

22. Metabolisk Syndrom

Konklusion og træningstype

Der er høj grad af evidens for, at fysisk træning har effekt på alle komponenter af det metaboliske syndrom, både insulinresistens, abdominal fedme, hypertension og dyslipidæmi.

For personer med hypertension og abdominal fedme er der størst effekt af aerob træning ved moderat til høj intensitet og indirekte evidens for en større effekt af superviseret træning. For personer med hyperlipidæmi er der evidens for, at den fysiske træning skal være af stor mængde.

Mange personer med hyperlipidæmi har hypertension eller symptomgivende, iskæmisk hjertekarsygdom. Anbefalingerne må derfor i vid udstrækning individualiseres.

Ordinationen følger de generelle anbefalinger for fysisk aktivitet for voksne, men der anbefales forøget mængde, fx 60 min. moderat fysisk aktivitet dagligt de fleste af ugens dage eller at gennemføre de 30 min. om dagen ved høj intensitet.

Baggrund

Der findes flere definitioner af det metaboliske syndrom, men samlet omfatter det metaboliske syndrom: insulinresistens, abdominal fedme, hypertension og hyperlipidæmi. International Diabetes Federation (1) definerer det metaboliske syndrom, som følgende:

Abdominal fedme, dvs. taljemål >94 cm for mænd og >80 cm for kvinder, plus mindst 2 af følgende 4 risikofaktorer:

Plasmakoncentration af triglycerider	>1,7 mmol/l
Plasmakoncentration af HDL-Kolesterol	≤1,03 mmol/l for mænd og <1,29 mmol/l for kvinder
Blodtryk	Systolisk blodtryk ≥130 mmHg eller Diastolisk blodtryk ≥85 mmHg eller i antihypertensiv behandling
Plasmakoncentration af glukose (faste)	>5,6 mmol/l eller type2-diabetes

I Danmark har ca. 30 % af midaldrende mænd syndromet, mens halvt så mange midaldrende kvinder har syndromet. Det metaboliske syndrom forekommer sjældent hos normalvægtige, men det ses dog og er fx hyppigere hos pakistanske og tyrkiske indvandrere end i baggrundsbefolkningen for samme BMI.

Metabolisk syndrom er associeret med øget risiko for udvikling af hjertekarsygdom (2), erektil dysfunction (3) og type 2-diabetes, men fysisk træning nedsætter risikoen for progression til diabetes (4;5).

Store epidemiologiske studier (6;7) og en metaanalyse (8) viser endvidere, at regelmæssig fysisk aktivitet nedsætter risikoen for udvikling af det metaboliske syndrom. En metaanalyse fra 2016 fandt, at både lave niveauer af fysisk aktivitet og fitness samt stillesiddende adfærd i weekender var associeret med udvikling af det metaboliske syndrom (9).

Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Fysisk træning og metabolisk syndrom

En metaanalyse fra 2013 (10) undersøgte effekten af fysisk træning på samtlige komponenter af det metaboliske syndrom. Analysen inkluderede 7 studier (randomiserede kontrollerede forsøg eller kliniske forsøg) med 206 personer med metabolisk syndrom, heraf 128 i træningsgruppe og 78 i kontrolgruppe. Analysen fandt en reduktion i livvidde på -3,4 (95 % CI: -4,9, -1,8) cm, systolisk/diastolisk blodtryk på -7,1 (95 % CI: -9,03, -5,2)/-5,2 (95 % CI: -6,2, -4,1) mmHg og en øgning af HDL-kolesterol på 0,06 (95 % CI: 0,03-0,09) mmol/l i relation til udholdenhedstræ-

ning. Plasmaglukose niveauer faldt $-0,31$ (95 % CI: $-0,64, 0,01$; $p = 0,06$) mmol/L, mens triglyceridkoncentration var uændret. Herudover var der en forbedring i fitness på $5,9$ (95 % CI; $3,03,8,70$) ml/kg/min. eller 19,3 %.

Fysisk træning og insulinresistens/forebyggelse af type 2-diabetes

Insulinresistens er en væsentlig komponent i både det metaboliske syndrom og type 2- diabetes, og fysisk aktivitet nedsætter risikoen for type 2-diabetes bl.a. ved at øge insulinfølsomheden. En metaanalyse fra 2015 (11) viser, at der er stærk evidens for en effekt af træning på insulinfølsomhed og glukosekontrol. Den finder, at højintens intervaltræning (HIIT) i sammenligning med kontinuerlig træning mere effektivt øger insulinfølsomheden.

En Cochrane-analyse fra 2008 (12) vurderede effekten af fysisk træning kombineret med diæt som forebyggelse af type 2-diabetes. Den fysiske træning varierede fra "råd" om at øge den daglige fysiske aktivitet til superviseret fysisk træning af varierende intensiteter op til flere gange om ugen. De fleste programmer inkluderer gang, jogging eller cykling ved forskellige intensiteter. Diæter var baseret på reduceret kalorieindtag i form af reduceret fedt og øget fiberindhold.

Personer i analysen var karakteriseret ved at have patologisk glukosetolerance og/eller metabolisk syndrom. Analysen inkluderede 8 forsøg med 2.241 personer i gruppen, der fik foreskrevet fysisk aktivitet plus diæt, som ovenfor beskrevet, og 2.509 kontrolpersoner.

Studierne varede fra 1 til 6 år. Fysisk aktivitet + diæt reducerede risikoen for type 2-diabetes signifikant (RR: 0,63, 95 % CI: 0,49-0,79). Man fandt ligeledes en signifikant effekt på kropsvægt, BMI, talje-hofte-ratio og taljeomkreds og en moderat effekt på blodlipider.

Interventionen havde en markant effekt på både systolisk og diastolisk blodtryk (12). Den isolerede effekt af træning alene i forebyggelsen af diabetes hos personer med patologisk glukosetolerance er sparsomt belyst, mens der er god evidens for effekt af kombineret fysisk træning og diæt. En kinesisk undersøgelse inddelte 577 personer med patologisk glukosetolerance i 4 grupper: diæt, træning, diæt+træning eller kontrol, og fulgte dem i 6 år (13). Risikoen for diabetes blev reduceret med 31 % ($p < 0,03$) i diætgruppen, med 46 % ($p < 0,0005$) i træningsgruppen og med 42 % ($p < 0,005$) i diæt+træningsgruppen.

I et svensk studie blev 6.956 48-årige mænd helbredsundersøgt (14). Personer med patologisk glukosebelastning blev inddelt i 2 grupper: 1) træning og diæt ($n=288$ deltagere) eller 2) ingen intervention ($n=135$ deltagere) og fulgt i 12 år. Mortalitetsraten var den samme i interventionsgruppen, som blandt de raske

kontrolpersoner (6,5 versus 6,2 %) og lavere end i den gruppe med patologisk glukosetolerance, som ikke trænede (6,5 versus 14 %).

To randomiserede, kontrollerede studier inkluderede personer med patologisk glukosetolerance og fandt, at livsstilsændringer beskyttede mod udvikling af type 2-diabetes. En finsk undersøgelse randomiserede 522 overvægtige, midaldrende personer med patologisk glukosetolerance til fysisk træning kombineret med diæt eller kontrol (15) og fulgte dem i 3,2 år. Livsstilsinterventionen bestod i individualiseret rådgivning vedrørende reduktion af kalorieindtag, reduktion af fedtindtag og øgning af fiberrig kost, samt øgning af den daglige fysiske aktivitet. Risikoen for type 2-diabetes var reduceret med 58 % i interventionsgruppen. Der var størst effekt hos de personer, der gennemførte de mest omfattende livsstilsændringer (16;17). Livsstilsændringen havde fortsat effekt efter 13 år (18).

Et amerikansk studie randomiserede 3.234 personer med patologisk glukosebelastning til enten 1) behandling med Metformin, 2) livsstilsprogram med moderat fysisk aktivitet i form af rask gang mindst 150 min. om ugen og diæt med reduktion af kalorieindtag eller 3) ingen intervention. Forsøgspersonerne blev fulgt i 2,8 år (19). Livsstilsinterventionsgruppen havde en reduceret risiko på 58 % for at udvikle type 2-diabetes. Reduktionen var således den samme som i den finske undersøgelse (15), mens behandling med Metformin kun reducerede risikoen for diabetes med 31 %. Efter 15 år var diabetesincidensen reduceret med 27 % i livsstilsgruppen og med 18 % i Metformin-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen (20).

Som det fremgår, er det ikke formelt muligt at vurdere den isolerede effekt af træningen i forhold til diæten i 3 af de anførte studier (14;15;19). Interventionsgrupperne havde kun et beskedent vægttab. I den finske undersøgelse var vægttabet efter 2 år 3,5 kg i interventionsgruppen versus 0,8 kg i kontrolgruppen (15). Interventionsgruppen havde således et fald i BMI fra ca. 31 til ca. 30 i den finske undersøgelse (15) og fra 34 til 33 i den amerikanske undersøgelse (19).

Fysisk træning og abdominal fedme

Visceralt fedt repræsenterer en selvstændig risikofaktor for udvikling af kardiovaskulær sygdom (21) og død af alle årsager (22;23).

Uafhængigt af andre fedtdepoter er abdominal fedme en stærk risikofaktor for hyperlipidæmi (24;25), nedsat glukosetolerance (26), insulinresistens (27), systemisk inflammation (28), hypertension (29) og type 2-diabetes (30).

En tværsnitsundersøgelse viste, at overvægtige mænd med god kondition havde signifikant mindre visceralt fedt end overvægtige mænd med dårlig kondition (31).

Regelmæssig fysisk aktivitet med og uden væggtab er associeret med reduktion i mængden af visceralt fedt (32-35).

En metaanalyse fra 2017 (36) undersøgte effekten af fysisk træning på ektopisk fedtaflejring hos personer med type 2-diabetes. Analysen inkluderede 24 studier med 1.383 personer og fandt, at fysisk træning reducerede mængden af abdominalt fedt. Der var effekt af aerob fysisk træning, men ikke af styrketræning.

Fysisk inaktivitet er en selvstændig faktor for abdominal fedme. En gruppe unge raske, normalvægtige mænd, der normalt gik 10.000 skridt dagligt, reducerede deres skridtantal til 1.500 skridt dagligt i 14 dage. De oplevede en signifikant forøgelse i mængden af visceralt fedt på 7 % trods et totalt gennemsnitligt væggtab på 1,2 kg (37).

Hvis man øger mængden af fysisk aktivitet til 60 min. pr. dag i 3 måneder, finder man reduktion i mængden af visceralt fedt på omkring 30 % (38;39). Fysisk træning medfører typisk en større total reduktion i mængden af subkutant fedt i sammenligning med visceralt fedt, men den relative reduktion i mængden af visceralt fedt er større.

Det skal dog understreges, at ændringer i mængden af visceralt fedt som respons på fysisk træning er meget varierende, og det er ikke muligt at fastlægge en klar dosis- responsammenhæng mellem mængden af fysisk aktivitet og reduktion i visceralt fedt (39- 41).

Midaldrende, normalvægtige eller overvægtige mænd og overvægtige kvinder kan regne med en reduktion i mængden af visceralt fedt (-10 til -19 %) efter 3 måneders regelmæssig fysisk aktivitet. Disse resultater gælder også for ældre, overvægtige personer (60-80 år) (42). Træning, enten styrke- eller udholdenhedstræning 80 min. pr. uge medførte, at forsøgspersonerne ikke akkumulerede visceralt fedt efter diæt og væggtab, mens kontrolgruppen, der ikke trænede, forøgede den viscerale fedtmængde med 38 % (43).

Fysisk træning og hypertension

Se kapitel 15.

Fysisk træning og hyperlipidæmi

Se kapitel 14.

Mulige mekanismer

Mekanismer vedrørende effekt af fysisk træning på blodlipider, hypertension og insulinresistens (type 2-diabetes) er beskrevet i de relevante kapitler (indsæt krydsreference).

Kontraindikationer

Ingen generelle, men træningen skal tage højde for konkurrerende sygdomme. Ved iskæmisk hjertesygdom afstås fra intensive arbejdsintensiteter. Ved hypertension anbefales det, at styrketræning udføres med lette vægte og med lav kontraktionshastighed, indtil blodtrykket er reguleret.

Referenceliste

- 1 Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005 Nov;28(11):2745-9.
- 2 Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007 Jan 30;49(4):403-14.
- 3 Besiroglu H, Otunctemur A, Ozbek E. The relationship between metabolic syndrome, its components, and erectile dysfunction: a systematic review and a meta-analysis of observational studies. *J Sex Med* 2015 Jun;12(6):1309-18.
- 4 Stevens JW, Khunti K, Harvey R, Johnson M, Preston L, Woods HB, et al. Preventing the progression to type 2 diabetes mellitus in adults at high risk: a systematic review and network meta-analysis of lifestyle, pharmacological and surgical interventions. *Diabetes Res Clin Pract* 2015 Mar;107(3):320-31.
- 5 Dunkley AJ, Charles K, Gray LJ, Camosso-Stefinovic J, Davies MJ, Khunti K. Effectiveness of interventions for reducing diabetes and cardiovascular disease risk in people with metabolic syndrome: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012 Jul;14(7):616-25.
- 6 Ilanne-Parikka P, Laaksonen DE, Eriksson JG, Lakka TA, Lindstr J, Peltonen M, et al. Leisure-time physical activity and the metabolic syndrome in the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes Care* 2010 Jul;33(7):1610-7.
- 7 Cho ER, Shin A, Kim J, Jee SH, Sung J. Leisure-time physical activity is associated with a reduced risk for metabolic syndrome. *Ann Epidemiol* 2009 Nov;19(11):784-92.
- 8 He D, Xi B, Xue J, Huai P, Zhang M, Li J. Association between leisure time physical activity and metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Endocrine* 2014 Jun;46(2):231-40.
- 9 Oliveira RG, Guedes DP. Physical Activity, Sedentary Behavior, Cardiorespiratory Fitness and Metabolic Syndrome in Adolescents: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Evidence. *PLoS One* 2016 Dec;20;11(12):e0168503.
- 10 Pattyn N, Cornelissen VA, Eshghi SR, Vanhees L. The effect of exercise on the cardiovascular risk factors constituting the metabolic syndrome: a meta-analysis of controlled trials. *Sports Med* 2013 Feb;43(2):121-33.
- 11 Jolleyman C, Yates T, O'Donovan G, Gray LJ, King JA, Khunti K, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obes Rev* 2015 Nov;16(11):942-61.
- 12 Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G, Roque IF, Richter B, Mauricio D. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jul 16;(3):CD003054.

- 13 Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997 Apr;20(4):537-44.
- 14 Eriksson KF, Lindgarde F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmo Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia* 1998 Sep;41(9):1010-6.
- 15 Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001 May 3;344(18):1343-50.
- 16 Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Aunola S, Cepaitis Z, Hakumaki M, et al. Prevention of diabetes mellitus in subjects with impaired glucose tolerance in the Finnish diabetes prevention study: results from a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2003 Jul;14(7 Suppl 2):S108-S113.
- 17 Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003 Dec;26(12):3230-6.
- 18 Lindstrom J, Peltonen M, Eriksson JG, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Keinanen-Kiukkaaniemi S, et al. Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetologia* 2013 Feb;56(2):284-93.
- 19 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or Metformin. *N Engl J Med* 2002 Feb 7;346(6):393-403.
- 20 Long-term effects of lifestyle intervention or Metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015 Nov;3(11):866-75.
- 21 Lee JJ, Pedley A, Hoffmann U, Massaro JM, Fox CS. Association of Changes in Abdominal Fat Quantity and Quality With Incident Cardiovascular Disease Risk Factors. *J Am Coll Cardiol* 2016 Oct 4;68(14):1509-21.
- 22 Kuk JL, Katzmarzyk PT, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. *Obesity (Silver Spring)* 2006 Feb;14(2):336-41.
- 23 Cerhan JR, Moore SC, Jacobs EJ, Kitahara CM, Rosenberg PS, Adami HO, et al. A pooled analysis of waist circumference and mortality in 650,000 adults. *Mayo Clin Proc* 2014 Mar;89(3):335-45.
- 24 Janiszewski PM, Kuk JL, Ross R. Is the reduction of lower-body subcutaneous adipose tissue associated with elevations in risk factors for diabetes and cardiovascular disease? *Diabetologia* 2008 Aug;51(8):1475-82.
- 25 Nguyen-Duy TB, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Visceral fat and liver fat are independent predictors of metabolic risk factors in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003 Jun;284(6):E1065-E1071.

- 26 Janssen I, Fortier A, Hudson R, Ross R. Effects of an energy-restrictive diet with or without exercise on abdominal fat, intermuscular fat, and metabolic risk factors in obese women. *Diabetes Care* 2002 Mar;25(3):431-8.
- 27 Ross R, Aru J, Freeman J, Hudson R, Janssen I. Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002 Mar;282(3):E657- E663.
- 28 Forouhi NG, Sattar N, McKeigue PM. Relation of C-reactive protein to body fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and South Asians. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001 Sep;25(9):1327-31.
- 29 Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, McNeely MJ, Newell-Morris L, Kahn SE, et al. Visceral adiposity is an independent predictor of incident hypertension in Japanese Americans. *Ann Intern Med* 2004 Jun 15;140(12):992-1000.
- 30 Boyko EJ, Fujimoto WY, Leonetti DL, Newell-Morris L. Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care* 2000 Apr;23(4):465-71.
- 31 O'Donovan G, Thomas EL, McCarthy JP, Fitzpatrick J, Durighel G, Mehta S, et al. Fat distribution in men of different waist girth, fitness level and exercise habit. *Int J Obes (Lond)* 2009 Dec;33(12):1356-62.
- 32 Janiszewski PM, Ross R. Physical activity in the treatment of obesity: beyond body weight reduction. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007 Jun;32(3):512-22.
- 33 Ross R, Janssen I. Physical activity, total and regional obesity: dose-response considerations. *Med Sci Sports Exerc* 2001 Jun;33(6 Suppl):S521-S527.
- 34 Irwin ML, Yasui Y, Ulrich CM, Bowen D, Rudolph RE, Schwartz RS, et al. Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 Jan 15;289(3):323-30.
- 35 Giannopoulou I, Ploutz-Snyder LL, Carhart R, Weinstock RS, Fernhall B, Goulopoulou S, et al. Exercise is required for visceral fat loss in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Mar;90(3):1511-8.
- 36 Sabag A, Way KL, Keating SE, Sultana RN, O'Connor HT, Baker MK, et al. Exercise and ectopic fat in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2017 Jun;43(3):195-210.
- 37 Olsen RH, Krogh-Madsen R, Thomsen C, Booth FW, Pedersen BK. Metabolic responses to reduced daily steps in healthy nonexercising men. *JAMA* 2008 Mar;299(11):1261-3.
- 38 Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000 Jul 18;133(2):92-103.
- 39 Ross R, Janssen I, Dawson J, Kungl AM, Kuk JL, Wong SL, et al. Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. *Obes Res* 2004 May;12(5):789-98.

- 40 Green JS, Stanforth PR, Rankinen T, Leon AS, Rao DD, Skinner JS, et al. The effects of exercise training on abdominal visceral fat, body composition, and indicators of the metabolic syndrome in postmenopausal women with and without estrogen replacement therapy: the HERITAGE family study. *Metabolism* 2004 Sep;53(9):1192-6.
- 41 Ohkawara K, Tanaka S, Miyachi M, Ishikawa-Takata K, Tabata I. A dose-response relation between aerobic exercise and visceral fat reduction: systematic review of clinical trials. *Int J Obes (Lond)* 2007 Dec;31(12):1786-97.
- 42 Davidson LE, Hudson R, Kilpatrick K, Kuk JL, McMillan K, Janiszewski PM, et al. Effects of exercise modality on insulin resistance and functional limitation in older adults: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2009 Jan 26;169(2):122-31.
- 43 Hunter GR, Brock DW, Byrne NM, Chandler-Laney PC, Del CP, Gower BA. Exercise training prevents regain of visceral fat for 1 year following weight loss. *Obesity (Silver Spring)* 2010 Apr;18(4):690-5.