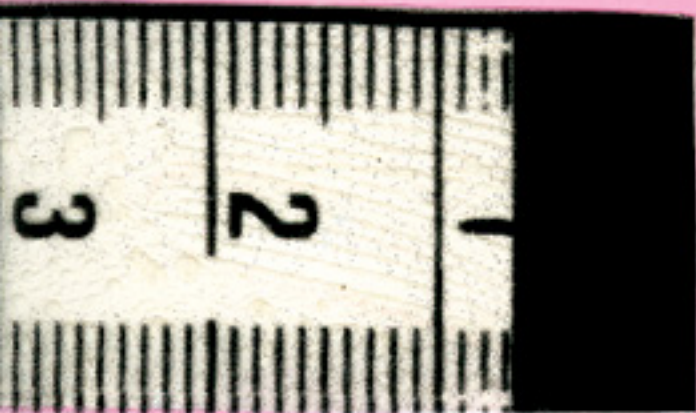


Fødmæ



Fyldte Wienerpøser
(4 personer)
8 Wienerpøser ell.
grillpøser
8 skiver bacon
8 stykker ost, skåret
ud i fingerstørrelse
(mild, fed ost)
sennep
1-2 dl pilsner

Stenaldermennesket
og det fyldte køleskab



FEDME

Fedt nok!

Så er der serveret...



Christian spiste sig ihjel. Han døde i sengen, som - uheldigvis viste det sig - stod på førstesalen. Den tilkaldte bedemand konstaterede, at det var Falcks opgave at få Christian ud. Men selv Falck gav op. I stedet ringede bedemanden til håndværkere, og Falck mødte med en kran. En del af loftet til Christians værelse blev fjernet, og kranen hejste det tildækkede lig ud gennem taget og ned til den ventende ambulance. For første gang i et halvt år forlod den 250 kg tunge Christian sit værelse.

Christian døde ung, men hans vægt fortsatte med at skabe problemer. Da han blev kørt til sygehuset, lå han på en specialbygget bære i Falckbilen. Det sygehus, som skulle have ham liggende indtil begravelsen, kunne ikke tage imod ham. Han kunne nemlig ikke klemmes ind gennem døren. Derfor måtte Falck køre videre til et andet sygehus.

Christian ønskede at blive brændt efter sin død. Men bedemanden måtte forklare familien, at det ikke kunne lade sig gøre – i al fald ikke i Danmark. Christian kunne ikke komme ind af lugerne til ovnene på et eneste af de danske krematorier. Skulle Christian have sit ønske opfyldt, var det nærmeste krematorium i Hannover i Tyskland. Familien indstillede sig derfor

på en begravelse. Men også her løb Christians pårørende ind i forhindringer: Ingen kister kunne rumme ham. Bedemanden måtte tilkalde en kistesnedker.

Bredden på Christians forstærkede kiste blev på 120 centimeter - næsten det dobbelte af en almindelig kiste. Kisten var for bred til at komme ind i kirken. Kranen sænkede den derfor direkte i graven.

Ved begravelsen talte præsten i kirken, og derefter gik følget samlet ud til graven. Det blev deres farvel til Christian.

Teksten er en forkortet udgave af artiklen "Fede tider" af Dorthe Hein Løwendahl, som blev bragt i Jyllands-Posten den 10. november 2003. Christians navn er ændret i artiklen af hensyn til de efterladte.



Fed fremtid

I 2004 var 500.000-750.000 danskere overvægtige.

De færreste er lige så fede som Christian, men vejer "blot" ti eller femten kg for meget – nok til at det kan give problemer med helbredet.

Om 25 år vil flere være for tykke, og folk som Christian vil næppe være et særsyn.

Verdenssundhedsorganisationen WHO forudsiger, at 40 procent af alle europæere vil være fede i 2030, hvis den nuværende udvikling fortsætter.



FAKTA

Hvornår er man fed?

HAR MAN ET BMI-TAL OVER 30, ER MAN FED I MEDICINSK FORSTAND

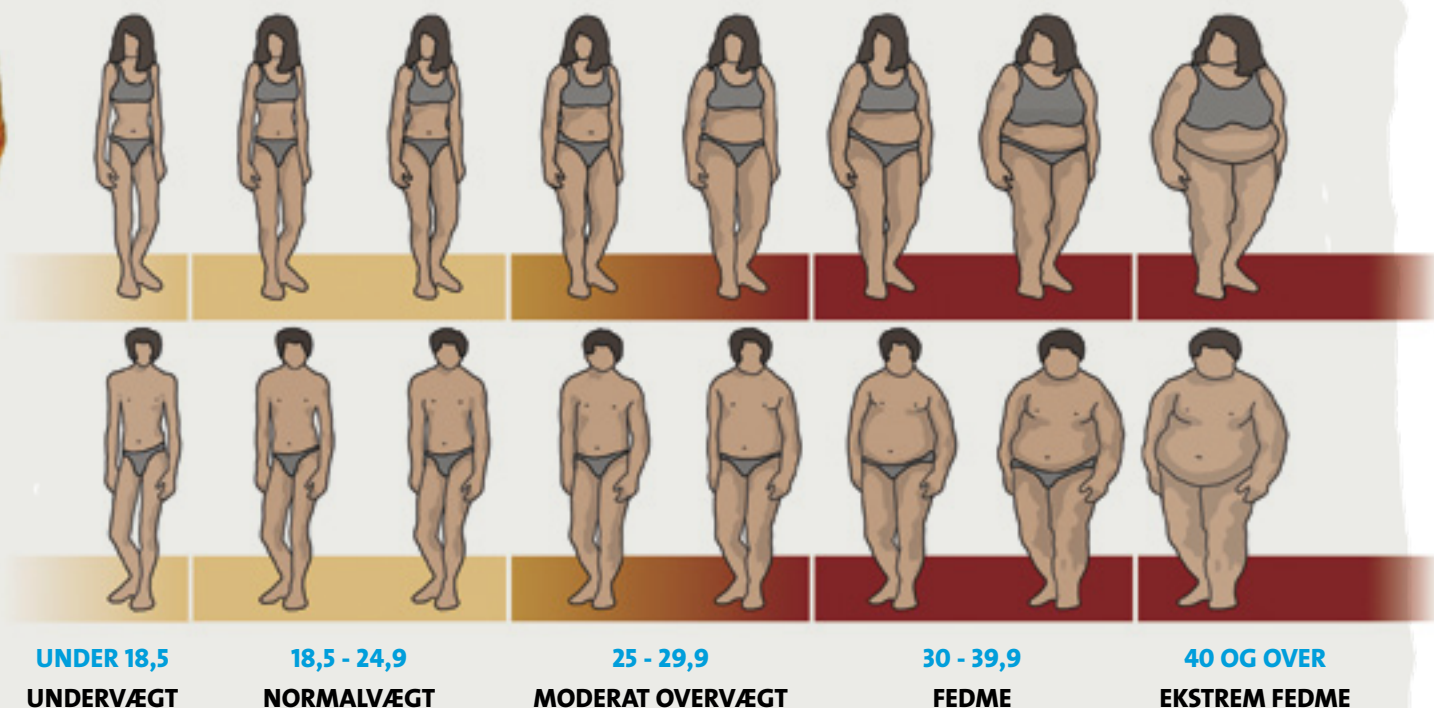


Fig. 4.1: Body-Mass-Indeks (BMI) er den mest anvendte definition på fedme, som bl.a. bruges af WHO.



Metode	Definition og måling	Oplysninger
Body-Mass-Indeks (BMI)	Vægten i kg divideres med højden ² . Hvis man fx er 1,8 meter høj og vejer 80 kg, er BMI = 24,69.	BMI er den mest anvendte definition i epidemiologiske studier. Viser forholdet mellem højde og vægt, men skelner ikke mellem fedt og muskelmasse. Det medfører især risiko for at fejlvurdere veltrænede og muskuløse børn og unge.
Talje-hofte-ratio (THR)	Antal cm rundt om taljen divideret med antal cm rundt om hoften. En mand, som måler 100 cm omkring taljen og 120 cm rundt om hoften, har følgende THR: $100 \text{ cm} / 120 \text{ cm} = 0,83$.	Målingen giver mere pålidelige oplysninger om sygdomsrisici end BMI. Fedt omkring maven og brystkassen, 'æbleform', er farligere end fedt omkring lårene og bagen, 'pæreform'. THR bør være under 0,8 hos kvinder og under 1,0 hos mænd.
Taljemål	Måles i cm i midterpunktet mellem det nederste ribben og hofteskålen.	Mænd har øget sygdomsrisiko, når taljemålet overstiger 102 cm. For kvinders vedkommende ringer alarmklokken, når taljemålet overstiger 88 cm.
Hudfoldmålinger	Tykkelsen af hudfolder måles på overarmens forside og underside, under skulderbladene og over hofteskålen. Ud fra målingerne kan fedtindholdet i kroppen beregnes.	Hos en normalvægtig mand er fedtindholdet i kroppen på 10-20% (masseprocent), mens det hos en normalvægtig kvinde ligger på 20-30%. Metoden kræver nøjagtige målinger og skal helst udføres af samme person hver gang. Målinger udført af forskellige personer giver ofte forskellige resultater.
Impedans	Magert væv som muskler har større vand- og ionindhold end fedtvæv og er derfor bedre til at lede strøm. Til målingerne benyttes svag vekselstrøm, og man måler den elektriske modstand mellem armene og benene. Fedtindholdet i kroppen beregnes ud fra målingen.	Målingen er nem og praktisk og er meget anvendt på fitness-centre. Impedansmålinger giver ikke særligt præcise tal for fedtindholdet i kroppen; blot man sveder på hænderne, kan målingen blive misvisende. Impedansmålinger og hudfoldmålinger bruges til at vurdere, om et højt BMI afspejler meget fedtvæv eller en stor muskelmasse.
Dual Emission X-ray Absorptiometry (DEXA)	Kroppen gennemlyses to gange med røntgenstråling med forskellig energi. Den energirige stråling i det første scan absorberes kun af hårdt væv som knogler. Den mindre energirige stråling i det andet scan absorberes af blødt væv. Billederne lægges oven på hinanden, og kroppens fedtindhold beregnes ud fra en algoritme.	DEXA bestemmer fedtindholdet i kroppen med stor nøjagtighed. Metoden anvendes især i forbindelse med klinisk afprøvning af nye lægemidler til behandling af fedme.

Fig. 4.2: Der findes forskellige metoder til at bestemme, om man har en passende vægt. Tabellen viser de vigtigste målemetoder til at måle kroppens fedtindhold.



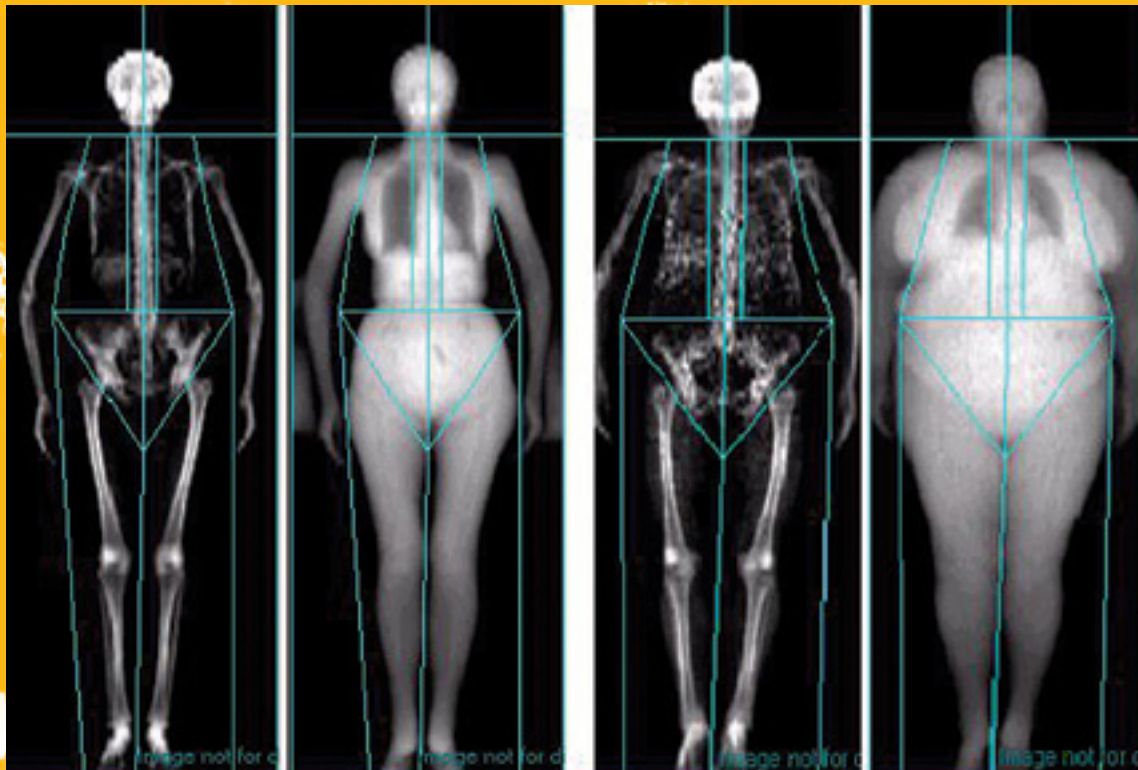


Fig. 4.3: En DEXA-scanning bestemmer fedtindholdet i kroppen meget præcist.





Fedmeepidemien

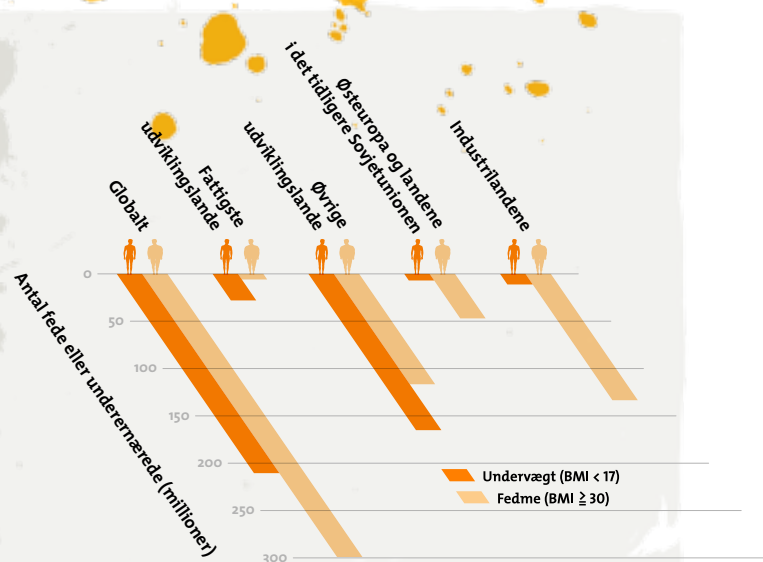


Fig. 4.4: Overvægt og undervægt på globalt plan år 2000 i følge WHO.

FOREKOMST AF OVERVÆGT HOS EUROPÆISKE SKOLEBØRN

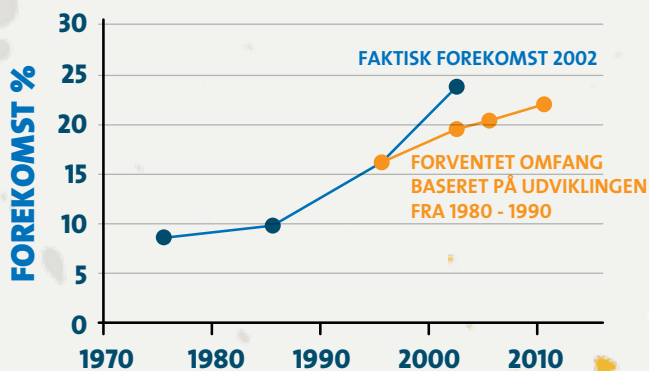


Fig. 4.5: I EU var 24 procent af alle børn overvægtige i 2002, svarende til 14 millioner børn. Tre millioner børn var fede. Kilde: International Obesity TaskForce.

Antallet af overvægtige og fede mennesker stiger på verdensplan – i år 2000 var der over en milliard overvægtige mennesker på verdensplan, mens 300 millioner var decideret fede.

WHO har sat fedme på top 10 listen over globale sundhedsproblemer. For fedme er ikke bare et kosmetisk og socialt problem, men også et medicinsk. De mest almindelige følgesygdomme er type 2-diabetes, ledproblemer, hjertesygdomme og åreforkalkning. Konsekvenserne er nedsat livskvalitet og øget dødelighed. Stigningen i antallet af fede mennesker er så voldsom, at vi har fået et nyt ord: Fedmeepidemien. Situationen er værst i USA, hvor 55 procent af alle voksne var overvægtige eller fede i 1998. Fedme var en medvirkende årsag til 400.000 dødsfald i USA i 2000; en tredjedel flere end i 1990.

Fedme i Danmark

Flere og flere danskere bliver fede, selv om udviklingen ikke er nær så drastisk som i USA. I 2003 var 13 procent af de danske mænd og 15 procent af kvinderne fede ud fra den internationale definition med et BMI på over 30.

Børnene ligner deres forældre. I 2002 viste en undersøgelse af danske skolebørn i alderen fra 11 til 15 år, at 13,9 procent var overvægtige, hvilket er en stigning på 2,4 procentpoint siden 1998. En anden indikator er fede unge mænd på session – antallet er mere end 30-doblet siden perioden 1943-1960! Udviklingen giver stof til eftertanke. For hvis man er tyk som barn eller ung, stiger risikoen for, at man fortsætter med at være fed livet igennem.



Fedmeepidemien skyldes især tre ting:

- Vi bevæger os mindre og mindre, og stadigt færre har hårdt fysisk arbejde. I den vestlige verden er der en direkte sammenhæng mellem lav fysisk aktivitet og risiko for overvægt. Det gælder også for børn. En amerikansk undersøgelse viser, at børn, som ser tv fem timer eller mere hver dag, har fem gange større risiko for at blive fede end børn med et dagligt tv-forbrug på under to timer. WHO anbefaler mindst en halv times motion om dagen.
- I de rige lande er der en sand overflod af mad med et højt energiindhold. Portionerne bliver hele tiden større, og vi spiser mere og mere.
- Genetik er vi stadig programmeret til at leve med sult enten konstant eller i perioder. Det var livets vilkår for de fleste mennesker indtil for få årtier siden, og sultens spøgelse hærger stadig store dele af verden. Når der er knaphed på mad, er det en fordel at kunne lagre en stor del af energiindtaget som fedt, som man senere kan tære på. Menneskets evolutionære baggrund ligger til grund for de biokemiske systemer, der styrer appetitten, sultfølelsen, fedtstofskiftet og kroppens energibalance.

Motion, mad og energiforbrug

Hvis man i en periode rører sig mindre end normalt og spiser det samme, formindskes stofskiftet, og man tager på. Motion øger stofskiftet, forbedrer appetitreguleringen og gør det lettere at tabe sig.

Kroppens primære energikilder til fysisk arbejde er

carbohydrater og fedtstoffer. Carbohydrater forbrændes især ved kortvarig, intensiv aktivitet. Fedtstoffer leverer energien til det lange, seje træk, hvor iltforsyningen er tilstrækkelig.

En normalvægtig mand, der vejer 75 kg og er 180 cm høj, forbruger omkring 12.000 kJ i døgnet, hvis han sover otte timer, har stillesiddende arbejde, går til arbejde og lufter hunden en time hver dag. En kvinde på 60 kg bruger ca. 9.000 kJ på de samme opgaver. Forskellen skyldes især, at manden vejer mere end kvinden og skal bruge mere energi på at flytte sig. Desuden har mænd større muskelmasse og mindre fedtvæv end kvinder og har bl.a. derfor et højere hvilestofskifte.

Jo større fysisk arbejde man udfører jo større ekstra energiforbrug:

- Gang, let havearbejde, golf, bowling og billard medfører et energiforbrug på mellem 10,3 og 23 kJ/min.
- Almindelig cykling, jogging, dans, motionssvømning og græsslåning med håndklipper medfører et energiforbrug på mellem 23 og 29,5 kJ/min.
- Fodbold, håndbold, roning, terrænløb, cykelløb og badminton medfører et energiforbrug på mellem 29,5 og 37 kJ/min.

Hvis man indtager mere energi, end man forbruger, forskybtes energibalancen, så vægten stiger – og omvendt. Når det gælder energiindtaget, er det fødens samlede energiindhold, som tæller. Ved forbrænding i kroppen frigøres der 38 kJ pr. gram fedtstof, 17 kJ pr. gram carbohydrate og 17 kJ pr. gram protein.

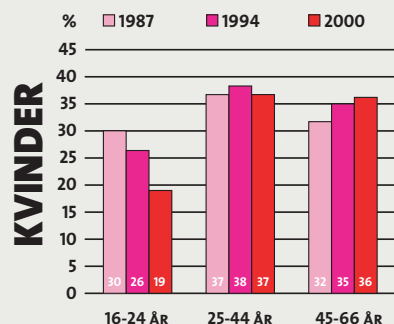
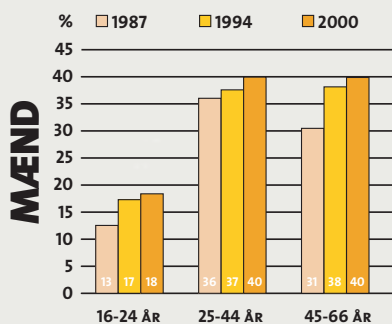


Fig. 4.6: Andele af danske mænd og kvinder med stillesiddende arbejde i 1987, 1994 og 2000.

Diagrammet er lavet på basis af en undersøgelse fra Statens Institut for Folkesundhed.

FAKTA

Fedtstoffet, der ikke feder

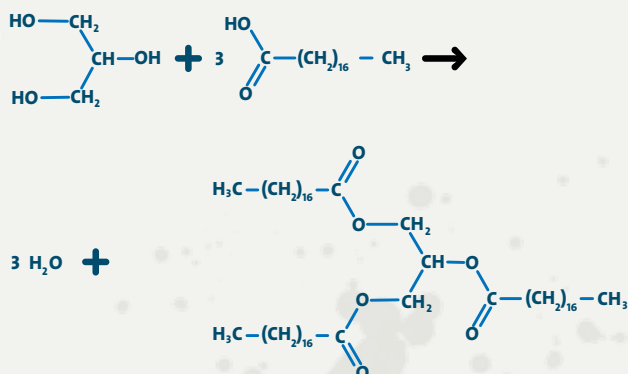


Fig. 4.7: Kondensationen, der fører til dannelsen af glyceryl tristearat.

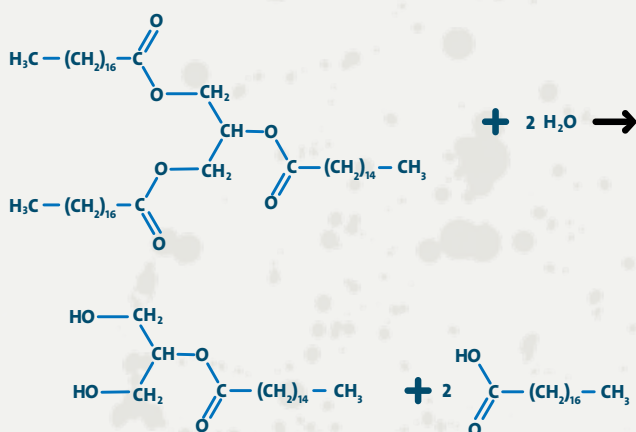


Fig. 4.8: Hydrolyse af glycerylpalmitatdistearat.

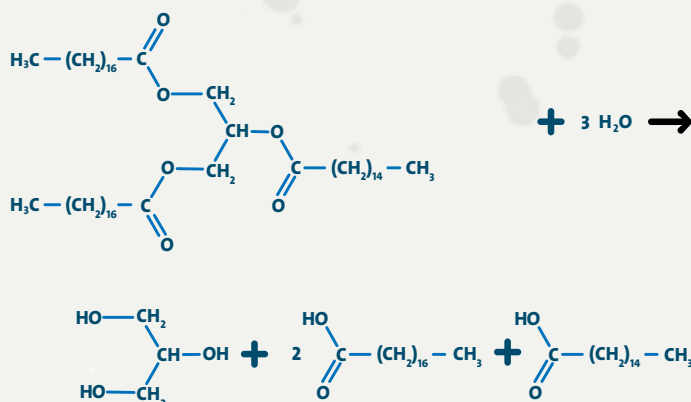


Fig. 4.9: Her er samme triglycerid som ovenfor nedbrudt til glycerol og fedtsyrer.

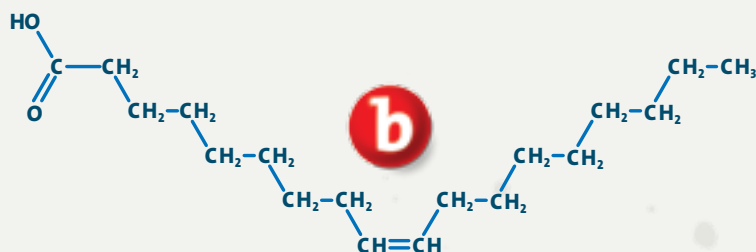
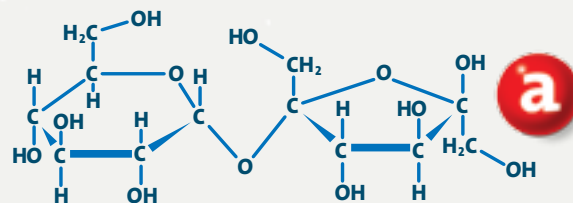
Fedtstoffet Olestra (med handelsnavnet Olean) er patenteret og fremstilles af Procter & Gamble. Olestra har mange egenskaber fælles med de naturlige fedtstoffer. Stoffet smager som fedt og er fx velegnet til at stege chips i.

Men der er en væsentlig forskel: Olestra nedbrydes ikke af lipaser i tarmen, optages derfor ikke i blodet og bidrager således med 0 kJ i energi. Stoffet udskilles ufordøjet med afføringen og efterlader derfor ikke et gram fedt på kroppen.

Olestra anvendes bl.a. i en fedtfri version af Pringles, som er chips, der forhandles af Procter og Gamble i USA.

Fedtstofferne i kosten består hovedsagelig af triglycerider. Et triglycerid er en ester, som er dannet af alkoholen propan-1,2,3-triol (glycerol) og tre carboxylsyrer (fedtsyrer) ved en kondensationsreaktion. Carboxylsyrerne kan være ens eller forskellige. I tyndtarmen spalter lipaser triglyceriderne til monoglycerider og fedtsyrer. Triglyceriderne kan også nedbrydes fuldstændigt til glycerol og fedtsyrer.

I Olestra er glycerolmolekylet erstattet med sucrose, som har reageret med seks, syv eller otte fedtsyrer ved kondensationsreaktioner. Alle disse fedtsyrer stammer fra planteolier. Olestra er således en hexa-, hepta- eller octaester af sucrose. De mange fedtsyreenheder forhindrer lipasen i at få adgang til sucroseenheden, hvilket er udgangspunktet for den spaltning af fedtstofmolekylet, som er nødvendig for, at det kan passere tarmvæggen. Derfor udskilles det kunstige fedtstof ufordøjet med afføringen.



Olestra blev godkendt af Food and Drug Agency (FDA) i USA i januar 1996. I den forbindelse krævede myndighederne, at der skulle tilsættes A-, D-, E- og K-vitamin til chips stegt i Olestra. Olestra binder nemlig disse fedtopløselige vitaminer, så de ryger ud med afføringen i stedet for som normalt at blive absorberet i kroppen. De tilsatte vitaminer kompenserer for tabet. En række forsøg viste desuden, at Olestra i nogle tilfælde kan give milde mavekrampe, megen luft i maven og tynd afføring.

På den baggrund krævede FDA, at alle produkter med Olestra skulle forsynes med følgende mærkning: "Dette produkt indeholder Olestra. Olestra kan medføre mavekrampe og tynd afføring. Olestra forhindrer optagelsen af nogle vitaminer og næringsstoffer. A-, D-, E- og K-vitaminer er tilsat produktet".

En lang række følgestudier efter godkendelsen har vist, at chips med Olestra kun giver sjældne og milde effekter på mave-tarmsystemet sammenlignet med almindelige chips. I august 2003 fik Procter og Gamble tilladelse til at fjerne mærkaten, men der skal fortsat tilsættes vitaminer til de fedtfrie chips.

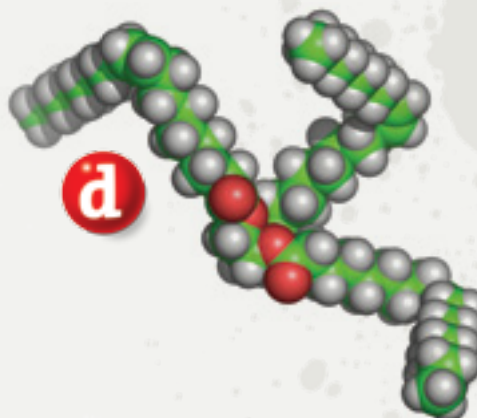
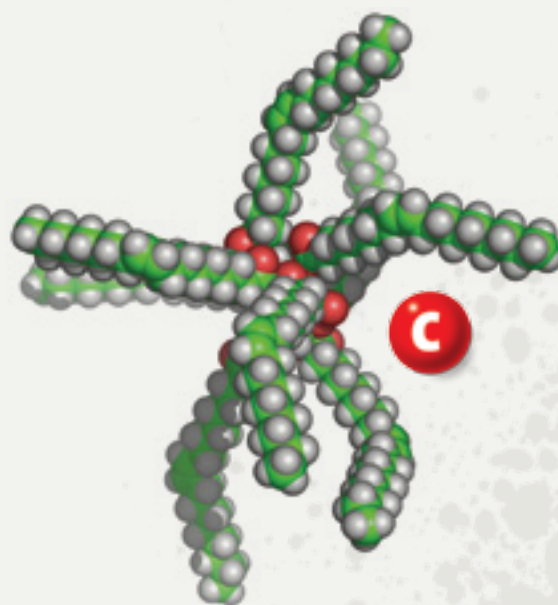


Fig. 4.10:

- Strukturformlen for sucrose.
- Strukturformlen for oliesyre ((Z)-octadeca-9-ensyre).
- Octa-esteren af sucrose og oliesyre.
- Propan-1,2,3-triol (glycerol) forestret med oliesyre.

De overfede mus og drømmen om det perfekte slankemiddel

I 1994 så det ud som om, vi havde fundet det ultimative slankemiddel. Året før havde amerikanske forskere identificeret et interessant gen i mus. Genet spiller en afgørende rolle i kroppens appetitregulering, og mus med en defekt i genet bliver grotesk fede. De æder som gale, stofskiftet er reduceret, og deres blod indeholder abnormt høje koncentrationer af glucose og insulin. Genet blev døbt *ob* efter det engelske ord for fedme obesity. Hos normale mus koder genet for hormonet leptin, men hos mus med gendefekten produceres hormonet ikke.

I et forsøg fik de overfede mus daglige injektioner med leptin, og det gjorde dem slanke! Appetitten blev hurtigt normaliseret, og musene halverede deres kropsvægt i løbet af en måned. Samtidig kom der fart i musenes stofskifte, og koncentrationerne af glucose og insulin i blodet faldt til normale værdier. Før behandlingen var musene sløve og dovne, men leptin gjorde dem livlige og aktive som almindelige mus. Forskerne gik hurtigt skridtet videre og behandlede



Fig. 4.11: *Ob*-mus før og efter behandling med leptin. Musen til højre har tabt knap halvdelen af sin kropsvægt i løbet af en måned.

normale mus med leptin. Resultaterne var forbløffende. Musene tabte 3-5 procent af deres vægt, stort set alt sammen i form af fedt. Nu begyndte det at blive rigtigt interessant. For det så ud som om, at vi pludselig rådede over mirakelmidlet mod den accelererende fedmeepidemi.

Signalet fra fedtcellerne

Leptin har samme funktion i mus og i mennesker. Leptin udskilles af fedtceller, og jo større fedtcellerne er, jo mere leptin udskiller de. Leptin føres med blodet til hjernen, hvor hormonet aktiverer receptorer i hypothalamus, som er hjernens appetitreguleringscenter. Når receptorerne stimuleres, fortæller det hjernen, at fedtdepoterne er fyldt op, og appetitten dæmpes. Når fedtcellerne skrumper ind på grund af lavt energindtag gennem en periode, udskiller de mindre leptin, hvilket reducerer nerveaktiviteten i appetitreguleringscentret i hypothalamus. Det øger trangen til at spise og få fyldt fedtdepoterne op.



Fig. 4.12: Fedtceller set i et scanning elektronmikroskop.

Skuffelse og håb

De lovende eksperimenter med mus blev indledningen til kliniske forsøg med at give leptin til meget fede mennesker. Men i 1999 måtte det amerikanske firma Amgen erkende, at man kun opnåede meget beskedne vægttab.

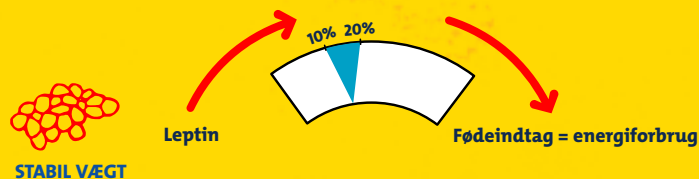
Forsøget varede 24 uger, og 73 patienter var med fra starten. Otte af de patienter, som fik den højeste dosis leptin, tabte sig i gennemsnit 7,1 kg. Men resultaterne blandt de otte varierede fra et vægttab på 15 kg til en vægtforøgelse på 5 kg. Vægttabet hos en gruppe patienter, som fik et placebo, lå på 1,3 kg i gennemsnit. 26 patienter trak sig ud af forsøget på grund af ubehag ved injektionerne.

Forsøget viste noget meget overraskende. Nemlig at fede mennesker faktisk har masser af leptin i blodet – men de er ufølsomme over for hormonets appetitdæmpende virkninger.

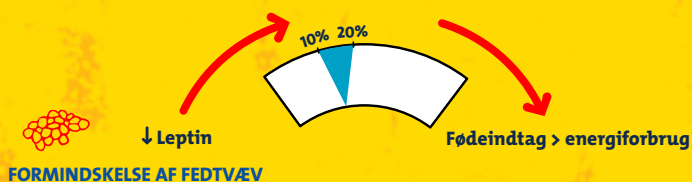
Den sandsynlige forklaring er, at leptinsystemet primært er udviklet til at opbygge rigelige fedtreserver, når der er mad nok, ikke til at undgå overdreven fedtoplagering. Ud fra en evolutionær betragtning er det naturligt nok. Vore forfædre måtte ofte klare sig gennem lange perioder på smalkost.

Var forskningen forgæves? Svaret er helt klart et nej. Studierne af leptin samt af spillet mellem nervesystemet og de transmitterstoffer og hormoner, som påvirkes af leptin, har skabt en øget forståelse af appetitreguleringens biokemi, som sandsynligvis i løbet af nogle år vil føre til udvikling af effektiv slankemedicin med beskedne bivirkninger.

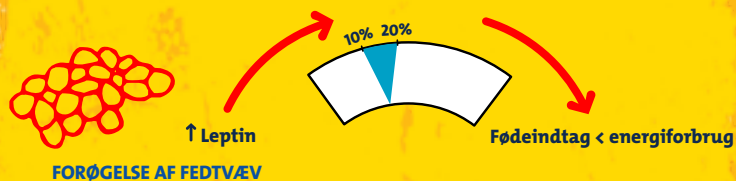
Fig. 4.13: Leptins regulering af appetitten og fødeindtaget. De blå markeringer viser et individs stabile vægtområde som henholdsvis normalvægtig og fed.



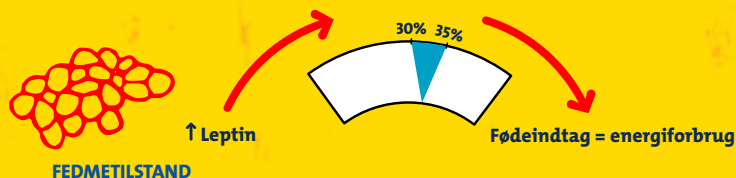
Hos en normalvægtig mand udgør kropsfedtet 10-20 procent af kroppens vægt, mens andelen hos en normalvægtig kvinde ligger på 20-30 procent. Fedtcellernes udskillelse af leptin sikrer, at fødeindtaget og energiforbruget svarer til hinanden, så vægten er stabil.



Personen har tabt sig, og fedtcellerne er skrumpet ind. Udskillelsen af leptin falder, hvilket øger appetitten. Fødeindtaget overstiger energiforbruget, indtil fedtdepoterne atter er vokset til det normale niveau.



Personen har taget på, og fedtcellerne er vokset. Nu udskiller fedtcellerne ekstra leptin, hvilket dæmper appetitten, så fødeindtaget bliver mindre end energiforbruget. Leptinsystemet sørger for, at mængden af fedt i kroppen er relativt konstant hos normalvægtige personer.



Hos fede mennesker reduceres følsomheden over for leptin. Selv om fedtcellerne udskiller masser af leptin, formindskes fødeindtaget ikke i forhold til energiforbruget. Fedtstofskiftet har indstillet sig på en ny ligevægt, hvor fedt udgør en større del af kropsvægten.

FAKTA

Vi spiser 6 tons rent fedt



Fig. 4.14: Vægten af en stor lastbil med anhænger svarer til, hvad vi spiser livet igennem. Anhængerens vægt svarer til fedtindtaget.

Et menneske spiser omkring 18 tons føde i løbet af livet, og heraf er de seks tons rent fedt. Man kan godt undre sig over, hvor præcis menneskets appetitregulering og fedtstofskifte i virkeligheden er. For selv om en person vejer 20 kg for meget, udgør overvægten kun ganske få promille af alt det fedt, som indtages.

Diæt og medicinsk behandling

De normale – og bivirkningsfrie – midler til at tabe sig er en kombination af motion og diæt. Men når det gælder meget fede mennesker, slår de traditionelle midler ikke altid til.

Motion er en vanskelig sag, hvis man vejer langt over hundrede kg, og diæter er generelt ikke særligt effektive. Ganske vist lykkes det ofte at smide nogle kg, når man er på slankekur, men mange tager det hele på igen efter en tid. Jo større vægttab det lykkes at opnå, jo mere påtrængende bliver sultfølelsen, og hos de fleste vinder trangen til at spise over viljen og det bevidste ønske om at være tynd.

Årsagen til den plagende sultfølelse er, at leptinsystemet og dermed kroppens appetitregulering har indstillet sig på en situation med fyldte fedtdepoter og store fedtceller. Der kan gå år, før systemet atter er omstillet til en normal kropsvægt.

Meget fede mennesker kan hjælpes til at tabe sig med mave-tarmkirurgi, men de fleste vil sikkert foretrække medicinsk behandling i kombination med diæt. For at et lægemiddel kan frembringe et betydeligt vægttab, må medicinen enten dæmpe energiindtaget eller øge kroppens energiforbrug. De nuværende lægemidler giver kun beskedne vægttab, der sjældent overstiger 10 procent af kropsvægten. Samtidig er lægemidlerne kun effektive, så længe medicinen ind-

tages, hvorfor behandlingen ofte kommer til at vare livet igennem.

Lægemidler på markedet

I øjeblikket er der tre antifedmemidler på verdensmarkedet. De har alle væsentlige bivirkninger.

Xenical

Xenical, som markedsføres af Hoffmann-La Roche, hæmmer en gruppe enzymer, lipaser, der medvirker til fordøjelsen af triglycerider i tyndtarmen. Hæmningen af lipaserne nedsætter den mængde triglycerid, som optages i blodet, hvorved en tredjedel af fedtstofferne i kosten udskilles ufordøjet med afføringen. Desværre hæmmer medicinen også vandoptagelsen fra tarmene, hvilket medfører bivirkninger som voldsom diarre. Den tynde afføring skyldes især, at de ufordøjede fedtstoffer i tarmene tiltrækker vand på grund af deres osmotiske virkning.

Kliniske forsøg har givet skuffende resultater. En stor gruppe patienter blev gennem et år behandlet med en kombination af Xenical og diæt. De tabte 2-3 procent mere af deres kropsvægt end en kontrolgruppe, som kun var på diæt. Mange af de medicinsk behandlede tog på igen, da de holdt op med at indtage lægemidlet.

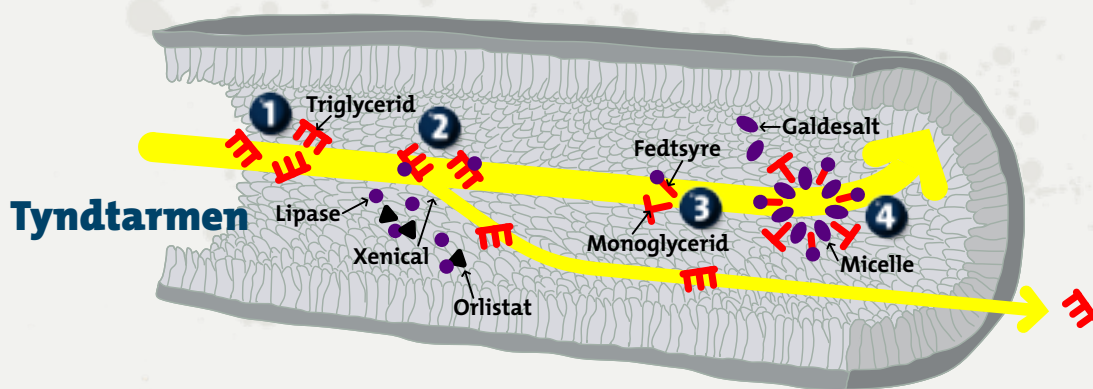


Fig. 4.15a: Xenical

- 1: Fedtstoffer kommer især ind i tyndtarmen i form af triglycerider. Her danner triglyceriderne i tarmindeholdet fedtdråber.
- 2: Triglyceriderne bindes til lipaser, som medvirker til fordøjelsen ved at spalte esterbindinger i fedtstoffer. Den vandopløselige lipase kan kun spalte fedtdråberne på overfladen. I tyndtarmen udskilles galdesalte, som sætter sig på overfladen af fedtdråberne, hvorved de opdeles i mindre dråber. Galdesaltene bevirker således, at lipasen hurtigere kan spalte triglyceriderne. Xenical forhindrer triglycerids binding til nogle af enzymerne ved

at blokere lipasens bindingslomme. Det medfører, at 30 procent af triglyceriderne ikke optages i blodet fra tyndtarmen, men udskilles ufordøjet med afføringen.

3: Uden den medicinske behandling nedbryder lipasen triglyceriderne til monoglycerider og fedtsyrer eller helt til glycerol og fedtsyrer. Glycerol og fedtsyrer med kort carbonkæde optages direkte i tarmepithelcellerne.

4: Monoglycerider og fedtsyrer med en lang carbonkæde bindes af galdesalte under dannelse af en micelle, som optages i tarmepithelcellerne.

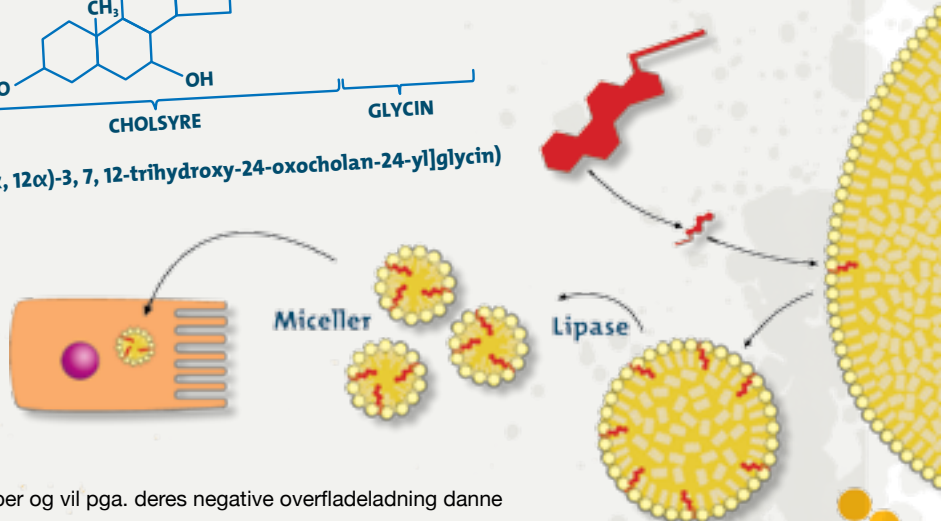
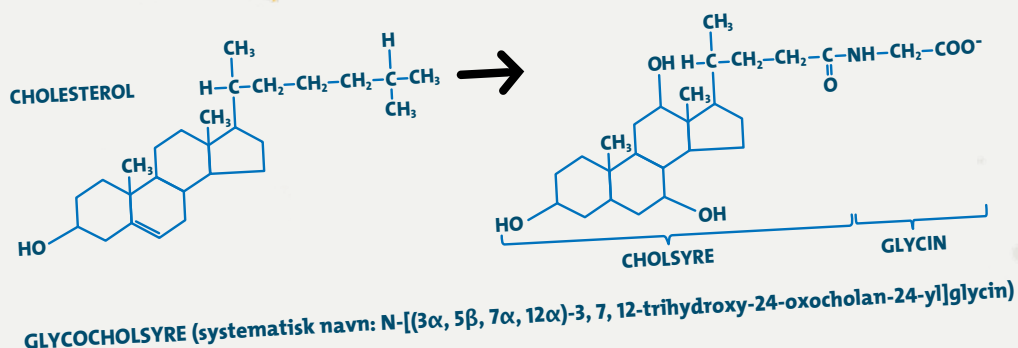


Fig. 4.15b:

Galdesalte (glycocholsyre) opløses i tarmens fedtdråber og vil pga. deres negative overfladeladning danne små dråber, som frastøder hinanden. Herved bliver fedtdråbernes samlede overflade væsentligt forøget, så lipaserne kan komme til at virke. Lipase spalter triglycerider til mono- og diglycerider samt frie fedtsyrer. Herved dannes små miceller, bestående af en blanding af frie fedtsyrer, mono- og diglycerider samt galdesalte, som kan optages i tarmcellerne.

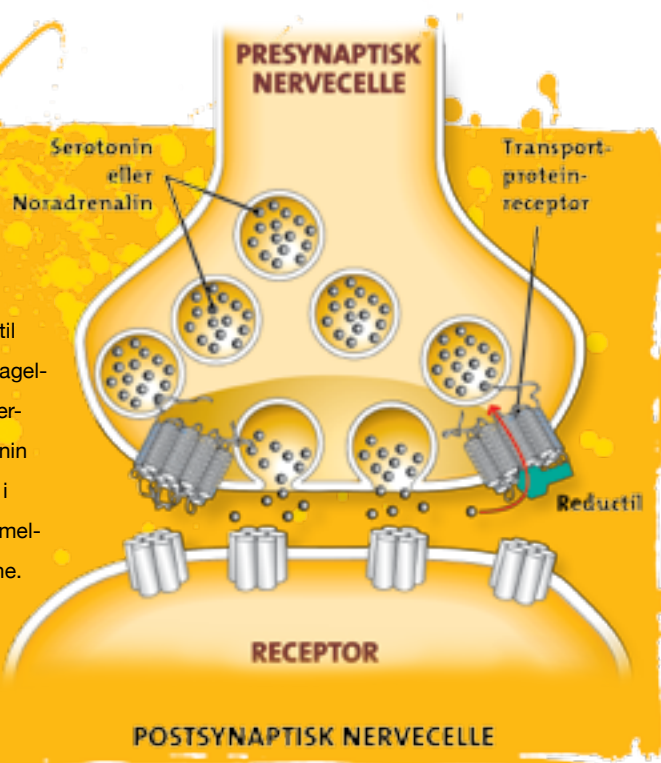


Fig 4.16: Reductil blokerer genoptagelsen af transmitterstofferne serotonin og noradrenalin i synapsekløften mellem nervecellerne.

Reductil

Reductil, som markedsføres af Abbott Laboratories, blokerer nervecellernes genoptagelse af neurotransmitterne noradrenalin og serotonin og øger derved de tilgængelige mængder af de to transmitterstoffer i synapsekløften mellem nervecellerne. Man ved ikke præcist, hvorfor dette fører til vægttab. Reductil var oprindeligt tænkt som et middel til behandling af depression, men virkede ikke efter hensigten. Derimod viste de kliniske forsøg, at patienterne tabte sig.

Noradrenalin og serotonin påvirker et væld af processer i centralnervesystemet, og derfor medfører Reductil mange – og i nogle tilfælde meget alvorlige – bivirkninger bl.a. i form af forhøjet blodtryk, kredsløbssygdomme og svækkelse af hjertet. Til gengæld reduceres risikoen for diabetes. En komite nedsat af EU's lægemiddelmyndigheder vurderede, at Reductils gavnlige virkninger på meget fede mennesker er større end bivirkningerne. Behandling med Reductil i kombination med diæt medfører vægttab på omkring 9 procent af kropsvægten i løbet af et år.

Phentermin

Phentermin markedsføres af Wyeth-Ayerst Laboratories. Medicinen påvirker omsætningen af serotonin i hypothalamus, hvilket fører til vægttab. Mekanismen er ikke fuldt forstået. Bivirkningerne er mange: Søvnløshed, mavebesvær, sløret syn, brystsmerte, problemer med vandladning, hjertebanken og åndedrætsbesvær.

Phentermin bruges til kortvarig behandling i nogle måneder for at få gang i et vægttab, men mange eksperter fraråder anvendelse af lægemidlet på grund af bivirkningerne. I kliniske forsøg med phentermin og diæt er der opnået vægttab på omkring 12 kg, mens kontrolgruppen, som kun var på diæt, i gennemsnit tabte knap 5 kg.

Kliniske forsøg med ny medicin



Fig. 4.17: Effektiv slanke-medicin skal kunne dæmpe appetitten, selv når der er masser af mad.



Mindst to antifedmemidler testes i øjeblikket i kliniske forsøg:

Acomplia

Sanofi-Synthelabo i Paris har gennemført vellykkede kliniske forsøg med lægemidlet Acomplia, som hæmmer en type af de cannabinoide receptorer, kaldet CB1. De cannabinoide receptorer stimuleres ved hashrygning via aktivstoffet tetrahydrocannabinol. Når CB1 receptorerne aktiveres hos hashrygere, sætter det gang i det store ædeflip. Receptorerne aktiveres også af kroppens egne transmitterstoffer, anandamider. Hos overvægtige og fede mennesker overstimuleres det endocannabinoide system, hvilket let fører til grovæderi. CB1-receptoren, der findes både i hjernen og på fedtcellerne, spiller en central rolle i signalkaskaderne. Acomplia sætter sig som en prop i receptoren og inaktiverer den. Det danske firma Rheoscience arbejder sammen med Sanofi-Synthelabo om at kortlægge CB1-receptorens præcise rolle i kroppens appetitregulering.

Axokin

Hormonet ciliary neuro-trofisk faktor (CNTF) har en virkning, der minder om leptin, og stoffet påvirker lige som leptin receptorer på nerveceller i hypothalamus. Samtidig ligner receptorerne for leptin og CNTF hinanden strukturelt, og når receptorerne aktiveres, sætter begge typer gang i beslægtede signalkaskader inde i nervecellerne.

Men der er én væsentlig forskel. Leptin virker ikke særligt godt som slankemiddel, fordi fede mennesker

er ufølsomme over for hormonets appetitdæpende virkning. Dét er ikke tilfældet med CNTF. Den mest sandsynlige forklaring er, at CNTF lettere passerer blod-hjerne-barrieren end leptin. Efter alt at dømme er der en grænse for, hvor store mængder leptin, der kan trænge gennem barrieren. Hvis hypotesen er rigtig, påvirkes nervecellerne i hypothalamus hos meget fede mennesker kun af en forholdsvis beskedne del af de forhøjede koncentrationer af leptin i blodet.

Firmaet Regeneron testede først CNTF i normale mus, som var blevet tykke efter en fedekur med en højenergi diæt. Musene tabte 35 procent af deres kropsvægt på blot tre uger. Næste trin var at udvikle en mindre potent version af hormonet, axokin. I de indledende kliniske forsøg fik 40 fedmepatienter axokin i kombination med diæt gennem 12 uger, hvilket førte til vægttab på op til 4,5 kg. Hvad der er nok så interessant: Efter et år havde patienterne ikke taget på igen.

Senere er der blevet gennemført et forsøg gennem et år, hvor en større gruppe patienter opnåede vægttab på 10 procent af deres kropsvægt – i gennemsnit 15 kg. I september 2003 besluttede Regeneron at indlede et stort fase III forsøg med 2300 deltagere.

Axokin virker – ligesom leptin – ved at fremme produktionen af appetitdæpende stoffer i hjernen (α -MSH) og ved at hæmme dannelsen af appetitfremmende stoffer (NPY og AgRP). Med andre ord skrues der ned for sultfølelsen lige fra starten i modsætning til ren diæt, hvor trangen til at spise sjældent forsvinder, før kroppen er vendt tilbage til sin oprindelige vægt.

ACOMPLIA: ÆNDRING I VÆGT OG TALJEMÅL

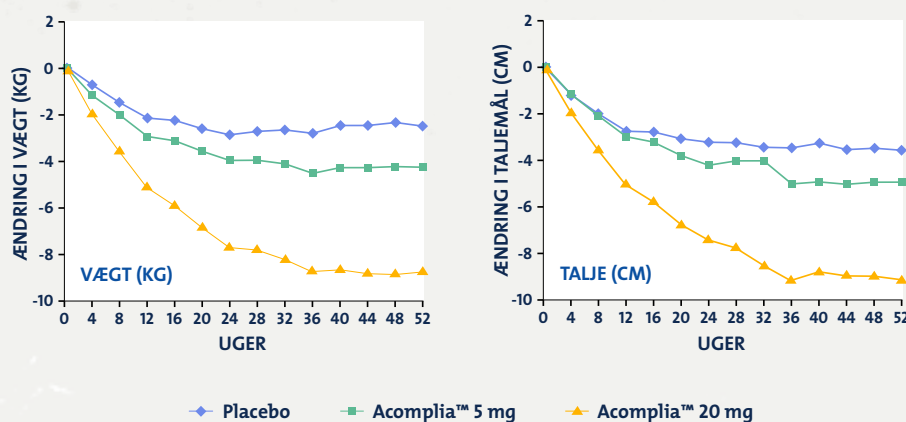


Fig. 4.18: Acomplia er afprøvet i et fase III klinisk forsøg med 13.000 overvægtige og fede patienter, der gennem et år fik daglige doser af lægemidlet i kombination med diæt. Den gruppe af patienterne, som fik den højeste dosis, tabte sig i gennemsnit 8,6 kg i løbet af et år. Samtidig blev deres taljemål reduceret med 9,1 cm i gennemsnit. Bivirkningerne var beskedne; lidt kvalme og svimmelhed.

Nu kortlægges appetittens biokemi

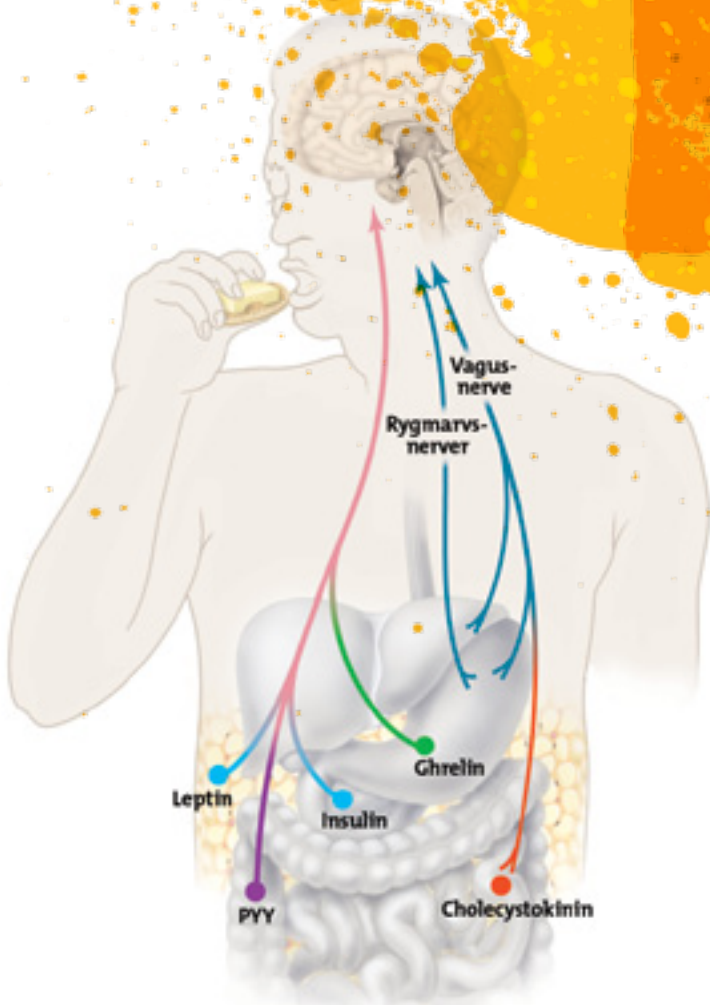


Fig. 4.19: Kroppen danner hormoner, som regulerer appetitten og kroppens stofskifte på kort og langt sigt.

De senere års forskning har skabt en god forståelse af biokemien bag reguleringen af sult og mæthed:

- Hormoner som leptin fra fedtceller sender **signaler** til hypothalamus.
- Hypothalamus er hjernens **centrale kontrol-enhed**, som behandler impulser fra fedtcellerne, mavesækken, tarmene og bugspytkirtlen og udsender signaler til kroppen, der påvirker sult, mæthed, fordøjelse, energiforbrug og stofskifte.
- Signalerne **regulerer** kroppens energistofskifte og deponeringen af næringsstoffer fra føden.

Reguleringen af kroppens energibalance – forholdet mellem energiindtaget og energiforbruget – er komplekst, og adskillige hormoner og transmitterstoffer er involveret.

Nogle af stofferne virker over lang tid, og deres opgave er at skabe stabilitet i de af kroppens fedtlagre, der fungerer som energidepoter. Andre stoffer signalerer sult eller mæthed her og nu, og endelig findes der hormoner og signalstoffer med mellemlang effekt, hvor virkningstiden måles i timer.

Hormoner med langtidsvirkning

De vigtigste hormoner, der styrer kroppens energibalance over lange perioder, er leptin og insulin.

Leptin dannes af fedtcellerne og signalerer til hjernen, at fedtdepoterne er fyldt op, så man ikke behøver et forhøjet energiindtag. Jo større fedtcellerne er, jo mere leptin udsendes. I nucleus arcuatus påvirker leptin nervecellernes leptinreceptorer. Det fører til, at nervecellerne udsender et melanocortin, α -melanocyt-stimulerende-hormon (α -MSH), som dæmper appetitten.

Når fedtvævet skrumper ind, reduceres mængden af leptin i blodet, hvilket ændrer nerveaktiviteten i nucleus arcuatus. Konsekvenserne er øget udskillelse af transmitterstofferne neuropeptid Y (NPY) og agouti-relateret peptid (AgRP), som øger appetitten, og undertrykkelse af α -MSH. Undertrykkelsen af α -MSH stopper hormonets dæmpning af appetitten. Insulin produceres af beta-celler i bugspytkirtlen og kontrollerer blodsukkeret. Når man tager på, nedsættes følsomheden over for insulin i bl.a. muskelcellerne, og beta-cellerne kompenserer ved at producere mere af hormonet. I længden kan beta-cellerne dog ikke følge med, og blodsukkeret stiger. Det er formentlig grunden til, at fede mennesker er særligt udsatte for at blive ramt af type 2-diabetes. I takt med at insulinproduktionen øges ved overvægt, er det muligt, at transporten af insulin til hjernen også bliver større. En hypotese går ud på, at insulin medvirker til at holde vægten nede, bl.a. ved at blokere nervecellernes receptorer for NPY og AgRP i nucleus arcuatus.

Mæthed og sult

Mavesækken producerer hormonet ghrelin (Ghr), når der ikke er mad i fordøjelsessystemet. Hormonet signalerer akut sult. Koncentrationen af ghrelin topper normalt lige før måltiderne, og den falder hurtigt, når vi spiser. Tarmene reagerer prompte på et måltid ved at udskille hormonet cholecystokinin (CCK), som signalerer mæthed.

Hormonerne for sult og mæthed er med til at bestemme, hvor meget vi spiser ved hvert måltid. De celler, som udskiller ghrelin og cholecystokinin, er følsomme over for forandringer i koncentrationerne af leptin og insulin i blodet og tilpasser på den måde fødeindtaget efter kroppens langsigtede behov. Nogle stoffer påvirker sult og mæthed på mellemlangt sigt. Et eksempel er peptid YY (PYY), som dannes i tarmene, og som kan dæmpe sultfølelsen i flere timer. I nucleus arcuatus påvirker peptidet en bestemt receptor for neurotransmitteren NPY.

Nye mål for lægemidler

Den molekylære kortlægning af kroppens appetitregulering har identificeret nye mål for medicinsk behandling af fedme, og forskningen i leptinsystemet har ikke været forgæves. For selv om leptin ikke er egnet som slankemiddel, er der gode muligheder for at udvikle lægemidler, som påvirker dele af systemet.

Receptorer for melanocortiner

Et af de mest lovende nye mål for medicin til behandling af fedme er receptorer for den tidligere nævnte gruppe af peptider, som kaldes melanocortiner. To af receptorerne, MC3R og MC4R, findes i hypothalamus i nucleus arcuatus og i nucleus paraventricularis. Når MC4R-receptorerne stimuleres af melanocortinet α -MSH, dæmpes appetitten.

Forsøg med at give mus og rotter lægemiddelforbindelser, som specifikt stimulerer MC4R, har ført til betydelige vægttab. En række firmaer indledte kliniske forsøg i 2004.

Peptid YY

Et andet potentielt lægemiddel er peptidet PYY, som nedsætter sultfølelsen i timevis. PYY er et medlem af NPY-familien, men når PYY frigives fra tarmenes endokrine celler, modvirker peptidet NPY's centrale sultstimulerende virkninger.

Forsøg med både mus og frivillige forsøgspersoner har vist, at en infusion med PYY dæmper sulten. I et klinisk forsøg fik seks normalvægtige mænd og seks normalvægtige kvinder fri adgang til et indbydende tag-selv-bord to timer efter en infusion med PYY. Her spiste forsøgspersonerne i gennemsnit en tredjedel mindre end en tilsvarende kontrolgruppe. Virkningen holdt sig i 12 timer, og forsøgspersonerne viste ingen tendens til at indhente det forsømte ved at grovæde i det følgende døgn.

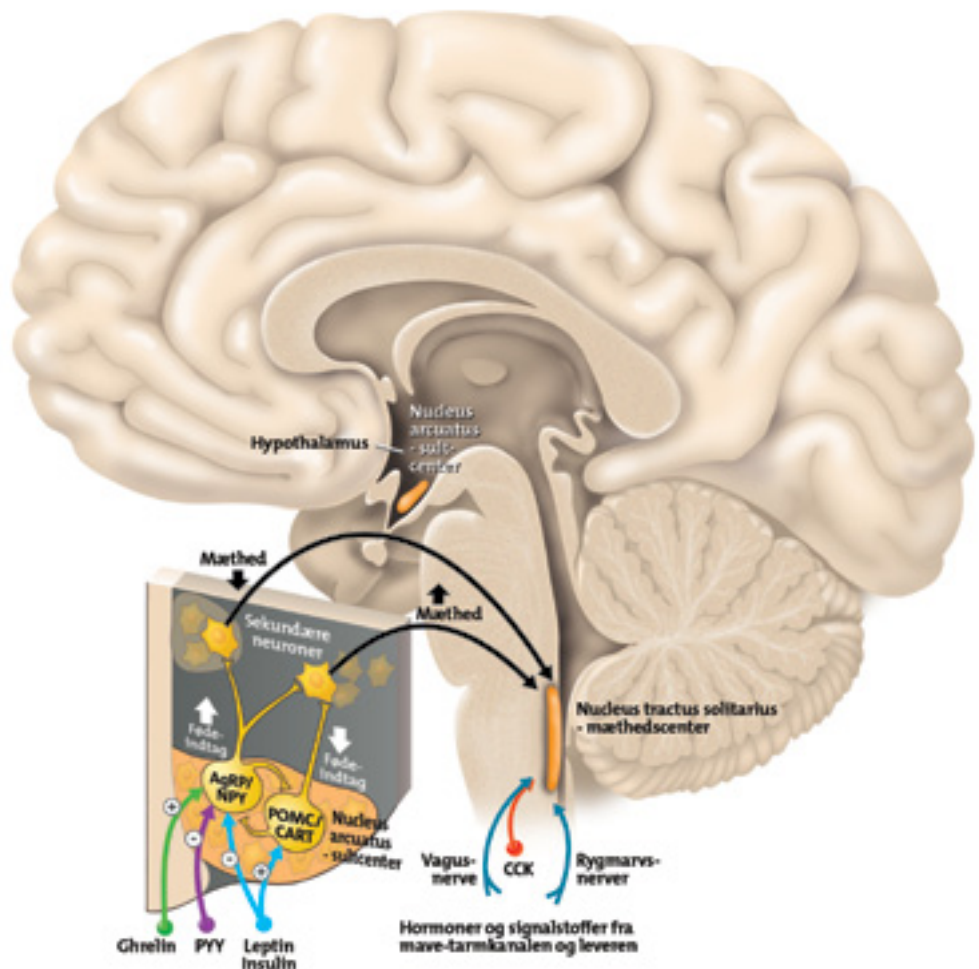


Fig. 4.20: Leptinfølsomme nerveceller findes i nucleus arcuatus. Aktivering af AgRP/NPY nerveceller øger appetitten og stofskiftet, mens aktivering af POMC/CART nerveceller har den modsatte effekt.

FAKTA

Udvikling af lægemidler til Y2R-receptoren

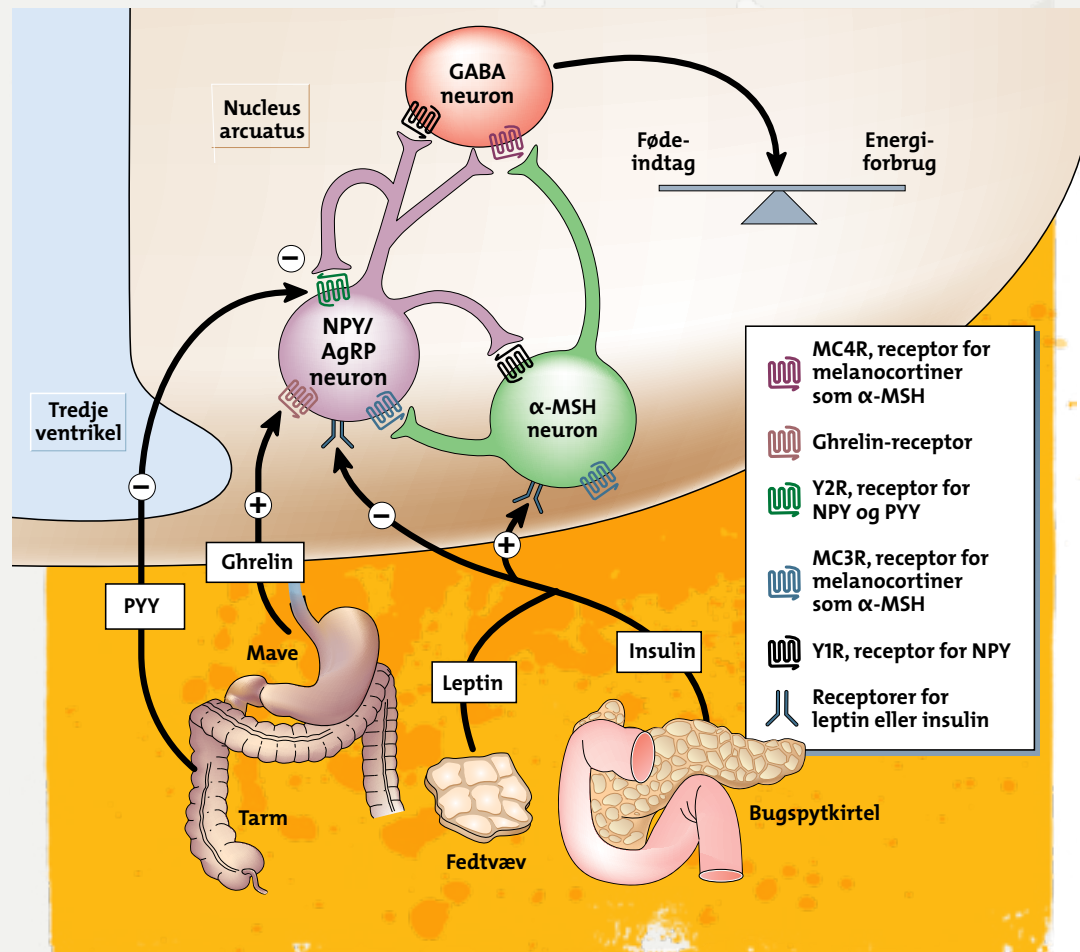
Receptorer for neurotransmitteren NPY, som signalerer sult, er interessante mål for lægemidler. Man kender de gener, som koder for fire af NPY-receptorerne, som alle er G-proteinkoblede receptorer, der er indbygget i nervecellernes membraner. Når receptorerne aktiveres af NPY, hæmmes dannelsen af cyclisk AMP (cAMP) i neuronet, hvilket dæmper cellens aktivitetsniveau.

Tre af NPY-receptorerne findes i hypothalamus, i kontrolcentret for kroppens appetitregulering. To af dem, Y1R og Y5R, findes især på GABA-neuroner i nucleus paraventricularis. Når receptorerne stimuleres af NPY, formindskes cellens frigivelse af GABA. GABA hæmmer andre neuroner i sultcentret, og

derfor medfører den reducerede frigivelse af GABA en øget sultfølelse. Mange store medicinalfirmaer har forsøgt at udvikle antagonister, der binder sig til Y1R og Y5R. Filosofien er, at hvis man kan blokere Y1R og Y5R, vil neuronernes udskillelse af GABA stige, og sultfølelsen vil blive dæmpet. Desværre har indsatsen ikke båret frugt.

Derfor er interessen blevet vendt imod Y2R-receptoren, som findes på de neuroner, der udsender NPY. Y2R er en transporter, der genoptager cellens eget transmitterstof, NPY. Når Y2R aktiveres, nedsættes mængden af frit NPY i synapsekløften. Y2R-receptoren virker altså som en indbygget bremse på neuronet, så NPY's sultsignal holdes på et passende niveau.

Fig. 4.21: Nervecellerne i nucleus arcuatus sørger for at opretholde balancen mellem energiindtag og energiforbruget. Leptin, insulin, PYY og melanocortiner som α -MSH dæmper appetitten, mens NPY, AgRP og ghrelin signalerer sult. $\oplus$ viser stimulerende signaler, mens $\ominus$ viser signaler, som hæmmer nervecellerne. Når GABA-neuroners MC4R-receptorer stimuleres af α -MSH, aktiveres cellen, som øger frigivelsen af den hæmmende neurotransmitter GABA, hvilket dæmper sultfølelsen. Det modsatte sker, når GABA-neuroners Y1R-receptorer stimuleres af NPY. Y2R-receptorer på NPY/AgRP-neuroner kan stimuleres både af NPY og PYY. I begge tilfælde formindskes udsendelsen af den sultfremkaldende transmitter NPY.



Fokus på PYY

NPY er selv i stand til at aktivere samtlige NPY-receptorer ved at antage forskellige konformationer, så transmitteren passer rumligt ind i de forskellige receptorer. Situationen er anderledes for neuropeptidet PYY, som specifikt stimulerer den eneste receptor i NPY-familien, der nedsætter sultfølelsen: Y2R. PYY dannes i tarmene og kan dæmpe trangen til at spise i mange timer.

Der er to strategier for udvikling af lægemidler, der virker på Y2R. Den ene strategi, som bl.a. følges i et samarbejde mellem to danske firmaer, er at benytte

PYY som udgangspunkt for at udvikle peptider, som meget specifikt aktiverer Y2R, og som har en høj affinitet for receptoren. En række kandidater skal testes i dyreforsøg i 2005.

Den anden strategi er at udvikle små molekyler med tilsvarende egenskaber. Her udtrykkes receptoren ved hjælp af genteknologiske metoder i stort antal i celler eller cellemembraner. Derpå testes stofbiblioteker med millioner af små molekyler for deres evne til at binde sig til receptoren og aktivere den. Når man har identificeret egnede stoffer, undersøges de for stabilitet, toksicitet osv.

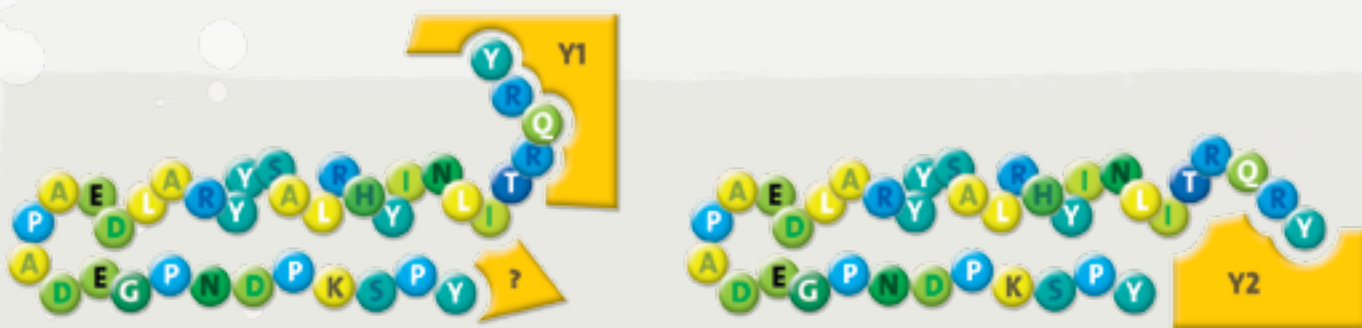


Fig. 4.22: NPY antager forskellige konformationer, når transmitteren binder sig til Y1R (tv) og Y2R (th).

Virkning i tarmen

Medicin til behandling af fedme behøver ikke nødvendigvis at påvirke sultcentret i hjernen direkte. Danske forskere fra Københavns Universitet har en anden vision for et perfekt slankemiddel: Et naturligt forekommende stof, som kan indtages i tabletter, som nedsætter appetitten via en effekt i tarmene, og som ikke medfører bivirkninger andre steder i kroppen. Måske er gruppen på sporet af mirakelkuren med oleoylethanolamid, et stof, som kroppen selv producerer. Når stoffet injiceres i bughulen på rotter, som har fastet i et døgn, og som dernæst får fri adgang til foder i halvanden time, så æder de mindre end ubehandlede rotter, der også har fastet.

Oleoylethanolamids præcise virkningsmekanisme er endnu uopklaret, men dyreforsøg tyder på, at oleoylethanolamid stimulerer tarmvæggens sensoriske fibre, som sender sultdæmpende signaler til hjernen.

Fibrene har forbindelse til hjernens sultcenter, og signalerne modtages i nucleus paraventricularis i hypothalamus samt i en del af hjernestammen.

I første omgang var der dog en åbenbar begrænsning af stoffets fremtidsmuligheder. Oleoylethanolamid skulle injiceres. Her er der næppe tvivl om, at de fleste, som ønsker at tabe sig ved hjælp af medicin, vil foretrække tabletter eller kapsler.

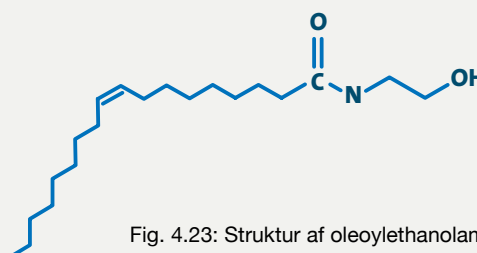


Fig. 4.23: Struktur af oleoylethanolamid.

Ingen forventede dog, at oleoylethanolamid ville virke, hvis det blev indgivet gennem munden, da man regnede med, at stoffet ville blive nedbrudt i tarmene. I tarmslimhinden findes der nemlig store mængder af et enzym, FAAH, som nedbryder stoffet. Men alligevel afprøvede forskergruppen, om stoffet efter oral indtagelse kunne nedsætte fødeindtaget hos rotter, der havde fastet i 24 timer.

Resultatet var overraskende. Efter halvanden times fri adgang til foder var der en signifikant nedsættelse af fødeindtaget på over 15 procent hos rotter, som havde fået 10 mg oleoylethanolamid pr. kg kropsvægt, set i forhold til ubehandlede rotter. Rotter, der fik 100 mg oleoylethanolamid pr. kg kropsvægt, åd 24 procent mindre end kontrolgruppen.

Næste trin var at undersøge, hvor stor en del af den indtagne mængde oleoylethanolamid der nåede frem til tarmvæggen uden at blive nedbrudt af FAAH. To timer efter oral administration af oleoylethanolamid befandt 0,5 procent af stoffet sig i tarmvæggen, hvilket svarer til 11 gange den naturlige koncentration. Det er derfor sandsynligt, at selv om kun 0,5 procent af den indtagne dosis når frem til tarmvæggen, er det nok til at nedsætte fødeindtaget.

En amerikansk forskergruppe har dokumenteret, at

oleoylethanolamid efter lang tids daglig indtagelse ikke ophobes i hverken musklerne eller i hjernen hos rotterne. Dét er et meget centralt kriterium for at kunne bibeholde en lav risiko for bivirkninger. Næste skridt bliver at afprøve oleoylethanolamid på mennesker.

Selv mord i fedtceller

At gribe ind i kroppens appetitregulering er ikke den eneste mulige strategi for medicinsk behandling af fedme. I dyreforsøg har amerikanske forskere lånt en lovende metode fra kræftforskningen.

Flere nyere former for kræftmedicin virker ved at ødelægge de blodkar, som forsyner kræftcellerne med blod. Forskergruppen screenede millioner af peptider, indtil de fandt et peptid med aminosyresekvensen CKGGRAKDC, som specifikt binder sig til de blodkar, der forsyner fedtceller med blod. Peptidet blev derpå koblet sammen med et andet peptid, som får blodkarrene til at begå selvmord – og uden blodforsyning ryger fedtcellerne med i købet.

I 2004 blev lægemiddelstoffet testet på svært overvægtige mus. Efter en måneds behandling havde musene tabt en tredjedel af deres kropsvægt, og medicinen medførte tilsyneladende ingen alvorlige bivirkninger.



Fig. 4.24: Øverst ses en mus, som er behandlet med peptidet CKGGRAKDC, og en ubehandlet mus. Nederst ses deres fedtdepoter omkring tarmene efter forsøget.



Fig. 4.25: Øverst væv fra leveren og nederst muskelvæv hos behandlede og ubehandlede mus.

Fedme kan arves

– men miljøet spiller med

Familiestudier, tvillingestudier og adoptionsstudier har vist, at fedme har en stærk arvelig komponent på 30-80 procent. Den genetiske komponent bestemmer en persons tendens til fedme, mens miljøet afgør, hvor stærkt tendensen kommer til udtryk. Kort sagt: Med den samme genetiske disposition bliver man lettere fed i Danmark end i Etiopien. Stofskiftet og energibalancen er så komplekse systemer, at mange gener er involveret, men alligevel er det lykkedes at finde specifikke punktmutationer, som medfører fedme. Sammenlagt menes sådanne mutationer i enkelte gener at være årsag til fedme blandt omkring 5-6 procent af alle fede børn.

Gener for leptin og MC4R

Ganske få mennesker har en defekt i det gen, som koder for leptin. Defekten svarer til mutationen i *ob*-genet hos de groteske fede mus, som satte fart i den molekylære udforskning af kroppens appetitregulering i 1994. Homozygote børn med to defekte kopier af genet grovæder lige som musene og bliver lige som musene ekstremt fede og dertil sterile. Steriliteten skyldes det manglende leptinsignal – hjernen tror simpelt hen, at kroppens fedtdepoter er så tomme, at der ikke er energioverskud til reproduktion. Kliniske forsøg viser, at de homozygote fedmepatienter reagerer ekstremt positivt på behandling med leptin. Injektioner med leptin dæmper appetitten, fremkalder vægttab og sætter gang i puberteten. Den mest udbredte arvelige gendefekt, der medfører grovæderi og svær fedme, er mutationer i et gen, som koder for en af receptorerne for melanocortiner, MC4R. Normalt reagerer receptoren på det sult-



Fig. 4.26: Dreng med to defekte kopier af leptin genet. Drengen danner næsten intet leptin. Billedet til venstre blev taget, da han var tre og et halvt år, og før han kom i behandling med leptin. Til højre ses drengen som otte-årig, hvor hans kropsvægt er normal.



dæmpende hormon α -MSH, som udløses af leptin. Børn med receptorer, som slet ikke fungerer, spiser tre gange så meget som normale børn. Børn med delvist fungerende receptorer spiser omkring halvanden gang så meget som normalt.

I 2003 offentliggjorde en engelsk forskergruppe resultaterne af en undersøgelse med 500 mennesker, som alle blev fede meget tidligt i livet. 5,8 procent havde defekter i genet for MC4R. I januar 2005 offentliggjorde danske forskere fra Steno Diabetes Center, Exiqon, Københavns Universitet, Roskilde Amtssygehus, Novo Nordisk A/S og Aarhus Universitet resultaterne af en undersøgelse med 750 fede, danske mænd samt en kontrolgruppe med 706 normalvægtige mænd. Undersøgelsen viste, at 2,5 procent af de fede mænd havde mutationer i MC4R-genet. Disse gendefekter er den mest udbredte, kendte genetiske årsag til fedme blandt skandinaviske mænd.

Både de fede mænd og kontrolgruppen blev udvalgt på sessioner i 1981-1983 og 1992-1994, da de var

omkring 20 år gamle, og de blev undersøgt igen, da de i gennemsnit var 43 år gamle (± 6 år). Ved sessionen havde mændene et gennemsnitligt BMI på 33,3, mens de som midaldrende havde et gennemsnitligt BMI på 35,7.

De genetiske analyser var baseret på blodprøver, og forskergruppen identificerede i alt 14 mutationer i MC4R-genet, som fuldstændig hindrer binding af α -MSH til MC4R. Den mest udbredte af mutationerne optrådte hos 0,6 procent af de fede mænd i undersøgelsen. Udbredelsen kan tyde på, at mutationen stammer fra én bestemt person, som levede på vore breddegrader for mange generationer siden. Da mutationen også er udbredt i Tyskland, kan der være tale om en fælles stamfader eller stammoder.

De senere års genetiske og biokemiske undersøgelser har skabt gode chancer for at udvikle en medicinsk behandling, som kan hjælpe personer med mutationer i MC4R-genet til at tæmme den altoversvældende sult og slippe af med det overflødige fedt.