

**Stud. med.  
Hallgrim Høye Haug  
Kull H02**

**Effekt av ulikt feitt- og karbohydratinnhold i kosten på  
måltidsindusert insulinsekresjon hjå pasientar med  
metabolsk syndrom**



Obligatorisk studentoppgåve  
Medisinsk fakultet  
Universitetet i Oslo  
2007

# Innhold

<b>1. SAMANDRAG – ABSTRACT</b>	<b>3</b>
<b>2. INNLEIING</b>	<b>4</b>
2.1 Problemstillinga	4
2.2 Metabolsk syndrom	5
2.2.1 Førekomst	5
2.2.2 Patogenese	6
2.3 Lipgene	8
2.3.1 Definisjon av metabolsk syndrom i Lipgene	10
<b>3. METODE</b>	<b>11</b>
3.1 Utvalet	11
3.2 Måltidsbelastning	11
3.2.1 Måltidet	11
3.2.2 Gjennomføring	12
3.3 Prøvehandtering	12
3.3.1 Glukosekonsentrasjonen	13
3.3.2 Insulin- og C-peptidkonsentrasjon	13
3.3.3 Lipid	13
3.4 Antropometriske mål	13
3.4.1 Høgde- og vektmåling	13
3.4.2 Midje- og hofteomkretsmåling	14
3.5 Blodtrykksmåling	14
3.6 Bioimpedans	14
3.7 Statistikk	14
<b>4. RESULTAT</b>	<b>16</b>
4.1 Generelle mål	16
4.2 Karbohydratmetabolismen	17
4.3 Lipidmetabolismen	27
<b>5. DISKUSJON</b>	<b>31</b>
5.1 Generelt	31
5.1.1 Hovudfunn	31
5.1.2 Svakheiter/feilkjelder	31
5.1.3 Statistikk	32
5.2 Karbohydratmetabolismen	33
5.3 Lipidmetabolismen	36
5.4 Konklusjon	38
<b>6. KJELDELISTE</b>	<b>39</b>

# 1. Samandrag - Abstract

The metabolic syndrome (MetS) includes a variety of metabolic abnormalities, such as: insulin resistance; glucose intolerance; altered lipid-profile (hypertriglyceridemia and decreased HDL), hypertension and abdominal obesity. MetS is strongly connected to increased risk of cardiovascular disease and development of type 2 diabetes, and the prevalence is increasing as the overweight epidemic plays an important role. To deal with this challenge it is essential to gain more knowledge about the pathogenesis and optimal treatment of MetS.

The present papers task is to look into the meal related metabolic effects in Caucasians with MetS, of altering the type and amount of fat and carbohydrate in the diet.

The study has four diet groups: high saturated fat (SAFA), high monounsaturated fat (MUFA) and low fat with and without omega-3 supplementation. After 6 weeks of diet intervention the meal related effect was measured by analysing important parameters (blood glucose, insulin, C-peptide and fasting lipids) before and during a standardized meal. Significant differences between the diet groups are found in this paper. The metabolism of carbohydrate and lipid is less optimal in the high SAFA diet. The data indicate that persons with MetS have positive effects on their metabolism when replacing SAFA with MUFA and/or PUFA. It is not possible to conclude which of the latter diets to recommend. The results can also lead to speculations that omega-3-fatty acids have a positive effect in a low fat diet. The findings of this study are in accordance with prior studies on dietary fat in healthy individuals.

## 2. Innleiing

### 2.1 Problemstillinga

Målsettinga med denne studentoppgåva er å kartleggje ulikt kosthald sin verknad på måltids-indusert insulinsekresjon og andre parametrar hjå menneske med metabolsk syndrom. Dette blir undersøkt ved gjennomføring av ei måltidsbelastning. Ein ser etter signifikant skilnad mellom forsøkspersonar radomiserte til fire forskjellige typar kosthald. Kosthaldet har variert med omsyn på mengde og type feitt og karbohydrat.

Metabolsk syndrom er ein tilstand som aukar i utbreiing. Den sterke relasjonen til kardiovaskulær sjukdom, gjer at stadig større utfordingar innanfor feltet veks fram (1). Studiar som kartlegg kosthaldet si rolle for metabolsk syndrom er av stor tyding for korleis ein i framtida best kan førebyggje og behandle denne tilstanden. Kunnskapen på dette feltet er per i dag mangelfull. Mellom anna er det viktig å kartleggje verknaden av mengde og type feitt i kosten på insulinresistens og metabolsk syndrom (2). Få studiar har vore gjennomført på ein god nok måte tidlegare, men KANWU-studien slo fast at monoumetta feittsyrer reduserer dei uheldige effektane på insulinresistens som oppstår ved kosthald med mykje metta feittsyrer hjå friske individ (3).

Lipgene-studien tek mellom anna for seg verknadane av ulik mengde og feittkvalitet i kosten. Studentoppgåva omhandlar dette temaet gjennom undersøking av resultat frå måltids-belastinga som vart gjort som ein del av Lipgene-prosjektet her i Noreg. Oppgåva nyttar data frå doktorgradsarbeidet til stipendiat Hanne Løvdal Gulseth. Målsettinga har vore å fordjupe seg i metabolsk syndrom gjennom deltaking i praktisk klinisk laboratoriearbeid og arbeid med litteraturen på feltet. Studentoppgåva tek for seg effekten av ulikt feittsyre- og karbohydratinnhald i kosten, og er avgrensa til undersøking av parametra insulin, glukose, C-peptid, og triglyserid (i forsøket vart andre parametrar også målt, som til dømes lipoprotein, adipokin, GI-hormon og frie feittsyrer).

## 2.2 Metabolsk syndrom

Metabolsk syndrom (også kalla Syndrom X, Insulin resistance Syndrome og The dysmetabolic Syndrome) er eit begrep som blir nytta om samstundes opptreden av ei rekkje metabolske abnormalitetar. Dei viktigaste er forstyrringar i glukosestoffskiftet (type-2 diabetes, nedsett glukosetoleranse eller auka fastande blodsukker), insulinresistens, sentral fedme, hypertensjon og dyslipidemi med auka triglyserid og låg HDL-kolesterol (4). I tillegg til desse er det ofte mikroalbuminuri, defekt fibrinolyse, auka trombocytaktivering (tromboembolisme), hyperuremi, auka sympatikusaktivitet, kronisk inflammasjon av låg grad og endoteldysfunksjon (5). Det metabolske syndrom inneber med andre ord fleire risikofaktorar for kardiovaskulær sjukdom. Det såkalla metabolske syndrom er omdiskutert, og det fins ulike definisjonar: WHO 1998 (6), National Cholesterol Education Programme(NCEP-ATP III) 2001 (7) og International Diabetes Federation(IDF) 2005 (8). Definisjonane vektlegg dei forskjellige komponentane ulikt. Eit interessant spørsmål er om dette syndromet i seg sjølv gjev auka risiko for kardiovaskulær sjukdom. Eller utgjer den totale risikoen berre summen av risiko for dei enkelte elementa i syndromet? Sidan metabolsk syndrom aukar i takt med den såkalla fedme-epidemien blir forskning på dette området meir og meir viktig (9). Forsking har vist at menneske med metabolsk syndrom har auka risiko for kardiovaskulær sjukdom. I meta-analyse har ein funne at relativ risiko for kardiovaskulær hending og død er 1,78 (95% KI 1,58-2,00) hjå personar med metabolsk syndrom (1). Med den tette koplinga til kardiovaskulær risiko og sjukdom er kunnskap om patogenese og mogleg behandling av metabolsk syndrom heilt essensiell for å kunne motverke utviklinga av denne nye ”folkesjukdommen”.

### 2.2.1 Førekomst

Metabolsk syndrom er ein tilstand som ein ser stadig hyppigare. Førekomsten aukar i takt med den store auken av fedme og overvekt i den ”vestlege verda” (9, 10). Prevalensen av metabolsk syndrom varierer med kva for definisjon som blir nytta. I Skandinavia er prevalensen 10 % blant kvinner og 15 % blant menn. Prevalensen aukar med alderen (11, 12). I Oslo har ein funne metabolsk syndrom hjå over 30% av dei over 40 år (med auka risiko for hjarte- og karsjukdom) når NCEP-definisjonen har vore nytta (13). Det manglar framleis tall for den generelle befolkninga i Noreg. I Europa varierer prevalensen mellom 5 og 36 % etter WHO sin definisjon. Det lågaste talet gjeld kvinner og menn under 40 år og den høgste

verdien gjeld personar over 55 år (11, 14) Den alders-standardiserte prevalensen blant ikkje-diabetikarar er i heile Europa på 15,7% for menn og 14,2% for kvinner (15).

## **2.2.2 Patogenese**

### **Insulinresistens**

Insulinresistens er definert som redusert biologisk respons på eit gjeve insulinnivå, slik at det trengs meir insulin enn tidlegare for å oppretthalde eit normalt glukosenivå. Insulinresistens føreligg når defekt i insulinverknad fører til fastande hyperinsulinemi for å oppretthalde euglykemi (4). Auka insulinproduksjon i betacellene gjer at normal glukosetoleranse kan oppretthaldast ei tid. Hyperglykemi i seg sjølv (glukotoksisk verknad) og dei auka krava til produksjon gjer at betacellene blir svekka. Når dei insulinproduserande cellene i pankreas ikkje lenger klarer å oppretthalde stor nok produksjon glir tilstanden over i diabetes type 2 (5). Insulinresistens er ein viktig patofysiologisk mekanisme for utvikling av metabolsk syndrom, fedme, type 2 diabetes og hjerte/karsjukdom (1, 2).

### **Genetiske faktorar**

Genetiske faktorar spelar ei viktig rolle for utvikling av metabolsk syndrom. Ei lang rekkje gen er vist å ha innverknad hjå risikopasientar. Gen som påverkar insulinresistensen er svært viktige, og eit interessant moment er den store variasjonen i desse gena si effekt på utvikling av insulinresistens mellom folkegrupper (5). Gen som verkar på disposisjon for overvekt/fedme er også sentrale i denne samanheng. Kjønn er av betydning då menn si feittfordeling på kroppen (sentral fedme) viser seg å være assosiert med høgare risiko enn den typisk kvinnelege fordelinga av feittet (lår og sete).

### **Levevanar**

Kosthaldet spelar ei avgjerande rolle. Høgt inntak av feitt og raske karbohydrat gjev auka sjanse for utvikling av overvekt og fedme. Vekttap gjev positive effektar som betring av insulinresistens; dyslipidemi; hypertensjon; trombosefaktorar; cytokinnivå og arteriell dysfunksjon (10).

KANWU-studien har hjå friske personar vist at kosthald med mykje monoumetta feittsyrrer reduserer dei uheldige effektane på insulinresistens som oppstår ved kosthald med mykje metta feittsyrrer. Funnet gjeld vel å merke for diettar med mindre enn 37 % av energiinntaket

som feitt. I studien kunne ein ikkje påvise noko effekt på insulinsensitiviteten ved tilskott av omega-3 feittsyrer (3). Studien peikar mot ein moderat reduksjon i blodtrykk når metta feittsyrer blir utbytt med monometta feittsyrer (16). Andre studiar har og funne betring i insulinsensitivitet når metta feittsyrer blir erstatta med monometta feittsyrer, særleg når totalinntak av feitt blir redusert samstundes (17). I studiar med samanlikning av insulinsensitivitet mellom kosthald med høgt og lågt totalt feittinntak er det noko sprikande funn, og i fleirtalet av desse kunne ein ikkje finne nokon forskjell i insulinsensitiviteten (10).

Forsking har vist at hjå personar med diabetes og metabolsk syndrom er kvaliteten av karbohydrat viktigare enn mengda. Inntak frå 45-60% av totalt energi-inntak kan gje god glykemisk kontroll. Matvarer som er naturleg rike på kostfiber blir anbefalt (>40 g/d med kostfiber er det ideelle). Om lag halvparten av kostfiber bør vera løyseleg. Generelt er mat med lite hurtig absorberte karbohydrat anbefalt. Personar med metabolsk syndrom bør ligge lågt innanfor det anbefalte nivået for inntak av karbohydrat (10).

Låg kaloriforbrenning på grunn av lite fysisk aktivitet er med og forsterkar tendensen til overvekt og fedme. Fysisk aktivitet gjev mellom anna betre insulinsensitivitet og er viktig for vekttap og vedlikehald av vekt nedgang (10).

Røyking aukar risikoen for hjarte/karsjukdom og diabetes type 2 pga toksiske nikotineffektar, samstundes som at desse personane ofte er mindre fysisk aktive og har dårlegare kostvanar. Stress gjev auka katekolamin- og kortisolnivå som påverkar metabolismen i retning av auka insulinresistens (5).

### **Fedme og feittvev**

Insulin spelar ei viktig rolle også i lipidmetabolismen. Ved insulinresistens blir dei normale verknadane til insulin endra og dette fører til dyslipidemi. Resultatet blir mindre HDL og auka syntese av triglyserid og VLDL i levra. Effekten av lipoprotein lipase er nedsett og gjer at mindre feittsyrer blir teke opp perifert (2). Feitthomeostasen er endra ved fedme.

Hormonsensitiv lipase som bryt ned triglyserid i feittvev til frie feittsyrer blir normalt inhibert av insulin. Ved insulinresistens blir denne effekten svekka og resultatet blir meir frie feittsyrer i blodet. Desse har effektar som inhibisjon av glukoseopptak i perifere vev og auka produksjon av triglyserid og VLDL i levra (2). Den auka mengda frie feittsyrer i levra gjev auka produksjon av glukose, og dermed auka blodglukose. Frie feittsyrer gjev også i seg sjølv

nedsett insulinsensitivitet i muskulatur ved å inhibere insulinstimulert glukoseopptak, som fører til mindre glykogen og meir triglyserid intramuskulært. Auken i blodglukose og i frie feittsyrer gjev hyperinsulinemi ved å auke produksjonen i pankreas. Hyperinsulinemien kan ved å auke sympatisk aktivitet bidra til hypertensjon saman med auka nivå av frie feittsyrer (4). Frie feittsyrer har og direkte negativ effekt på betacellene i pankreas (lipotoksisitet), det same har høg blodglukose (glukotoksisitet) (5).

Feittvevet er i seg sjølv eit viktig endokrint organ og secernerer ei rekkje signalsubstansar. Viktige proinflammatoriske cytokin er interleukin 6, TNF- $\alpha$ , resistin og C-reaktivt protein (18). Den lokale og generelle inflammatoriske reaksjonen spelar ei rolle for den auka insulinresistensen og det metabolske syndromet (19). Cytokina gjev meir insulinresistens og lipolyse i feittvev, bidreg moglegvis til auka glukose- og VLDL-produksjon i lever og til auka insulinresistens i muskelceller. Vidare stimulerar dei produksjon av faktorar som aukar trombosetendensen (4).

Adiponectin blir produsert av adipocytter, men nivået av adiponectin går ned ved insulinresistens. Dette antiinflammatoriske cytokinet fremmar insulinkjensla og motverkar den inflammatoriske prosessen (20).

## 2.3 Lipgene

Lipgene : "Diet, genomics and the metabolic syndrome: an integrated nutrition, agro-food, social and economic analysis" ([www.lipgene.tcd.ie](http://www.lipgene.tcd.ie)) er eit stort europeisk forskingsprosjekt som blir finansiert av EU sitt 6. rammeprogram. Ein viktig del av Lipgene-studien er ein human kostintervensjonsstudie som omfattar ca 480 personar med metabolsk syndrom, av desse ca. 60 i Oslo. Lipgene blir gjennomført i alt i 8 europeiske land. I Noreg er det Diabeteslaboratoriet, Aker sjukehus og Avdeling for ernæringsvitenskap som deltek.

Det overordna føremålet med Lipgene-studien er å vurdere effekten av endring i mengde og type feitt i kosten for utvikling av metabolsk syndrom og tydinga av genetiske polymorfismer. Sidan overvekt, fedme, diabetes type 2 og kardiovaskulær sjukdom er og vil bli ei enda viktigare utfordring i framtida, trengs det gode studiar som kartlegg korleis vi best kan



førebyggje og behandle med eit mest mogleg optimalt kosthald og fysisk aktivitet. Eit viktig spørsmål å belyse er kva for kost ein skal nytte i staden, når ein skal redusere inntaket av metta og transumetta feittsyrer. Eit alternativ er å bruke ein kost med lite feitt og mykje komplekse karbohydrat. Eit anna er ein kost med moderat feittinnhald som inneheld mykje umetta feitt.

For å undersøkje dette har alle personane i forsøket gjennomført 12 veker med kosthaldsendring, og dei skulle i dette tidsrommet halde ei stabil vekt (isoenergetisk diett, dvs. ikkje meir enn 2% opp eller ned frå utgangsvakta). Dette var viktig, fordi ein vektnedgang i seg sjølv ville ha positiv effekt på parametra vi skulle undersøkje. Ernæringsfysiolog har vore sentral i kartlegging, tilpassing og rådgjeving om kosthald. Deltakarane vart randomiserte til fire ulike grupper som fekk kost med ulikt innhald av mengde og type feitt og karbohydrat. Deltakarane fekk utdelt gratis studiematvarer (olje, margarin, dressing, bakefeitt, steikefeitt og kjeks) som har erstatta dei vanlege produkta dei bruker.

Dei fire ulike kosthalda pasientane vart randomisert til:

*Tabell 1*

Gr	Studiediett	Feittinnhald (metta feitt)	SFA (metta feitt)	MUFA (einumetta feitt)	PUFA (fleirumetta feitt)	Tillegg
<b>A</b>	Kontroll, høg feitt (liknar norsk kosthald)	38%	16%	12%	6%	
<b>B</b>	Høg-feitt, MUFA-rik (liknar Middelhavskost)	38%	8%	20%	6%	
<b>C</b>	Isoenergetisk lågfeitt, stivelsesrik	28%	8%	11%	6%	1 g/d nøytrale feittsyrer i kapsel (kontroll)
<b>D</b>	Isoenergetisk lågfeitt, stivelsesrik	28%	8%	11%	6%	1 g/d marine n-3 PUFA

Hovudendepunktet i Lipgene-studien er insulinsensitivitet målt ved FSIVGTT (Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test). Dette vart gjort før og etter

kostintervensjonen. Denne metoden gjev eit godt bilete på insulinsensitivitet og  $\beta$ -cellefunksjon. Ei rekkje blodprøver vart teke, som til dømes blodglukose, insulin, C-peptid, lipidstatus og inflammatoriske markørar. Det vart gjort muskel- og feittvevsbiopsi. Desse blir nytta til analyse av DNA, proteinekspressjon og mitokondriefunksjon. Ei lang rekkje gen som verkar på lipid- og karbohydratmetabolismen blir undersøkt med omsyn til ekspressjon (til dømes PPAR, LXR, RXR, TCF7L2).

### **2.3.1 Definisjon av metabolsk syndrom i Lipgene**

I Lipgene studien har ein valt ei modifisert utgåve av NCEP 2001-definisjonen:

- Fastande plasma glukose  $\geq 5.5$  mmol/l
- Hypertriglyseridemi med serum triglyseridnivå  $\geq 1,5$  mmol/l
- Serum HDL-kolesterol  $< 1,0$  mmol/l for menn og  $< 1,3$  mmol/l for kvinner
- Blodtrykk  $\geq 130/85$  eller behandling for hypertensjon
- Sentral fedme med livvidde  $\geq 102$  cm for menn og  $\geq 88$  cm for kvinner

Metabolsk syndrom vart diagnostisert om tre eller fleir av desse kriteria var oppfylte.

## 3. Metode

### 3.1 Utvalet

Data er henta frå den norske delen av Lipgene-studien som vart gjennomført i 2005 og 2006. I alt starta 62 personar opp med forsøk på Diabeteslaboratoriet, Aker Universitetsykehus, og 57 av desse gjennomførte måltidsbelastinga. Deltakarane vart rekrutterte ved annonsering i lokale aviser og ved at ein kontakta personar som tidlegare hadde delteke i studiar ved Diabeteslaboratoriet. Alle deltakarane fekk grundig munnleg og skriftleg informasjon før dei underteikna samtykke. Studien er vurdert av REK Øst og NSD (personvernombod), og løyve til oppretting av biobank er gjeve av Sosial- og helsedirektoratet.

### 3.2 Måltidsbelasting

Måltidsbelastinga i Lipgene har vore gjennomført berre i Noreg, etter eige initiativ frå Diabeteslaboratoriet. Hensikta var å sjå på eventuelle skilnader i karbohydrat- og lipidmetabolismen under eit standardisert måltid, mellom dei fire ulike kosthaldsgruppene. Måltidsbelastinga vart gjennomført 6-8 veker etter oppstart av studiekosthaldet, dvs ca midtvegs i studien.

#### 3.2.1 Måltidet

Måltidet skulle vere ein frukost og utgjere 20 % av dagleg energiforbruk. Dagleg energiforbruk vart rekna ut etter Harris Benedict formel for basalomsetning (BBE – Basal Body Expenditure) (21, 22), og deretter justert for fysisk aktivitetsnivå PAL. Aktivitetsnivået vart gradert etter forsøkspersonen sine opplysningar i ”Health and Lifestyle Questionnaire”.

Formel: Menn  $BBE (h) = 66,4730 + 13,7516 w + 5,0033 s + 6,7550 a$

Kvinner  $BBE (h) = 655,0955 + 9,5634 w + 1,8496 s + 4,6756 a$

Der h = total varmeproduksjon per døgn, w = vekt i kg, s = høgde i cm og a = alder i år

Energiinnhaldet (kcal) i måltidet vart så rekna ut frå 20% av dagleg energibehov. Av praktiske årsaker vart personane delt i fire grupper ut ifrå berekna kcal-innhald i måltidet. I tillegg vart feittsyresamansettinga i maten justert etter kva for kosthald pasienten høyrde til. Måltidet

skulle representere eit ”vanleg norsk” frukostmåltid med fabrikkbakt kneippbrød, kosthaldspesifikt smør/margarin, kokt skinke med sylteagurk , appelsinjuice og kaffi. Måltid vart for enkelte individ supplementert med nøtter, Lipgene-dressing eller Lipgene-kjeks for å få rett feittsyresamansetting. Maten vart tilbreidd på kjøkenet på Diabeteslaboratoriet og alle ingrediensane vart veid på kalibrert elektronisk vekt.

### **3.2.2 Gjennomføring**

Deltakarane fasta frå midnatt før forsøket, og dei skulle avstå frå alkohol og hard fysisk aktivitet dagen før. Forsøksdagen møtte dei opp kl. 08.15 om morgonen. Det vart gjort antropometriske målingar og måling av blodtrykket etter eigen protokoll. Vidare fekk forsøkspersonane lagt inn venflon med trevegskran slik at prøver kunne takast frå denne heile dagen. Mellom prøvene kopla ein til saltvatn-dryp for å halde venflonen open. Fysste prøvetaking vart gjort ti minutt før start av måltidet. Måltidet vart så innteke i løpet av 15-20 minutt. I løpet av dagen fekk deltakaren berre vatn å drikke. Det vart teke prøver på dei følgjande tidspunkta: -10 min., 0 min., 15 min., 30 min., 45 min., 60 min., 90 min., 120 min., 180 min., 240 min., 300 min. På alle tidspunkt vart det teke glukose, insulin og C-peptid. Triglyserid (TG) vart teke kvar heile time etter måltidet. Lipidstatus (kolesterol, LDL, HDL, TG) vart analysert i fastande prøve, som vart teke før måltidet (-10 min). Det som blir analysert i denne oppgåva er resultatata frå prøvene som allereie er nemnt. (I tillegg vart prøver til følgjande analyser teke under måltidet: leptin, adiponectin, FFA, FFA comp, PYY, Ghrelin, GLP-1 og DNA.)

## **3.3 Prøvehandtering**

Alle prøvene vart sett på is og fortløpande sentrifugert ved 4°C med unntak av serum 4 ml glasa. Av sistnemnde vart det fysst teke blod til undersøking av blodglukose, og deretter stod dei til koagulering i minimum 30 minutt før dei vart sentrifugert på same måte som over. Prøvene vart alikvotert før nedfrysing. Slik unngår ein fleire rundar med opptining og frysing seinare, da dette kan svekkje kvaliteten på prøvene.

### **3.3.1 Glukosekonsentrasjon**

Blodglukosekonsentrasjonen vart målt i serum med glukose oksidase metoden. Glucose Analyser II (Beckman Instruments, Fullerton, CA, USA) vart brukt.

### **3.3.2 Insulin og c-peptidkonsentrasjon**

Insulin vart analysert ved Hormonlaboratoriet, Aker Universitetsykehus. Analysen blir gjort med ein kompetitiv radioimmunoassay (RIA) teknikk, og ein nyttar eit kit frå Linco Research, Inc (St. Charles, MO, USA).

C-peptid vart analysert ved Hormonlaboratoriet, Aker Universitetsykehus. Metoden som blir nytta er ein fast fase kompetitiv luminoimmunoassay (LIA) teknikk: Immulite 2000 frå Diagnostic Products Corporation (DPC) (Los Angeles, CA, USA).

### **3.3.3 Lipid**

Desse prøvene vart lagra i kjøleskap over natta og sende til Sentrallaboratoriet, Aker Universitetsykehus påfølgande dag for analyser. Serum totalkolesterol, HDL, LDL og TG vart målt enzymatisk (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). LDL vart kalkulert ved bruk av Friedewald formelen.

## **3.4 Antropometriske mål**

Målingane er i størst mulig grad utført av same person. Dette for å eliminere variasjon i målemetoden i størst mogleg grad, og dermed unngå at dette blir ei betydeleg feilkjelde.

### **3.4.1 Høgde- og vektmåling**

Høgdemåling vart utført med standard høgdemålar. Målinga vart gjort i sokkelesten med hælar, sete og bakhovud innåt stativet. Det vart gjort to målingar til næraste 0,1 cm og gjennomsnittet av desse vart utrekna. Vekta vart målt med kalibrert standard elektronisk vekt (Tanita). Det vart gjort to målingar til næraste 0,1 kg og gjennomsnittet av desse vart utrekna. BMI (body mass index) vart utrekna etter denne formelen:

$$\text{BMI} = \text{vekt (kg)} / \text{høgda}^2 \text{ (m)}$$

### **3.4.2 Midje- og hofteomkretsmåling**

Desse målingane vart utført før og etter kostintervensjonen, og gjennomsnittet av desse to målingane blir nytta i denne oppgåva. Midjeomkretsen vart målt med eit ikkje-strekkbart måleband, når pasienten pusta ut i ståande stilling. Målinga blir gjort midt mellom

hofteskammen og det nedste ribbeinet, og helst på bar hud. Det vart gjort to målingar til næraste 0.1 cm og gjennomsnittet av desse vart utrekna.

Hofteomkretsen vart målt i nivå med trochanter major utan å komprimere huda.

Gjennomsnittet blir rekna ut av to målingar til næraste 0.1 cm.

### 3.5 Blodtrykksmåling

Målinga har vorte utført på same arm kvar gong, med tilpassa mansjett og etter at forsøkspersonen har siti i ro i minimum fem minutt. Kalibrert Omron elektroniske blodtrykksapparat har vore nytta. Tre målingar vart gjort til næraste mmHg og gjennomsnittet vart utrekna av dei to siste.

### 3.6 Bioimpedans

BIA (bioelectrical impedance analysis) er ein teknikk som gjør det mulig å bestemme FFM (fat-free mass) og TBW (total body water). Dette blir gjort ut ifrå likningar som mellom anna tek omsyn til alder. På grunn av ulike vev sine særegne elektriske eigenskapar kan ein når ein sender svak straum gjennom kroppen, ved bruk av elektrodar, få informasjon om kroppens oppbygging (23). I dette forsøket har Tanita BC-418 MA Segmental Body Composition Analyser vore brukt. Den gjev utskrift direkte av mellom anna: feittprosent og impedans.

### 3.7 Statistikk

Til etterarbeidet med innhenta data har Microsoft Excel primært vore nytta. Deltakarane vart anonymisert og systematiserte etter kosthald. Dei generelle måla som mellom anna alder, kjønn og antropometriske mål vart behandla og resultata sett opp i ein tabell. Når data frå måltidsbelastninga skulle analyserast vart gjennomsnitt valt som effektmål (sentraltendensmål) og SEM (standardfeilen) som spreingsmål. SEM gjev eit mål på kor mykje variasjon ein må ta høgde for når ein tolkar gjennomsnittet ein har funne i eit utval.

Resultata frå målingane av glukose, insulin og C-peptid enda i kurver med gjennomsnittlege verdiar for dei fire gruppene, som alle er framstilt saman slik at dei kan samanliknast. SEM til alle verdiane er framstilt med søyler. Ved hjelp av desse grafiske framstillingane kjem skilnadene som særskilt peikar seg ut for vidare analyse fram. Deltakurver er også teke med, der ein trekkjer vekk utgangsverdien, slik at ein ser den verkelege endringa.

Lipid vart målt i fastande blodprøver før måltidet tok til. Her er gjennomsnittet av dei to nullprøvene (-10 og 0 min.) rekna ut. Dei fire gruppene sine gjennomsnittsverdiar for kolesterol, HDL, LDL og TG er vist i histogram med søyler som angjev SEM. For triglyserid som også vart målt kvar time etter måltidet tok til, vart geometrisk mean utrekna og framstilt som kurver for dei fire gruppene.

AUC vart rekna ut for glukose og insulin ved trapesmetoden. Denne gjev eit bilete på total mengde i blodet, av desse stoffa, gjennom heile forsøket. Resultata er vist i histogram der SEM er framstilt med søyler.

HOMA-kalkulator (24) vart brukt til å kalkulere %B (steady state beta cell function) og HOMA IR (insulin resistance). Gjennomsnittsverdiar i dei fire gruppene er framstilt i søylediagram med søyler som viser SEM.

For lipid er det laga søylediagram der skilnad mellom fastande verdiar på måltidstidspunktet og på screeningtidspunktet går fram. Dette gjev ein peikepinn på om desse fastande verdiane har endra seg etter gjennomført kostintervensjon.

I vurderinga av om det er signifikante skilnader mellom gruppene våre vart det primært gjort One-Way-ANOVA i SPSS versjon 13.0. Vi testa dei intervalla som verka interessante i dei grafiske framstillingane. Analysen krev at gruppene er tilfeldig valt frå populasjonen og variabelen må vera normalfordelt. p-verdi på mindre enn 5 % vart valt, da det med eit slikt resultat blir sett på som trygt å sjå på skilnaden som statistisk signifikant.

Det vart gjort ikkje-parametrisk testing i SPSS versjon 13.0 for ein del data som ein veit ikkje er normalfordelt, eller det er usikkert om normalfordeling foreligg.

## 4. Resultat

### 4.1 Generelle mål

Inkluderingskriteria i studien innebar at alle forsøkspersonane måtte ha metabolsk syndrom per definisjon (kap 2.3.1). Vidare er alle kaukasar, då det var denne befolkningsgruppa vi ønskte å undersøkje. Eit viktig mål med studien er interaksjon mellom kosthald og genar, og derfor ønskjer ein at studiepopulasjon er så homogen som mogleg.

Blant dei 57 forsøkspersonane som gjennomførte måltidsbelastinga var kjønnsfordelinga slik: 32 kvinner og 25 menn. I dei to kohortane våre var kjønnsfordelinga noko ulik: 14 kvinner i kohort 1 av i alt 23 personar (60,9%); 18 kvinner i kohort 2 av i alt 34 personar (52,9%).

Dei generelle måla for forsøkspersonane framgår av tabell 2. Gruppe A fekk mykje SAFA, B mykje MUFA medan C og D lågfeittdiett (D fekk i tillegg omega 3-tilskot) (jmf. tab 1 s. 9).

*Tabell 2*

GRUPPE		A	B	C	D	Alle
ALDER (år)	GJ.SNITT	56,1	54,7	52,9	52,6	54,1
	SEM	2,1	1,9	2,5	3,2	1,2
VEKT (kg)	GJ.SNITT	94,8	92,3	93,2	92,0	93,1
	SEM	3,1	3,5	4,1	4,0	1,8
HØGDE (m)	GJ.SNITT	1,71	1,73	1,75	1,73	1,73
	SEM	0,03	0,02	0,03	0,02	0,01
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	GJ.SNITT	32,4	30,9	30,2	30,7	31,0
	SEM	0,9	0,8	0,9	0,8	0,4
MIDJEMÅL (cm)	GJ.SNITT	107,3	104,5	104,4	105,5	105,3
	SEM	2,3	2,2	2,6	2,4	2,4
HIP/WAIST- RATIO (%)	GJ.SNITT	0,97	0,96	0,98	0,99	0,98
	SEM	0,02	0,02	0,02	0,02	0,01
FEITTPROSENT (%)	GJ.SNITT	40,0	36,5	33,8	37,2	36,6
	SEM	2,0	1,7	2,1	2,2	1,0
DIASTOLISK BT (mmHg)	GJ.SNITT	140,0	133,7	141,6	138,1	138,4
	SEM	6,0	4,7	5,3	5,4	2,6
SYSTOLISK BT (mmHg)	GJ.SNITT	93,5	89,7	89,4	84,5	89,3
	SEM	3,1	2,1	2,1	2,0	1,2

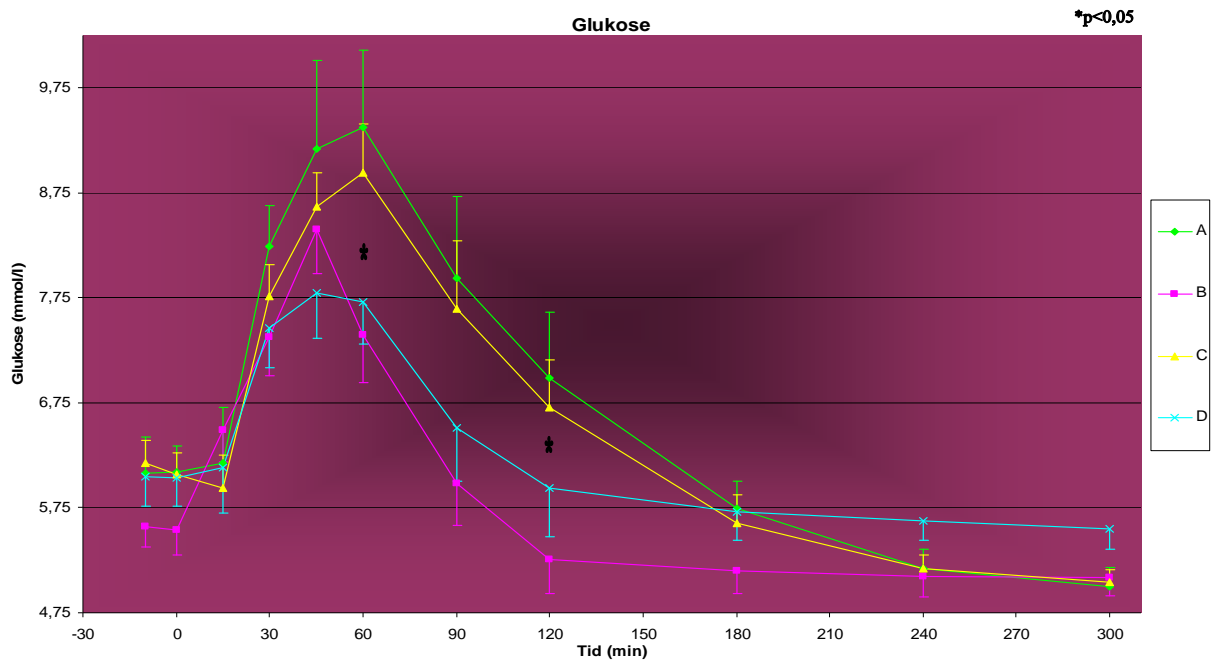
Det er ingen signifikante skilnader mellom gruppene testa ved ANOVA.



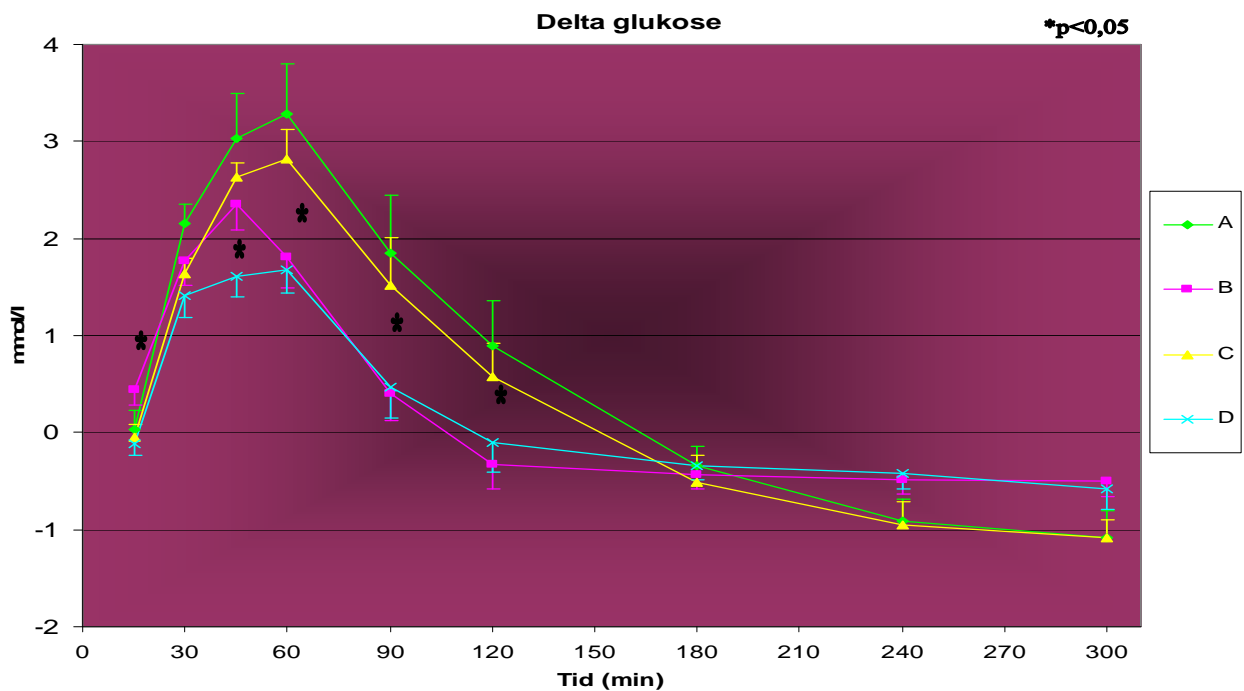
## 4.2 Karbohydratmetabolismen

Resultata er framstilte grafisk, der det går fram gjennomsnittsverdiar for dei fire gruppene våre på alle dei tidspunkta då målingar vart gjort. Som spreingsmål er standardfeil (SEM) brukt, og er framstilt som søyler frå verdiane.

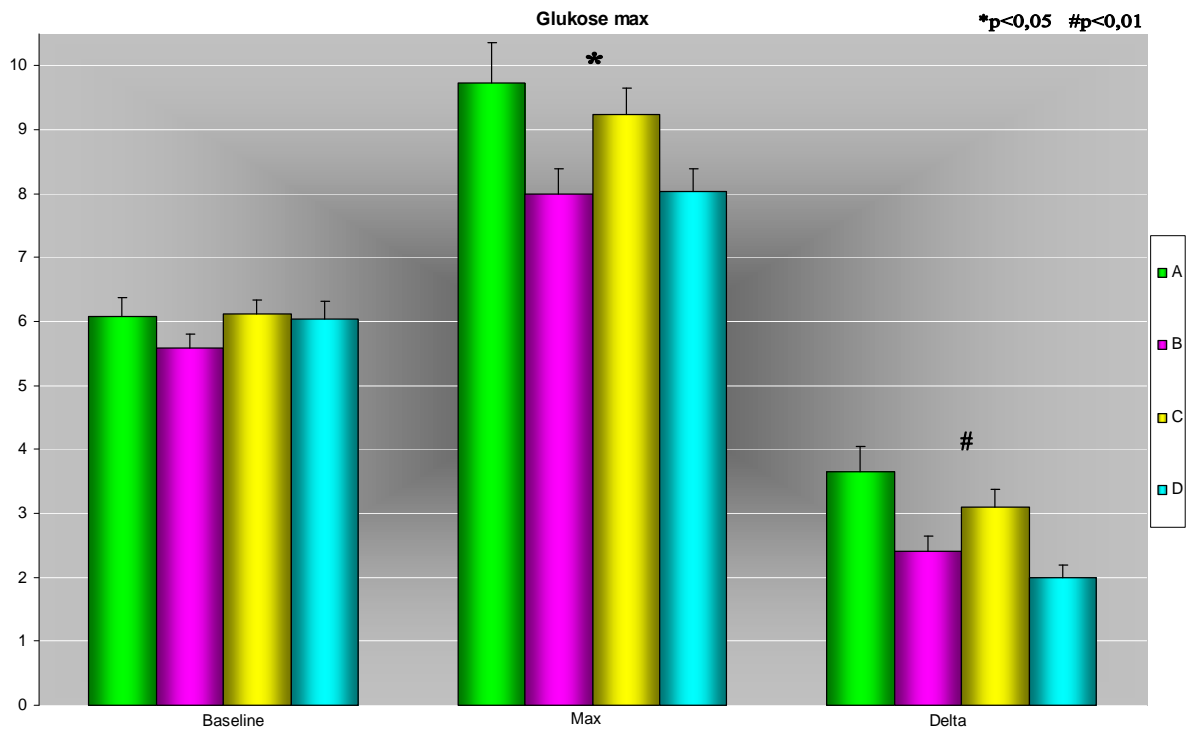
**Figur 1:** Glukose under måltid



**Figur 2:** Delta glukose under måltid

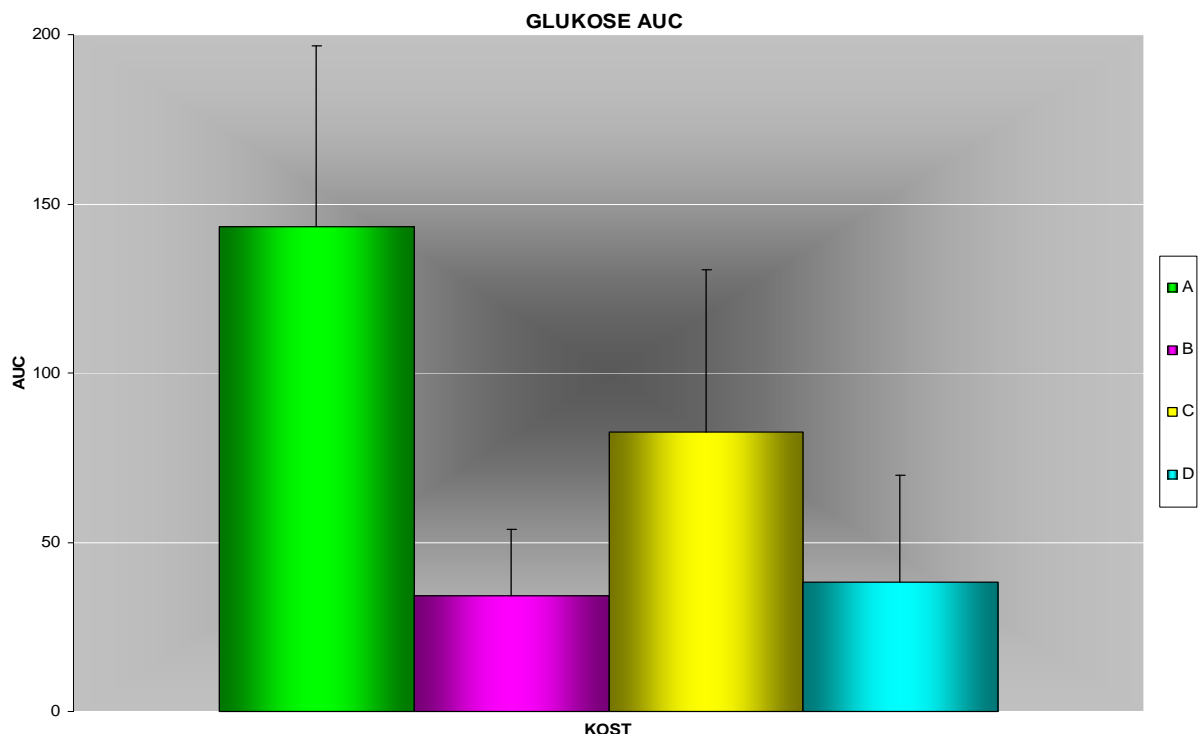


**Figur 3:** Glukose baseline, max og delta max.



Det er signifikante skilnader mellom gruppene testa også ikkje-parametrisk. Signifikans for deltaverdiar og grensesignifikans for maksimalverdiar.

**Figur 4:** Glukose AUC

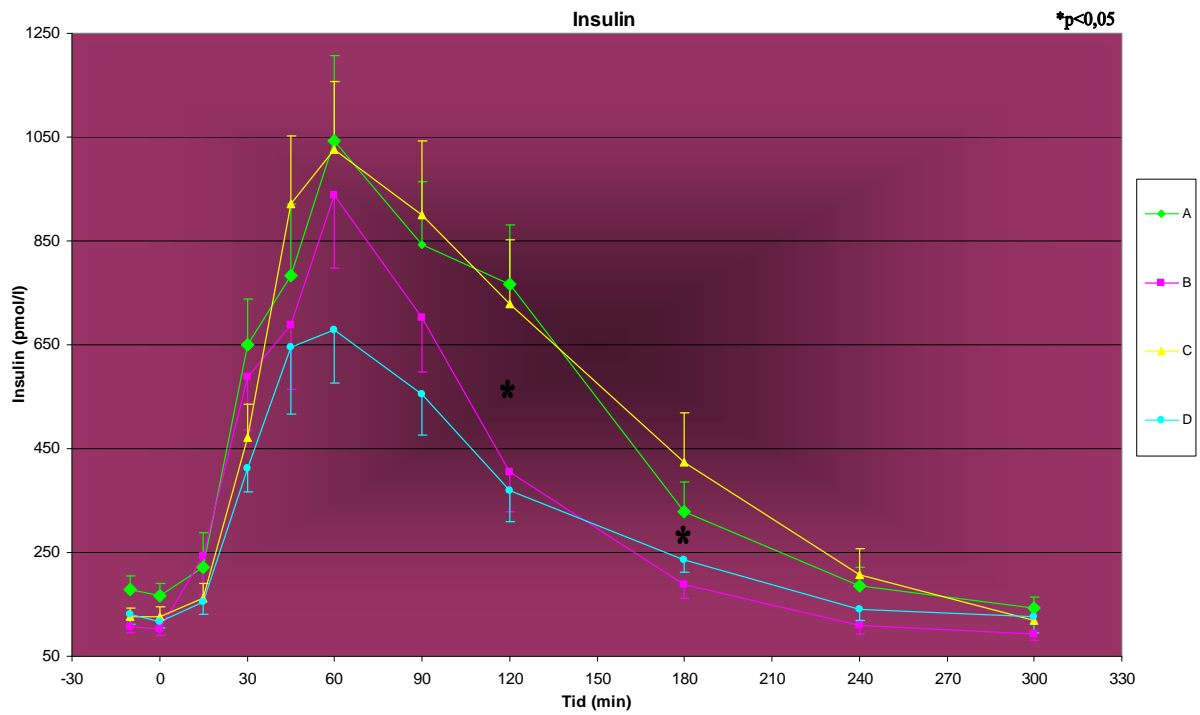


Det er ingen signifikante skilnader mellom gruppene testa ved ANOVA (ei heller ved ikkje-parametrisk testing)

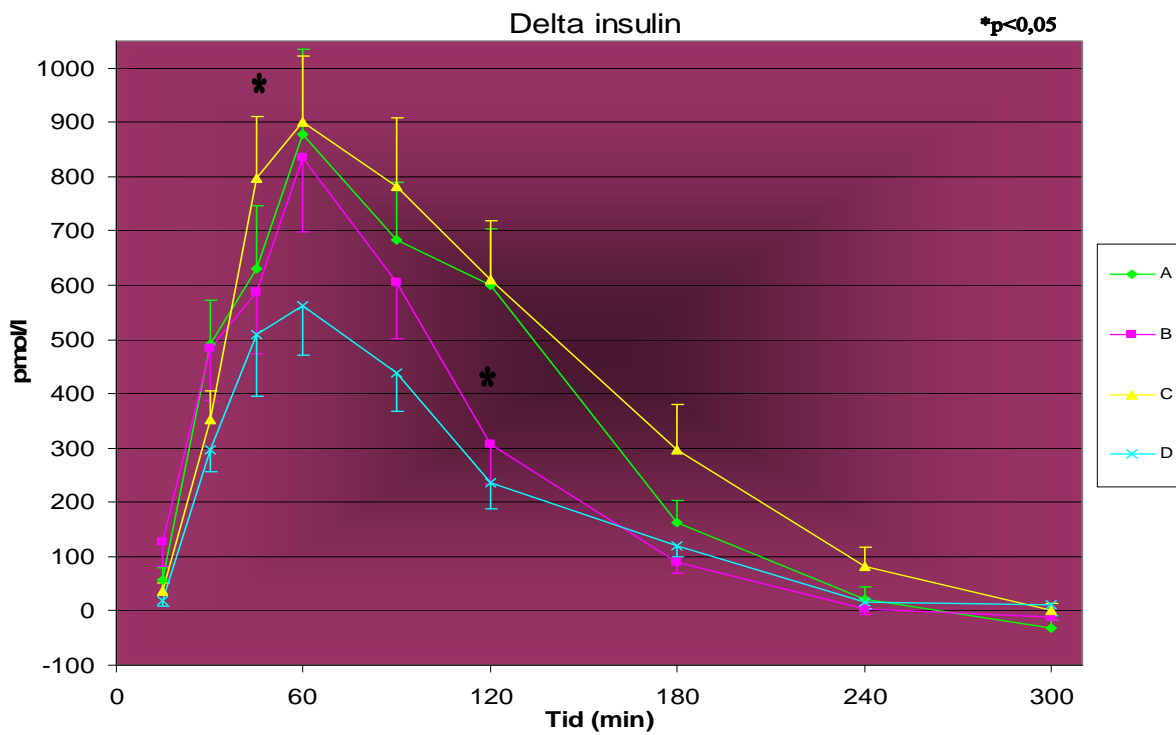
Figur 1 og 2 viser at kurvene til dei fire gruppene skil seg noko frå kvarandre. Tendensen generelt er at B og D ligg lågare enn A og C. Når ein testar med ANOVA kjem det fram signifikant skilnad mellom gruppene ved 60 og 120 min i figur 1. Ved 90 min er det grensesignifikant skilnad. Figur 2 med deltaverdiar (som viser den reelle auken då ein her eliminerer skilnader i baselinenivå) er med å bekrefte skilnaden mellom gruppene, og ein finn signifikant skilnad ved endå fleire tider. B og D har markant lågare maksimale verdiar enn dei to andre gruppene. I figur 3 kjem dette tydeleg fram, og ANOVA-testing viser signifikant skilnad mellom gruppene. Deltaverdiane i same figur (max trekt frå baseline, som gjenspeglar reell auke) bekreftar skilnadene. Maksimalverdiane blir nådd på noko ulike tidspunkt: B og D når maksimalt nivå ved 45 min, medan A og D når maksimum ved 60 min.

Figur 4 framstiller "area under curve" (AUC) for glukose i dei fire gruppene, og gjev eit bilete på total mengde glukose i blodet gjennom måletida i dei fire gruppene. Tendensen ein ser i figuren er at B og D har lågare verdiar, men her kunne ein ikkje påvise nokon signifikant skilnad mellom gruppene ved testing.

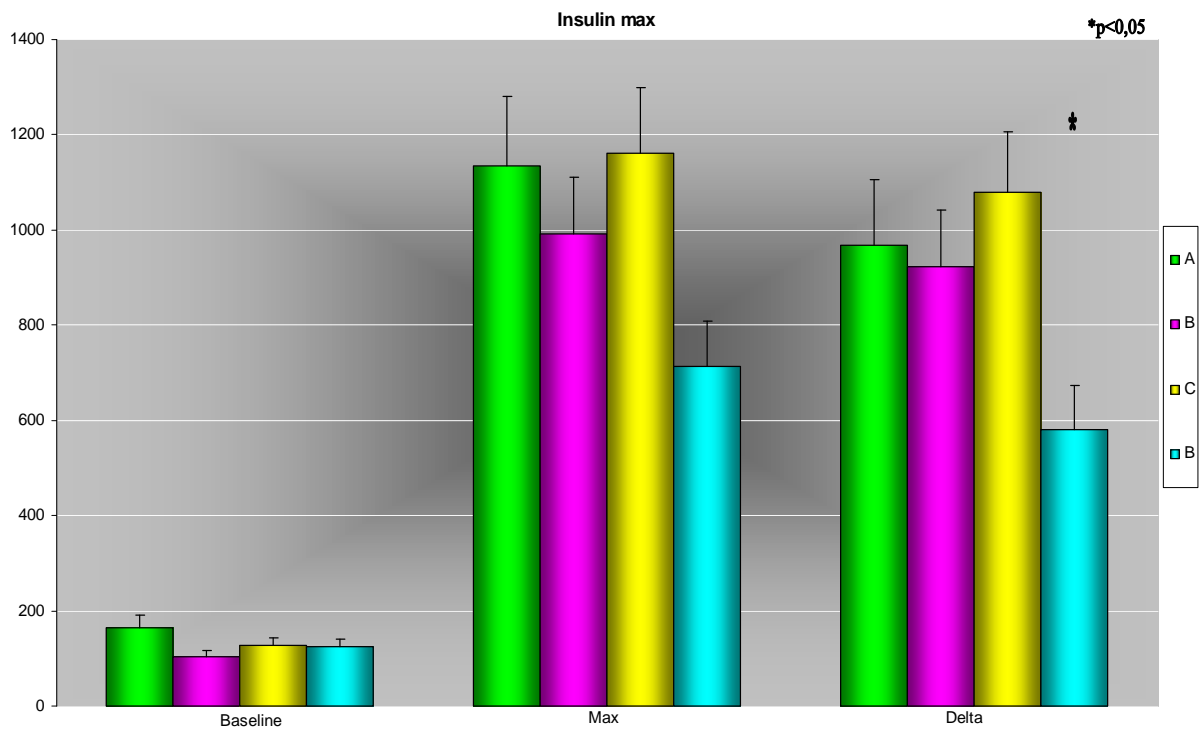
**Figur 5: Insulin under måltidet**



**Figur 6 : Delta insulin under måltidet**

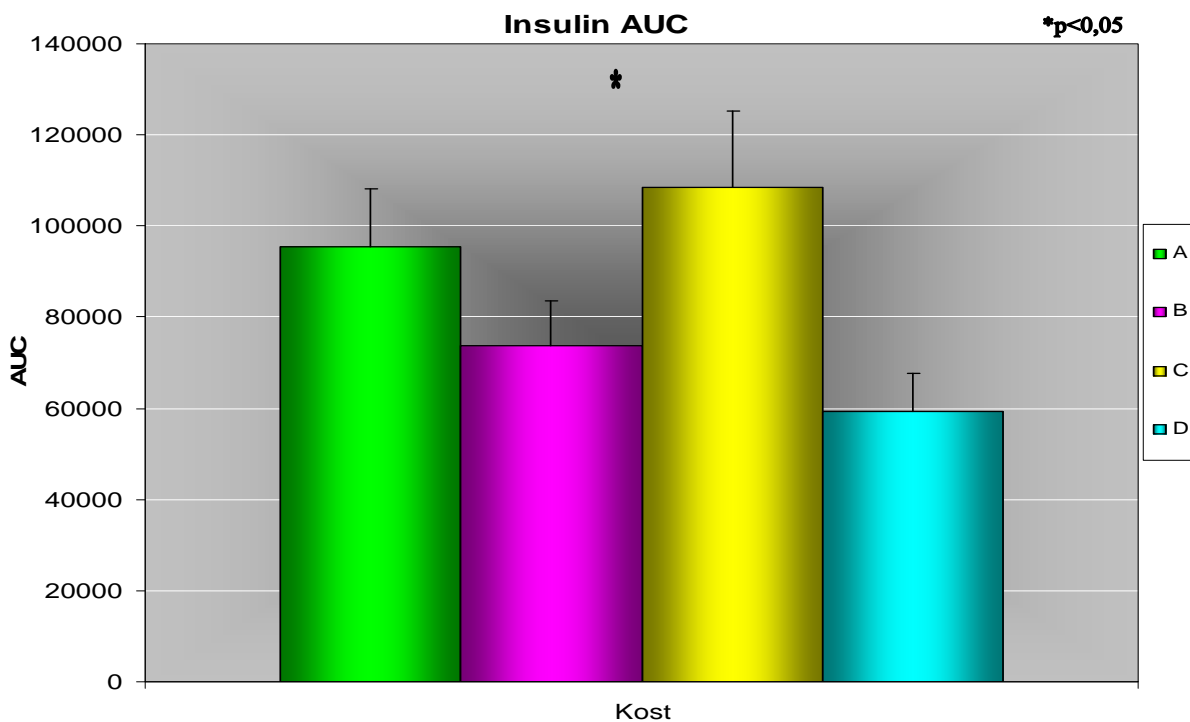


**Figur 7: Insulin baseline, max og delta max**



Det er signifikante skilnader mellom gruppene for deltaverdiane når en testar ikkje-parametrisk også.

**Figur 8: Insulin AUC**



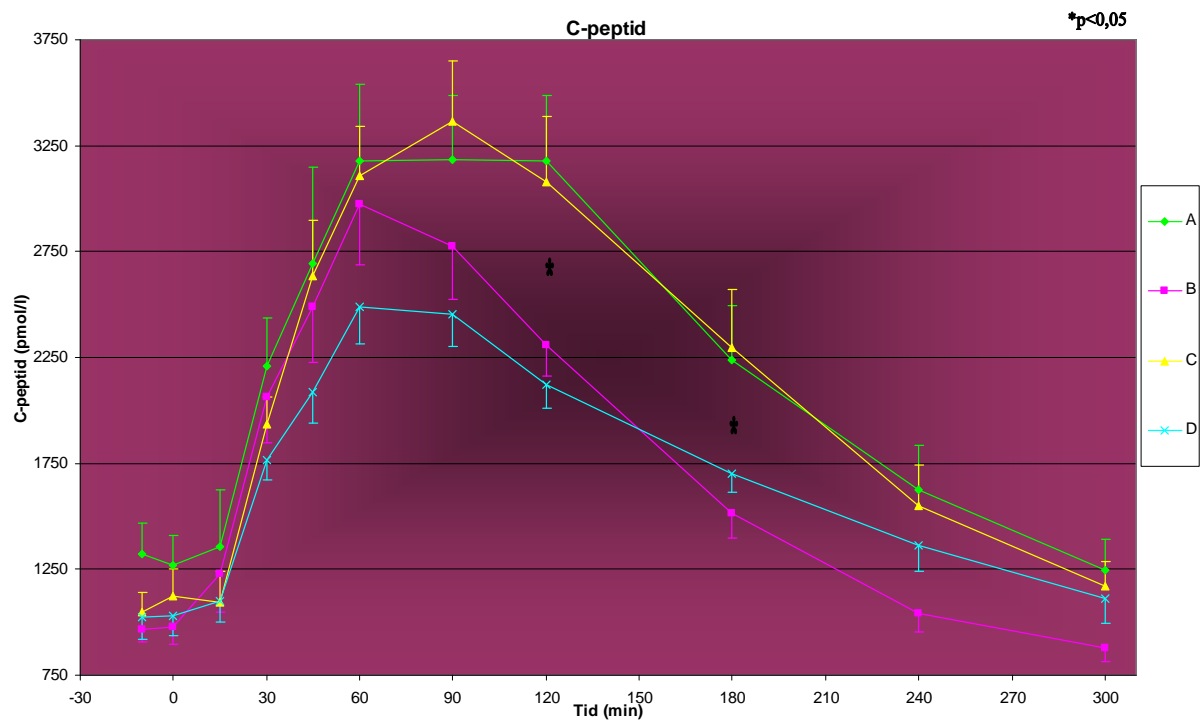
Det er ingen signifikante skilnader mellom gruppene når en testar ikkje-parametrisk ( $p = 0,079$ )

I figur 5 og 6 er insulinsekresjonen i forbindelse med måltidet framstilt. Alle kurvene når maksimalverdi ved 60 min. Ein ser at kurvene ikkje skil seg mykje i form, men særleg D skil seg ut med generelt lågare verdiar enn dei andre. Kurvene til B og D fell raskare av enn A og C. ANOVA viser at det er signifikant skilnad mellom gruppene ved 120 og 180 min i figur 5. Figur 6 med deltakurver viser signifikant skilnad ved 45 og 120 min.

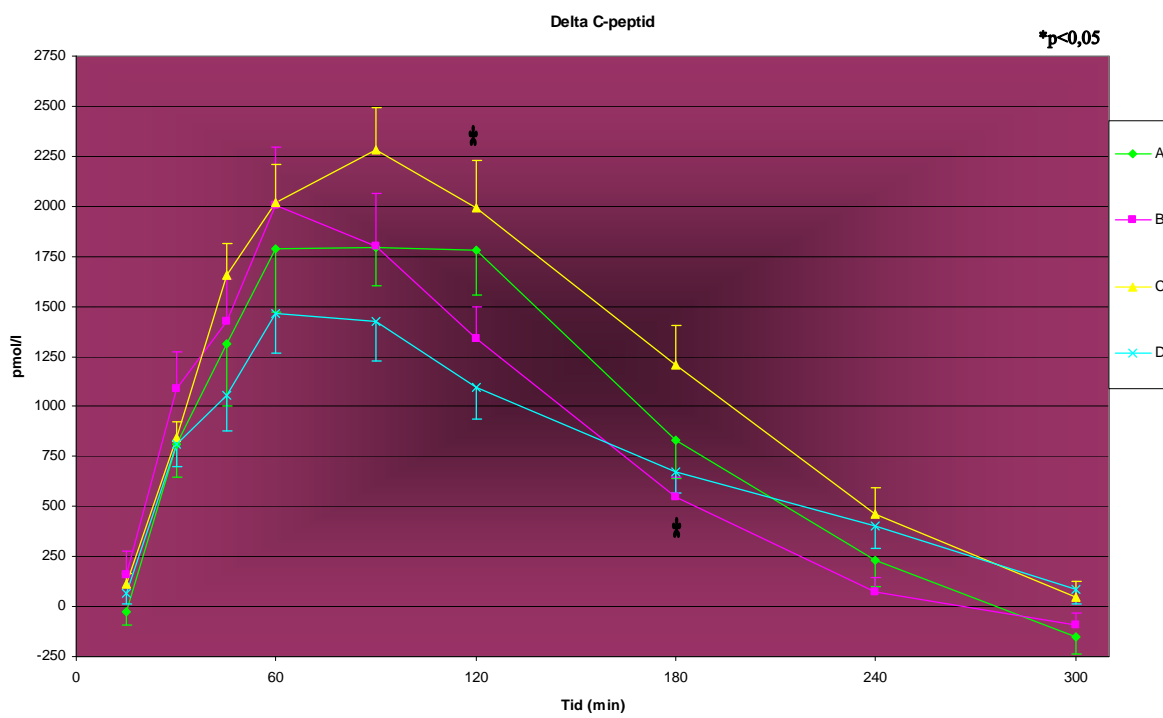
Insulin max som er framstilt i figur 7 viser at D skil seg ut som lågare enn dei andre tre gruppene. Deltaverdiane viser at den reelle auken i insulin også verkar å vera lågare. Testing med ANOVA viser signifikant skilnad mellom deltaverdiane (reell auke) og grensesignifikant skilnad mellom gruppene for maksimalverdiane. Ikkje-parametrisk testing gjev også signifikant skilnad for deltaverdiane.

Figur 8 viser insulin AUC. D ser ut til å vera lågare enn særleg gruppe C, og ein finn signifikant skilnad mellom gruppene også her ved ANOVA. I tillegg vart det gjort ikkje-parametrisk testing då det kan vera tvilsamt om insulin AUC er normalfordelt. Då kom ingen signifikant skilnad fram.

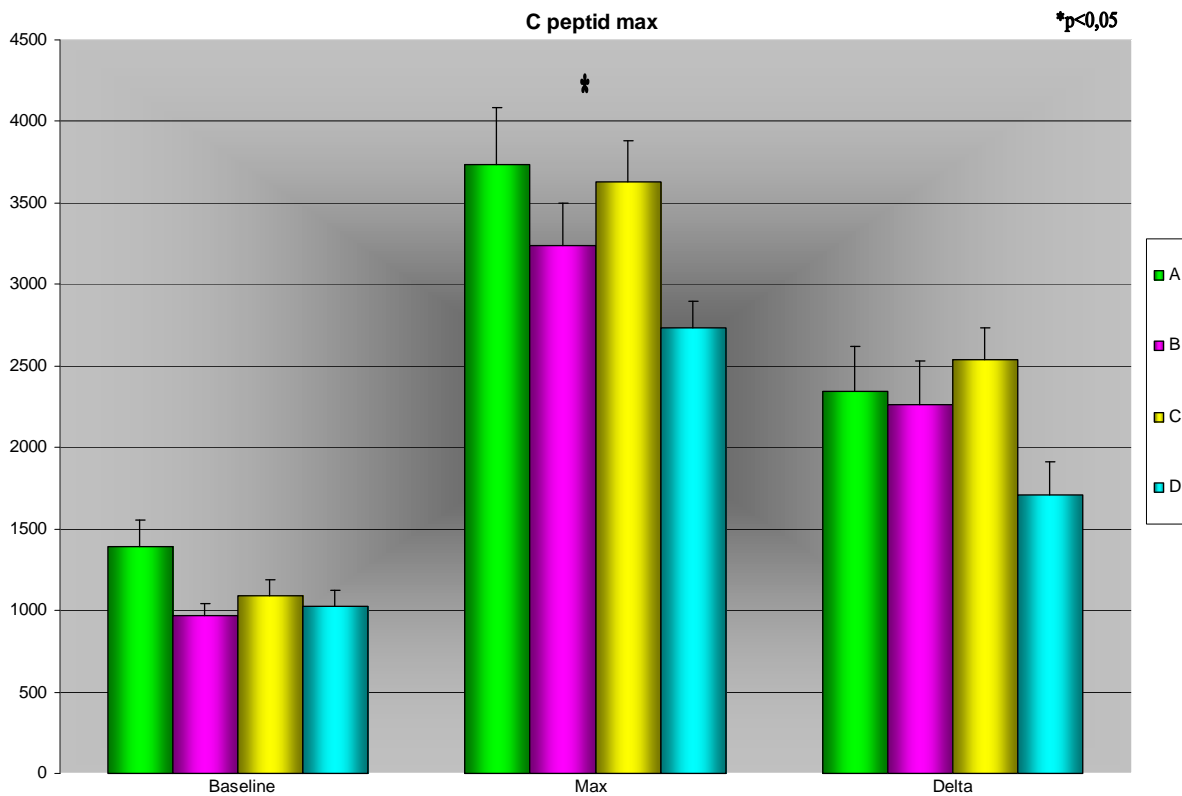
**Figur 9: C-peptid under måltidet**



**Figur 10: Delta C-peptid under måltidet**



**Figur 11:** C-peptid baseline, max og delta max



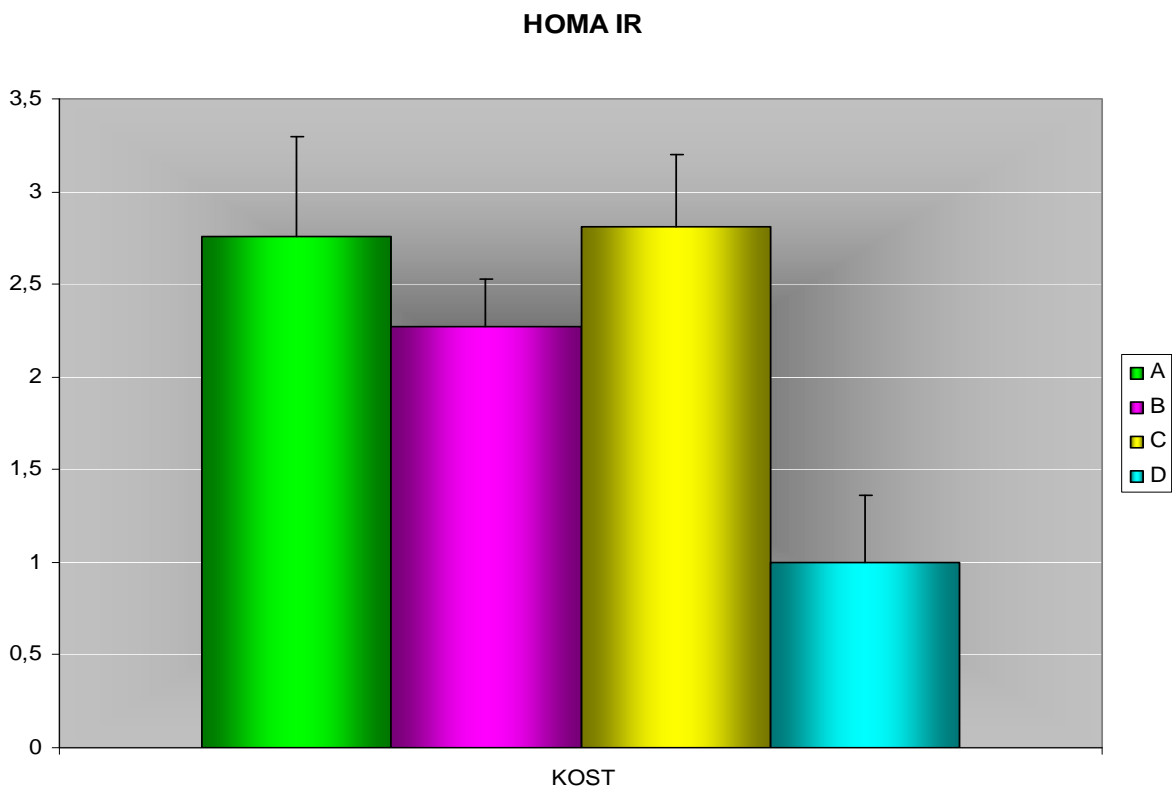
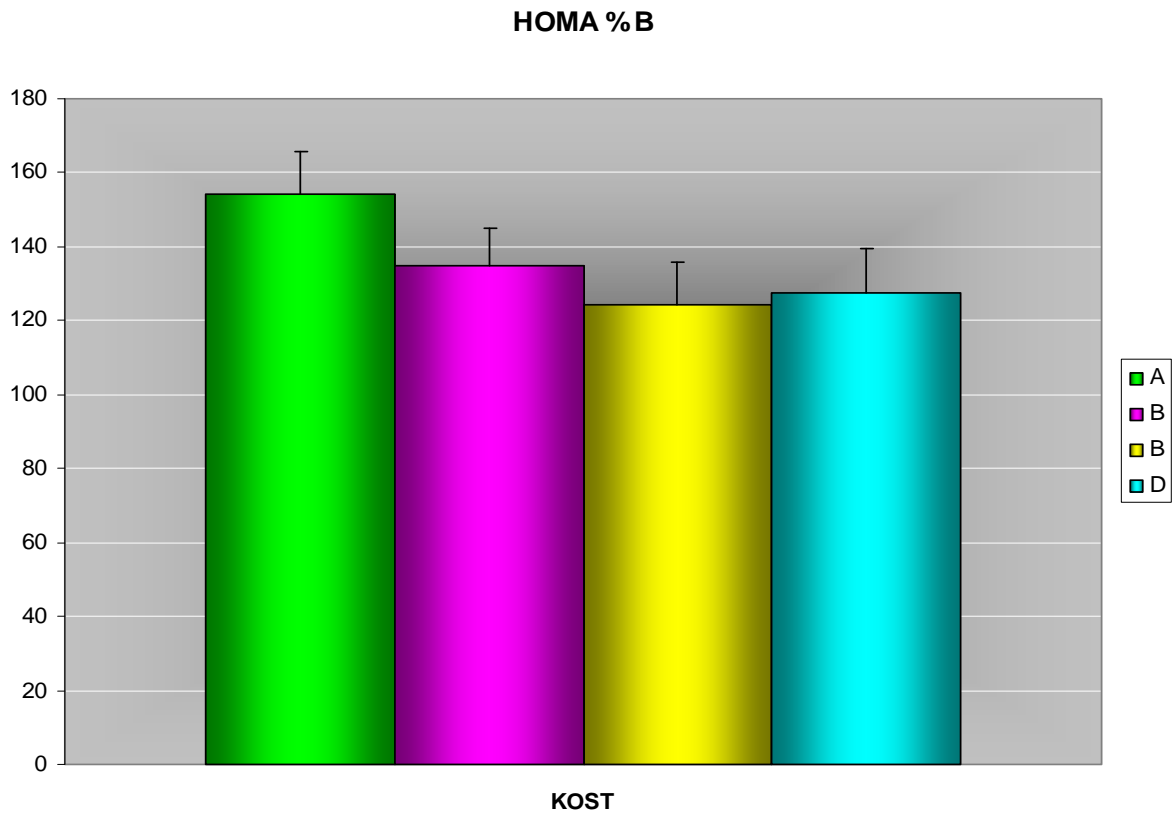
Det er ingen signifikante skilnader mellom gruppene når en testar ikkje-parametrisk , men C-peptid max er grensesignifikant ( $p=0,052$ ).

Figur 9 og 10 viser kurvene for C-peptid. Forma på kurvene er ikkje mykje ulike. Maksimalverdiar blir nådd ved 90 min for A og C, medan B og D når maksimum ved 60 min. Delta-kurvane viser at C-kurven ligg høgst og D-kurven lågast gjennom det meste av måletida. Generelt ligg B og D jamt over lågare enn A og C. Signifikante skilnader finn ein ved ANOVA på tidene 120 og 180 min både i figur 9 og 10. Det tyder at det er skilnad både i dei absolutte verdiane (fig. 9) og i dei reelle verdiane der baselineverdiane ikkje spelar inn (deltakurvane i fig. 10).

Av figur 11 framgår baseline, maksimale og delta-verdiar for C-peptid. Analyse med ANOVA viser signifikant skilnad mellom gruppene for maksimalverdiane, men ikkje for baseline og deltaverdiar. Ikkje-parametrisk testing viser ingen signifikant skilnad.



Figur 12 og 13: HOMA %B og HOMA IR



Det er ingen signifikante skilnader mellom gruppene for HOMA %B eller HOMA IR verken når ein testar ved ANOVA eller ikkje-parametrisk.

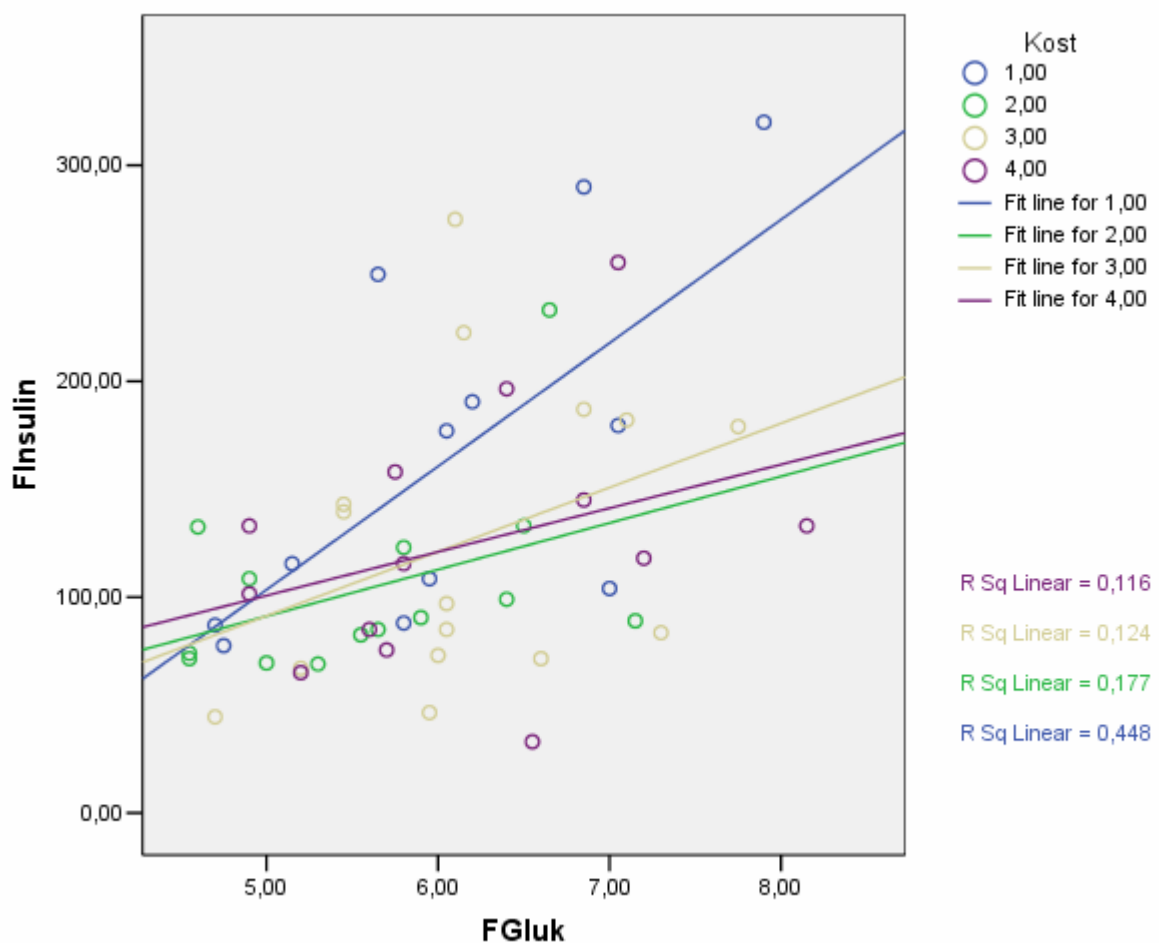
HOMA %B fortel om funksjonen til betacellene i pankreas (insulinsekresjonen).

Framstillinga tyder på at det ikkje er nokon skilnad mellom gruppene her, og ANOVA og ikkje-parametrisk testing bekreftar dette.

HOMA IR er eit mål på insulinresistensen. D ser ut til å vere lågare enn dei andre gruppene, men ANOVA eller ikkje-parametrisk testing bekreftar ikkje dette.

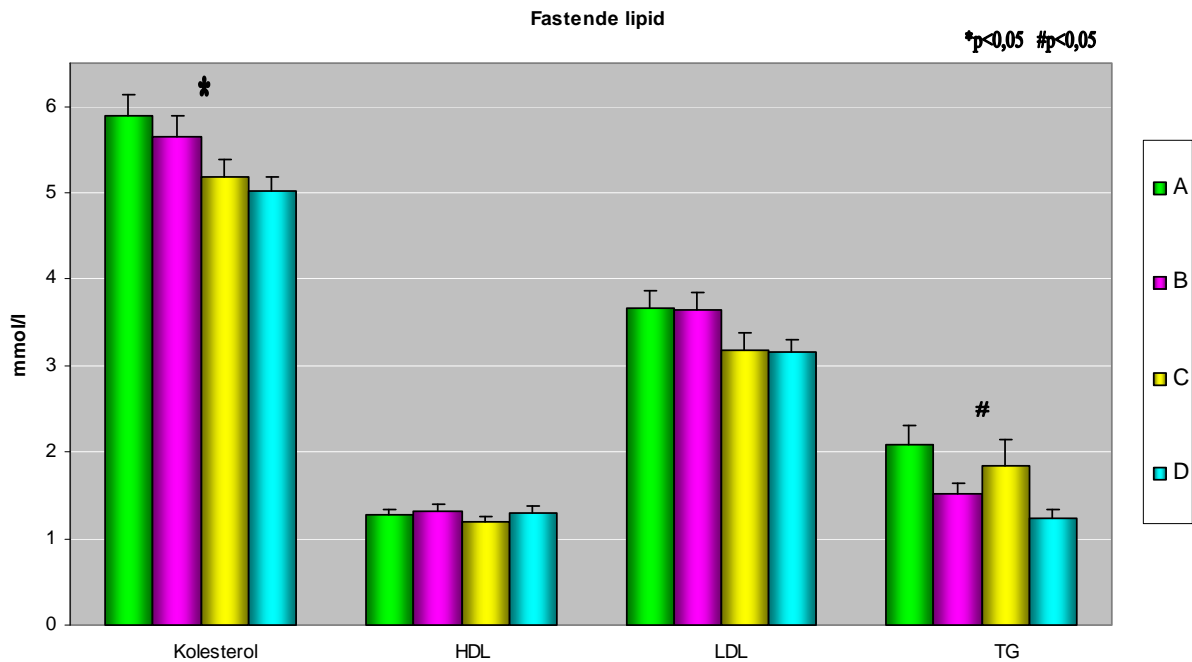
I figur 14 er glukose (x-aksen) plotta mot insulin (y-aksen). Det er så trekt korrelasjonslinjer for dei fire kosthalda. A-kurven skil seg frå dei tre andre med brattare kurve. Aller verdiane er plotta slik at ein får sjå spreinga i dei ulike gruppene.

**Figur 14:** Glukose mot insulin



### 4.3 Lipidmetabolismen

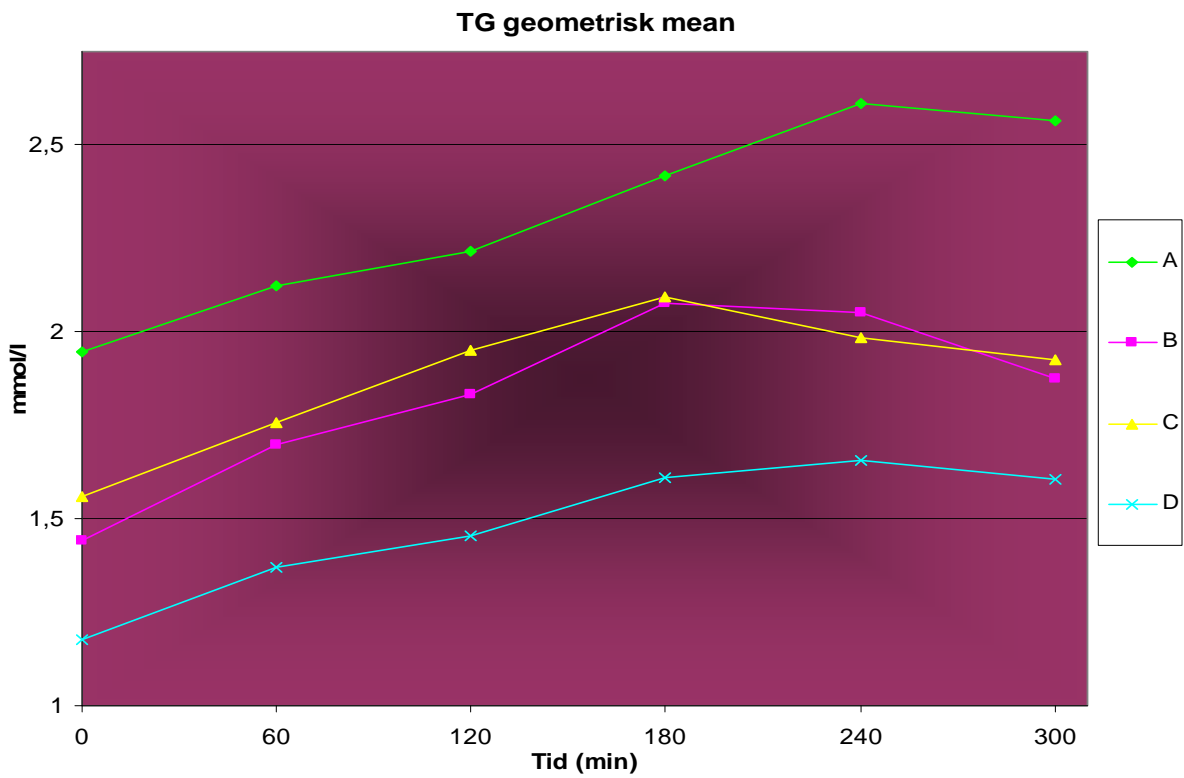
**Figur 15: Fastende lipid**



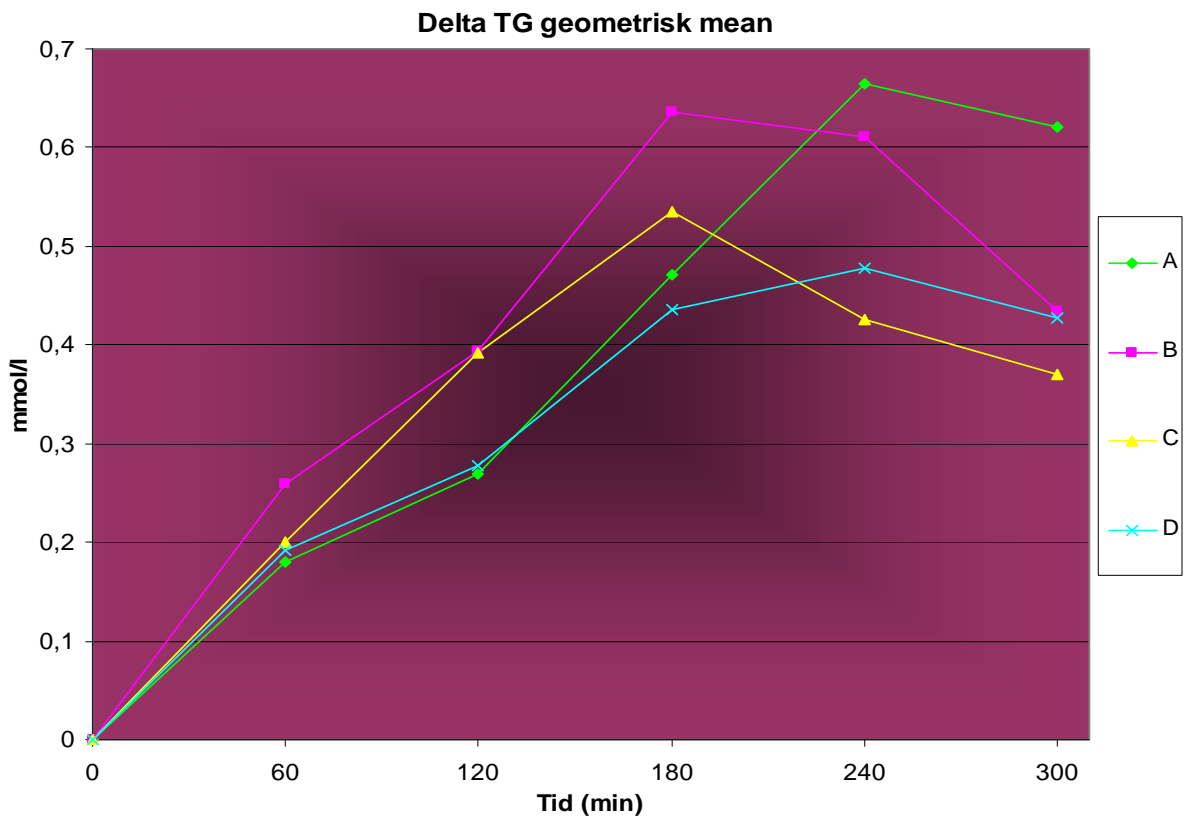
For fastande lipid er det gjort ikkje-parametrisk testing. Ein finn signifikante skilnader mellom gruppene for total kolesterol og for triglyserid. Ingen skilnad kunne påvisast for HDL og LDL. Over er fastande lipid samanlina utan at ein tek omsyn til kor gruppene låg før start av intervensjonen. Derfor er det avgrensa kva ein kan slutte ut frå denne figuren.

Figur 16 og 17 framstiller geometrisk mean for triglyserid under og etter måltidet. Triglyserid er ikkje normalfordelte, derfor nyttar ein her geometrisk mean. Deltakurvene viser den reelle auken (utgangsverdiar er trekt ifrå). Kurvene skil seg lite frå kvarandre i forløp og form, og det er grunn til å anta at det ikkje er nokon signifikant skilnad mellom gruppene når det gjeld triglyserid. Interessant er det like fullt at C og D fell raskast av og A når høgast og heldt seg høgt lenge.

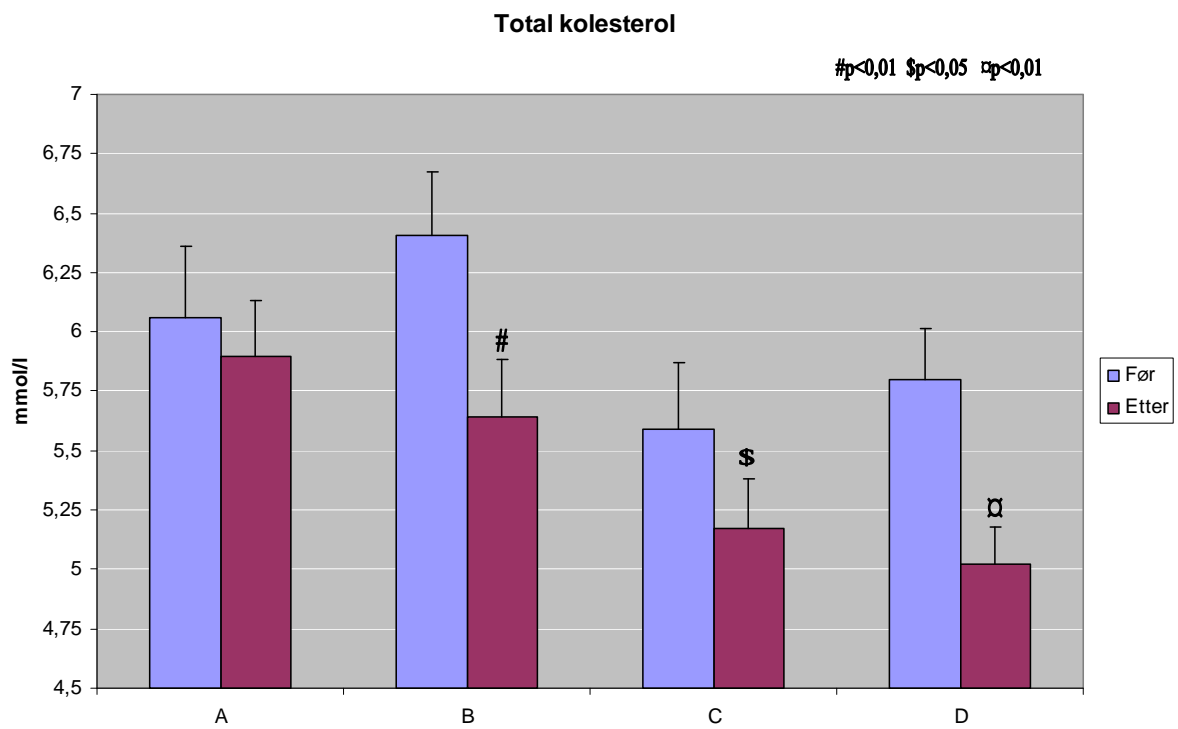
**Figur 16:** Triglyserid geometrisk mean



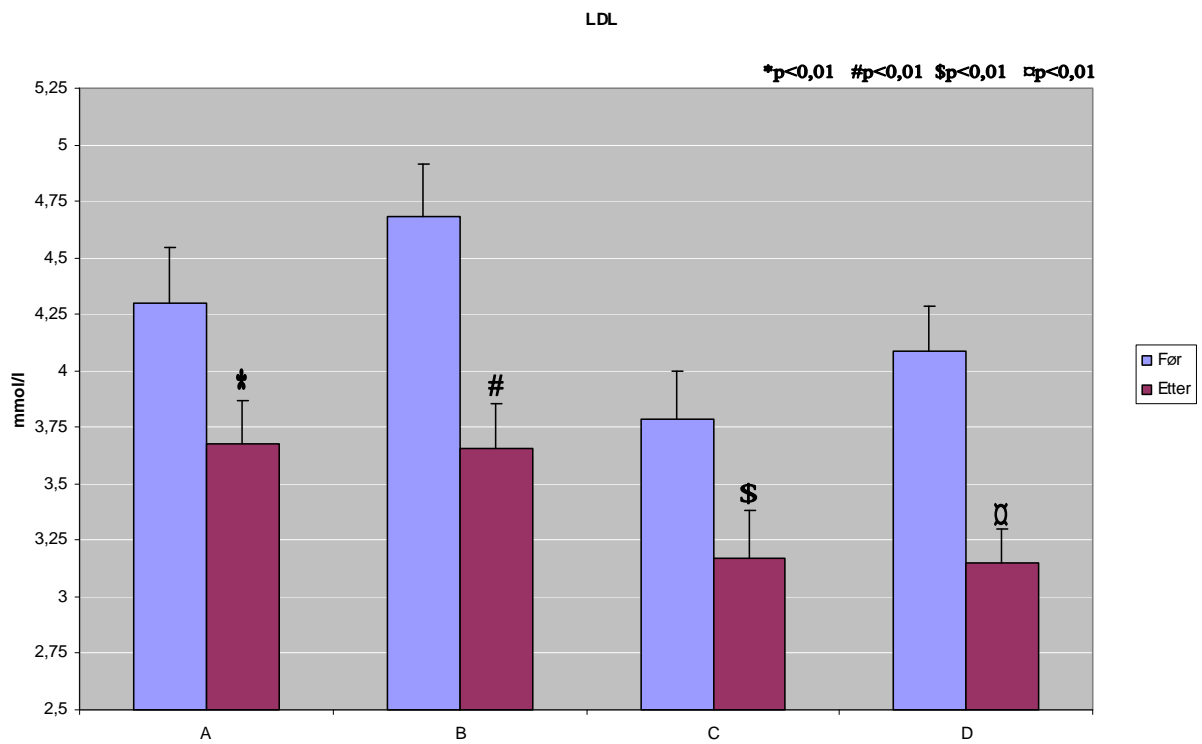
**Figur 17:** Delta triglyserid geometrisk mean



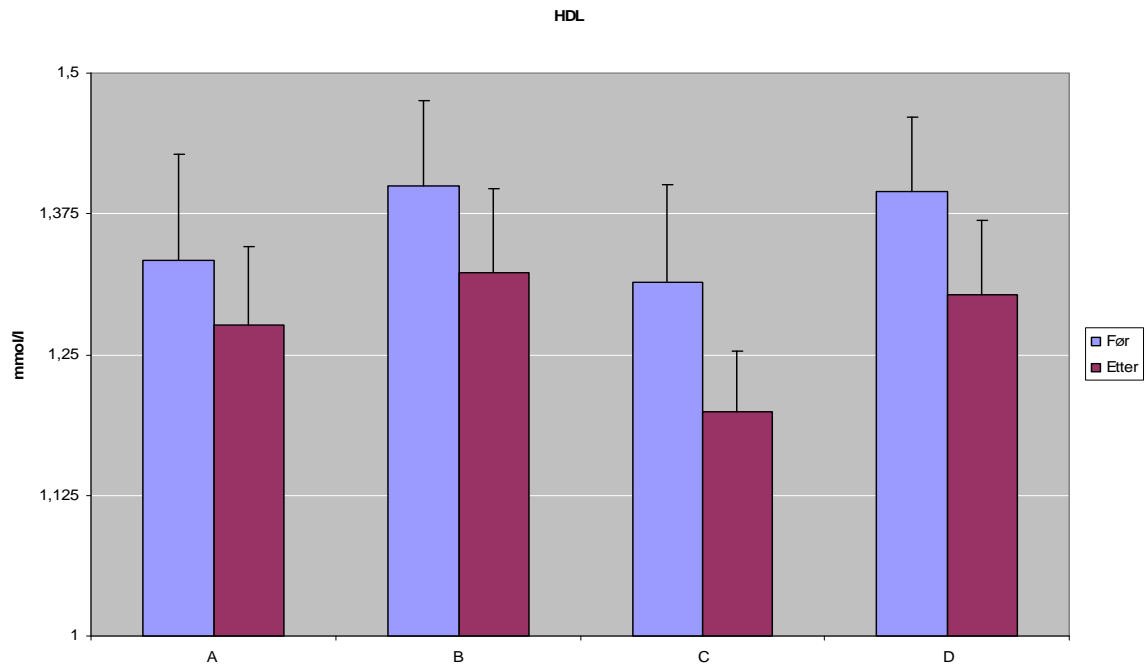
**Figur 18: Kolesterol før og etter kostintervensjonen**



**Figur 19: LDL før og etter kostintervensjonen**

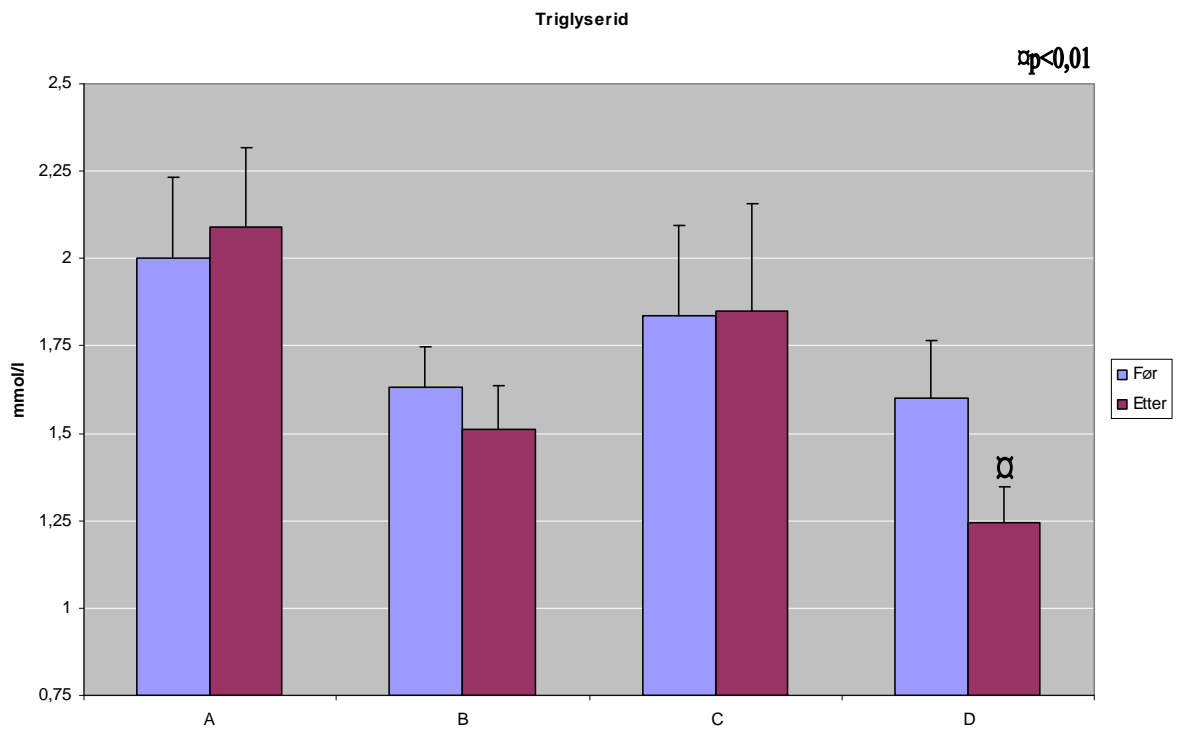


**Figur 20:** HDL før og etter kostintervensjonen



Ingen signifikante skilnader funne ved ikkje-parametrisk testing for HDL.

**Figur 21 :** Triglyserid før og etter kostintervensjonen



Figur 18 framstiller fastande kolesterolverdiar i dei fire gruppene før og om lag midtvegs kostintervensjonen. Før-verdiane er henta frå screening-materialet, og etter-verdiane er teke måltidsdagen. Ikkje-parametrisk testing viser signifikant skilnad før og etter intervensjon for B, C og D, medan A (kontrollgruppa) ikkje har nokon skilnad.

Figur 19, 20 og 21 framstiller det same for LDL, HDL og TG. LDL har gått ned i alle grupper, og alle har signifikant skilnad ved ikkje-parametrisk testing.

HDL har ut frå figuren ikkje endra seg signifikant, og dette bekreftar testinga.

Triglyserid har mest nedgang i D, medan A har hatt ein auke. Signifikant skilnad finn ein berre i gruppe D.

## **5. Diskusjon**

### **5.1 Generelt**

#### **5.1.1 Hovudfunn**

Hovudfunnet i denne oppgåva er at ein kan påvise skilnader mellom kostgruppene for parametra glukose, insulin og C-peptid under måltidsbelastning. Tendensen er at kontrollgruppa A (med norsk kosthald) har mindre ideelle verdiar for desse parametra. Lipidprofilane skil seg også frå kvarandre i dei fire kostgruppene. Det er ein tendens at lipidprofilen innanfor dei enkelte gruppene har endra seg i positiv retning, særskilt gjeld dette gruppa med lågfeittdiett og tilskot av omega-3-feittsyrer (D), men også gruppene med lågfeitt (C) og mykje einumetta feitt (B).

#### **5.1.2 Svakheiter og feilkjeder**

Dette har vore ein stor intervensjonsstudie. Gjennomføringa av studien stilte store krav til forsøkspersonar, dei ansvarlege og laboratoriepersonalet. Det lange tidsaspektet for kostintervensjonen var ei utfordring, da dette naturlegvis krev motiverte deltakarar og god oppfølging. Det var viktig at deltakarane greidde å halde vekta gjennom forsøksperioden (isoenergetisk forsøk). Dette gjekk i stor grad bra, men ein del av personane hadde for stor vektneiging. Dette er sjølvsaugt ei svakheit ved studien som kan ha påverka resultatet vi har

enda opp med. Da vektning i seg sjølv kan ha ein god effekt på parametra vi har målt, er dette sjølvklart ei mogleg kjelde til bias. Vidare er det ei viss usikkerheit rundt etterlevinga av kosthald blant deltakarane. Kjønnfordelinga med overvekt av kvinner kan også gjere at ein får usikre resultat. Når ein ynskjer at utvalet skal vera representativt for heile populasjonen, altså kaukasar av både kjønn med metabolsk syndrom, burde kjønnfordelinga i utvalet vere jamnare. Størrelsen på utvalet i studien er også eit svakheitsmoment. Spørsmålet blir om 57 kaukasar med metabolsk syndrom er tilstrekkeleg til å kunne generalisere til heile denne populasjonen. Måten personane vart rekrutterte på kan ein og stille kritiske spørsmål ved, sidan pasientane som fylte kriteria sjølv måtte melde seg eller vart kontakta, fordi dei tidlegare hadde delteke i forsøk. På denne måten er det mogleg at spesielt motiverte og bevisste personar utgjer ein større del av vårt utval enn i heile populasjonen. Moglege feilkjelder vil ein alltid kunne peike på i ein slik type studie. Feil ved laboratoriearbeid og måleinstrument må ein ta høgde for. Vi opplevde frå tid til anna at prøvene våre hemolyserte, og dette kunne føre til feil resultat eller eventuelt at ein ikkje fekk noko resultat frå denne prøven i det heile. Variasjon i verdiar mellom individ, og variasjon hjå det enkelte individ (til dømes døgnvariasjon) er noko som kan gje opphav til bias. Gjennom strenge prosedyrar med standardisering av prøvetakinga, freista ein å unngå dette.

### **5.1.3 Statistikk**

Denne oppgåva legg til grunn at verdiane ein studerer for ein stor del er normalfordelte. Dette kan for nokre av parametra vera ei forenkling. Trass i dette har vi valt å gjere det på denne måten, for at dei statistiske berekningane ikkje skal bli for kompliserte for rammene i ei slik studentoppgåve. Gjennomsnitt er brukt som sentraltendensmål og standardfeil er brukt som spreingsmål. For å undersøkje skilnad mellom gruppene har vi brukt ”analysis of variance” (ANOVA), medan ikkje-parametrisk testing er gjort for variablar ein veit/mistenkjer ikkje er normalfordelte. For parametrar som ein forventar ikkje er normalfordelte er det ideelle å rekne ut median som sentraltendensmål, persentilar som spreingsmål og teste ikkje-parametrisk. For triglyserid i samband med måltidet har vi framstilt resultata som geometrisk mean, fordi TG ikkje er normalfordelt.

Dei statistiske berekningane må ein stille kritiske spørsmål ved. Val av metodar er eit viktig moment. I tillegg kan ein peike på dei forenklingane som er gjort for at statistikken ikkje skal bli for komplisert. Eit eksempel er at ein i glukosekurvene testar på signifikante skilnader mellom gruppene på eit gjeve tidspunkt utan å ta omsyn til om andre tidspunkt viser



signifikant skilnad. Slik skilnad i andre tidspunkt påverkar sannsynet. Eit anna er at ein nøyer seg med å gjere ANOVA og dermed finne om det er skilnad mellom gruppene. Det ein ikkje med sikkerheit kan seie ut frå dette, er kva for grupper som eigentleg skil seg frå kvarandre.

## 5.2 Karbohydratmetabolismen

Gjennom å sjå på glukose-, insulin og C-peptid-kurver i samband med ei måltidsbelasting ser vi om kostintervensjon (ulik mengde og type fett og karbohydrat) hjå personar med metabolsk syndrom har nokon effekt. Måltidsbelastinga vart gjort etter 6-8 veker med kostintervensjon, dvs om lag midt i den 12 veker lange intervensjonsperioda. Det er mogleg at skilnader mellom gruppene kunne kome klarare fram om måltidsforsøket hadde vore gjort seinare. Måltidsbelasting som forsøk er også mindre nøyaktig enn FSIVGTT (Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test) når ein vil vurdere insulinsensitiviteten. Likevel kom det fram interessante tendensar i arbeidet med data frå måltidsbelastinga. Det er mogleg å danne seg eit bilete av insulinsensitivitet og insulinresistens i kostgruppene gjennom parametrane ein her har sett på.

Dei generelle måla (tabell 2) viste ved testing ingen signifikante skilnader. Dette er eit godt utgangspunkt for vidare tolking av våre funn. Eit slik resultat fortel at gruppene er tilnærma like i utgangpunktet, og det blir lettare å argumentere for at skilnader etter intervensjonen dermed kan tilskrivas denne.

Kontrollgruppa vår (A) fekk mykje metta fett. Resultata peikar i retning av at gruppe B (høgfeitt, mykje MUFA) og gruppe D (lågfeitt med omega-3-tilskot) får generelt meir optimale verdiar for våre parametarar ved inntak av mat enn kontrollgruppa. Fleire av funna underbygger dette.

Som figurane viser kjem det fram signifikante skilnader mellom gruppene på fleire tidspunkt både for glukose, insulin og C-peptid. Sidan måltida var standardiserte, det vil seie at alle åt like måltid (20% av dagleg energibehov), blir det naturleg å spørje seg kvifor ein finn desse skilnadene. Det kan ved fysiske augekast verke litt rart at dei to gruppene som skil seg ut med høge verdiar, er dei to med mest ulikt inntak av fett. Gruppe A fekk mykje metta fett og gruppe C fekk stivelsesrik diett med lite fett. Det blir derfor nærliggjande å tenkje at det er ulike mekanismar/årsaker som gjev dette resultatet. Inntaket av metta fett er med å påverke glukosenivået i blodet under eit måltid ved at desse fetttsyrene verkar inn på insulinsensitiviteten i kroppen sine celler(25, 26). Dermed vil insulin som blir utskilt i

samband med eit måltid, ikkje virke så effektivt som den kunne gjort på stimulering av cellene sitt glukoseopptak (4). Dette kan vera med å forklare at kontrollgruppa vår får høge verdier i vårt forsøk. Gruppe C som også kjem ut med høge verdier har mykje lågare feittinntak (særleg metta feittsyrer), og dermed kan ein ikkje forklare dei høge verdiane her på same måte. Skilnaden i kosten mellom gruppe C og D, var at personane i gruppe D fekk tilskot av omega-3- feittsyrer. Dette kan tyde på at jamt inntak av denne typen feittsyrer har god innflytelse på insulinsensitivitet og dermed glukoseprofilen etter inntak av mat (27). C får ikkje denne positive effekten av eit slik tilskot og endar med høge verdier.

Som det går fram av figurane når glukoseverdiane maksimalt nivå ved 60 min for A og C, og ved 45 minutt for B og D. Vidare er tendensen at A og C ligg høgare i maksimale verdier og deltaverdier enn B og D. Det kan tenkjast at grunnane er dei same, nemleg høgt inntak av metta feittsyrer i gruppe A og mangel på feittsyrer med positiv effekt i gruppe C. Moglegvis er insulinsensitiviteten nedsett og tilført glukose blir ikkje så raskt tatt opp i cellene i kroppen. Dermed blir nivået i blodet høgare og maksimalnivået blir nådd seinare.

Insulinkurvane viser at D-kurven skil seg ut med lågare verdier. Når ein skal freiste å forklare dette blir det naturleg fysst å sjå denne i forhold til C-kurven, da desse to gruppene hadde likt kosthald bortsett frå at D-gruppa fekk tilskot av omega-3-feittsyrer. Det er dermed nærliggande å tenkje at tilskotet av desse feittsyrene har ein effekt på insulinsekresjonen under eit måltid. Det er omdiskutert om slike feittsyrer kan ha ein positiv effekt på insulinsensitiviteten (28, 29), omega-3-feittsyrer bidreg kanskje til betra insulinsensitivitet (27). Dermed treng ikkje beta-cellene å secernere så mykje insulin for å oppnå same effekt på blodglukosen. Insulin verkar betre på cellene i kroppen og det trengs mindre insulin, samstundes med at blodglukosenivået held seg på eit lågt nivå, jamfør omtala av glukosekurven og maksimal glukose over. At D-kurven ser ut til å skilje seg ifrå A-kurven (kontrollgruppa) er slik ein kunne forvente. A-gruppa hadde diett med mykje metta feitt. Metta feitt har negativ verknad på insulinsensitiviteten (25, 26). Dermed må kroppen kompensere med å auke produksjonen av insulin for å kunne halde glukosenivået nede på eit mest mogleg optimalt nivå etter inntak av mat. Trass i den auka sekresjonen av insulin, peiker glukosekurven til A mot at dette ikkje er nok for å unngå at glukosenivåa blir auka når ein samanliknar med D-gruppa. Det er ein tendens at B har relativt stor insulinsekresjon i starten, men den minkar raskare enn i gruppe A og C, noko som tyder på at B kan ha positiv effekt av sine einumetta feittsyrer også på insulinsensitivitet og sekresjon (17, 30).

I histogrammet som framstiller maksimalt nivå av insulin ser det ut til at insulinnivå i gruppe D kan vera lågare enn i alle dei andre gruppene som ikkje skil seg noko særleg frå kvarandre.

Testing påviste ingen signifikant skilnad mellom gruppene for maksimalverdiar, men skilnaden i deltaverdiane er signifikant. Dette er også i tråd med diskusjonen over.

Insulinsensitiviteten er betra i gruppe D truleg på grunn av lågt inntak av metta feittsyrer samstundes med at det blir tilført omega-3-feittsyrer (som kanskje også har ein effekt)(27).

Både desse faktorane kan bidra til betra insulinsensitivitet, som inneber at maksimalnivået kan vera lågt, men samstundes tilstrekkeleg til å takle tilført glukose.

Kurvane som framstiller C-peptid viser også signifikante skilnader mellom gruppene. D ser ut til å liggje lågt og C høgt. C-peptid blir lagra og utskilt saman med insulin. Det blir ikkje fjerna av lever og har lengre halvtid enn insulin (tretti mot fem minutt). Det fortel oss såleis noko om insulinutskillinga, og er med å bekreftar effekten av kostintervensjonen.

Testinga av kurvane viser at skilnadene mellom gruppene kjem fram etter nokon tid, utan at ein kan påvise skilnader i fastande verdiar. Fysiologisk sett er måltidet viktig. Her får ein eit ”verkeleg” bilete av effekten, og testing av berre fastande verdiar i slike forsøk kan vera for enkelt.

Area under curve (AUC) er eit mål på totalmengda av stoffet i blodet gjennom måletida.

Resultatet frå vårt forsøk viste for glukose AUC tendens til skilnad mellom gruppe A og gruppene B og D, der A hadde høgare verdiar. Dette peiker i retning av at gruppe B og D har meir effektiv regulering av glukosen som blir tilført kroppen. Ei mogleg forklaring er at betra insulinsensitivitet gjev raskare og meir effektiv omsetning av glukose i kroppen. Tendensane i figuren kunne ikkje bekreftast ved testing. Insulin AUC fortel om total mengde insulin som blir secernert gjennom måletida. Her kan ein påvise skilnad ved ANOVA, men testing ikkje-parametrisk gav ingen signifikans. Det siste resultatet må tillegkast mest vekt då denne parameteren neppe er normalfordelt. Tendensen er likevel at C ligg høgt og D lågt. Kanskje kan omega-3-tilskotet som skil desse gruppene frå kvarandre bidra til dette. B og D som både har låge glukose AUC, har også relativt låge verdiar for insulin AUC. Med andre ord trengs mindre insulinsekresjon for å oppnå låge totale glukosemengder i desse gruppene enn i dei to andre, altså er insulinsensitivitet betre i desse gruppene. Gruppe A skil seg ut i negativ retning.

Figur 14 er interessant da den viser glukose plotta mot insulin med korrelasjonsliner. Av denne figuren kan ein sjå kva insulinmengde som må til for å oppnå ulike glukosenivå. Desto brattare kurven er, jo meir insulinresistens kan ein rekne med. Figuren viser at gruppe A skil seg ut. Denne kurva er brattare enn dei tre andre, og fortel at insulinresistensen kan vera høgare i gruppe A. I figuren er også alle verdiane plotta slik at ein får eit bilete på spreinga i gruppene, som ser ut til å vera relativt stor.

HOMA % (betacellefunksjon) og HOMA IR (insulinresistens) viser ingen signifikante skilnader ved ANOVA eller ikkje-parametrisk. Dette inneber at ein ikkje kan påvise at kostintervensjonen har hatt nokon effekt på betacellefunksjonen og insulinresistensen målt på denne måten. For HOMA manglar verdiar for tre personar pga. manglande insulinverdiar.

Resultata som er beskrive er i samsvar med mellom anna KANWU-studien som slo fast at monoumetta feittsyrer reduserer dei uheldige effektane på insulinresistens som oppstår ved kosthald med mykje metta feittsyrer (3). Denne studien omhandla rettnok friske individ. Funnet gjeld vel å merke for diettar med mindre enn 37 % av energiinntaket som feitt. I studien kunne ein ikkje påvise noko effekt på insulinsensitiviteten ved tilskott av omega-3 feittsyrer (3). Heller ikkje i denne oppgåva kunne vi påvise nokon signifikant forskjell i våre parameter ved slikt tilskot, men tendensen er likevel at denne gruppa (D) har noko meir optimale verdiar. Andre tidlegare studiar har funne at det kan vera ein slik samanheng (27). Andre studiar har og funne betring i insulinsensitivitet hjå friske individ når metta feittsyrer blir erstatta med monoumetta feittsyrer, særleg når totalinntak av feitt blir redusert samstundes (17). I studiar med samanlikning av insulinsensitivitet mellom kosthald med høgt og lågt totalt feittinntak er det noko sprikande funn, og i fleirtalet av desse kunne ein ikkje finne nokon forskjell i insulinsensitiviteten (10, 28). Vidare har ein studie vist positiv effekt på glukoseomsetning hjå personar med nedsett glukosetoleranse ved diett med mykje MUFA, medan PUFA ikkje har slik effekt. (29). Andre studiar at PUFA har positiv effekt på insulinsensitiviteten (30).

### 5.3 Lipidmetabolismen

Dei fastande lipidprofilane mellom kostgruppene viser signifikante skilnader for total kolesterol og triglyserid. Hovudtendensen er at gruppa med lite feitt og tilskot av omega-3-fettsyrer (D) kjem bra ut, og kontrollgruppa (A) kjem dårlegast ut. Kanskje kunne skilnader kome tydelegare fram etter lengre tid med kostintervensjon. Ein forventar ut ifrå litteraturen elles at erstatning av metta feitt med einumetta, fleirumetta og generelt mindre feitt vil gje god effekt på lipidprofilen (10, 25, 26). I samsvar med dette finn ein i denne oppgåva at kolesterolnivå er lågare desto mindre feittinntak. LDL har ingen signifikante skilnader, men her kjem også den nemnde tendensen fram. B og D skil seg ut med lågast triglyseridverdiar. Det fortel kanskje at slike diettar er betre, men for å kunne seie noko meir ut frå denne figuren

måtte ein ha samanlikna med lipidprofilane før intervensjonen. Ut frå denne figuren veit ein ingenting om kva endring som ev. har skjedd pga kostintervensjonen, så det blir berre spekulasjonar.

Interessant er derfor skilnaden innanfor dei enkelte gruppene når ein samanliknar fastande lipid før og etter kostintervensjonen. Det må nemnast at screening-verdiane som er lagt til grunn som før-verdiar er teke på noko ulike tidspunkt, dvs frå 1 veke til 3 mnd. før intervensjonen. Betring i lipidstatus kjem fram som eit klart mønster. For total kolesterol finn ein at kontrollgruppa ikkje forandrar seg, medan alle dei andre gruppene har signifikant nedgang. Dette fortel at kostendring med utbyting av metta feittsyrer har verknad. LDL viser nedgang i alle grupper, og ein kan ikkje ved denne parameteren seie at det er nokon klar forskjell mellom kostane. Forklaringa kan vera at deltaking i studien i seg sjølv har ein god effekt, gjennom t.d. meir bevisstheit rundt eigen livsstil. Triglyserid har signifikant skilnad berre for gruppe D som fekk lågfeittdiett med tilskot av omega-3. Denne tendensen fortel at slikt kosthald kan ha positiv effekt ved metabolsk syndrom, noko som har vore antyda i andre studiar (27).

Framstillinga av triglyserid gjennom måltidsbelastninga tyder ikkje på nokon klar effekt på denne parameteren ved ulike kosthald. Likevel er det vel å merke seg at C og D fell raskare av, og A endar høgare mot slutten av måletida. Dette kan peike mot at A også her har meir uheldige tilhøve.

## 5.4 Konklusjon

Problemstillinga i studentoppgåva var å samanlikne ulike kosthald hjå kaukasar som oppfyllte kriteria for metabolsk syndrom. Vi har studert forskjellar i sentrale parametar i karbohydratmetabolismen og lipidmetabolismen for å samanlikne fire ulike kosthald, som har variert med omsyn på mengde og type feittsyrer og karbohydrat. Hovudfokus i denne oppgåva var insulinsekresjonen ved måltidsbelastinga og ein kunne påvise skilnader mellom kostgruppene. Data på dei andre parametane er med å underbygger skilnadene mellom gruppene.

Resultata peiker mot at personar med metabolsk syndrom er best tent med kost der ein unngår mykje metta feittsyrer. Einumetta og fleirumetta feittsyrer bør erstatte dei metta. Det er mogleg at kost med ein del einumetta og fleirumetta feittsyrer er betre enn ein kost med lite fett (stivelsesrik). Det ein veit frå studiar hjå friske ser i stor grad ut til å vera gyldig også hos individ med metabolsk syndrom (3, 17, 25, 26, 30). Kosthaldsendring der metta feittsyrer blir erstatta av fleirumetta og/eller einumetta feittsyrer gjev positive effektar på karbohydrat- og lipidmetabolismen. Dermed påverkar ein kardiovaskulær risiko i positiv retning.

## 6. Kjeldeliste

1. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic Syndrome and Risk of Incident Cardiovascular Event and Death. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 49: 403-414
2. Shaw DI, Hall WL, Williams CM. Metabolic syndrome: what is it and what are the implications? *Proceedings of the Nutrition Society* 2005; 64: 349-357
3. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU study. *Diabetologia* 2001; 44, 312-319
4. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28
5. Nilsson PM, Zethelius B: 2 Metabola syndromets inngående komponenter och definisjoner. In: Nilsson PM, Olsson AG, Zethelius B (eds): *Metabola syndromet – bakgrund, mekanismer och behandling*. Studentlitteraturen, Lund 2006.
6. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
7. 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: 2486-97.
8. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation. 2005. [www.idf.org](http://www.idf.org)
9. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetic epidemic. *Nature* 2001; 414: 782-87
10. Mann J, McAuley K:Byrne CD: 13 Nutrition: It's Relevance in Development and Treatment of the Metabolic Syndrome. In: Byrne CD and Wild SH (eds): *The metabolic syndrome*. John Wiley & Sons, Ltd, 2005.
11. Isomaa B. A major health hazard: the metabolic syndrome. *Life Sci* 2003; 73: 2395-2491
12. Rosell M. Diet and the metabolic syndrome. A cross-sectional study of 301 men from Stockholm County. Stockholm: Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institute; 2003.
13. Tonstad S, Hjermmann I. A high risk score for coronary heart disease is associated with the metabolic syndrome in 40-year-old men and women. *J Cardiovasc Risk* 2003; 10: 129-135.
14. Balkau B, Charles M, Drivsholm T, et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002; 28: 364-376
15. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome and Its Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Nondiabetic European Men and Women. *Archives of Internal Medicine* 2004; 164: 1066 - 1076.

16. Rasmussen BM, Vessby B, Uusitupa M, et al. Effects of dietary saturated, monounsaturated, and n-3 fatty acids on blood pressure in healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 221-226.
17. Pérez-Jiménez F, López-Miranda J, Pinillos MD, et al. A Mediterranean and a high-carbohydrate diet improve glucose metabolism in healthy young persons. *Diabetologia* 2001; 44: 2038-2043.
18. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr.* 2004 Sep; 92: 347-55.
19. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37(5):1202-19. Erratum in: *Hepatology* 2003; 38: 536.
20. Nawrocki AR, Scherer PE. The delicate balance between fat and muscle: adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 281-9.
21. Harris JA, Benedict FG. A biometric study of human metabolism.
22. Roza AM, Shizgal HM. The Harris Benedict equation reevaluated: resting energy requirements and the body cell mass. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1984; 40: 168-182.
23. Kylea UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Bioelectrical impedance analysis - part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition* 2004; 23: 1226–1243.
24. [www.dtu.ox.ac.uk/index.php?maindoc=/homa/index.php](http://www.dtu.ox.ac.uk/index.php?maindoc=/homa/index.php)
25. Mann JI. Nutrition Recommendations for the Treatment and Prevention of Type 2 Diabetes and the Metabolic Syndrome: An Evidence-Based Review. *Nutrition Reviews* 2006; 64: 422-427.
26. Roche HM. Fatty acids and the metabolic syndrome. *Proceedings of the Nutrition Society* 2005; 64; 23-29.
27. Roche HM, Gibney MJ. Postprandial triacylglycerolaemia: the effect of low-fat dietary treatment with and without fish oil supplementation. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50: 617-624.
28. Lovejoy JC, Smith SR, Champagne CM, et al. Effects of diets enriched in saturated (palmitic), monosaturated (oleic), or trans (elaidic) fatty acids on insulin sensitivity and substrate oxidation in healthy adults. *Diabetes Care* 2002; 25: 1283-8.
29. Louheranta AM, Sarkkinen ES, Vidgren HM, et al. Association of the fatty acid profile of serum lipids with glucose and insulin metabolism during 2 fat-modified diets in subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Clin Nutr* 2002; 2: 331-7.
30. Summers LK, Fielding BA, Bradshaw HA, et al. Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia* 2002; 45: 39-377.