

Overvekt, fedme og type 2 diabetes



FRM3020 Arild Chr. Rustan

“Obesity is a disorder of the biological regulatory system that controls food intake and is not a weakness of character”

Fedme

- Voksende helseproblem
- Økt risiko for alvorlig sykdom: type 2 diabetes, hyperlipidemier, gallestein, hjerte-kar sykdom, kreft (tykktarm, bryst, prostata) etc.
- Klassifisering av fettakkumulering: kroppsmasseindeks (BMI, kg/m²)
- Eksempel: År 2000: 120 mill med type 2 diabetes, 80% overvektige, 2010: 46% økning
- Årsaker: Lav fysisk aktivitet, for høyt inntak av energi ---> fedme



Health consequences of obesity

Greatly increased risk (relative risk >3)

- Diabetes
- Hypertension
- Dyslipidaemia
- Breathlessness
- Sleep apnoea
- Gall bladder disease

Moderately increased risk (relative risk about 2-3)

- Coronary heart disease or heart failure
- Osteoarthritis (knees)
- Hyperuricaemia and gout
- Complications of pregnancy—for example, pre-eclampsia

Increased risk (relative risk about 1-2)

- Cancer (many cancers in men and women)
- Impaired fertility/polycystic ovary syndrome
- Low back pain
- Increased risk during anaesthesia
- Fetal defects arising from maternal obesity



Mer om fedme

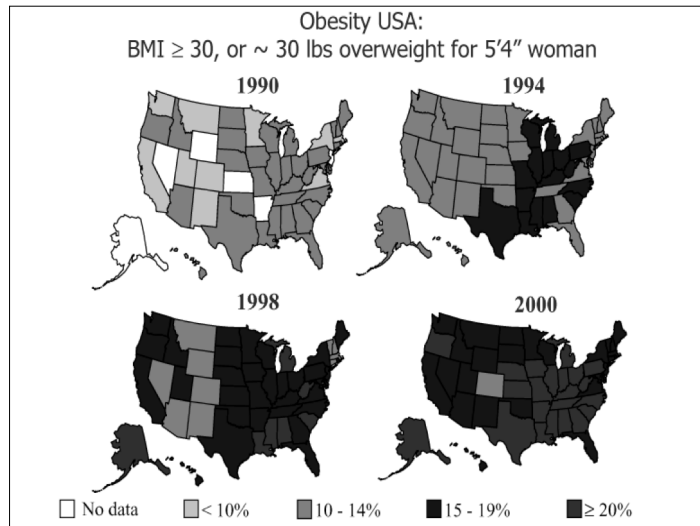


- Meget vanlig - 3-30 % av voksne
- ↑ hyppighet særlig fra -80-årene
- Mat - hvor viktig er mengde og type?
- Mindre fysisk aktivitet - hvor viktig?
- Genetisk disposisjon ikke endret, men viktig i samspill m/levevaner
- Ny kunnskap om gener

Classification of overweight and obesity by body mass index, waist circumference, and associated disease risk* (adapted from data from National Institutes of Health)

	BMI	Risk relative to normal weight and waist circumference	
		Men <102 cm, women <88 cm	Men ≥102 cm, women ≥88 cm
Underweight	18.5	Not increased	Not increased
Normal	18.5-24.9	Not increased	Increased
Overweight	25.0-29.9	Increased	High
Obesity (class I)	30.0-34.9	High	Very high
Obesity (class II)	35.0-39.9	Very high	Extremely high
Extreme obesity (class III)	≥40.0	Extremely high	Extremely high

Most of the relevant information in relation to risk can be derived from measurement of waist alone.
*Disease risk for type 2 diabetes, hypertension, and cardiovascular disease.



Tabell 2 Kroppsmasseindeks i åtte fylker, Buskerud, Aust-Agder, Vest-Agder, Rogaland, Sogn og Fjordane, Møre og Romsdal, Sør-Trøndelag og Nordland, i 1994-96 og 1997-99

	Menn		Kvinner	
	1994-96	1997-99	1994-96	1997-99
Antall	22 542	20 308	24 869	23 359
Gjennomsnitt (SD)(kg/m ²)	25,9 (3,2)	26,5 (3,4)	24,5 (3,8)	25,1 (4,2)
≥ 30 kg/m ² (%)	9,6	14,0	8,8	11,6
> 30 kg/m ² (%)	9,2	13,4	8,7	11,5

Estimated metabolic and vascular benefits of 10% weight loss

Blood pressure

- Fall of about 10 mm Hg in systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients

Diabetes

- Fall of up to 50% in fasting glucose for newly diagnosed patients

People at risk for diabetes, such as those with impaired glucose tolerance

- >30% fall in fasting or two hour insulins
- >30% increase in insulin sensitivity
- 40-60% fall in incidence of diabetes

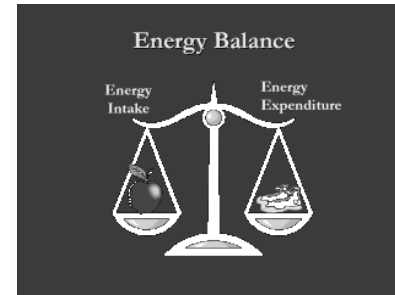
Lipids

- Fall of 10% in total cholesterol
- Fall of 15% in low density lipoprotein cholesterol
- Fall of 30% in triglycerides
- Rise of 8% in high density lipoprotein cholesterol

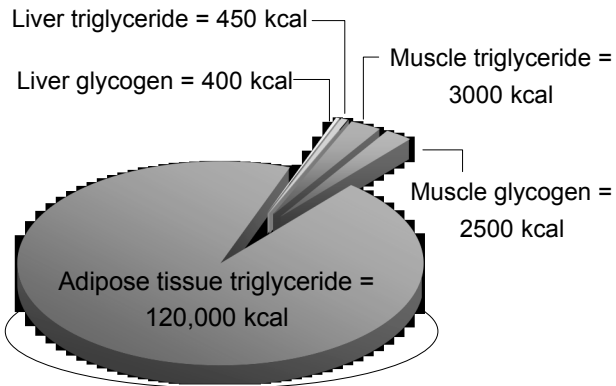
Mortality

- >20% fall in all cause mortality
- >30% fall in deaths related to diabetes
- >40% fall in deaths related to obesity

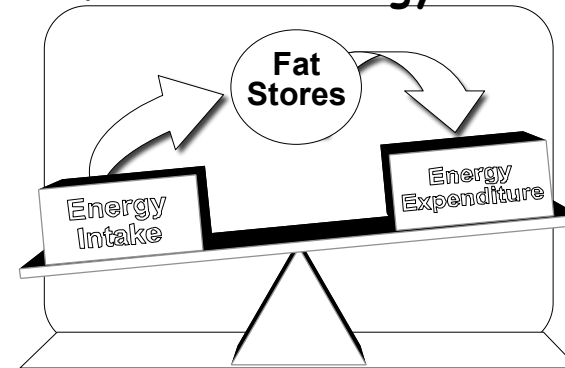
Regulering av energibalansen

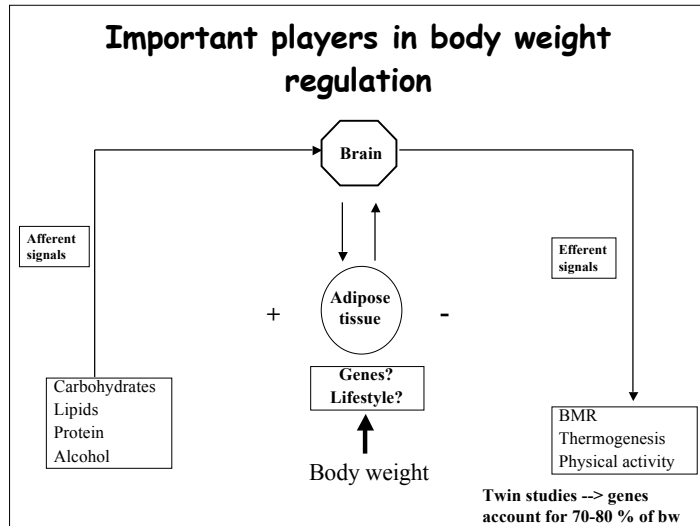


Body Energy Stores of Lean 70-kg Man

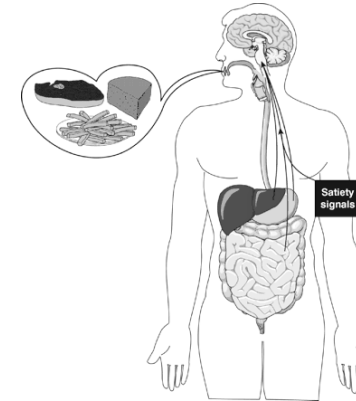


Obesity Is Caused by Long-Term Positive Energy Balance



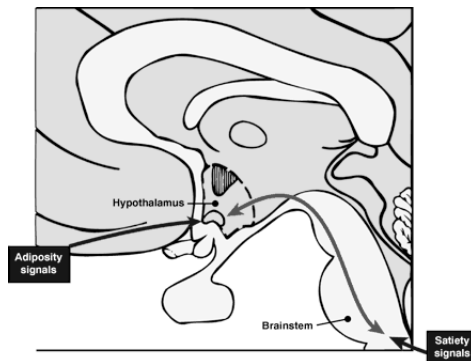


Mat og næringsstoffer --> signaler via reseptorer i GI-kanalen til CNS



Woods et al.
Science 1998,
280, 1378-1383

Signaler fra fettvev, GI-kanalen og CNS



(Woods et al. Science 1998, 280, 1378-1383)

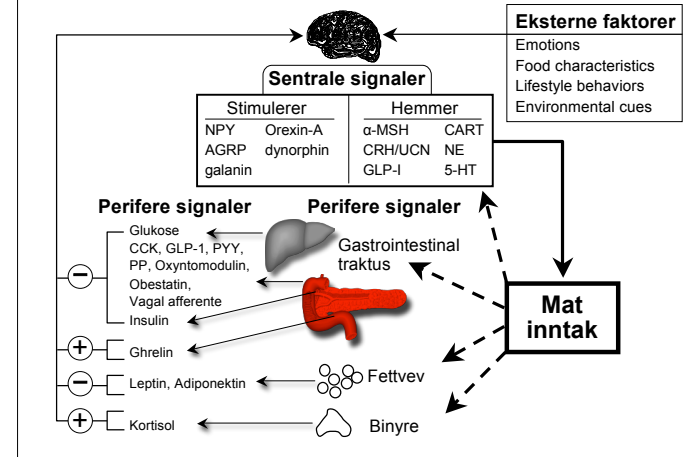
Fødeinntak - energilagermodell

- "Lipostat" postulert av Kennedy
(Proc R Soc London B Biol Sci 1953, 140, 579)
- Signaler fra energilagere (fettvev) bidrar til å styre fødeinntaket
- Vaner, muligheter, tid på dagen - i tillegg
- Denne modellen får økende støtte

Regulering av timing, antall og størrelse på måltider

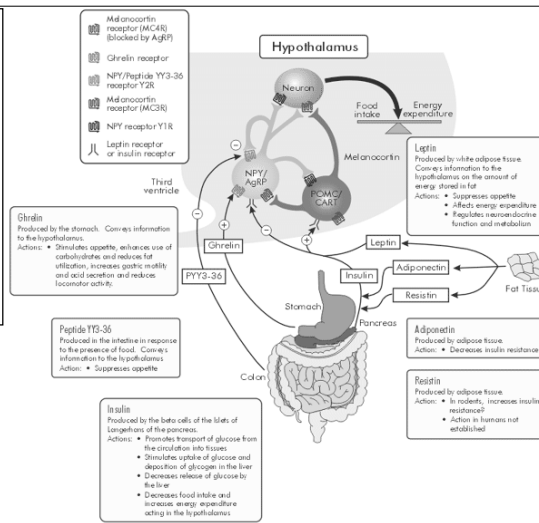
- Artspesifikk døgnrytme for fødeinntak (f. eks. nokturne)
- Stor adaptasjonsevne (timing, antall og størrelse) ved endrede betingelser
- Næringsstoffer reagerer med reseptorer i nese, tung, svelg, tarm, lever
- Metthetsfaktorer dannes ved deteksjon, fordøyelse og absorpsjon

Regulering av fødeinntak



Periphery and CNS: endocrine and neuronal interaction for regulation of energy homeostasis and appetite

Gale SM et al: J Nutr 2004, 134: 295-298



Neuropeptides for regulation of food intake / energy balance

Enhanced

- NPY
- MCH
- Orexin
- Galanin
- AGRP
- B-endorfin
- Ghrelin*

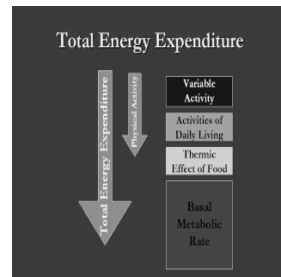
Reduced

- A-MSH
- CART
- CCK*
- CRH
- GLP-1
- Leptin*
- Insulin*
- PYY*

*peripheral origin

Fysisk aktivitet - energiforbruk

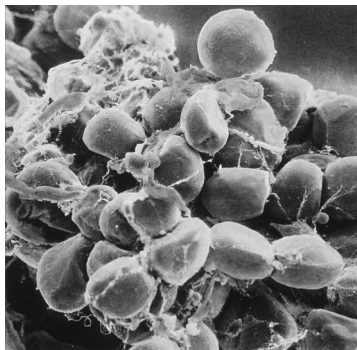
- Muskulatur utgjør ~ 40 % av kroppsmassen
- Bruker lite energi i hvile, mye ved aktivitet
 - Basal metabolic rate (BMR)
 - Diet-induced thermogenesis (DIT)
 - Fysisk aktivitet - meget variabel (20 - 400 %)
- Ulikt oksydasjon pga:
 - Kosthold
 - Arbeidsbelastningens intensitet
 - Arbeidstidens lengde
 - Treningstilstand



For effective weight loss, energy intake must be reduced and physical activity increased

For weight maintenance, physical activity is possibly the most important element, but evidence from, for example, the national weight control register, shows that the best results come from continued, cognitive, restriction of energy (especially fat) together with increased physical activity

Fettvevets rolle?



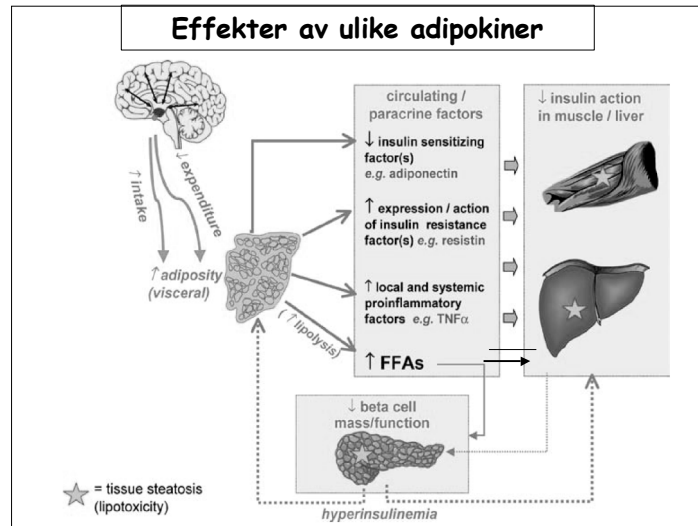
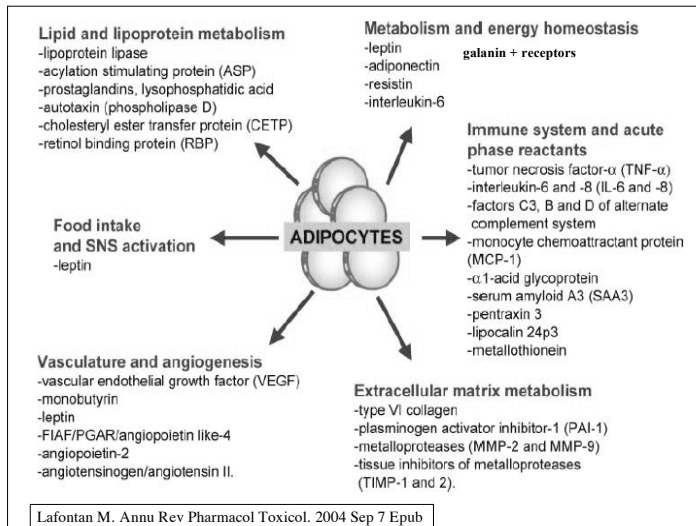
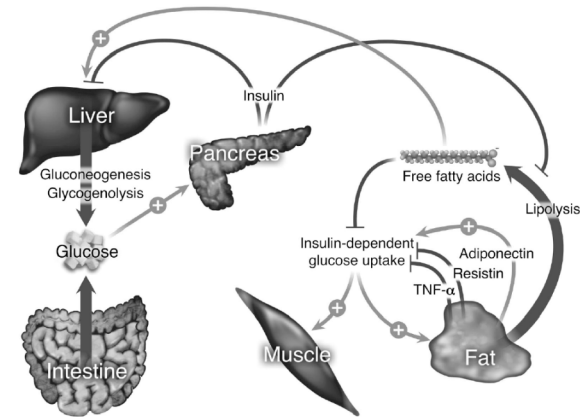
! Fakta Fettvev

- Fettvevet er et stort endokrint organ som skiller ut en rekke ulike signalmolekyler (adipokiner)
- Adipokiner har mange forskjellige effekter på ulike celler og organer
- Appetitt, fettsyre- og glukoseoksidasjon, vekst av ulike celletyper, blodlipider, koagulasjon og betennelsesreaksjoner kan påvirkes av adipokiner
- Mange av følgetilstandene av fedme og undervekt kan tilskrives effektene av adipokiner

Adipocytter (fettceller) - funksjoner

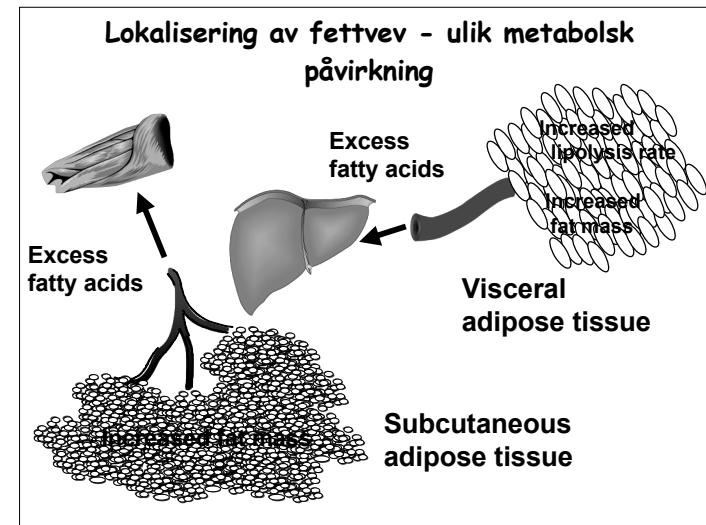
- Lagringsdepot for lipider (triglyserider)
- Utskiller frie fettsyrer (FFA)
 - Forhøyet ved insulinresistens
 - Reduserer glukoseopptak (muskel), glykogensyntese og glukoseoksidasjon
 - Reduserer insulinsekresjon (β -celler)
 - Øker glukoseproduksjonen i lever
- Aktivt endokrint organ
 - Adipokiner
 - Regulerer matinntak, energiforbruk og insulinsensitivitet

Frie fettsyrer (FFA) og glukosemetabolismen



Lokalisering av kroppsfett og insulinresistens

- **Visceral fedme**
(sentral fedme, intra-abdominal)
 - Mer lipolytisk aktive adipocytter
 - Gir hyperinsulinemi (FFA hemmer hepatisk insulin clearance)
 - Gir økt hepatisk glukoseproduksjon (hyperglykemi)
- **Perifer fedme**
(gluteal/subkutan)



Stereotypical apple (metabolically harmful, more common in men) and pear (metabolically protective and more common in women) shapes. Making obesity an object of humour has impeded the understanding of its medical consequences. Obesity can contribute to musculoskeletal and psychological problems and have profound effects on quality of life