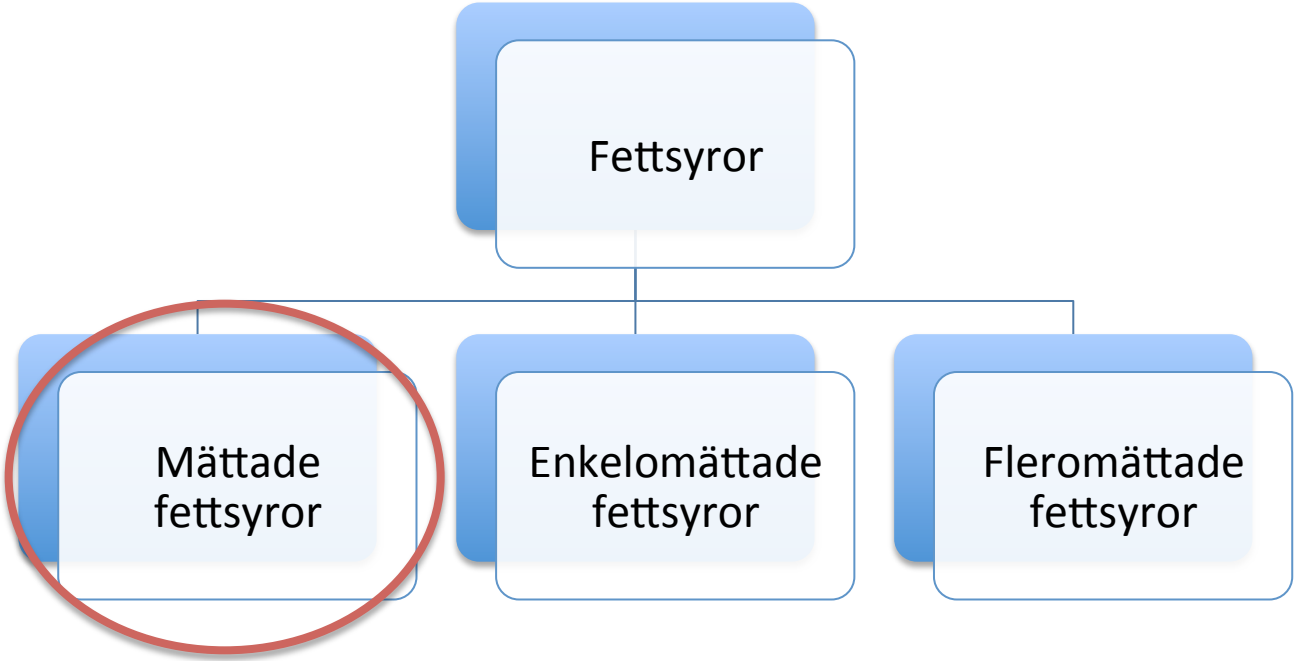
Olika fettsyrors påverkan på insulinresistensen

Niklas Dahrén

Det är framförallt mättade fettsyror som verkar bidrar till insulinresistens i cellerna

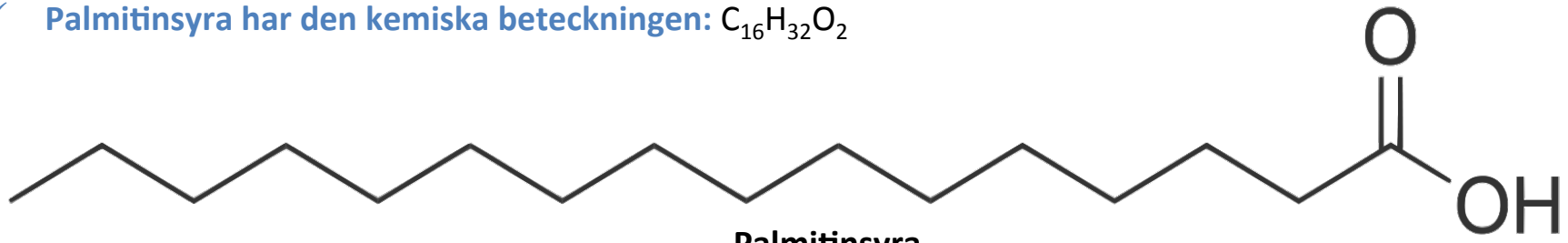


Det är långa mättade fettsyror (framförallt palmitinsyra) som bidrar till insulinresistens

- ✓ **Flera studier har visat att det är långa mättade fettsyror** som bidrar till insulinresistens. De korta mättade fettsyrorna verkar inte ha någon negativ effekt alls på insulinresistensen. Mättade innebär att fettsyrorna inte har någon dubbelbindning utan har fullt med väteatomer (mättad med väteatomer). För att räknas som en lång fettsyra ska fettsyran ha minst 12 kolatomer.

- ✓ **Av de långa mättade fettsyrorna är det framförallt ”palmitinsyra”** som orsakar insulinresistens i cellerna. Palmitinsyra finns naturligt i palmolja, smör, ost, mjölk, kött m.m.

- ✓ **Palmitinsyra har den kemiska beteckningen:** $C_{16}H_{32}O_2$



Palmitinsyra

Palmitinsyra är den fettsyra som är vanligast i kroppen

- ✓ **Det är framförallt palmitinsyra som finns lagrat i våra fettceller** och därför är den också vanligast i kroppen. Palmitinsyra är en lång mättad fettsyra vilket ger vissa fördelar i lagringssynpunkt. Den har tack vare att den är mättad en lång hållbarhet och den långa och raka strukturen gör att mycket energi kan lagras på en begränsad yta. Omättade fettsyror är krokiga och tar upp mer plats. De har också dubbelbindningar som gör att de förstörs lättare genom oxidation.

- ✓ **Om vi äter för mycket energi (oavsett om det är i form av fett, kolhydrater eller protein)** så kommer det mesta att av energin lagras i form av palmitinsyra i våra fettceller. Levern tillverkar palmitinsyra av den mat vi äter och palmitinsyran transporteras sedan till fettcellerna och lagras där. Obs. Fruktos har en extra benägenhet att aktivera fettsyntesen i levern och omvandlas till palmitinsyra.

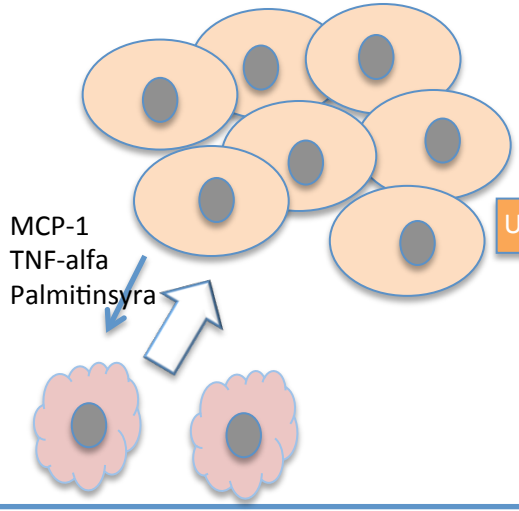
Vi äter för mycket energirik mat → Levern tillverkar palmitinsyra av de energirika näringsämnena → Palmitinsyran transporteras till fettcellerna

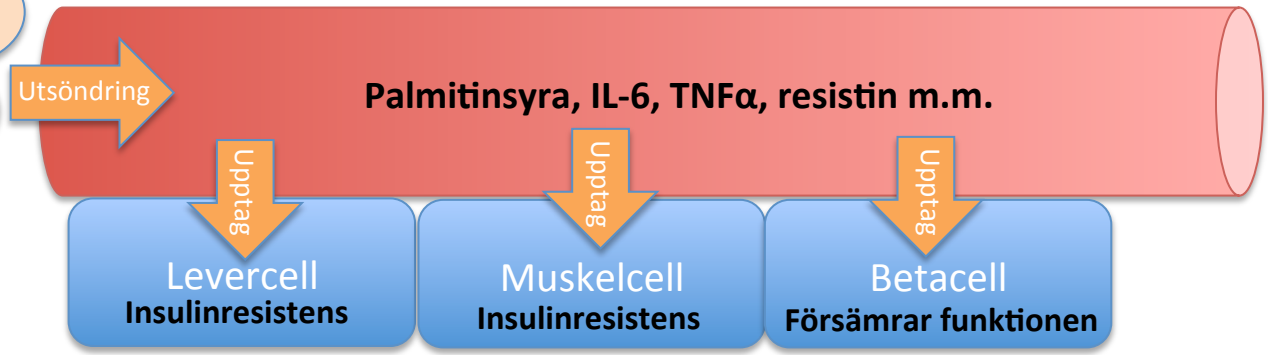
Bukfettet utsöndrar palmitinsyra som orsakar insulinresistens

För högt energiintag

Leder till

Förstorade fettceller i buken





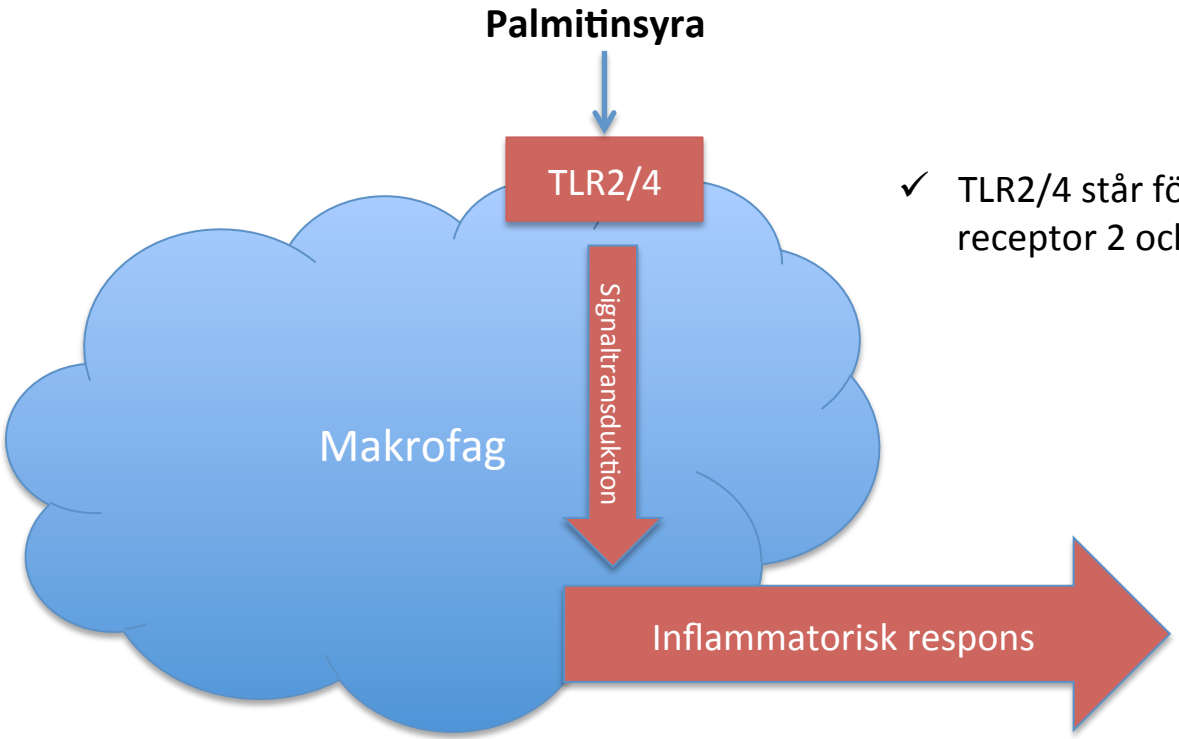
✓ **När fettcellerna i buken är överfyllda med fettsyror** (innehåller framförallt den långa mättade palmitinsyran) uppstår ett stresstillstånd i cellerna vilket leder till utsöndring av palmitinsyra och andra inflammatoriska ämnen som aktiverar och lockar dit makrofager. Makrofagerna och fettcellerna utsöndrar sedan tillsammans stora mängder inflammatoriska ämnen till blodet inkl. palmitinsyran som fettcellerna utsöndrar. Dessa ämnen transporteras med blodet till cellerna och bidrar där till insulinresistensen.

Palmitinsyra kan bidra till insulinresistens på olika nivåer

1. **Kan rekrytera och aktivera makrofager:** Palmitinsyran binder till speciella receptorer på makrofagerna vilket aktiverar dessa. Makrofagerna anländer till fettvävnaden i buken och börjar där producera och utsöndra en stor mängd inflammatoriska ämnen som kan bidra till insulinresistens i kroppens celler.

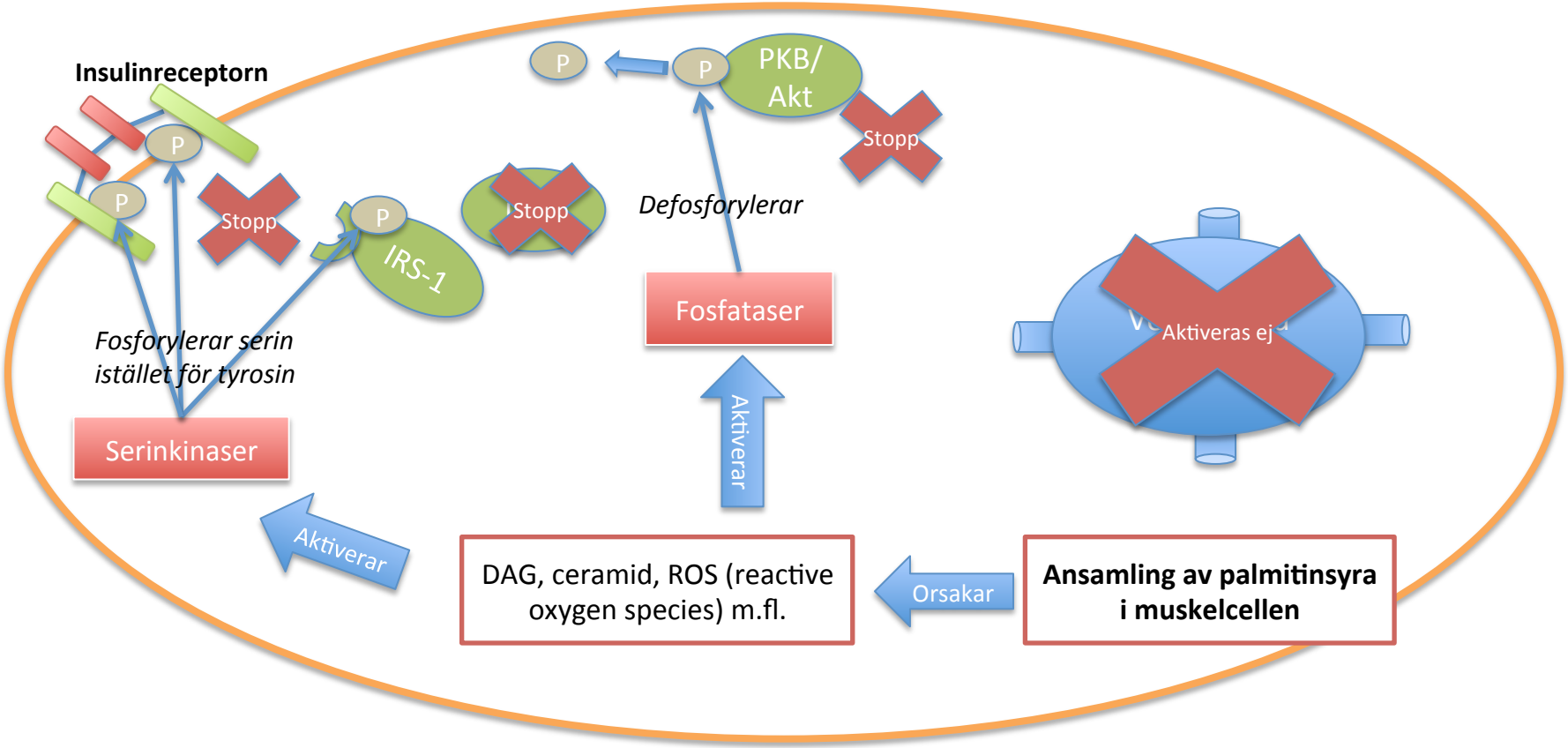
2. **Kan hämma GLUT4-aktiveringen:** Palmitinsyran tas upp av celler i kroppen (framförallt muskelceller) och ger där på olika sätt upphov till ämnen som hämmar aktiveringen av GLUT4 (signaltransduktionen påverkas negativt) vilket bidrar till insulinresistens.

Palmitinsyra kan aktivera makrofager

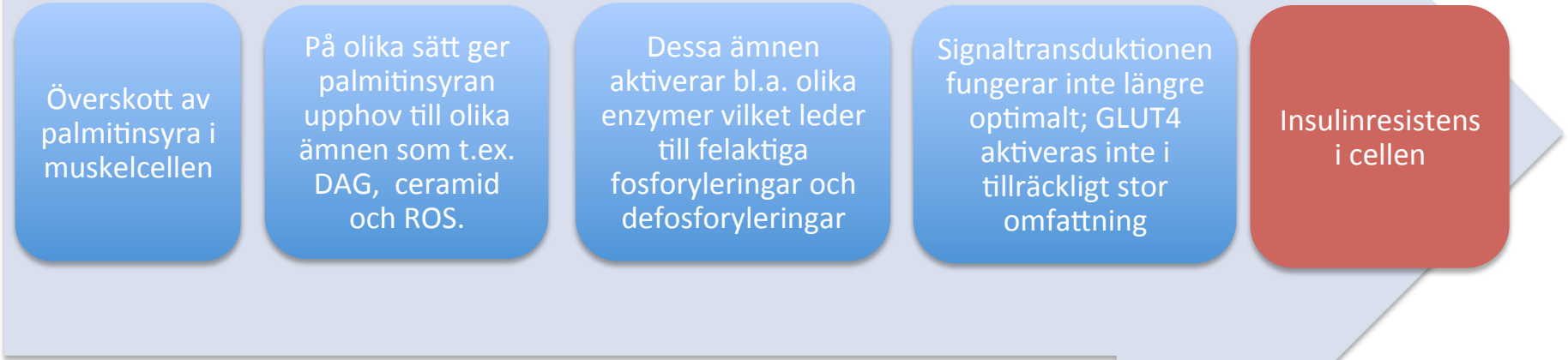


- ✓ TLR2/4 står för ”toll-like-receptor 2 och 4”.

Hur kan palmitinsyra orsaka insulinresistens i t.ex. en muskelcell?



Översikt över hur palmitinsyra i muskelcellen ger upphov till insulinresistens



Ämnena som palmitinsyran ger upphov till kan hämma signaltransduktionen på 2 olika sätt

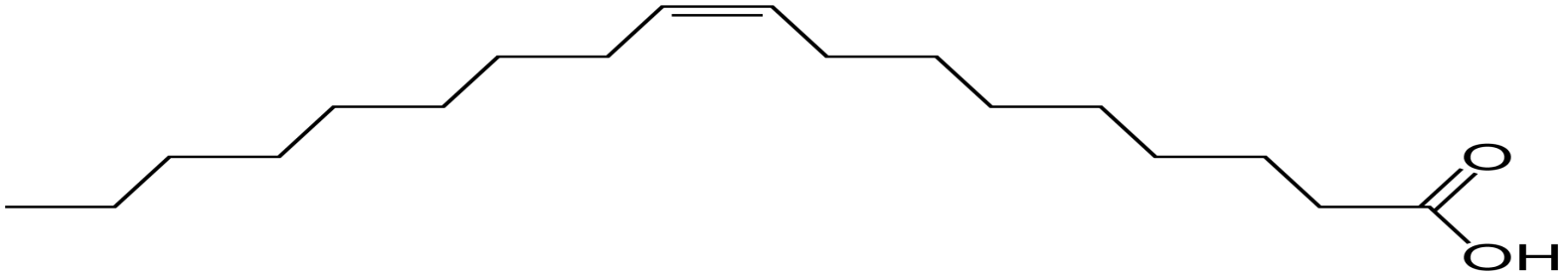
1. **Felaktig fosforylering:** En del av ämnena från fettcellerna aktiverar en typ av enzymer som kallas för ”serinkinaser”. Serinkinaserna utför felaktiga fosforyleringar på insulinreceptorn och på IRS-1. Serinkinaserna utför nämligen fosforylering på aminosyran serin istället för på aminosyran tyrosin vilket inaktiverar insulinreceptorn resp. IRS-1. Signaltransduktionen stoppas därmed upp.

2. **Defosforylering:** Vissa av ämnena från fettcellerna aktiverar en typ av enzymer som kallas för ”proteinfosfataser” (eller bara ”fosfataser”). Dessa enzymer defosforylerar Akt/PKB vilket innebär att en fosfatgrupp som tidigare har aktiverat Akt/PKB nu plockas bort. Akt/PKB blir därför inaktiverat. Detta leder också till att hela signaltransduktionen stoppas upp och att GLUT4 ej infogas i cellmembranet.

Enkelomättade fettsyror är bättre än mättade fettsyror

- ✓ **Det är lite oklart vilken effekt enkelomättade fettsyror** egentligen har på insulinresistensen. En del studier har visat att enkelomättade fettsyror minskar insulinresistensen (förbättrar insulinkänsligheten) medan andra studier inte har sett någon tydlig effekt alls (varken positiv eller negativ). Det finns också vissa studier som har sett en liten ökning av insulinresistensen.

- ✓ **Enkelomättade fettsyror beskrivs ofta som ”neutrala” men oavsett vilken effekt de har på insulinresistensen** så kan vi i alla fall dra slutsatsen att de inte har samma negativa effekter som de långa mättade fettsyrorna (framförallt palmitinsyra). Om vi byter ut en del av det mättade fettet i kosten mot en större andel enkelomättat fett så leder det, enligt flera studier, till att insulinresistensen förbättras.



Enkelomättade fettsyror bör vi äta relativt mycket av

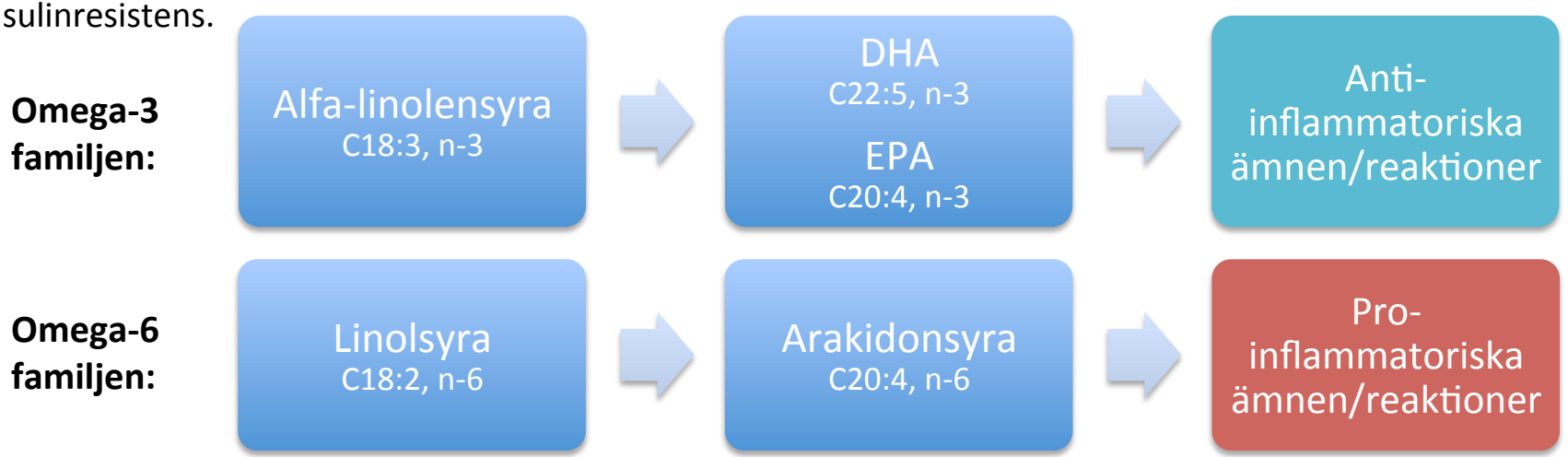
- ✓ **Den s.k. medelhavskosten innehåller** en hög andel enkelomättat fett (mycket p.g.a. att olivolja används flitigt) och har visat många positiva effekter på hälsan. Många tror att en förklaring till hälsoeffekterna är den höga andelen enkelomättade fetter.

- ✓ **En bra sak med enkelomättade fettsyror jämfört med fleromättade** är att de inte oxideras (lipidperoxidation) lika lätt som fleromättade fettsyror och därför har längre hållbarhet (oxiderade fettsyror i kroppen= dåliga för hälsan). Vi kan därför äta dessa i större mängder jämfört med fleromättade fettsyror. Fleromättade oxideras lättare p.g.a. fler dubbelbindningar.

Bildkälla: "Oliven V1" av Poyraz 72 - Eget arbete. Licensierad under CC BY-SA 4.0 via Wikimedia Commons - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Oliven_V1.jpg#/media/File:Oliven_V1.jpg

Omega-3 och omega-6 verkar ha motsatt effekt på insulinresistensen

- ✓ **Fleromättade omega-3 och omega-6 fettsyror verkar kunna ge upphov till** anti-inflammatoriska resp. pro-inflammatoriska ämnen i kroppen. Eftersom det finns en stark koppling mellan inflammation och insulinresistens så tror en del forskare att omega-3 kan skydda mot insulinresistens medan omega-6 kan bidra till det. Det finns också flera vetenskapliga studier som styrker detta även om inte alla studier har visat samma sak. Alla forskare är inte heller överens om att omega-6 bidrar till inflammation i kroppen. Det behövs mer forskning för att klarlägga effekterna av dessa båda typer av fettsyror på inflammation resp. insulinresistens.



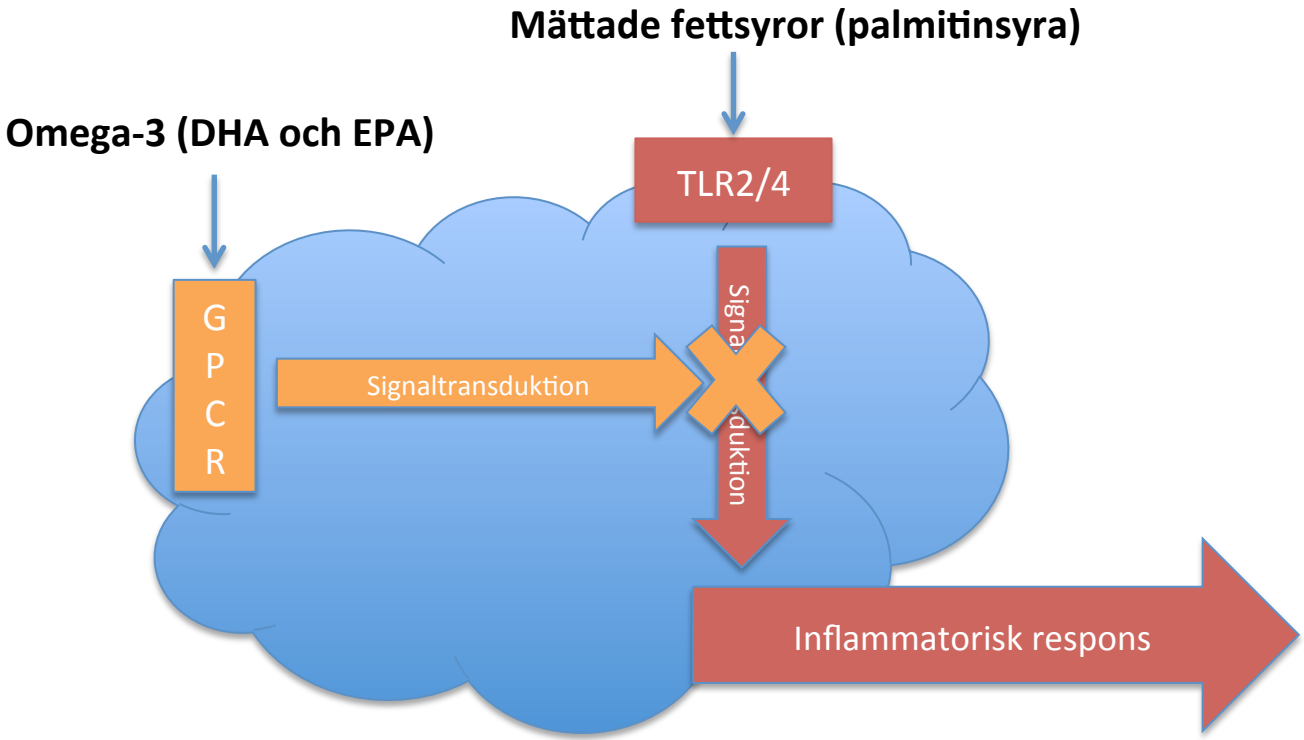
Ät mer omega-3 och mindre omega-6

- ✓ **Många av oss får i oss alldeles för mycket omega-6 jämfört med omega-3.** Ett bra kostråd är därför att försöka balansera upp detta genom att äta mera omega-3 och mindre omega-6.

- ✓ **Källor till omega-3:** Finns framförallt i fet fisk som t.ex. makrill, sill och lax (innehåller DHA och EPA) och rapsolja (innehåller alfa-linolensyra).

- ✓ **Källor till omega-6:** Finns framförallt i vegetabiliska oljor som majsolja och solrosolja och i produkter som innehåller dessa oljor som t.ex. snabbmat, halvfabrikat, pulversoppor, chips, kex, bröd, friterad mat, rostad lök, tortillas m.m.

Omega-3 inaktiverar makrofager genom att stoppa de mättade fettsyrornas aktivering



Omega-3 inaktiverar makrofager och dämpar inflammationen i fettvävnaden

- ✓ **Det finns studier som tyder på att omega-3 motverkar inflammationen i fettvävnaden** genom att binda till en specifik G-proteinkopplad receptor (GPCR) som heter GPR120 som sitter på makrofagernas cellmembran. När dessa receptorer aktiveras startar en signaltransduktion i makrofagerna som hämmar den aktivering av makrofagerna som mättade fettsyror kan starta. Resultatet blir att makrofagerna inte invaderar fettvävnaden och inte börjar producerar stora mängder inflammatoriska ämnen. Därmed dämpas inflammationen och följaktligen även insulinresistensen.

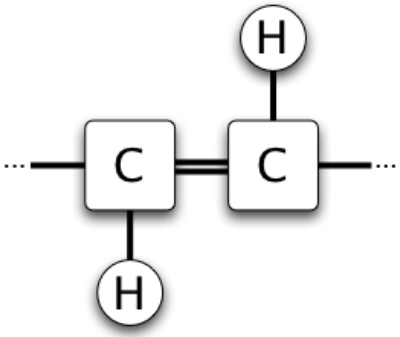
- ✓ **Det finns dock flera teorier angående hur omega-3 fungerar och flera av dessa kanske samverkar** till den effekt som vissa studier har sett att omega-3 har på insulinresistensen.

- ✓ **År 2012 gick nobelpriset till** Robert J. Lefkowitz och Brian K. Kobilka (båda USA) för deras studier av de G-proteinkopplade receptorernas molekylära struktur. G-proteinkopplade receptorer är inblandade i många sjukdomar och 40-50 % av alla mediciner har som funktion att binda till och påverka sådana receptorer.

Transfettsyror och insulinresistens

- ✓ **Transfettsyror har många negativa effekter,** framförallt när det gäller ateroskleros och hjärt- och kärlsjukdomar. Men när det gäller kopplingen till insulinresistens och diabetes typ 2 så finns det inga övertygande bevis för att dessa fettsyror bidrar till eller orsakar det. Mer forskning behövs dock.

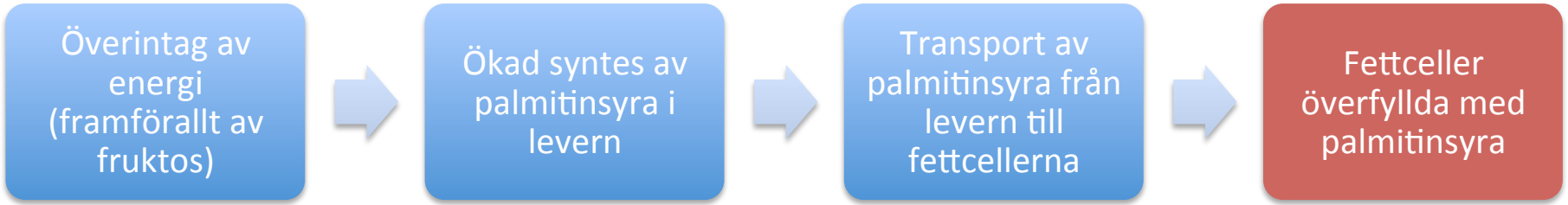
- ✓ **Klart är i alla fall att transfettsyrorna** inte har någon positiv effekt i våra kroppar och vi bör äta så lite som möjligt av dessa.



Men kolhydrater löser inte problemet…

- ✓ **Insulinresistens p.g.a. palmitinsyra och andra långa mättade fettsyror** kan uppstå oavsett om du äter mycket mättat fett eller inte. Så länge du intar för mycket energi (utifrån vad du förbrukar) kommer överskottsenergin i huvudsak lagras i form av palmitinsyra i dina fettceller. Äter du t.ex. inget mättat fett men en massa kolhydrater (framförallt fruktos) så kommer du ändå få för mycket palmitinsyra i dina fettceller! Det är alltså inte intaget av mättat fett som har störst betydelse utan det totala energiintaget.

- ✓ **Undvik fruktos (i form av sackaros) i stora mängder:** Fruktos används gärna av fettcellerna för fettsyntes och verkar även aktivera vissa vissa gener i levercellerna som ökar fettsyntesen. Flera studier har visat att ett högt fruktosintag ger dåliga blodfetter och ökad insulinresistens. Vi bör dock inte undvika att äta frukt och bär som innehåller rent fruktos eftersom mängderna inte är så stora (plus att det finns en massa nyttigheter i frukter och bär) utan det vi bör skära ned på är godis, läsk, glass, kakor etc. eftersom dessa livsmedel innehåller en massa vanligt socker (sackaros) som till 50 % är uppbyggt av fruktos!



Sammanfattning och några kostråd

- ✓ **Försök att hålla energibalans:** Det totala energiintaget bör inte vara för högt så att bukfetma uppkommer. Det totala energiintaget är viktigare att minska än mängden mättat fett när det gäller att motverka insulinresistens. Med hjälp av regelbunden fysisk aktivitet är det lättare att hålla energibalansen.

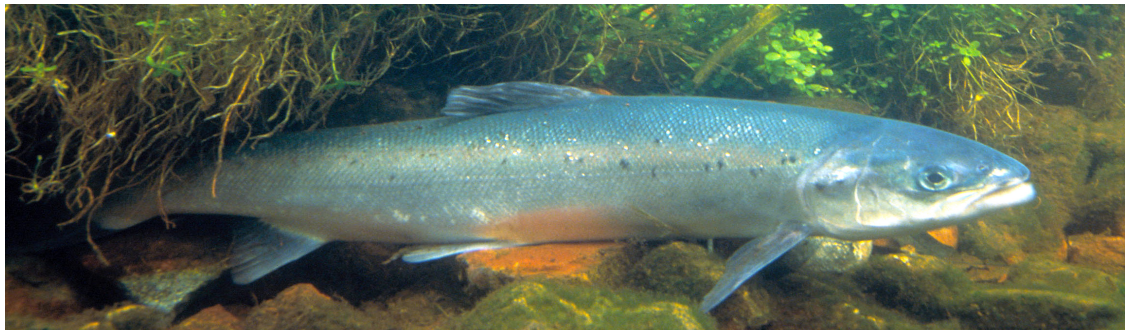
- ✓ **Minska ned på intaget av fruktos:** Inta inte för mycket fruktos (fruktos ingår i vanligt socker till 50 % och finns därför i stora mängder i framförallt läsk, godis, glass, kakor etc.). Fruktos omvandlas lätt till palmitinsyra i levern och kan orsaka dåliga blodfetter och insulinresistens.

- ✓ **Överdriv inte intaget av mättat fett:** Överdriv inte intaget av livsmedel med mycket mättade fettsyror (då får vi också i oss mycket palmitinsyra). Normala intag har dock troligtvis ingen negativ effekt så länge det totala energiintaget är i balans. Men även om mättade fettsyror inte orsakar skada i normala mängder så kan det vara bra att byta ut en viss andel och istället göra mer plats för enkelomättade fettsyror och omega-3.

- ✓ **Öka intaget av mer enkelomättade fettsyror:** Försök att inta mycket enkelomättade fettsyror eftersom dessa inte bidrar till insulinresistens och ev. också kan skydda mot det. Vi kan också äta ganska stora mängder av dessa fettsyror eftersom de inte oxideras så lätt (har lång hållbarhet). Enkelomättade fettsyror (oljesyra) finns framförallt i olivolja.

- ✓ **Undvik transfettsyror:** Transfettsyror bör alla undvika eftersom mycket tyder på att dessa bidrar till ateroskleros. Det är dock inte klarlagt vilken betydelse transfettsyror har på insulinresistensen.

- ✓ **Ät tillräckligt med omega-3:** Det är inte helt klarlagt om omega-3 skyddar mot insulinresistens men vissa studier tyder på det. Intag av omega-3 har även kopplats ihop med minskad risk för hjärt- och kärlsjukdomar och en rad andra positiva effekter.



Referenser

- ✓ http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4587882/
- ✓ http://www.intechopen.com/books/insulin-resistance/myocardial-insulin-resistance-an-overview-of-its-causes-effects-and-potential-therapy
- ✓ http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.326.9376&rep=rep1&type=pdf
- ✓ http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11317662
- ✓ http://www.ucd.ie/conway/media/latestnews/newstitle,229623,en.html
- ✓ http://www.jbc.org/content/early/2015/05/18/jbc.M115.646992
- ✓ http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2956412/
- ✓ http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3803996/figure/F1/
- ✓ http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214647415000264
- ✓ http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4587882/
- ✓ http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26055507
- ✓ http://eurheartjsupp.oxfordjournals.org/content/ehjsupp/3/suppl_D/D37.full.pdf
- ✓ http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12442909
- ✓ http://www.scientiareview.org/pdfs/424.pdf
- ✓ http://www.biochemj.org/content/442/2/253
- ✓ http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22766885
- ✓ http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14966134
- ✓ http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11278967
- ✓ http://eurheartjsupp.oxfordjournals.org/content/ehjsupp/3/suppl_D/D37.full.pdf

Se gärna fler filmer av Niklas Dahrén:

http://www.youtube.com/Kemilektioner
http://www.youtube.com/Medicinlektioner