



Lægemidlers effekt på fedtnedbrydning kan måles i rotter

Mølhøj, Signe; Malmlöf, Kjell; Johansen, Thue; Hansen, Harald S.

Published in:
Lægemiddelforskning

Publication date:
2008

Document version
Også kaldet Forlagets PDF

Citation for published version (APA):
Mølhøj, S., Malmlöf, K., Johansen, T., & Hansen, H. S. (2008). Lægemidlers effekt på fedtnedbrydning kan måles i rotter. *Lægemiddelforskning*, 55-57.

Lægemidlers effekt på **fedt- nedbrydning** kan måles i rotter



Potentielle lægemidler mod fedme påvirker typisk sultcenteret i hjernen og nedsætter appetitten. En anden nyttig effekt vil være, hvis stofferne direkte øger nedbrydningen af allerede oplagret fedt. Mikrodialyse kan måle, hvad der sker i fedtvævet, under dyreforsøg med sådanne lægemiddelkandidater.

Af Signe Mølhøj, Kjell Malmjöf, Thue Johansen og Harald S. Hansen

Forekomsten af fedme er støt stigende og har længe været et problem i den vestlige verden. I de senere år er overvægt og fedme i højere og højere grad blevet et globalt fænomen, og man taler nu om en decideret fedmeepidemi.

Når antallet af fede mennesker stiger i befolkningen, øges risikoen for udvikling af en række alvorlige sygdomme som type 2-diabetes, hjerte-karsygdomme og åreforkalkning. Behandling af fedme er således ikke udelukkende af kosmetisk interesse, men frem for alt af stor sundhedsmæssig betyd-

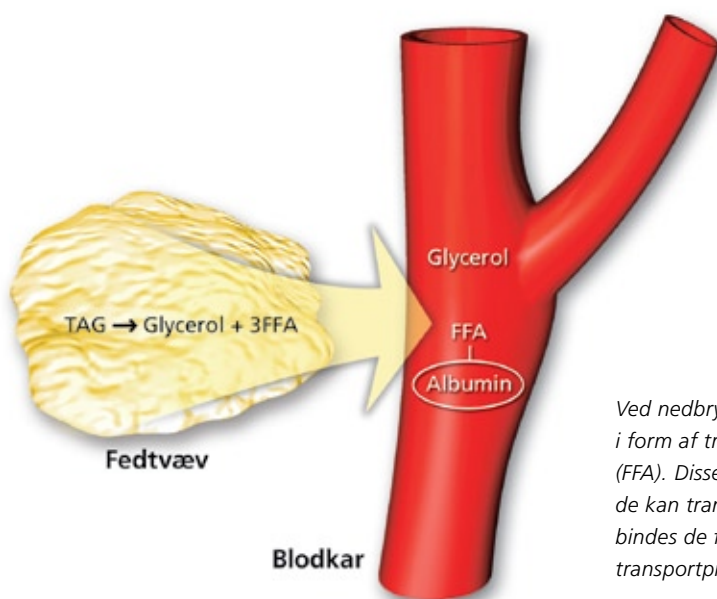
ning. De vigtigste årsager til fedmeepidemien er et stadig større indtag af energirig mad samt fysisk inaktivitet i form af manglende motion og stillesiddende arbejde.

Helt fundamentalt kan man sige, at mennesker bliver fede, når energiindtaget gennem længere tid overstiger energiforbruget. Således vil et overskydende energiindtag på blot 250 kJ om dagen – svarende til 10 gram chokolade – føre til en vægtforøgelse på omtrent 30 kg i løbet af ti år. Der behøver altså kun at være et ganske lille overskud på energibalancen for at give anledning til fedme på sigt.

Kostændringer, som reducerer energiindtaget, og motion, der øger energiforbruget, kan føre til vægttab, men i tilfælde af svær overvægt og fedme er disse enkle midler sjældent tilstrækkelige. Derfor er der et udtalt behov for en effektiv medicinsk behandling.

Biokemien bag fedtoplagring

Fedt oplagres i kroppens fedtdepoter i form af triacylglycerol, som består af et glycerolmolekyle, hvortil der ved hjælp



Ved nedbrydning af fedt – lipolyse – spaltes oplagret fedt i form af triacylglycerol (TAG) til glycerol og frie fedtsyrer (FFA). Disse metabolitter frigives til blodbanen, hvorfra de kan transporteres til andre væv og forbruges. I blodet bindes de frie fedtsyrer til albumin, der fungerer som transportprotein.

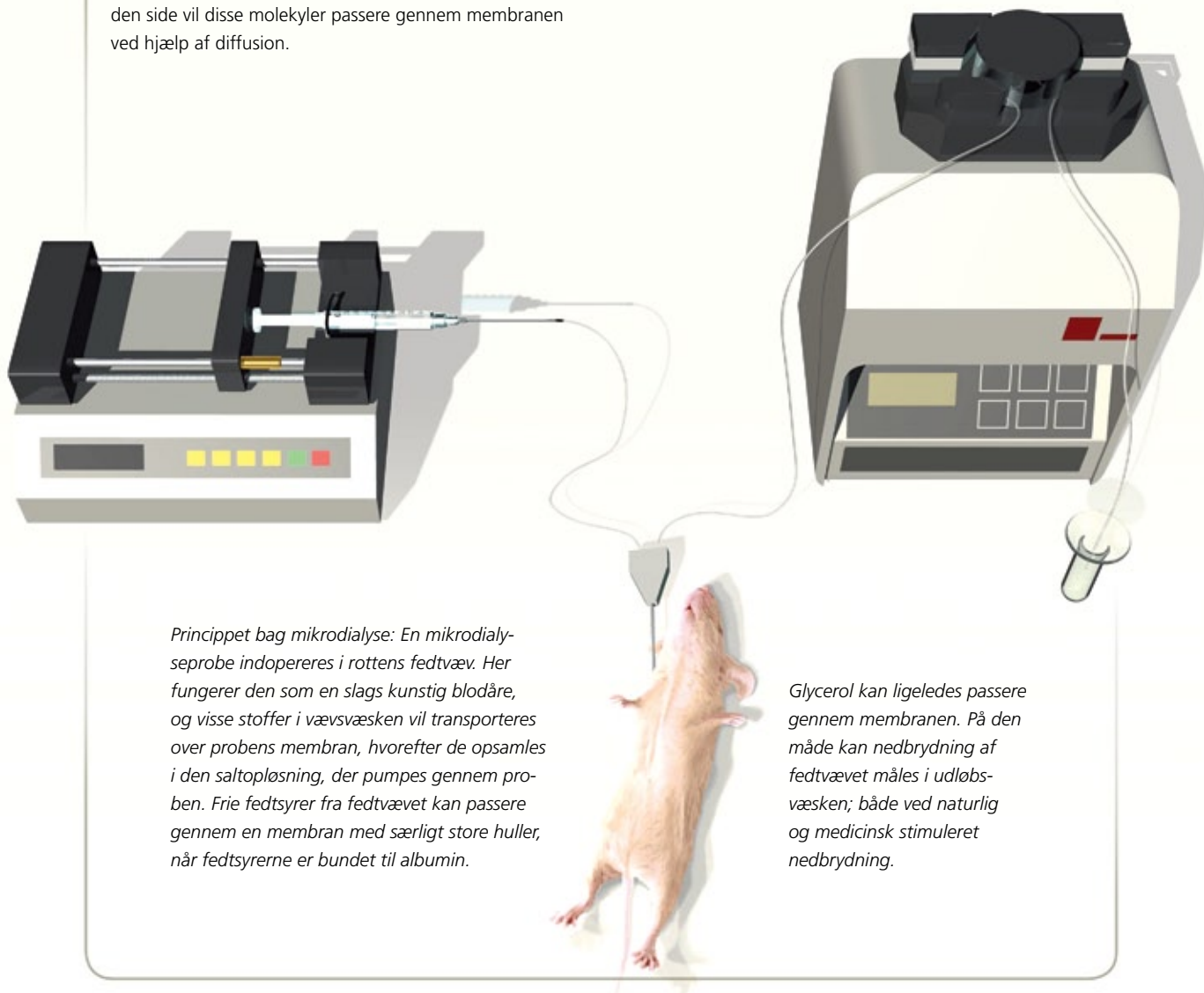
MIKRODIALYSE – DYNAMISKE UNDERSØGELSER I LEVENDE VÆV

Mikrodialyse er en teknik, som muliggør opsamling af ekstracellulærvæske i det levende væv. Siden metoden blev beskrevet første gang i 1974, har den fundet stigende anvendelse inden for metaboliske studier i væv hos både dyr og mennesker, fordi mikrodialyse giver en unik mulighed for at undersøge cellernes metabolisme i deres aktuelle miljø.

Princippet i metoden er, at en mikrodialyseprobe indopereres i det væv, man ønsker at undersøge. Proben indeholder en dialysemembran, som er forbundet med henholdsvis en indløbslange og en udløbslange, hvorigennem der pumpes en fysiologisk saltopløsning ved meget lav hastighed; typisk 0,3-5 $\mu\text{l}/\text{min}$. Membranen er permeabel overfor vandopløselige molekyler op til en given molekylvægt, og under tilstedeværelse af en koncentrationsgradient mellem ekstracellulærvæsken på den ene side af dialysemembranen og saltopløsningen på den anden side vil disse molekyler passere gennem membranen ved hjælp af diffusion.

Når proben er indopereret, diffunderer vandopløselige metabolitter, som er til stede i ekstracellulærvæsken, gennem membranen og ind i saltopløsningen, hvorfra de opsamles via udløbslangen. Herefter kan koncentrationen af metabolitterne måles. Opsamlingen kan foretages kontinuerligt gennem timer eller dage, og på den måde kan målingerne give et dynamisk billede af metabolismen i det undersøgte væv.

Frie fedtsyrer er ikke vandopløselige, og de kan derfor ikke opsamles ved almindelig mikrodialyse. Vi har imidlertid udviklet en metode, som gør opsamling mulig. I blodet danner frie fedtsyrer komplekser med proteinet albumin, hvorved fedtsyrerne kan transporteres rundt i blodbanen. Albumin-associerede frie fedtsyrer i fedtvævet kan opfanges ved anvendelse af dialysemembraner med særligt store huller.



Princippet bag mikrodialyse: En mikrodialyseprobe indopereres i rottens fedtvæv. Her fungerer den som en slags kunstig blodåre, og visse stoffer i væsvæsken vil transporteres over probens membran, hvorefter de opsamles i den saltopløsning, der pumpes gennem proben. Frie fedtsyrer fra fedtvævet kan passere gennem en membran med særligt store huller, når fedtsyrerne er bundet til albumin.

Glycerol kan ligeledes passere gennem membranen. På den måde kan nedbrydning af fedtvævet måles i udløbsvæsken; både ved naturlig og medicinsk stimuleret nedbrydning.

af esterbindinger er bundet tre fedtsyrer. Ved nedbrydning af fedt – lipolyse – spaltes bindingerne, og metabolitterne glycerol og frie fedtsyrer frigives. Processen er regulerbar, og visse stoffer og hormoner har en lipolytisk virkning, fordi de fremmer spaltningen af triacylglycerol med en fedtreducerende effekt til følge.

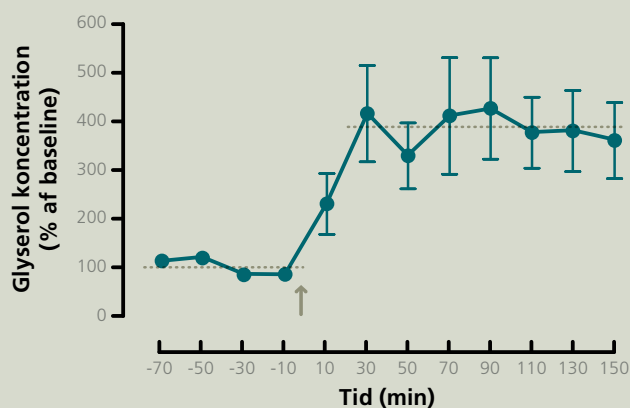
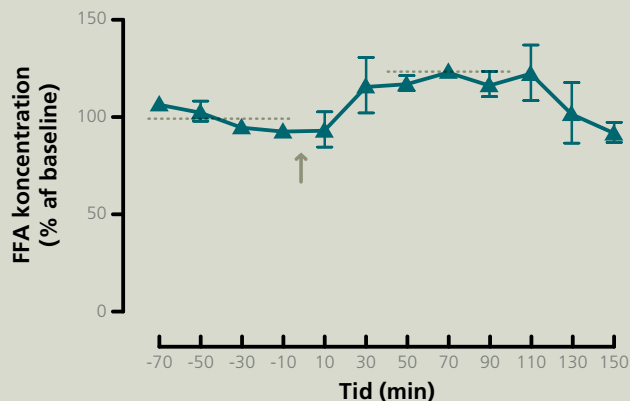
Glycerol og frie fedtsyrer frigøres til blodbanen, og koncentrationen af disse stoffer i blodplasmaet bruges ofte som en indikation for lipolytisk aktivitet. Dette mål er imidlertid kun indirekte, fordi frigjorte fedtsyrer dels kan genoptages i fedtvævet og dels kan optages og forbruges i andre væv – fortrinsvis muskler og lever. Glycerol kan ligeledes optages i andre væv eller alternativt udskilles med urinen. En mere direkte metode til måling af metabolitterne i selve fedtvævet vil derfor give et mere nøjagtigt billede af den lipolytiske proces.

Lipolysestudier i fede rotter

I vores forskning anvender vi mikrodialyse som metode til at studere fedtstofskiftet i opfedede rotter (DIO-rotter – Diet-Induced Obese). Rotterne er genetisk normale, og de er blevet fodret med et særligt fedtholdigt foder for at opnå en fedmetilstand, som mest muligt efterligner den, der typisk ses hos overvægtige mennesker.

Under bedøvelse kan mikrodialyseprober indopereres i fedtvævet på rotterne, og efterfølgende kan koncentrationen af glycerol og frie fedtsyrer måles i det opsamlede dialysat. Målingerne gennemføres, mens rotten er bedøvet. Gennem målingerne opnår vi direkte information om den aktuelle lipolytiske aktivitet i fedtvævet. Ved samtidig at behandle rotten med et teststof kan en eventuel stimulerende effekt på lipolysen måles i form af en direkte stigning i metabolitniveauet. På den måde kan vi afklare, om stoffet direkte påvirker den lipolytiske proces og medfører en øget nedbrydning af det oplagrede fedt.

Håbet med forskningen er på sigt at finde en lægemiddelkandidat mod fedme, som har en bedre effekt end de eksisterende præparater, som kun giver moderate vægttab eller er forbundet med uønskede bivirkninger. Metoden er endvidere et værdifuldt redskab til bedre at kunne forstå det komplicerede samspil, som den lipolytiske proces indgår i, og de faktorer der påvirker processen. Denne grundforskning er et bidrag til den samlede forståelse af fedmens biologi.



Graferne viser koncentrationen af henholdsvis frie fedtsyrer (FFA) og glycerol målt ved hjælp af mikrodialyse i rotters fedtvæv. Pilen angiver indgift af et stof der øger lipolysen. * $P < 0.05$.



Cand.pharm. Signe Mølhøj er ph.d-studerende på Novo Nordisk AIS og Institut for Farmakologi og Farmakoterapi.
 Dr.scient. Kjell Malmlof er professor på Fakultet for Veterinær Medicin på Uppsala Universitet i Sverige.
 MD ph.d. Thue Johansen er forsker på Novo Nordisk AIS.
 Dr.scient. Harald S. Hansen er professor på Institut for Farmakologi og Farmakoterapi.