



UPPSALA
UNIVERSITET

Tidiga metabola förändringar vid low calorie diet(LCD)-leverfett och leverfett markörer

Hans-Erik Johansson

Klinisk Nutrition och Metabolism, Inst. Folkhälso- och
Vårdvetenskap, Uppsala Universitet.

David Edholm, Joel Kullberg, Fredrik Rosqvist, Mats Rudling,
Sara Straniero, F. Anders Karlsson, Håkan Ahlström, Magnus
Sundbom och Ulf Riséus

Backgrund

- Diet-inducerad viktning reducerar leverförfettning

(Vitola et al. Obesity, 2009)

- Vissa data tyder på att energi restriktion reducerar leverförfettning signifikant redan efter 1 vecka

(Lim et al. Diabetologia 2011)(Bian et al. Obesity 2013)

Frågeställningar:

- Hur fort reduceras leverfett?
- Hur fort reduceras insulin resistensen i levern ?
- Hur fort förändras markörer för leverförfettning och hur stora förändringar ser man vid olika tidpunkter ?

Syfte

- Undersöka förändringar av fetthalten i levern och metabola markörer och leverfett markörer vid olika tidpunkter under 28 dagars LCD behandling hos obesa kvinnor.

Metoder

- MRI lever, BIA och blodprovstagning utfördes vid 5 tillfällen under LCD:
Dag 0, 3, 7, 14 and 28
- Fastande prover togs, vätskeintaget var begränsat till 500 ml vatten 12h före besök

LCD

- Low-caloric diet, LCD (Modifast[®]) intogs under 28 dagar, 800-1100 kcal/dag (kolhydrater 52%, protein 25%, fat 21%)

Leverfett kan undersökas med MRI

- Leverfett bedömdes med hjälp av MRI
- MRI resultatet bedömdes av 2 röntgenläkare och medelvärdet användes
- MRI resultat av leverfett har validerats mot ^1H MRS, (gold standard) (Bjeremo AJCN 2012)

Metabola and leverfett markör analyserade

- ALAT
- Triglycerider
- Insulin
- Non-esterified fatty acids (NEFA)
- 3-Hydroxybutyrate (OHB)
- Adiponectin
- Fibroblast growth factor (FGF21)
- Stearoyl-CoA (SCD) (16:1/16:0)

Baslinje-data

10 obesa kvinnor utan diabetes planerade för bariatrisk kirurgi inkluderas i denna studie:

- Medel ålder: 42.7 (8.9) år
- Medel BMI: 41.7 ± 2.6 kg/m²
- Medel vikt: 114.3 ± 12.1 kg
- Liverfett: 9.3 ± 7.1 %
- Plasma glukos: 5.8 ± 0.6 mmol/l
- Triglycerider: 2.01 ± 1.36 mmol/l

Kroppssammansättning

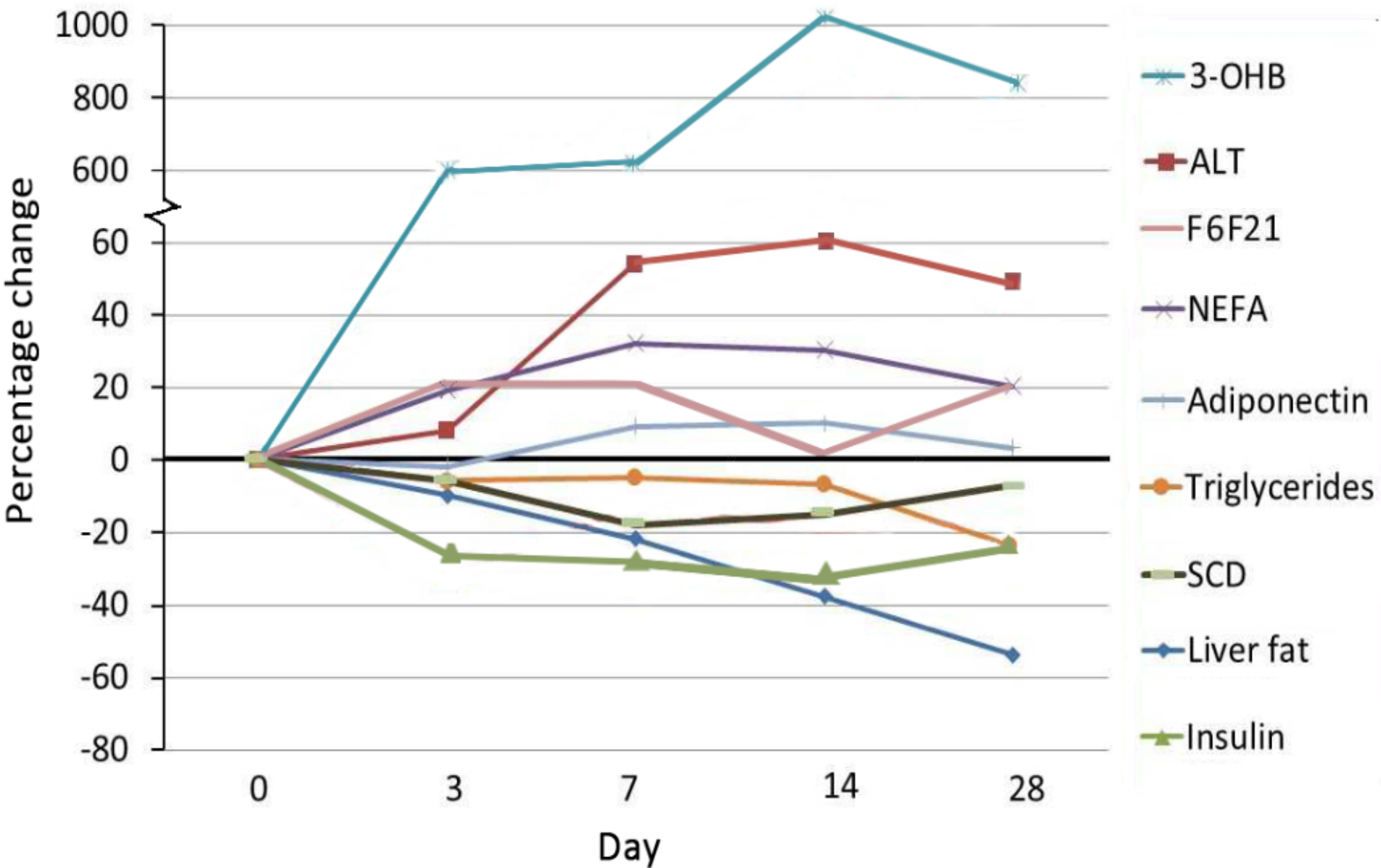
- Viktnedgången var 7.3 kg (range 5.7-9.1) efter 28 dagar behandling med LCD
- Fettmassan reducerades med 5.3 ± 2.0 kg
- Viktnedgången var störst mellan dag 0 och dag 3 (2 kg) med en medel viktnedgång på 0.7 kg/day

Baseline and follow-up data of 10 morbidly obese women during low-calorie diet for 28 days.



Patient Data	Baseline	Day 3	Day 7	Day 14	Day 28	P for trend
Age (years)	42.7 (8.9)					
Weight (kg)	114.3 (12.1)	112.4 (11.7)	111.3 (11.9)	110.1 (12.0)	107.0 (11.3)	< 0.001
BMI (kg/m ²)	41.7 (2.6)	41.1 (2.6)	40.7 (2.7)	40.2 (2.8)	39.1 (2.6)	<0.001
<i>MRI Data</i>						
Liver volume (l)	2.1 (0.7)	1.9 (0.7)	1.8 (0.6)	1.7 (0.5)	1.7 (0.5)	<0.001
Liver fat (%)	9.3 (7.1)	8.3 (6.4)	7.3 (5.7)	6.1 (4.5)	4.6 (3.1)	0.006
<i>Metabolic markers</i>						
P-glucose (mmol/l)	5.8 (0.6)	5.9 (0.6)	5.9 (0.6)	5.7 (0.6)	5.7 (0.6)	NS
S-insulin (mE/l)	21.4 (9.4)	17.0 (7.2)	16.2 (7.1)	14.8 (4.6)	17.4 (9.3)	0.020
HOMA-IR	5.7 (2.5)	4.5 (2.1)	4.2 (1.9)	3.8 (1.4)	4.6 (3.0)	0.020
P-ALT (μ katal/l)	0.38 (0.10)	0.54 (0.30)	0.67 (0.35)	0.62 (0.21)	0.70 (0.64)	0.013
P-Triglycerides (mmol/l)	2.00 (1.36)	1.85 (1.37)	1.70 (1.03)	1.67 (1.06)	1.45 (0.85)	0.027
P-NEFA (mmol/l)	0.65 (0.15)	0.92 (0.24)	0.88 (0.21)	0.87 (0.21)	0.90 (0.30)	0.005
P-3-OHB (mmol/l)	0.04 (0.05)	0.27 (0.19)	0.25 (0.11)	0.35 (0.25)	0.34 (0.27)	<0.001
P-adiponectin (mg/l)	6.03 (1.95)	6.20 (2.37)	6.28 (2.25)	6.32 (2.11)	6.04 (1.50)	NS
S-FGF-21 (pg/ml)	244 (213)	253 (176)	432 (388)	292 (206)	452 (533)	NS
P-SCD-1 index	3.50 (1.14)	3.34 (1.01)	3.07 (0.94)	3.05 (0.98)	2.97 (0.99)	0.004

Relative *median* change in liver fat and liver fat markers



Sammanfattning

- Markanta förändringar noterades för FGF21 and insulin redan efter 3 dagars energi restriktion (LCD) hos obesa kvinnor talar för en snabb förbättring i insulinresistens
- Leverfett var den enda parametern som uppvisade ett tydligt linjärt och tidsberoende reduktion över perioden, 28 dagar
- Förhöjningar noterades i NEFA, 3-OHB och ALAT koncentrationer fram till dag 14, därefter sjunkande, talar för en ökad lipolys i fettväv (NEFA) och fettoxidation som belastar levern (ALAT).
- Samspelet och sambanden mellan dessa och andra nya metabola markörer och hepatokiner behöver studeras närmare