

Från svält till överflöd – ett förändrat sjukdomspanorama

En stressfylld omgivning med ett överskott av lättillgänglig, näringsrik föda och minskade krav på fysisk aktivitet är förklaringen till den pågående världsomfattande epidemin av fetma. En pressad individ reagerar med kortisolsekretion och ett ökat födointag, en enkel fysiologisk försvarsmekanism, och reservförråden ökas. Evolutionen har begåvat oss med en fettväv för effektiv lagring av reservfett samt en mekanism som hjälper oss att snabbt fylla på en sådan depå. En selektion av spargener har sannolikt skett historiskt genom svältperioder och ökar nu benägenheten att utveckla fetma.

■ De vanligaste dödsorsakerna är idag hjärt-kärlsjukdom och cancer. Diabetes är starkt kopplat till hjärt-kärlsjukdom, och nästan alla patienter med typ 2-diabetes lider av fetma. Detta mortalitetspanorama har under en så kort tidsperiod som några hundra år skiftat dramatiskt från att i stort sett ha varit det motsatta, det vill säga dominerats av undernäring och dess följeslagare, bland annat ökad mottaglighet för infektioner med hög mortalitet.

Evolution och spargener

All levande materia behöver konstant tillförsel av energi. Basala funktioner måste underhållas med energi för överlevnad. Denna energi tillförs från externa källor, vilket kan ske genom kontinuerlig försörjning från en energirik omgivning, såsom ostron i en planktonrik miljö eller en saprofyt på en trädstam.

De flesta organismer tvingas emellertid att lägga upp en egen depå av energi, som vid behov kan användas till förbränning. Som regel utgörs en sådan

depå av fett, eftersom förhållandet energi/massa är mest gynnsamt. Här finns olika varianter. Många fiskar har fett deponerat i omedelbar närhet av förbränningsstället, till exempel lax och ål, som lagrar fett i den arbetande muskulaturen.

Däggdjur, inkluderande människan, har i stället en särskild, specialiserad fettvävnad för upplagring av reservenergi. Här lagras fett som används då direkt extern energitillförsel saknas under dygnet mellan måltider, framför allt på natten, men också under längre perioder utan yttre tillförsel. Det senare var nödvändigt på våra breddgrader där födotillgången från naturen varierade starkt under olika årstider. Sannolikt har det skett en selektion av individer med kapacitet att samla på sig tillräckligt med depåfett. Under svåra svältperioder under det senaste millenniet i till exempel norra Skandinavien kan de individer som inte hade tillräcklig reservkapacitet av lagrad energi för att överleva ha sorterats ut. Kvar fanns de som hade förmågan att samla depåfett samt det fåtal som var förmögna nog att ha tillräckligt med lagrad föda.

Människan reglerar intaget av kolhydrat eller protein ganska väl, medan så inte tycks vara fallet med fett. Det bästa sättet att under en begränsad tid samla på sig så mycket reservenergi som möjligt är alltså att kunna äta fett obehindrat. Detta är troligen också en överlevnadsmekanism. Isbjörnen är ett exempel på detta förhållande. Dess huvudsakliga föda är sälar, som den bara kan fånga på vintern i sälarnas andningshål i isen, och den äter då i första hand fettväven och de

feta hjärnorna på de magra sälungarna. Detta utgör sedan en reservdepå under sommaren, då isbjörnen inte kan fånga sälar, vilka är bättre simmare.

Evolutionen har alltså begåvat oss med en fettväv för effektiv lagring av reservfett samt en mekanism som hjälper oss att snabbt fylla en sådan depå. Selektionen kan anses baseras på så kallade thrifty genes, »spargener«, som sparar energi för överlevnad. Då nu energi finns i överflöd kan denna genetiska selektion utnyttjas till full kapacitet, vilket gör att fetma blir allt vanligare.

En världsepidemi av fetma

WHO har nu fastlagt gränsen för fetma till ett kroppsmasseindex (BMI) på över 30. BMI är vikten i kg/längden i meter i kvadrat. En man som är 180 cm klassas alltså som obes om han väger över ca 100 kg och en kvinna på 160 cm över 80 kg. Gränserna har alltså satts ganska högt [1].

En medelålders man i Sverige har ca 10 kg kroppsfett och en kvinna ca 15 kg. Detta ligger inom de konventionella normalgränser vi nu använder. Från funktionell synpunkt är ju detta en oerhörd massa reservenergi. Ett kilo fett räcker för cirka tre dagars förbränning. Vi går alltså omkring med en reservdepå för en månads svält, vilket i dagens läge naturligtvis är fullständigt onödigt.

En massiv epidemi av fetma utbreder sig nu. I industrialiserade delar av världen ligger prevalenssiffrorna på ca 15 procent, med högre siffror i till exempel USA och östra Europa. Hos vissa indianstammar och på söderhavsoar närmar sig siffrorna 100 procent. I Sverige och övriga skandinaviska länder ligger vi något bättre till än i övriga Europa. Siffrorna är alltså slående nog som vi nu ser dem, men alla tecken tyder på att det sker en kontinuerlig ökning. I England till exempel har fetmaprevalensen fördubblats under en tioårsperiod [1]. I utvecklingsländer följer fetma direkt i spåren av ett ökande välstånd.

Vi räknar nu alltså individer som klassas lida av fetma i miljoner i de flesta länder. Om man dessutom räknar in övervikt (BMI >25) är majoriteten av befolkningen i många länder drabbad.

Författare



Per Björntorp

Per Björntorp avled den 10 oktober 2003. Han var professor vid hjärt-lunginstitutionen, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet.

Inget tidigare gissel har drabbat mänskligheten i denna omfattning, om det så är svält, pest, aids eller tuberkulos. Samtidigt utbreder sig en alarmerande epidemi av diabetes av samma skrämmande omfattning som obesitas. Oftast utgör fetma bakgrunden till denna diabetes-epidemi [1]. Orsaken är här inte invasiva faktorer i form av bakterier eller toxiner utan faktorer i en bekväm omgivning, som vi har skapat och lever i.

Fetma och diabetes

Är fetma verkligen en sjukdom? Tillståndet tycks ju ha utvecklats genom evolution och selektion av överlevnadsgener, som nu till slut kan utnyttjas till full kapacitet.

Starka argument talar naturligtvis ändå för att fetma är en sjukdom, eftersom tillståndet är så starkt förknippat med utveckling av framför allt diabetes. Men det finns fetma där risken för allvarlig följsjukdom är liten. Intressant nog kan man bedöma detta direkt genom fettvävens placering. Vid samma grad av fetma, det vill säga ökad total fettvävs-massa, utgör ett tillstånd med för mycket fett i bukregionerna en mycket större risk än en harmonisk utbredning av över-skottsfett över hela kroppen [2].

Detta remarkabla, enkla faktum ger i själva verket en fingervisning om patogenesen av diabetes och andra följsjukdomar till fetma. En »toxisk«, patogenetisk faktor ligger gömd i tillståndet buk-fetma. Den stora frågan blir då: Vilken är denna faktor?

En nygammal mekanism i detta sammanhang är att fettoxidation förhindrar insulinets effekter, en sorts »fettförgiftning« [3]. Det gäller här oxidation av fett från intracellulära fettdepåer i framför allt lever och muskulatur. När dessa depåer ökar, ökar också fettoxidationen och resulterar i insulinresistens, förstadiet till diabetes. De intracellulära fettdepåerna fylls på med fett från cirkulerande fria fettsyror (FFA), vars koncentration i sin tur beror på hur mycket FFA som produceras av fettväven. Vid bukfetma är FFA-koncentrationen ökad [2]. Detta beror på att den centrala fettväven är lättare att mobilisera än fettdepån runt lår och glutealregion, som är förstörd vid perifer fetma, vilket vanligast ses hos kvinnor. Denna fettväv bidrar i endast begränsad om-

»Tvättning«, 1971. Oljemålning av Lena Cronqvist.

fattning till »vardagsförsörjningen« av perifer organ med energi och tycks vara reserverad för specialbehov under graviditet och laktation [4]. Orsaken till insulinresistens vid central fetma är alltså en ökad cellulär fettoxidation beroende på lättmobiliserade, centrala fettdepåer som ökar FFA-koncentrationen och lokala cellulära fettpooler. Denna risk föreligger inte vid perifer fetma, där en stor del av fettväven levererar mycket litet FFA.

Nyckelfrågan blir då: Varför ansamlas fett i centrala depåer? Steroidhormoner är kraftfulla regulatorer av kroppsfettets distribution, främst gäller detta kortisol, och framträder dramatiskt vid Cushings syndrom med centralisering av fettdepåerna. Men även könssteroiderna har sådana effekter. Lågt testosteron hos åldrande män följs av kullmage innehållande fett, vilket minskar eller försvinner vid adekvat substitution.

Kvinnor i klimakteriet tenderar att lägga på sig fett i buken, vilket kan förhindras av hormonell substitutionsbehandling. Den regionala specificiteten av dessa effekter till bukdepåerna beror på tätheten av den specifika receptorn för respektive hormon, vilken som regel är högre i centralt, visceralt fett än i annat fett. Kortisolet ackumulerar fett medan könshormonerna har motsatta effekter [4]. Tillväxthormonet spelar också roll, sannolikt genom att förstärka könshormoneffekterna. Mängden av

FOTO: MODERNA MUSEET

centralt fett kommer i själva verket att bli ett slutresultat av balansen mellan kortisol-let å ena sidan och könssteroider-tillväxthormon å den andra [4].

Intressant nog finner man just denna hormonrubbnings vid central fetma [2, 4]. Kortisol tenderar att vara högt, medan övriga nämnda hormoner visar låga nivåer. Detta i sin tur är den typiska bilden vid frekvent eller kronisk aktivering av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln, som i sin tur sekundärt inhiberar gonad- och tillväxthormonaxlarna.

En sorts »toxisk« faktor ligger alltså gömd i centraliseringen av fettvävsdistributionen. Denna faktor utgörs sannolikt av en central neuroendokrin rubbning med perifera störningar av framför allt kortisolaxeln, en sorts funktionellt Cushings syndrom. Genom ökade FFA-nivåer och fettoxidation uppstår insulinresistens och diabetes.

Omgivningsfaktorer och metabola störningar

Orsaken till den hormonella rubbning som leder till centralisering av fettväven, beskriven ovan, beror på en rad omständigheter. En betydelsefull faktor är belastning av psykosociala och socioekonomiska svårigheter, som är verk-samma via »stressaktivering« av kortisol-axeln. Detta är troligen förklaringen till den sociala ojämlikheten i förekomsten av hjärt-kärlsjukdom. Vidare ser man hos sådana personer tendenser till depressiva inslag och ångest. Ökad alkoholkonsumtion och rökning finns också med i bilden, allt välkänt för att öka aktiviteten i kortisolaxeln. Resultatet blir alltså en ökad och störd kortisolsekretion med distribution av fettväven till centrala depåer. Från detta utvecklas sedan enligt ovan en ökad fettmobilisering med insulinresistens, förstadiet till diabetes, som följd.

Primär hypertoni uppstår på ett liknande sätt via aktivering av det centrala sympatiska nervsystemet [5]. Man kan alltså här se att de metabola störningar som föregår utvecklingen av diabetes och hjärt-kärlsjukdom (metabolt syndrom) uppstår på samma sätt som primär hypertoni. Metabolt syndrom utvecklas genom aktivering av kortisolaxeln och primär hypertoni genom aktivering av den andra huvudstressaxeln, det sympatiska nervsystemet. De primära patogenetiska faktorerna är desamma. Det är

svårt att aktivera den ena stressaxeln utan att aktivera den andra, varför metabolt syndrom och hypertoni ofta uppträder tillsammans i vad som kan betecknas som ett centralt »arousal-syndrom«.

Man kan nu alltså förstå hur psykologiska problem, statistiskt kända för att vara riskfaktorer för diabetes och hjärt-kärlsjukdom, överförs till skadande kroppsliga reaktioner. Länken mellan kropp och själ vid dessa sjukdomstillstånd kan alltså nu identifieras (Figur 1).

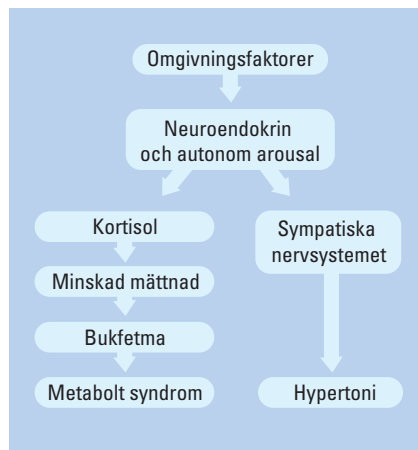
»Stress« och fetma

Är fetma, det vill säga ökat kroppsfett, nödvändig för denna utveckling mot diabetes och hjärt-kärlsjukdom, eller kan man se detta arousal-syndrom vid normalvikt? Exempel på motsatsen finns, men som regel är fetma en del av syndromet. Intressant nog förefaller det som om inte bara distributionen av fettväven utan också fetman skulle kunna inrangeras i samma neuroendokrina patogene-tiska utveckling som ovan beskrivits. Detta skulle kunna ske genom så kallad stressättning [6].

Kliniska tillstånd med ökad kortisol-exponering, endogent eller exogent, följs ofta av överätning och mer eller mindre uttalad fetma, till exempel Cushings syndrom. Det har visat sig att kortisol inhiberar signalerna från mättnadshormonet leptin. Man blir inte mätt tillräckligt fort [6]. Rapporter om stressättning i litteraturen ger en väldigt spridd bild [7], vilket troligen beror på att individer reagerar olika på stress, och endast de som ökar kortisolsekretionen åter för mycket. Den stress det här gäller är den negativa, depressiva typen, orsakad av till synes oöverstigligen svårigheter. Positiv stress, där man trivs trots ökad belastning, är nog däremot nyttig.

Man kan alltså tänka sig följande scenario: Stressreaktioner med ökad kortisolsekretion följs av ett ökat födointag på grund av dämpade mättnadskänslor. Kortisolet distribuerar överskottsfettet till centrala fettdepåer. Bukfetma uppstår med dess risker för sjukdom (Figur 1). Man kan naturligtvis i detta sammanhang inte bortse ifrån att måltid under tidspress är förenat med att man inte hinner känna mättnadskänslor. Men vad som är särskilt intressant är att det alltså tycks finnas en robust biologisk koppling mellan stress och ökat födointag.

Låt oss nu återgå till den kontroversiella frågan huruvida fetma i sig är en sjukdom. Vi bortser alltså för ett ögonblick från den »toxiska« faktorn i form av den neuroendokrina/autonoma störning som diskuterats ovan och betraktar enbart ökning av totala fettmängden i kroppen. Det finns alltså patienter, särskilt kvinnor, som har en ökad fett-



Figur 1. Omgivningsfaktorer i form av psykosociala och socioekonomiska handikapp, depressionstendenser, alkohol etc leder till ett centralt »arousal-syndrom« med aktivering av de båda stressaxlarna. Kortisol ger ett ökat energiintag genom inhibition av effekterna av mättnadshormonet leptin, vilket leder till bukfetma och metabolt syndrom. Aktivering av det sympatiska nervsystemet följs av hypertoni.

massa harmoniskt fördelad över hela kroppen och som är metaboliskt friska. Är detta en sjukdom? Man kan här hävda att detta är resultatet av en långvarig evolutions- och selektionsprocess, som möjliggjort överlevnad. Dagens omgivning inbjuder till kraftfulla risker för att utveckla fetma, och detta kan ske utan att man egentligen behöver märka vad som är på gång. Vi tänker inte alltid på att det behövs så litet energiöverskott för att fetma skall utvecklas, eftersom vi glömer den långa tidsaxel som är involverad. En extra smörgås om dagen ger cirka åtta kilo viktökning på ett år! En sådan ökning i energiintaget är så minimal att den oftast undgår uppmärksamhet. Motsvarande gäller på utgiftssidan, det vill säga det rör sig om mycket små rubbningar i energibalansen. I denna situation, med spargener selekterade för överlevnad och en omgivning av överflöd samt med ett litet behov av fysisk aktivitet, är det egentligen inte alls egendomligt att en majoritet av mänskligheten nu börjar utveckla fetma.

Skyddande gener

Det är nu i vissa länder ovanligare att vara mager än att vara fet. En intensiv jakt efter »fetmagener« pågår utan särskilt intressanta resultat för den vanliga fetman [8]. Man kanske håller på att jaga fel gener? De flesta av oss har kanske spargener, det vill säga »obesitasgener«. Kanske skulle man anse att »magerhetsgener« är mera intressanta för att bena upp det genetiska problemet den vägen.

Det finns redan intressanta exempel på fynd av genvarianter som skyddar

mot sjukdom. Blodtrycksförhöjning vid diverse fysiska faromoment kan anses som en skyddsmekanism; cirkulationen måste komma i högrvar för att man skall klara av en situation där fysiskt försvar eller anfall är nödvändiga. Svarta har en större risk för att utveckla hypertoni än vita. Vita har en polymorfism i genen för angiotensinogen, och denna polymorfism gör systemet mindre känsligt för blodtrycksökning vid stimulans [9]. Kanske är detta förklaringen till olikheterna i prevalensen av hypertoni; vita skyddas i viss utsträckning mot hypertoni av denna polymorfism.

Det finns liknande exempel från obesitasfältet. Ur en populationsstudie valde vi ut de icke-rökande kvinnor som kunnat bibehålla sin vikt mellan 21 och 42 år (färre än 30 procent!). Dessa kvinnor karakteriserades bland annat av perfekt hormonellt status, inte minst i relationen androgener-östrogener, och ett väl fungerande aromatasenzym, som »avgiftar« androgener till östrogener. För mycket androgener hos kvinnor inducerar bland annat insulinresistens. Sådana kvinnor som behåller sin vikt från ungdomen har en speciell aromatasgen [10]. Detta är återigen ett exempel på att det kan löna sig att jaga »friskhetsgener« snarare än gener som ger sjukdom, särskilt i så komplexa situationer som fetma, diabetes och hjärt-kärlsjukdom. Jakt på »friskfaktorer« snarare än »riskfaktorer« skulle kunna var en bra början i sådana ansträngningar, där till exempel undersökningen av »1913 års män« är en utmärkt källa eftersom här finns ett unikt material med ovanligt detaljerade primärdata och där morbiditet och mortalitet är väl kända.

Fetma – ett civilisationssyndrom

Från perioder av svält har vi alltså gått in i en tillvaro av överskott av lättillgänglig, näringsrik föda, samtidigt som kraven på fysisk aktivitet minskats. I denna utveckling har med all sannolikhet skett en evolution och selektion av överlevnadsgener, spargener, som nu leder till en prevalens av fetma av en storleksordning som aldrig tidigare skådats vad gäller mänsklig sjukdom. Man måste då fråga sig: Är detta en sjukdom?

Det är troligt att man skall se på denna kontroversiella fråga från ett differentierat perspektiv. Okomplicerad, måttlig, perifer fetma skulle kanske kunna rättfärdiga en beteckning som ett normaltillstånd. Detta gäller naturligtvis inte den centrala fetman, som utgör den vanligaste och kraftfullaste riskfaktorn för diabetes och som även är en stark riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom. Denna typ av fetma, som är den vanligaste hos män och postmenopausala kvinnor, har sannolikt en neuroendokrin/autonom bakgrund, vilket

leder till en nedsatt mättnadsreglering, fetma med distribution av överskottsfett till centrala regioner, insulinresistens och hypertoni. Många av de primära patogenetiska faktorerna i denna centrala störning härrör från vårt kompetitiva, alltmer komplexa samhälle. Kroppsligt sett är vi fortfarande en primitiv organism, som är konstruerad med i huvudsak fysiska försvarsmekanismer. I dagens samhälle med kontinuerliga psykologiska utmaningar leder fysiska försvarsreaktioner i blodtryck och metabolism i längden till skadande effekter. Den patogenetiska kedjan finns schematiskt sammanfattad i Figur 1.

Från fysiologisk synpunkt skulle man förenklat kunna se situationen som följer: En pressad individ reagerar med kortisolsekretion och ett ökat födointag, en enkel fysiologisk försvarsmekanism, reservföråden ökas. Den extra energin placeras lätt tillgänglig i bukdepåer, där över-svåmningsfenomen ofta kan inträffa och ställa till skada med sjukdom som följd. Vad vi ser är alltså en »uppsvullen«, »sprickfärdig« beredskaps- eller försvarsmekanism, som nu sällan behöver komma till användning på det fysiologiska sätt som naturen tänkt sig, nämligen genom att tillhandahålla lätt tillgänglig energi för förbränning av i första hand arbetande muskler. Detta skulle kunna kallas för ett »civilisationssyndrom« [2]; en ålderdomlig primitiv organism utsätts för en miljö som den inte är adapterad för.

Referenser

1. World Health Organisation. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. WHO/NUT/981. Geneva: WHO; 1998.
2. Björntorp P. Visceral obesity: a »civilization syndrome«. *Obes Res* 1993;1:206-22.
3. McGarry JD. Banting lecture 2001. Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:7-18.
4. Björntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes* 1996;20:291-302.
5. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982;62:384-504.
6. Uddén J, Björntorp P, Arner P, Barkeling B, Meurling L, Rössner S. Effects of glucocorticoids on leptin levels and eating behaviour in women. *Int J Med* 2003;253:225-31.
7. Allison DB, Heshka S. Emotion and eating in obesity? A critical analysis. *Int J Eat Disord* 1993;13:289-95.
8. Björntorp P. Thrifty genes in human obesity. Are we chasing ghosts? *Lancet* 2001;358:1006-8.
9. Rotimi C, Puras A, Cooper R, McFarlane-Anderson N, Forrester T, Ogunbiyi O, et al. Polymorphism of renin-angiotensin genes among Nigerians, Jamaicans, and African Americans. *Hypertension* 1996;27:558-63.
10. Baghaei F, Rosmond R, Westberg L, Hellstrand M, Landén M, Eriksson E, et al. The lean woman. *Obes Res* 2002;10:115-21.

Per Björntorp

Professor Per Björntorp, en av Sahlgremska akademiens mest framstående vetenskapsmän, har som tidigare meddelats avlidit i en ålder av 72 år.

Per Björntorps bidrag till den kliniska fetmaforskningens utveckling har fört universitetets namn över hela världen. Han föddes i Jönköping 1931 och blev professor i medicin vid Göteborgs universitet 1977. Björntorp blev med tiden Distinguished Visiting Professor vid både Rockefeller University och Columbia University i New York och har uppmärksammats med en rad vetenskapliga utmärkelser.

Nyckeln till Björntorps mångsidiga framgångar som forskare fanns i hans djupa, grundvetenskapliga förståelse av metabolism och metabolisk kontroll på cellulär nivå. Detta kom att föra hans intresse till kliniska frågeställningar rörande typ 2-diabetes, fetma och kardiovaskulära sjukdomar. Han insåg då sambandet mellan dessa sjukdomar och skapade begreppet »det metabola syndromet«.

Per Björntorp var en fascinerande föredragshållare, som hade svårt att hålla sig inom avsatt tid, men också en person som alltid hade något vetenskapligt nytt att komma med och vars skrifter löste svåra teoretiska problem med en imponerande kreativitet. Med Per Björntorps bortgång har en enastående vetenskapsman men också en person med djupt humanistisk grundsyn och med stort intresse för människor och kulturer tystnat. Vi är många som har honom att tacka för mycket, och vi kommer alltid att värda hans minne med allvar men också med varm glädje.

*Roland Rosmond
docent, leg läkare*

