal fedme, per se er en kardiovaskulær risikofaktor. I dagligdagen kan det metaboliske syndrom være en hjælp til at identificere overvægtige individer med øget risiko for at få type 2-diabetes og hjerte-kar-sygdomme.

Korrespondance: *Sten Madsbad*, Endokrinologisk Klinik, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: *Sten.madsbad@hh.hosp.dk*

Antaget: 19. marts 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM et al. Body mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999;341:1097-105.
2. Isomaa B. A major health hazard: the metabolic syndrome. *Life Sciences* 2003;73:2395-11.
3. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-107.
4. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001;285:2486-109.
5. Haffner SM. Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state. *Am J Cardiol* 2003;92(suppl):18j-26j.
6. Lemieux I, Pascot A, Couillard C et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B: small dense LDL) in men? *Circulation* 2000;102:179-84.
7. Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* 2003;46:1594-103.
8. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
9. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
10. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabet Med* 1999;16:442-3.

The Atkins diet

Status for dokumentation af effekt og sikkerhed

Professor Arne V. Astrup

Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole,
Institut for Human Ernæring

Slankebøger, som tilbyder det modsatte af det officielt anbefalede og anbefaler ekstrem kulhydratrestriktion, er ikke et nyt fænomen. I 1958 udkom bøgerne »Slank uden sult« og »Mad uden kulhydrater« og blev af en kollega anmeldt med ordene: »Jeg har selv i snart tyve år holdt min egen vægt konstant ved så vidt muligt at undgå kulhydrater – og lært mine patienter det samme. Jeg er glad for at kunne anbefale »Slank uden sult« til alle, der har problemer med deres vægt« (overlæge *J. Fabricius-Møller*) [1]. I 1960'erne var det Jakobsens slankekur, som i store træk også var baseret på kød og fedt. I USA har diæter baseret på ekstrem kulhydratrestriktion været holdt i live af »Dr. Atkins' New Diet Revolution«, der er solgt i

flere end 45 mio. eksemplarer [2]. Ekstrem kulhydratrestriktion blev oprindeligt introduceret af *Banting* i 1863, så noget nyt er der ikke tale om. I Atkins' diæt er ekstrem kulhydratrestriktion defineret ved en daglig indtagelse på højst 20-30 g kulhydrat (<10 energiprocent), hvilket skal sammenholdes med de officielt anbefalede 55-60%. Atkins' diæt adskiller sig på afgørende punkter fra Willetts omvendte kostpyramide, som nok er mere liberal med fedtindtaget end de officielle anbefalinger, men han foreskriver kun en reduktion i kulhydratindhold fra 60-65% til 50% af kalorierne (**Figur 1**).

Det amerikanske paradoks

På trods af, at amerikanernes selvvurderede fedtindtag er faldet ned til tæt på de anbefalede 30% af det samlede kalorieindtag (mens salget af fedt per capita er uændret!), oplever de en fortsat øgning i prævalensen af fedme, som nu er på 32% i den voksne befolkning. Dette »amerikanske paradoks« har fået flere til i stedet at fokusere på kulhydrater som roden til