

Kære bruger

Denne pdf-fil er downloadet fra Illustreret Videnskabs website ([www.illvid.dk](http://www.illvid.dk)) og må ikke videregives til tredjepart.

Af hensyn til copyright indeholder den ingen fotos.

Mvh

Redaktionen

# FEDT

## Ven eller fjende?

Billedet er  
udeladt a.h.t.  
copyright

SP/FOCI  
*I elektronmikroskopet  
bliver de enkelte  
fedtceller i kroppens  
fedtdepoter tydelige.*

Flere nye forskningsresultater viser, at langtfra alt fedt er af det onde. Meget tyder på, at vi har både sunde og skadelige fedtceller i kroppen, og at det gælder om at bevare det rette forhold imellem dem. For mens det farlige fedt kan føre til både diabetes, hjerte-kar-sygdomme og kræft, så findes der også fedt, som er vigtigt for kroppens funktioner.

Ligesom kroppen sørger for at holde kropstemperaturen konstant omkring 37 °C, gør den også, hvad den kan, for at holde på fedtdepoterne. Det er ikke særligt bekvemt for en person, der vil tabe sig, men som en grundlæggende overlevelsesstrategi er det yderst fornuftigt. For mens de samlede lagre af kulhydrater i leveren og musklerne knap kan dække kroppens energibehov i et døgn, giver blot to kilo fedt energi nok til en hel uge uden mad.

En velpolstret krop kan altså overleve meget længe i tider med knaphed på føde, og gennem menneskets udvikling har det derfor været fornuftigt at udvikle mekanismer, som holder på de livreddende fedtdepoter. I nutidens vestlige verden, hvor energirig mad er billig og let at skaffe, kæmper man altså

under en slankekur imod kroppen, der opfatter ethvert indhug i fedtreserverne som et tegn på hungersnød.

### Overvægt bliver ny idealvægt

Hvis man gennem et stykke tid har haft en konstant overvægt, bliver overvægten efterhånden kroppens nye idealvægt, som hjernen vil forsøge at opretholde ved at regulere appetitten og stofskiftet. Under og lang tid efter en slankekur modarbejder hjernen altså vores gode hensigter ved at skrue op for appetitten og ned for stofskiftet og den fysiske aktivitet, så vi kan tage de tabte kilo på igen. Men måske er det ikke så dumt, at hjernen gør det så svært for os at tabe sig. For selv om det helt klart er bedst for sundheden at holde sin vægt inden for normal- ▶

## Fedtets placering er meget vigtig

Når forskerne CT-skanner fede personer, kan de se, at fedtdepoterne kan være meget forskelligt placeret. Dette kan være tilfældet selv hos to personer, som ser lige tykke ud og måler nogenlunde det samme om livet. Det er klart mest usundt og farligt, hvis fedtdepoterne er koncentreret inde i maven, så de især sidder omkring de indre organer, bl.a. leveren.

Mave

**FREDELIGT FEDT** Denne fede mand har de fleste af sine fedtdepoter (gule) rundt om maven og hofterne. Kun lidt af fedtet sidder omkring de indre organer (grå).

Mave

Muskler

**FARLIGT FEDT** Helt anderledes er det med denne fede mand, som har en langt større andel af sine fedtdepoter placeret dybt inde i maven omkring organerne.

Billedet er  
udeladt a.h.t.  
copyright

J.Y. KIM & D. GRESHAM/UT SOUTHWESTERN MEDICAL CENTER

## Verdens fedeste mus er gensplejset og rask

Forskeren Philipp E. Scherer fra University of Texas, USA, studerede muterede mus, der ikke var i stand til at blive mætte. Musene blev hurtigt både meget fede og insulin-resistente. Scherer gensplejsede herefter de fede mus, så de atter blev følsomme over for insulin (tv.). Musenes helbred blev straks meget bedre – også selv om de tog endnu mere på og endte med at være hele fem gange så fede som normale mus (th.).

► området, tyder noget på, at man måske skal passe på med at tabe sig, hvis man først er blevet overvægtig.

I en finsk undersøgelse, ledet af Jaakko Kaprio fra Helsinki Universitet og offentliggjort i 2005, havde man i 24 år fulgt knap 3000 overvægtige – men raske – personer og studeret dødeligheden blandt dem, som forsøgte at tabe sig. Det viste sig meget overraskende, at de, som vitterligt havde tabt sig i løbet af de første seks år, løb en dobbelt så stor risiko for at dø i de følgende 18 år som dem, hvor slankekur ikke var lykkedes eller ligefrem havde ført til endnu mere overvægt. En amerikansk undersøgelse fra 2007 foretaget af Thomas S. Bowman, Brigham and Women's Hospital i Boston, Massachusetts, konkluderede noget tilsvarende. De overvægtige, som havde tabt sig over en otteårig periode, havde i dette studie 23 procents større risiko for at dø af hjerte-kar-sygdomme i de følgende 14 år end dem, som havde holdt vægten eller taget endnu mere på.

### Slankekur kan være skadelig

Man skal være varsom med at drage forhastede konklusioner af disse forsøg, for forskerne er i tvivl om, hvordan resultaterne skal fortolkes. For det første står det fast, at det altid er bedst for helbredet at tabe sig, hvis man er overvægtig og allerede lider af fx diabetes eller hjerte-kar-sygdomme. Men hvis man trods sin

overvægt er sund og rask, er det måske bedre at holde vægten end at tabe sig.

Tilsyneladende er der forskel på fedt, og helt generelt lader det til at være bedre, hvis fedtet sidder på lår og balder og lige under maveskindet end inde mellem organerne. Det er også en fordel, hvis det ekstra spæk er jævnt fordelt mellem mange "tynde" fedtceller frem for at være proppet ind i nogle få "fede" fedtceller.

Fedt er nemlig et aktivt væv, der påvirker resten af kroppen og spiller en vigtig rolle for stofskiftet, og samspillet med kroppen afhænger altså af fedtcellers placering og deres fysiologiske tilstand. Problemet er bare, at man ikke selv kan kontrollere, hvilke fedtceller der forsvinder, når vægten falder som følge af diæt, motion eller fedtsugninger. Derfor risikerer man at tabe for meget af det "gode" fedt i forhold til det "dårlige" fedt.

Fedtdepoterne står i løbende kontakt med hjernen og resten af kroppen ved hjælp af både nervesignaler og signalstoffer, hvoraf et af de vigtigste er hormonet leptin. Koncentrationen af leptin i blodet følger den samlede størrelse af alle kroppens fedtdepoter, og på den måde kan hjernen hele tiden holde øje med fedtdepoterens status. I det lange perspektiv kan hjernen registrere, om vi er ved at tabe os eller tage på, mens den på kort sigt kan følge med i, om fedtdepoterne er ved at blive fyldt op lige efter et måltid, eller om der bliver tæret

på dem, fordi det er på tide at spise igen. I begge tilfælde er øgede mængder af leptin et mæthedssignal til hjernen, så vi holder op med at spise, mens lave niveauer signalerer sult og stimulerer appetitten. Derudover stimulerer leptin hjernens produktion af en lang række hormoner, der sætter kroppen i en aktiv tilstand og øger stofskiftet, kønsdriften og evnen til at handle. Når fedtdepoterne er større end normalt, vil vi med andre ord spise mindre og bevæge os mere for at bringe dem ned på det sædvanlige niveau. Og omvendt vil vi spise mere og bevæge os mindre, når fedtdepoterne trænger til at blive fyldt op.

Leptin er imidlertid ikke fedtdepoterens eneste værktøj til at holde vores vægt nogenlunde konstant. Fedtet udskiller nemlig flere andre signalstoffer, som påvirker stofskiftet, samt de såkaldte frie fedtsyrer. Sammen med leptin har de alle det tilfælles, at de påvirker funktionen af insulin. Insulin er ligesom leptin et "mæthedshormon", der udskilles af bugspytkirtlen efter et måltid, og som regulerer stofskiftet. Det er velkendt, at insulin øger optagelsen af glukose fra blodet til lever og muskler, hvor sukkeret oplagres som kulhydratdepoter i form af glykogen. Men insulin sørger også for, at fedtsyrer og aminosyrer opbygges til henholdsvis fedt i fedtdepoterne og protein i musklerne. Stort set alle kroppens celler er følsomme over for insulin og reagerer på hormonet. Dermed får fedtdepoterne – via deres evne til at påvirke insulins funktion – en helt overordnet rolle i reguleringen af stofskiftet.

### Fedme sætter insulin ud af kraft

I løbet af de seneste år er det blevet klart for forskerne, at langt de fleste negative helbredsmæssige konsekvenser af fedme skyldes, at kroppens celler mister deres evne til at reagere på insulin. Fænomenet kaldes insulinresistens og fører til en ubalance i cellernes evne til at optage næringsstoffer fra blodet efter et måltid. Når det tilmed kombineres med et meget stort kalorieindtag hos den fede, ender blodet med at indeholde alt for mange næringsstoffer i form af glukose, aminosyrer og fedtstoffer. Det belaster hele kroppen og kan føre til diabetes, forhøjet blodtryk, åreforkalkning og andre hjerte-kar-sygdomme samt fedtlever og kræft. Insulinresistens er sandsynligvis årsag

til disse sygdomme, fordi tilstanden både øger blodsukkerniveauet og mængden af insulin i blodet. Når koncentrationen af glukose i blodet bliver for høj, risikerer sukkerstoffet at reagere med proteinerne i blodet, så de ændrer deres funktion. Det kan i sig selv få proteinerne til at klistre fast til karvæggene, men det kan også forhindre, at blodet kan strømme frit gennem årerne. I begge tilfælde er der øget risiko for blodpropper.

Store mængder insulin kan ifølge ny forskning også være skadeligt, fordi hormonet stimulerer cellernes vækst og deling. Hvis celledelingen kommer ud

af kontrol, risikerer man at få kræft, og insulinresistens har især vist sig at øge risikoen for tyktarmskræft.

### Sukker lukkes ude af cellerne

Forskerne arbejder i øjeblikket med to teorier for at forklare, hvordan fedme fører til insulinresistens. I det ene tilfælde begynder overfyldte fedtceller at lække fedt til blodet i form af frie fedtsyrer. Det sætter gang i en uheldig kædereaktion, som i sidste ende forhindrer, at de såkaldte glukosepumper i kroppens muskel- og leverceller kan pumpe sukkerstof ind i cellerne. Den anden forklaring

på insulinresistens er, at en af cellens vigtige bestanddele, det endoplasmatiske reticulum (ER), bliver mast op mod celledemembranen af en voksende oliedråbe i de fede fedtceller. Eftersom ER har en kompliceret tredimensional opbygning af foldede membraner, er det følsomt over for trykpåvirkninger. Når oliedråben maser sig på, udløser det en mild betændelsestilstand – kaldet inflammation – i cellen. Den betændte fedtcelle alarmerer immunsystemets makrofager, og det får både fedtdepotet og makrofagerne til at udsende problematiske signalstoffer. I sidste ende bliver resultatet ▶

## Sundt og skadeligt fedt sidder forskellige steder

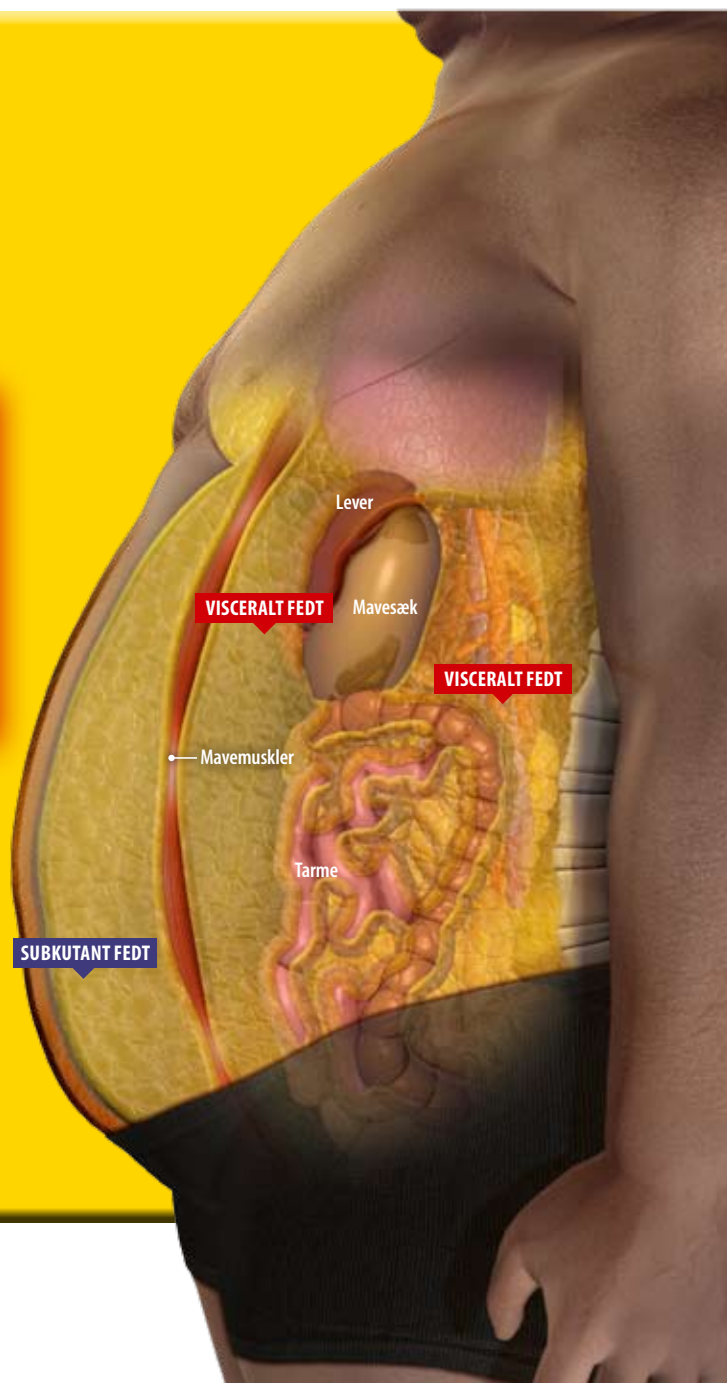
Kroppens fedtdepoter kan opdeles i to hovedtyper, som findes forskellige steder på kroppen og udfører forskellige biokemiske processer. Den ene type fedtdepoter giver ikke så store helbredsmæssige problemer, mens den anden type ofte medfører insulinresistens og dermed på sigt kan give sygdomme som fx diabetes, hjerte-kar-sygdomme og kræft.

**PROBLEMATISK:** Visceralt fedt sidder omkring organerne og sørger bl.a. for at beskytte dem. Men fedtet kan også skabe insulinresistens, fordi det udskiller bestemte signalstoffer til blodet. Placeringen af fedtet tæt på leveren betyder, at signalstofferne hurtigt når ind i leveren. Her forstyrrer de balancen i leveren, der spiller en vigtig rolle for kroppens stofskifte.

**Fede fedtceller** Det viscerele fedt har ofte mange såkaldte fede fedtceller, som er fyldt til bristepunktet med fedt og udsender en uheldig kombination af signalstoffer.

**UPROBLEMATISK:** Såkaldt subkutant fedt sidder mange steder på kroppen lige under huden, især på lår og balder og lige under maveskindet. Fedtet udskiller hormoner, som er nødvendige for kroppens funktion. Fedtet giver sjældent problemer i form af insulinresistens. Disse fedtdepoter udskiller nemlig færre problematiske signalstoffer end det viscerele fedt.

**Tynde fedtceller** Det subkutane fedt har normalt flest tynde fedtceller, som hver især kun indeholder lidt fedt og er mindre tilbøjelige til at bringe stofskiftet ud af kurs.



## Fedme kan føre til insulinresistens på to måder

For at stofskiftet kan fungere korrekt, skal hormonet insulin kunne udføre sine funktioner i kroppens muskel- og leverceller. Insulin binder sig til cellernes overflade, og herfra gives der besked om, at glukose fra blodet skal pumpes ind i cellerne. Fedme kan imidlertid ødelægge cellernes evne til at reagere på insulin, så der skabes insulinresistens i kroppen. Forskerne har to bud på, hvordan det går til.

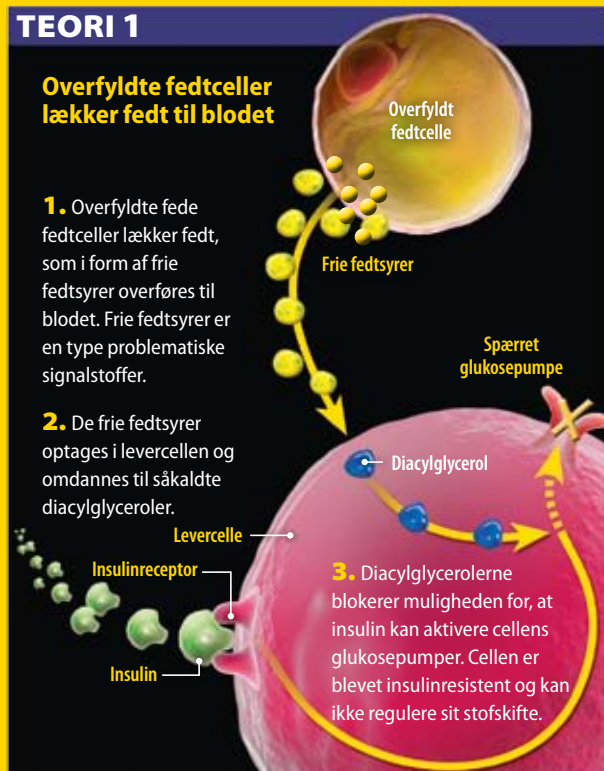
### TEORI 1

#### Overfyldte fedtceller lækker fedt til blodet

1. Overfyldte fede fedtceller lækker fedt, som i form af frie fedtsyrer overføres til blodet. Frie fedtsyrer er en type problematiske signalstoffer.

2. De frie fedtsyrer optages i levercellen og omdannes til såkaldte diacylglyceroler.

3. Diacylglycerolerne blokerer muligheden for, at insulin kan aktivere cellens glukosepumper. Cellen er blevet insulinresistent og kan ikke regulere sit stofskifte.



### TEORI 2

#### Overfyldte fedtceller alarmerer immunceller

1. Fedtet i den overfyldte fedtcelle maser de vigtige cellebestanddele op mod cellemembranen. Det udløser en betændelsestilstand i cellen.

2. Signalstoffer alarmerer immunforsvarets makrofager, som ankommer til fedtdepoterne og selv begynder at udsende problematiske signalstoffer.

3. De problematiske signalstoffer aktiverer receptorer på levercellen og blokerer dermed muligheden for, at insulin kan aktivere cellens glukosepumper. Cellen er blevet insulinresistent og kan ikke regulere sit stofskifte.



► som før: at cellernes glukosepumper ikke bliver i stand til at transportere sukker ind i cellerne.

Ved hjælp af gensplejsede mus har flere forskellige forskere dokumenteret, at en ubalanceret udskillelse af fedtcellernes signalstoffer spiller en meget stor rolle for udviklingen af fedme og insulinresistens. Allerede i 2005 kunne Steven Shoelson fra Joslin Diabetes Center i Boston, USA, vise, at fede, insulinresistente mus producerer forhøjede mængder af et betændelsesfremkaldende signalstof. Hvis Shoelson med gensplejsning forhindrede, at der overhovedet kunne opstå en betændelsestilstand i fedtdepoterne, blev musenes tilstand væsentligt forbedret. Lignende resultater kunne den tyrkisk-fødte læge Gökhan Hotamisligil fra den nærtliggende Harvard School of Public Health offentliggøre i 2008. Han konkluderede,

at man ved at bremse effekten af fedtdepoternes betændelsesfremkaldende signalstoffer kunne få fede, insulinresistente mus til både at tabe sig og genvinde følsomheden over for insulin.

### Hovedpinepiller kan forebygge

Det lader altså til, at man kan bremse de negative helbredsmæssige effekter af fedme ved at bekæmpe inflammation i fedtdepoterne, og den teori afprøvede Steven Shoelson i 2008 i et klinisk forsøg på 20 fede forsøgspersoner, som var ved at blive insulinresistente, men endnu ikke havde udviklet diabetes.

I en måned fik en tredjedel af forsøgspersonerne placebo, mens resten blev behandlet med det smertestillende og betændelseshæmmende stof salsalat, der svarer til acetylsalicylsyre – det aktive stof i mange almindelige hovedpine-

piller. Selv om begge grupper spiste den samme sukkerholdige kost og ikke dyrkede motion, fik forsøgspersonerne, der tog salsalat, en klar forbedring af deres tilstand: Blodsukkerniveauet faldt, og de blev mere følsomme over for insulin.

Disse resultater har givet Shoelson og andre forskere et håb om, at man måske kan forebygge de uheldige konsekvenser af fedme ved hjælp af simple lægemidler og måske endda udnytte den samme behandling til at kurere diabetes. Allerede nu findes der medicin, som gør det sværere for de problematiske signalstoffer at udløse insulinresistens i cellerne.

### Fedtdepoter findes i to varianter

Kroppens to vigtigste typer fedtdepoter er henholdsvis det subkutane fedt lige under huden og det viscerale fedt inde i maven. Subkutant fedt giver mange kvin-

der den karakteristiske pæreform, mens visceralt fedt er typisk for mænd med en stor ølmave og en udpræget æbleform. Fedtcellerne i de forskellige fedtdepoter udfører forskellige biokemiske processer. Mathias Blüher fra Leipzigs universitet i Tyskland og C. Ronald Kahn fra Harvard Medical School har således dokumenteret, at der var en højere produktion af problematiske signalstoffer i æbleformens viscerale fedtdepoter end i pæreformens subkutane fedtdepoter. På den måde har det viscerale fedt tilsyneladende en større tendens til at forårsage insulinresistens end det subkutane fedt.

Fedtdepoterne kan også adskille sig ved forholdet mellem "fede" og "tynde" fedtceller, og det lader til, at det viscerale fedt har flest fede fedtceller. Disse fedtceller får kroppen til at miste kontrollen over stofskiftet, så man først bliver insulinresistent og sidenhen endnu federe. Det subkutane fedt har derimod en tendens til at have en større andel af tynde fedtceller, og de er tilsyneladende mindre problematiske.

### Kæmpemus hjælper forskerne

Årsagen til, at nogle fedtceller er mere problematiske end andre, ligger sandsynligvis i kombinationen af de signalstoffer, fedtcellerne udsender, og den teori afprøvede Philipp E. Scherer fra University of Texas i USA i 2007. Forskeren og hans kolleger studerede en muteret mus, hvor fedtcellerne ikke var i stand til at danne mæthedshormonet leptin. Disse mus åd ekstremt meget og var voldsomt fede – de vejede tre gange så meget som normale mus – og deres blod havde to-tre gange så højt et indhold som normalt af frie fedtsyrer og glukose, fordi musene var insulinresistente og ikke kunne kontrollere stofskiftet. Musene var med andre ord ikke bare meget fede, men også meget syge.

Philipp Scherer prøvede nu at gensplejse disse mus, som altså ikke kunne danne leptin, så deres fedtceller samtidig udskilte ekstra store mængder af et andet signalstof, adiponectin. Den naturlige funktion af adiponectin er at gøre kroppens celler mere følsomme over for insulin, så forskeren forventede altså, at musenes helbredsmæssige tilstand ville blive bedre – og det gjorde den også. Faktisk genvandt musene deres evne til at reagere på insulin, og både blodsukkeret

og mængden af frie fedtsyrer i blodet faldt dramatisk til helt normale værdier. Men det virkelig overraskende var, at disse "raske" mus slet ikke tabte sig – endda tværtimod. De blev i stedet endnu federe, så de nu vejede fem gange så meget som en almindelig mus, men på trods af deres ekstreme fedme havde de altså ingen problemer med insulinresistens.

### Nogle fede har et fint helbred

Kombinationen af fedme og et godt helbred kendes også fra mennesker, hvor omkring en tredjedel af alle fede personer faktisk ikke har nogen problemer med diabetes, hjerte-kar-sygdomme eller andre lidelser, der er relateret til insulinresistens. Philipp Scherer mener, at forklaringen ligger i, at signalstoffet adiponectin kan stimulere fedtcellerne til at dele sig. Dermed kan fedtet fordele sig fra relativt få fede fedtceller til mange tynde fedtceller, så de enkelte fedtceller ikke bliver overfyldte, selv om mængden af ophobet fedt i fedtdepoterne stiger. På den måde undgår fedtcellerne at lække frie fedtsyrer til blodet, og da det endoplasmatiske reticulum heller ikke bliver mast sammen, udløses der ingen betændelsestilstand i fedtdepoterne. Resultatet er altså, at både mus og mennesker i visse tilfælde kan opretholde et godt helbred på trods af fedme.

Forskerne har endnu ikke et samlet overblik over, hvordan de forskellige fedtceller og fedtdepoter påvirker helbredet, men sammenhængen er ikke så enkel, som man længe har troet. Grundreglen er dog stadig, at det aldrig er godt at være fed, for det slider på hjerte, lunger og led. Og til dem, der trods alt alligevel er fede, er der både godt og dårligt nyt.

Den dårlige nyhed er, at det er meget svært – og en kamp mod kroppen og hjernen – at tabe sig, og at et vægttab måske endda på langt sigt kan forrykke kroppens balance og medføre sundhedsmæssige risici. Men den gode nyhed er, at visse typer af fedme – fx pære- frem for æbleform – giver mindre risiko for at udvikle diabetes og hjerte-kar-sygdomme, og at disse følgevirkninger i fremtiden muligvis vil kunne forebygges med anti-inflammatoriske lægemidler.

Find mere om emnet på  
[www.ilivid.dk](http://www.ilivid.dk)

## Genfejl får os til at overspise og tage på

Vores gener kan have betydning for, om vi er tilbøjelige til at blive overvægtige. Det har forskerne længe haft mistanke om. Men hvilke gener det drejer sig om, har ikke været klarlagt. I 2009 viste to kæmpestore genetiske analyser af tilsammen over 100.000 europæere og amerikanere imidlertid, at det såkaldte FTO-gen på kromosom 16 tilsyneladende spiller en afgørende rolle. Personer med en bestemt mutation i FTO-genet har i gennemsnit et ekstra dagligt kaloriindtag på 200 kalorier, og deres forbrænding er ikke højere end normalt. Yderligere undersøgelser tyder på, at personer med det muterede gen tilsyneladende ikke føler sig mætte efter at have indtaget alle de kalorier, kroppen har brug for, og derfor fortsætter med at spise.

**En gen-mutation øger risikoen for at blive fed. Bærerne af det ændrede gen spiser 200 kalorier for meget hver dag.**

R.E. DAEMMRICH/GETTY IMAGES

