

Fetma är inte självklart skadlig hos alla individer

INTRESSET ÖKAR FÖR BETYDELSEN AV »METABOLT FRISK FETMA«
– HORMONET NEUROTENSIN KAN GE NYA LÄKEMEDEL MOT FETMA

Tilltagande fetma i den svenska befolkningen [1] har tilldragit sig såväl medicinskt som medialt intresse. I dag beräknas ca 12 procent av den vuxna befolkning kännetecknas av fetma med kroppsmasseindex (BMI) >30 kg/m².

Mycket talar för att fetma är associerad med en rad ohälsotillstånd, framför allt kardio-metabol ohälsa men även vissa cancerformer, andnöd, ledvärk etc. Till detta kommer höga mänskliga och ekonomiska kostnader för såväl den enskilde som samhället i form av vårdkostnader och produktionsbortfall till följd av fetmaassocierad sjukdom.

Trots dessa välkända epidemiologiska fakta finns det emellertid även några paradoxer avseende fetma ur medicinsk synvinkel.

Trots ökande BMI minskar hjärtinfarkterna

Den första paradoxen är att det trots ökande BMI i befolkningen under senare decennier finns en sjunkande trend för antal hjärtinfarkter (åldersjusterat), såväl dödli-



Peter M Nilsson, professor, överläkare, institutionen för kliniska vetenskaper; VO internmedicin, Skånes universitetssjukhus, Malmö
● peter.nilsson@med.lu.se

ga som icke-dödliga, efter hänsyn tagen till skiftande diagnoskriterier över tid.

På motsvarande sätt anses det att incidensökningen för typ 2-diabetes är beskedlig eller inte kan påvisas i studier under 30 år i Laxå [2]. Även medelvärden för systoliskt blodtryck och totalcholesterol sjunker (åldersjusterat) över tid på befolkningsnivå i de flesta västländer [3].

Viktnedgång gav ökad dödlighet

En andra paradox är att det har varit svårt att hos överviktiga eller feta individer påvisa nytta med viktnedgång med icke-kirurgiska metoder (livsstil, beteendeterapi, läkemedel) avseende reducerad morbiditet och mortalitet [4-6]. Observationella befolkningsdata har angivit bäst prognos vid viktstabilitet i medelåldern hos friska individer med övervikt/fetma, medan viktnedgång medfört ökad dödlighet efter justering för olika förväxlingsfaktorer [7].

En svårbedömd faktor är förstås om observerad viktnedgång varit intentionell (bantning) eller inte, där en metaanalys anger gränssignifikant 15 procent minskad mortalitet vid intentionell viktnedgång [8].

Hos äldre individer bidrar även biologisk involution med minskning av vikt och längd till att samband med ökad mortalitet kan uppträda. Övervikt/fetma hos äldre individer är vanligtvis prognostiskt gynnsamt, t ex i 80-årsåldern för beräkning av återstående livslängd. Tärande sjukdomar, även subkliniska, minskar kroppsvikten i seniet.

Bättre sjukdomsprognos vid övervikt/fetma

En tredje paradox är att prognosen vid vissa kroniska sjukdomstillstånd förefaller vara mera gynnsam vid övervikt/fetma än vid normalvikt och undervikt, t ex vid hjärtsvikt eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Detta skulle kunna bero på inflytandet av t ex kronisk inflammation, som kan

medföra katabola tillstånd och därigenom ökad mortalitet [9].

Allt fett är inte lika skadligt

En fjärde paradox är att all fetma kanske inte har samma morfologiska och metabola struktur och inte heller samma hälsokonsekvenser. Sedan tidigare är det väl belagt att intraabdominellt fett är mer metaboliskt aktivt än subkutant fett och även mera skadligt på grund av störd glukosmetabolism och kronisk inflammation.

Det finns även beskrivna skillnader mellan det metaboliskt termogenesmässigt aktiva bruna fett och den sedvanliga vita fettvävnaden [10].

Behovet av viss minimiansamling av fett för normal metabolism har illustrerats genom exempel på hur inavlade möss med avsaknad av fettdepåer kan få en mer

»En fjärde paradox är att all fetma kanske inte har samma morfologiska och metabola struktur och inte heller samma hälsokonsekvenser.«

normal glukosmetabolism vid transplantation med tillförsel av fettdepåer. Hos människa finns liknande tillstånd av lipodystrofi, ofta på autoimmun bas [11].

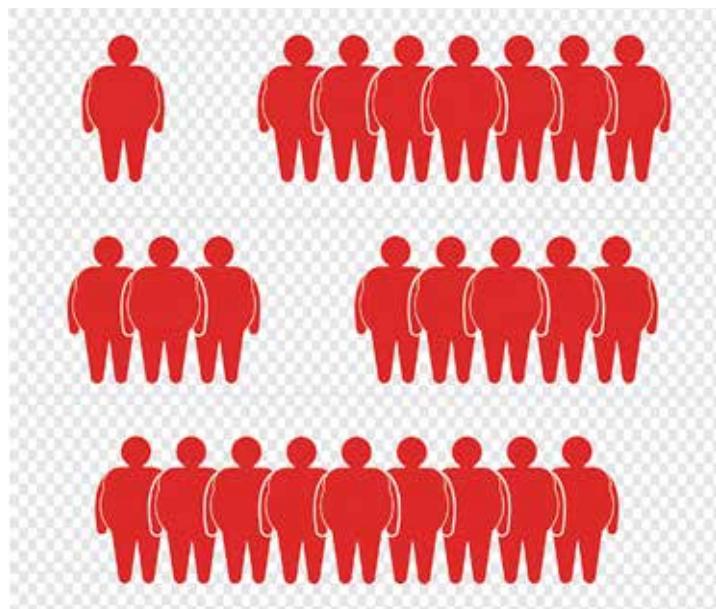
Detta leder till antagandet om en lipostatfunktion för reglering av normal glukosmetabolism, där såväl för lite som för mycket kroppsfett kan störa glukosmetabolismen. Vid t ex långt framskriden hiv-infektion (aids) föreligger kraftig avmagring, kronisk inflammation, stegrad insulinresistens och omfattande leversteatos.

Intresset för metabolisk frisk fetma ökar

Inom ramen för denna fokusering på fett-

HUVUDBUDSKAP

- Fetman ökar i samhället och är associerad med omfattande ohälsa, bl a kardio-metabol sjukdom, vissa cancerformer och ledbesvär.
- Det finns en rad paradoxer med fetma, bl a att icke-kirurgisk fetmabehandling inte kunnat reducera kardiovaskulär sjukdom trots gynnsam riskfaktorförbättring.
- Metabolisk frisk fetma kan utgöra en undergrupp som är värd närmare studier för att undersöka heterogenitet för fetma och risk för kardiovaskulär sjukdom. Rådgivning vid fetma bör ta hänsyn till dess biologiska variation.
- Hormonet neurotensin ökar fettupplagring vid intag av energirik föda och kan tänkas bli måltavla för utveckling av nya läkemedel.



Fetma tycks kunna ge olika effekter på hälsan hos olika individer. Det finns nämligen ett antal paradoxer som motsäger antagandet att fetma alltid är skadlig. »Metabolt frisk fetma« studeras nu allt mer.

Illustration: Colourbox

vävnadens egenskaper har intresset ökat för sk metabolt frisk fetma, dvs fetma utan de vanligtvis väl igenkännbara stigmata som metabola syndromet och leversteatos [12, 13].

Studier av metabolt frisk fetma har satts i gång vid flera centra, och frågan har ställts om detta tillstånd skulle kunna bidra till att förklara heterogeniteten i data om fetma, viktförändring och risk från såväl observationella studier som interventionsstudier. Kritiker har dock hävdat att sann metabolt frisk fetma utan risker för kardiometabol hälsa egentligen inte existerar utan att det handlar om tidspekter och uppföljningstidens längd [14, 15].

En metaanalys har sålunda angivit ökade långtidsrisker för kardiovaskulär sjukdom vid metabolt frisk fetma men inte för total mortalitet [14], baserat på data från 22 studier och 584 799 deltagare. Ytterligare försök görs att karakterisera tillståndet metabolt och morfologiskt samt i relation till kardiopulmonellt status.

Ett annat sätt att närma sig metabolt frisk fetma epidemiologiskt är att identifiera feta individer som inte behövt sjukhusvård upp till 70 års ålder. Då kan man få ett slags facit på att deras fetma inte haft negativa hälsokonsekvenser som medfört sjukhusvård, även om dessa individer kan ha eller ha haft olika diagnoser och behandlingar av mindre allvarlig art i öppenvård.

Naturligtvis kan det här finnas felkällor som reflekterar tillgång till vård och individers vårdsökande beteenden, men modellen kan ge en mer väl definierad grupp med förmodad »frisk« fetma för vidare studier av olika biomarkörer och genetik.

Neurotensin – intressant behandlingsmål

En ny studie publicerad i Nature har kunnat påvisa betydelsen av neurotensin, ett hormon som är av stor betydelse för fettmetabolismen [16]. Neurotensin kan enkelt beskrivas som »ett insulin för fettansamling« i fettvävnad, ett slags evolutionärt betingad biologisk mekanism för överlevnad när födans energiinnehåll kan tas tillvara på ett optimalt sätt för upptag och sparande i fettvävnad.

Ökande nivåer av pro-neurotensin i plasma har satts i samband med ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och typ 2-diabetes samt bröstcancer hos kvinnor [17]. Nu finns det såväl data från humanstudier (bl a svenska) som djurexperimentella fynd som stöder att neurotensin är kausalt relaterat till fetmautveckling [16].

Hormonet skulle därmed teoretiskt kunna erbjuda ett lämpligt behandlingsmål för framtida nya läkemedel riktade mot fetma.

Ärftligheten kan spela roll

En annan reflektion är att individer med metabolt frisk fetma kan tänkas ha en annorlunda ärftlighet för neurotensinomsättning, aptitreglering (leptin, ghrelin) och typ 2-diabetes än individer som har en ur hälsosynpunkt mer belastande fetma.

Om den biologiska (genetiska) bakgrunden till sann metabolt frisk fetma kan kartläggas, kan nya kunskaper vinnas för att bättre kunna individualisera livsstilsråd till individer med fetma. Förutom allmän riskfaktorkontroll i relation till absolut kardiovaskulär risk behöver feta individer få skraddarsydda råd om sin livsstil

och erbjudande om fetmareducerande kirurgi när indikation föreligger.

Det är inte säkert att viktnedgång alltid är svaret på fetmans medicinska utmaningar, kanske snarare en strävan efter förbättrad riskfaktorkontroll. Andra konsekvenser av fetma är mer mekaniskt betingade, som ledvärk och svår andfäddhet, vilket i sig kan stärka motivering för vikt-nedgång med t ex vikt-reducerande kirurgi då även metabolism och allmän prognos kan förbättras.

En paradox är att den systoliska blodtryckssänkning som vanligen ses initialt efter viktnedgång kirurgi senare kan återgå till ursprungsvärden [18]. Detta skulle kunna förklara att risken för stroke inte minskat (ojusterat) i den svenska SOS-studiens interventionsgrupp med i övrigt mycket goda resultat av vikt-reducerande kirurgi [19].

Diskriminerande attityder måste motverkas

Nya genetiska kunskaper om fetmans biologi kan ha potential inte bara för att finna nya läkemedel, utan även för att differentiera synen på fetma och dess konsekvenser.

En mänsklig sida av saken är dock att feta individer måste stärkas i sin självkänsla och att vårdens diskriminerande attityder måste motverkas. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2016;113:D6FH

REFERENSER

1. Folkhälsan i Sverige. Årsrapport 2014. Solna/Östersund: Folkhälsomyndigheten; 2014.
2. Jansson SP, Andersson DK, Svärdsudd K. Prevalence and incidence rate of diabetes mellitus in a Swedish community during 30 years of follow-up. *Diabetologia*. 2007;50:703-10.
3. Danaei G, Finucane MM, Lin JK, et al; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Pressure). National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. *Lancet*. 2011;377:568-77.
4. Topol EJ, Bousser MG, Fox KA, et al; CRESCENDO Investigators. Rimonabant for prevention of cardiovascular events (CRESCENDO): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376:517-23.
5. James WP, Caterson ID, Coutinho W, et al; SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010;363:905-17.
6. Look AHEAD Research Group; Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:145-54.
7. Nilsson PM, Nilsson JA, Hedblad B, et al. The enigma of increased non-cancer mortality after weight loss in healthy men who are overweight or obese. *J Intern Med*. 2002;252:70-8.
8. Kritchevsky SB, Beavers KM, Miller ME, et al. Intentional weight loss and all-cause mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*. 2015;10:e0121993.
9. Zamora E, Díez-López C, Lupón J, et al. Weight loss in obese patients with heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2016;4(3):e002468.
10. Bakker LE, Boon MR, van der Linden RA, et al. Brown adipose tissue volume in healthy lean south Asian adults compared with white Caucasians: a prospective, case-controlled observational study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:210-7.
11. Frayn KN. Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux. *Diabetologia*. 2002;45:1201-10.
12. Stefan N, Häring HU, Hu FB, et al. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1:152-62.
13. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2016;118:1752-70.
14. Zheng R, Zhou D, Zhu Y. The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. Epub 28 apr 2016.
15. Eckel N, Meidtner K, Kalle-Uhlmann T, et al. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:956-66.
16. Li J, Song J, Zaytseva Y, et al. An obligatory role for neurotensin in high-fat-diet-induced obesity. *Nature*. 2016;533:411-5.
17. Melander O, Maisel AS, Almgren P, et al. Plasma proneurotensin and incidence of diabetes, cardiovascular disease, breast cancer, and mortality. *JAMA*. 2012;308:1469-75.
18. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351:2683-93.
19. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA*. 2012;307:56-65.