

Per Björntorp, professor, hjärt-lunginstitutionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg (per.bjorntorp@hjl.gu.se)

Stephan Rössner, professor, överviktsenheten, Huddinge universitetssjukhus

Joanna Uddén, leg läkare, överviktsenheten, Huddinge universitetssjukhus

»Tröstätning« ingen myt

Kortisolstegringen vid stress ger leptinresistent fetma

■ Äter man mer när man är stressad? Anekdotiskt verkar detta vara en realitet hos vissa personer. »Stressätning« kan vara synonymt med »tröstätning«. Ur funktionell, fysiologisk synvinkel skulle man kunna tänka sig att en stressupplevelse eller stress och påfrestning under en längre tidsperiod skulle kunna motverkas av den neuroendokrina belöningsreaktion som ätande utlöser, där bl a endorfiner och andra centralt verkande transmittorer och neuropeptider är involverade.

Men existerar stressätning? Går man igenom litteraturen inom detta fält skiftar såväl uppfattningarna som resultaten av studier. Inte ens vid studier på försöksdjur, där det finns möjligheter till full standardisering av försöksförhållandena, är resultaten entydiga. Detta kan i sin tur bero på att de stressförsök som utförts varit ofysiologiska, med t ex alltför kraftfulla stressorer. Vad gäller undersökningar på människa finns både positiva och negativa resultat. Följande exempel kan ges: I en studie undersökte man personer som utsattes för den stress som väntan på en operation innebär. Man kunde då inte finna att de åt mera än vanligt [1]. I en annan undersökning fann man dock att franska skolflickor åt mera under en period före tentamina [2].

De flesta liknande undersökningar är bristfälliga. Som regel har man låtit försökspersonerna rapportera både den upplevda stressen och födointaget. Båda dessa mätmetoder är subjektiva och har så stora fel att mindre förändringar lätt förbises. Det förefaller troligt att det är nödvändigt att en neuroendokrin reaktion utlöses av stressmoment för att ätbeteendet skall påverkas, och detta har ej mätts i de flesta studier. Eftersom aptit stimuleras av framför allt centrala regleringsmekanismer skulle man alltså förvänta sig att dessa mekanismer borde påverkas av neuroendokrina stressreaktioner. Emellertid kan psykologisk stress förekomma utan neuroendokrin aktivering. I sådana fall förefaller det mindre troligt att ätbeteendet påverkas.

Flera typer av stressreaktioner

Stress utlöser flera typer av reaktioner, där aktivering av det sympatiska nervsystemet och kortisolaxeln är de vanligaste. Vid aktivering av det sympatiska nervsystemet inhiberas oftast samtidigt den parasympatiska aktivitet som driver födointaget. En stressaktivering av sympatikus torde därför förväntas vara aptitdämpande. Emellertid medför aktivering av kortisolaxeln sannolikt en ökning av födointaget. Det förefal-

SAMMANFATTAT

Förekommer »stressätning« eller »tröstätning«? Tidigare litteratur har inte tillåtit slutsatser på grund av alltför mjuka data. Nya data visar nu att ökat energiintag förekommer endast då stress utlöser en reaktion med ökad kortisolsekretion, vilket kan förklara varför tidigare resultat varit varierande.

Stress utlöser neuroendokrina och autonoma reaktioner som påverkar födointaget på olika sätt. Tillförsel av glukokortikoider ökar födointaget, trots en parallell ökning av mättnadshormonet leptin.

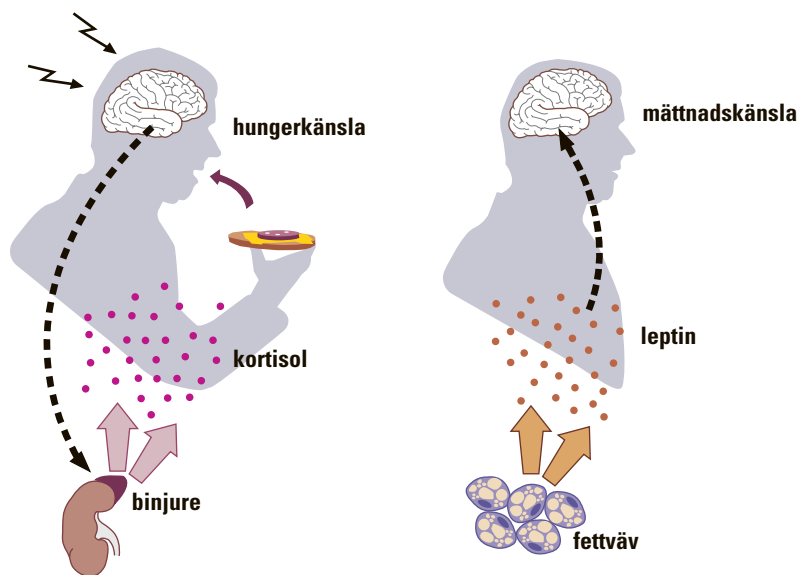
Den ökade stressen i dagens samhälle kan bidra till den nuvarande epidemin av bukfetma, som visar klara samband med stressfaktorer och ökade kortisol- och leptinnivåer. Detta är ett tillstånd förknippat med en starkt ökad risk för hjärtinfarkt, diabetes mellitus och slaganfall.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

ler alltså troligt att den typ av central aktivering som stressmoment utlöser är betydelsefull för huruvida ätbeteendet inhiberas eller aktiveras. Patienter som behandlas med glukokortikoider i tillräckligt höga doser vid t ex astma, reumatoid artrit eller efter transplantation ökar ofta i vikt och rapporterar en ökad, ibland våldsam, aptit. Patienter med Cushings syndrom har en ökad kroppsvikt, medan Addisons sjukdom följs av magerhet. Typiskt för denna kortisolinducerade typ av fetma är att den är lokaliserad till bukregionerna. Denna massiva kliniska erfarenhet talar alltså starkt för att stresshormonet kortisol borde ge en ökad aptit.

Leptin och kortisol

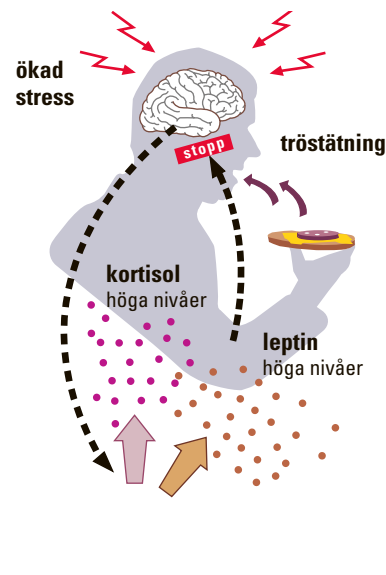
Mättnadshormonet leptin produceras framför allt i fettväven och utgör en signal till mättnadscentra i hypotalamus om fett-



Aptitreglering

Normalt ger höjda nivåer av kortisol hungerkänsla och ökad aptit...

...medan höga nivåer av leptin i blodet sänder signaler till mättnadscentra i hjärnan.



Leptinresistent fetma

Ökade aptit med tröstätning som följd uppstår trots att leptinnivåerna är höga. Signalerna når inte fram till mättnadscentra. Det ökade födointaget leder till bukfetma.

GRAFIK: ANNIKA RÖHL

depåernas tillstånd. Det visar sig nu att leptinproduktionen ökar efter påverkan av glukokortikoider [3]. Råttor som adrenalektomerats har ett minskat födointag, precis som Addison-patienter, och låga leptinnivåer. Då man gradvis substituerar med kortikosteron, dvs råttans glukokortikoid, ökar födointaget successivt, liksom produktionen av leptin. Vid översubstitution blir resultatet ökat födointag och fetma, trots att leptinnivån nu är högre än normalt. Vi har här alltså paradoxen att ökat födointag och fetma uppstår trots att mättnadshormonet leptin finns i ökad mängd. En leptinresistent fetma uppstår alltså av en överexponering för glukokortikoider. Intressant nog karakteriseras human fetma just av att leptinnivåerna är ökade, en leptinresistent typ av fetma.

Liknande försök har gjorts på människa. Om man ger glukokortikoider ökar leptinnivåerna i serum med viss variation mellan könen och med graden av fetma. Män tycks vara mindre känsliga än kvinnor [4]. I endast en studie har man mätt födointaget [5], men tyvärr med en ofysiologisk metod. Man lät försökspersonerna äta från en maskin, där man vid behov automatiskt får en viss portion av flytande kalorier. Denna typ av administrering av föda ger i sig en ökning av födointaget. Trots denna begränsning av försöksuppläggningsen kunde man visa att födointaget ökade mer i den grupp som fått glukokortikoider i form av dexametason, trots att leptinnivåerna ökade.

Vi har nyligen upprepat detta försök med en mer naturlig försöksuppläggning. Tolv postmenopausala kvinnor tog 25 mg prednisolon under en vecka. Leptin steg och födointaget ökade, mätt med en automatisk registreringsutrustning (Viktor) [6], där försökspersonen inte vet att äthastighet och mängd konsumerad föda registreras. Detta är alltså en objektiv, standardiserad, naturlig metod. Rapporterat födointag, »food recall«, visade en tendens till ökat intag av kolhydrater, men detta är en okänsligare metod.

Allt detta är korttidsförsök. Vi har emellertid nu kunnat visa att patienter med sarkoidos som behandlas med predni-

solon ökar födointaget och äter med en onormal kinetik som antyder bristande mättadskänsla. Detta resulterar i en ökning av bukfettet, trots att mättnadshormonet leptin stiger. Detta är återigen en leptinresistent fetma, nu observerad i en prospektiv studie över ett år, som blir en viktig pusselbit i en beviskedja [Uddén och medarbetare, opublicerade data].

Sammanfattningsvis kan man alltså konstatera att exponering för glukokortikoider ger en ökning av födointaget hos både experimentdjur och människa, trots att leptinnivåerna stiger. Resultatet på lång sikt blir fetma.

Födointag efter exponering för stress

Även om kortisolexponering följs av ökat födointag saknas ändå det slutgiltiga beviset för att stressätning existerar. Som ovan nämnts är det sannolikt att typen av stressreaktion leder till olika konsekvenser vad gäller födointaget. Nyligen har emellertid en rapport publicerats som ger viktig information i detta hänseende. En grupp försökspersoner utsattes för laboriestress (räkning under tidspress etc), varunder kortisol mättes i saliv. Därefter vistades man i ett rum där det fanns fri tillgång till »snacks«, men försökspersonerna var inte medvetna om att konsumtionen registrerades. Ökat intag av dessa snacks skedde endast hos dem som visade en ökad kortisolsekretion under stressmomentet, dvs ett neuroendokrint svar på stress följdes av en påverkan på födointagsregleringen [7].

Det finns således nu ganska goda bevis för att stressätning förekommer. Den tycks vara beroende av att en neuroendokrin reaktion utlöses av stressen. Upprepade stressmoment av denna typ med kortisolstegring torde alltså öka risken för att utveckla fetma.

Stress och kortisol vid fetma

Ovanstående sammanställning ger upphov till frågan huruvida obesitas är förenad med stress. Svår fetma är säkert ett tillstånd som åtföljs av sekundära stressreaktioner på grund av den negativa inställning som omgivningen visar mot detta till-

Annons

Annons

stånd. Men man kan vända på problemet och fråga sig om stress ger fetma.

Man kan med ganska stor säkerhet konstatera att kortisol-ökning ger en distribution av en ökad andel av kroppsfettet till bukregionerna, framför allt till visceral fettdepå. Detta beror på att kortisol aktiverar upptaget av fett i depåerna och samtidigt, i närvaro av insulin, inhiberar utflödet. Eftersom visceral fettväv innehåller en ökad koncentration av kortisol-receptorer sker detta mest uttalat i denna region. Man ser detta kliniskt vid Cushings syndrom och efter terapi med glukokortikoider. Efter det att överexponeringen för kortisol upphört minskar också de visceral depåernas storlek [8]. Personer som har en ökad sekretion av kortisol över dagen har en ökad fettmassa i buken. De har ofta psykosociala och socioekonomiska handikapp, med en sannolikt frekvent stressreaktion som följd. Vidare ser man en ökad fettmassa i buken efter depression av olika grad, ångest, ökat alkoholintag och rökning, alla förhållanden som ökar kortisolsekretionen.

Bukfetma, definierad som en ökad andel av kroppens totala fettmassa lokaliserad till bukdepåerna, kan alltså med säkerhet härledas till en ökad sekretion av kortisol på grund av stress eller andra påfrestande förhållanden. En bidragande orsak till detta är ofta en nedsatt sekretion av könshormon och tillväxthormon, som har motsatta effekter mot kortisol [8]. En sådan minskning av hormoninsöndring är ofta en sekundäreffekt av stress [9].

En ökad ansamling av fett i bukregionerna behöver i sig inte vara analogt med fetma, definierad som en ökad total fettmassa. Det visar sig emellertid att mått på bukfetma och total fettmassa i kroppen ofta är så starkt samvarierande att de är svåra att särskilja. Detta talar för möjligheten att både distributionen av fett och den totala fettmassan regleras av liknande faktorer.

I själva verket visar det sig att ovan nämnda faktorer, som följs av ökad kortisolproduktion och ökade mängder fett i buken, också följs av en ökad total fettmassa. Det är alltså fullt möjligt att bukfetma orsakas av stress genom de stressättningsmekanismer som nämnts ovan. Detta förhållande stöds av statistiska *s-k* »path«-analyser, där man ser att en ökning av kortisolsekretionen på grund av *t* ex stress följs direkt antingen av en ökning av fettmassan i buken eller av den totala fettmassan. Dessa båda faktorer slår ut varandra i sådana analyser och är alltså statistiskt starkt beroende av varandra [10].

Inte bara tillgång till energität mat

Det är alltså nu en realistisk möjlighet att den dramatiska fetmaepidemi som går över västvärlden [11] är beroende inte bara av en ökad, obegränsad tillgång till energität föda och minskad fysisk aktivitet, utan också genom att stressen i dagens kompetitiva samhälle bidrar genom neuroendokrina mekanismer som ger en försämrad aptitreglering. Kortisolsekretionen efter stress tycks alltså ge ett ökat intag av föda genom bristfällig kontroll av mättnadshormonet leptin. I längden följs detta av »leptinresistent« fetma, vilken karakteriserar den vanliga typen av mänsklig obesitas.

Från teleologisk synpunkt kan detta betraktas som en överlevnadsmekanism. Vid påfrestningar »samlar man i ladorna« för senare behov, och denna »matsäck« placeras i bukfatetsregioner där den är omedelbart lätt tillgänglig. Detta är troligen en del i den evolutionsprocess som också resulterat i att vi över huvud taget har en fettväv. Denna innehåller normalt energi som räcker för en månads svält, medan många av våra feta patienter bär ett energibehov som kan räcka upp till ett år. Detta är naturligtvis numera helt onödigt, eftersom vi har omedelbar tillgång till energirik föda.

Ytterligare bidragande faktorer är rimligen också våra nuvarande ätvanor. Under arbetstid gäller det att äta snabbt, ofta

under oorganiserade former, stående i en servering för snabbmat. Detta ger inte mättnadskänslorna tillfälle att byggas upp på ett normalt sätt, och risken för att man i hast slänger i sig för mycket energi innan bromsen slår till blir alltså betydande.

Vidare kan bristen på fysisk aktivitet också betyda ett ökat energiintag, eftersom det finns bevis för att »energitermostaten« har dålig känslighet då den är inställd på alltför låg nivå, dvs energiförbrukningen måste nå en viss miniminivå för att ett korrekt matchande av energiintaget mot utgifterna skall vara möjligt.

Referenser

1. Bellisle F, Louis-Sylvestre J, Linet N, Rocaboy B, Dalle B, Cheneau F, et al. Anxiety and food intake in men. *Psychosom Med* 1990;52:452-7.
2. Michaut C, Kahn JP, Musse N, Burlet C, Nicolas JP, Mejean L. Relationships between a critical life event and eating behaviour in high-school students. *Stress Medicine* 1990;6:57-64.
3. Zakrzewska KE, Cusin I, Sainsbury A, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin. Toward an understanding of leptin resistance. *Diabetes* 1997;46:717-9.
4. Newcomer JKW, Selke G, Melson AK, Gross J, Vogler GP, Dago-Jack S. Dose-dependent cortisol-induced increases in plasma leptin concentrations in healthy humans. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:995-1000.
5. Tattarini PA, Larson DE, Snitker S, Young JB, Flatt JP, Ravussin E. Effects of glucocorticoids on energy metabolism and food intake in humans. *Am J Physiol* 1996;271:317-25.
6. Uddén J, Björntorp P, Arner P, Barkeling B, Meurling L, Hill M, Rössner S. Effects of glucocorticoids on leptin levels and eating behaviour in women. Under publ.
7. Epel E, Lapidus R, McEwen B, Brownell K. Stress may add a bite to appetite in women: a laboratory study of stress-induced cortisol and eating behavior. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26:37-49.
8. Björntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:291-302.
9. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992;267:1244-52.
10. Rosmond R, Björntorp P. The interactions between hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, testosterone and insulin-like-growth factor I and abdominal obesity with metabolism in men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:1184-96.
11. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: WHO/NU/T/NCD 98.1, 1997.

SUMMARY

Stress-related obesity is no myth

Per Björntorp, Stephan Rössner, Joanna Uddén

Läkartidningen 2001;98:5458-61

Recent studies indicate that stress induces increased food intake only when stress is followed by a neuroendocrine reaction with increased cortisol concentrations. The stress of modern society may contribute to the current epidemic of abdominal obesity, which is characterised by increases in cortisol and leptin concentrations. This is a condition which carries a great risk for cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus and stroke.

Correspondence: Per Björntorp, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, SE-413 45 Göteborg, Sweden (per.bjorntorp@hjl.gu.se)