

# FETMA – EN FOLKSJUKDOM

Obesitas. Av det latinska *ob edere*, överäta. Termen uppges vara myntad av romaren Columnella ca 50 e Kr.

Läkartidningen publicerade 1983 en serie artiklar på temat »Vikt kontroll» [1]. Hur har kunskaperna kring fetma utvecklats sedan dess?

I 1983 års temanummer fanns översikter om aptitregleringen och de neuroendokrina mekanismer som styr hunger och mättnad, men ingenting om de idag högaktuella reglersystemen som förmedlas via galanin och neuropeptid Y.

Översikten om energibalans diskuterade termogenes, men man talade fortfarande om det bruna fett som en tänkbar reglermekanism i energiomsättningen – något man idag inte längre bedömer som viktigt för human energireglering. Skillnaden mellan fett, kolhydrater och protein i energiregleringens verkningsgrad berördes inte alls.

Bukfetma som riskfaktor var en relativ nyhet 1983, men den omfattande kunskapsfond om den neurohormonala axeln från hypothalamus till binjurebark och binjuremärg som Göteborgsgruppen sedan dess skapat, finns ännu inte beskriven.

Behandlingsprinciperna vad det gäller lågenergikost och fysisk aktivitet var väsentligen desamma som idag, men proteinpulver (som Very Low Calorie Diet, VLCD) berördes bara i förbigående. De läkemedel som idag är på väg in i kliniken – lipashämmare och den nya generationens aptitnedsättande preparat – nämndes inte.

Författarna till 1983 års serie ondgjorde sig över charlatanprodukter och lurendrejeri – därvidlag har dessvärre ingen positiv utveckling skett!

I beskrivningen av den kirurgiska behandlingen upptog tarmshunten ett betydande utrymme, en metod som idag är praktiskt taget övergiven. Dagens standardingrepp, »vertical banded gastroplasty», fanns utförligt beskriven,

## Författare

STEPHAN RÖSSNER

professor i hälsoinriktad beteendeforskning, överviktsenheten, Karolinska sjukhuset, Stockholm.

men 1983 hade man fortfarande överdrivet optimistiska förhoppningar om att »gastric banding» genom timglasavsnörning av ventrikeln skulle innebära en långsiktig lösning.

En av slutknotterna i temaserien från 1983 berörde primärvårdens roll i behandlingen. Där konstateras framsynt att viktreduktion borde vara ett alternativ till farmakoterapi vid hypertoni, diabetes och hyperlipidemi. Verkligheten är dock den, att medelvikten i Sverige sedan dess har ökat för både män och kvinnor i alla åldersgrupper, och behandlingen av folksjukdomar genom livsstilsförändring – kost, motion och förändrat beteende i övrigt – har knappast fått något genomslag.

## Fetma – nu en folksjukdom

Trots alla kampanjer för sund kost och motion stödda av massmedial uppmärksamhet, har den relativa kroppsvikten i västvärlden ökat under de senaste 15–20 åren. Tabell I visar att vi i Sverige ingalunda ligger högst i Europa eller i Västvärlden vad gäller kroppsmasseindex (BMI), men inte heller så lågt som man av hälsoskäl skulle önska sig [2]. Här föreligger en paradox: fettinnehållet i den svenska kosten tycks ha gått ned några procent under det senaste decenniet, medan den relativa kroppsvikten har ökat [3].

En folksjukdom berör definitions-mässigt mer än 1 procent av befolkningen. Fetma drabbar idag 6 procent av vuxna män och 9 procent av vuxna kvinnor med sådan kraft att den påverkar mortalitet, morbiditet och livskvalitet. Övervikt definieras då som BMI 23,8–28,6 kg/m<sup>2</sup> för kvinnor och 25,0–30,0 kg/m<sup>2</sup> för män. Fetma definieras som BMI överskridande dessa värden.

Det råder enighet om att det framför allt är fettinnehållet i kosten som är den viktigaste orsaken till fetma. Flera undersökningar talar för att det med en kolhydratrik kost kan vara svårt att ens uppnå övervikt, på grund av en metabolisk anpassning som ökar energiomsättningen. Motsvarande adaptation sker inte vid en fettrik kost [4].

Samhällets kostnader för fetma har blivit en alltmer betydelsefull faktor. I USA uppskattas rökning varje år orsaka



SERIE

## Övervikt

Med denna medicinska kommentar inleds en artikelserie på temat övervikt. De två första artiklarna publiceras i detta nummer, på sidan 33 och 37.

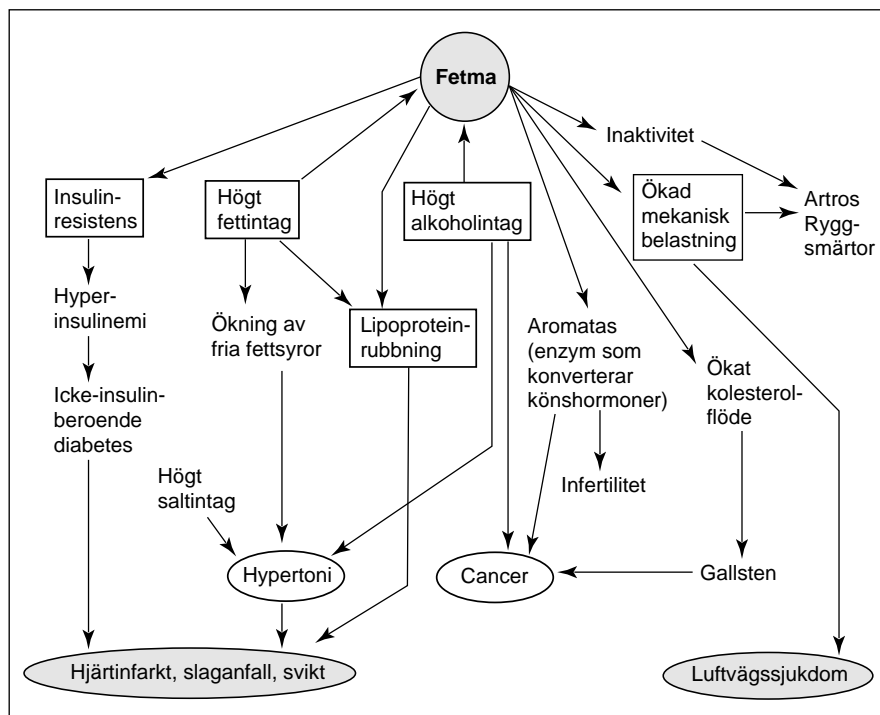
500 000 dödsfall, viktrelaterade komplikationer omkring 300 000 dödsfall. De samhälleliga kostnaderna för fetma är i USA mer än 100 miljarder dollar per år. Beräkningar från Göteborgsgruppen talar för att fetman kostar det svenska samhället 5–6 miljarder kronor per år i direkta och indirekta kostnader. Arbetsoförmåga, sjukskrivning och förtidspensionering är flera gånger förhöjda vid övervikt.

Fetma kan ses som grundbulten i ett metaboliskt komplex. Såväl hormonella som mekaniska faktorer samverkar och leder till en rad rubbningar. I sista hand medverkar dessa till uppkomsten av våra två vanliga folksjukdomar, ateroskleros och cancer (Figur 1).

## Västvärldens nya epidemi

– Vi har vunnit kampen mot fett och tobak, men förlorat striden mot övervikt och stillasittande livsföring, säger Maurice Mittelmark vid Bowman Gray School of Medicine i Winston, Salem, som har sysslat med förebyggande arbete i USA i flera decennier. Allt fler amerikaner har lärt sig att välja fettfattig kost, blodtryckskontrollen har blivit bättre, och tobaksindustrin befinner sig på reträtt. Men trots att man lärt sig hålla igen på fett i kosten, och trots förbättringar i fråga om risken för aterosklerosjukdomar, har den relativa kroppsvikten gått upp. Framför allt drabbas de lågutbildade som inte kan tillgodogöra sig hälsobudskap.

Visserligen tycks USA ha den högsta relativa medelvikten i västvärlden, men färsk jämförelser med europeiska data tyder på att siffrorna inte är särskilt olika. Sannolikt beror detta på att man i USA har en synlig grupp av mycket



Figur 1. Fetma kan ses som en gemensam grundbult för våra vanligaste folksjukdomar.

överviktiga, men också en stor grupp som är socialt underprivilegerad och svälter.

Det faktum att den relativa kroppsvikten har ökat förklaras främst av att den amerikanska livsstilen blivit mera stillasittande. Graden av övervikt är kopplad till antalet TV-timmar per vecka för både barn och vuxna i USA [5]. Försök i småstäder med en TV-fri kväll i veckan har påverkat såväl matvanor som våldsbegär positivt.

Det västerländska samhället har konstruerats på ett sådant sätt att fysisk aktivitet i många fall är svår att genomföra. I Sverige betraktar vi oss som en fysiskt aktiv nation, men det är bara 3,5 procent av män över 50 års ålder som ägnar sig åt någon regelbunden fysisk aktivitet [6].

**Fordom en hjälp att överleva**

Ur ett evolutionshistoriskt perspektiv torde övervikt och fetma ha haft ett överlevnadsvärde. Under merparten av vår tid som människor på jorden har vi svultit. Individer som kunnat samla energi i fettcellerna har haft större chans att överleva hungersnöd. Under forntiden, när medellivslängden kanske var knappt 30 år, fanns inget pris att betala för fetmaassocierade risker. Vargen eller bakterierna hann före kärlekrampen och diabetesneuropatin.

Det finns starka biologiska krafter som reagerar vid hunger, men få som ger motsvarande signaler vid övergödning [7]. Den ständiga tillgången på energi har försatt den rika världens människa i en situation som vi idag inte kan tackla. Det är snarast anmärkningsvärt att inte flera av oss är överviktiga.

Tabell 1. 90:e BMI-percentilen (kg/m<sup>2</sup>) i ett urval av europeiska åldersstandardiserade Monica-populationer 35–64 år [2].

Region	Män	Kvinnor
<i>Norra Europa</i>		
Finland, Kuopio	31,6	32,7
Finland, Åbo	31,6	31,4
Sverige, Umeå	30,4	31,5
Sverige, Göteborg	29,1	29,6
Island	30,3	30,5
Danmark, Glostrup	30,3	30,0
<i>Västeuropa</i>		
Skottland, Glasgow	30,1	32,4
Nordirland, Belfast	30,2	31,4
Luxemburg	30,8	32,4
Frankrike, Charleroi	31,5	33,6
Tyskland, Bremen	30,9	32,7
Schweiz, Vaud-Fribourg	30,3	30,8
<i>Östeuropa</i>		
Litauen, Kaunas	32,1	36,5
Polen, Warsawa	31,7	34,3
f d Tjeckoslovakien	32,4	34,9
Ungern, Budapest	30,8	32,4
Ryssland, Moskva	30,8	36,0
f d Östtyskland	31,2	33,6
<i>Sydeuropa</i>		
Italien, Brianza	30,3	35,1
Spanien, Katalonien	30,3	33,4
Malta	32,7	36,5

Dagens rundnätta kvinna är en evolutionsstrategisk långdistansvinnare som har tillräckligt med energi i depåerna för att klara av graviditet och amning och därmed släktets fortbestånd.

Även förekomsten av diabetes typ II kan ses i ett evolutionshistoriskt perspektiv [8]. I förhistorisk kost innebar ett högt kolhydratintag en säkerställd sockertillförsel till hjärnan under en tid när kosten dominerades av kolhydrater. Med istiderna minskade förutsättningarna att överleva på kolhydrater, och människan tvingades över till en mer proteinrik kost. Insulinresistens blev därmed en genetisk fördel; den håller blodsockernivån uppe.

Den agrikulturella revolutionen i Europa för mer än 10 000 år sedan gynnade den kaukasiska befolkningen, som hade mindre behov av insulinresistens och åtföljande lägre incidens av diabetes typ II. Motsatsen gällde befolkningar i geografiskt isolerade områden, som söderhavsoar, eller grupper som genomgått intermittent svält, såsom pima-indianerna.

**Basala biologiska regler-system**

Upptäckterna kring den s k obesitasgenen och kroppens förmåga att värja sig mot förändringar i kroppsvikt har dominerat det senaste årets forskningsnyheter inom fetmaområdet.

Zhang och medarbetare beskrev i december 1994 en defekt hos genetiskt feta möss som kan förklara fetmans uppkomst [9]. De visade att man i cirkulationen från normalviktiga möss kunde påträffa vad som sannolikt är en signal från fettväven till hjärnan i form av ett cirkulerande protein. Detta tycks saknas hos de genetiskt feta mössen, vilket kan förklara att dessa inte får en återkoppling via hypothalamus att sluta äta och därför utvecklar en svår fetma.

Eftersom drygt 90 procent av det genetiska materialet är gemensamt för möss och människor spelar denna upptäckt en större roll för förståelsen av human fetma än vad man kanske först vill föreställa sig. I mars 1995 publicerade Leibel och medarbetare ett kliniskt arbete som tyder på att människor har en markant förmåga att värja sig mot påtvingade förändringar i kroppsvikt [10]; 18 överviktiga och 23 normalviktiga individer undersöktes vid sin normalvikt samt efter 10–20 procents viktneidgång och 10 procents övergödning. Vid varje form av viktmanipulation svarade systemet med att motverka förändringarna genom att minska respektive öka ämnesomsättningen. Förändringarna var



**Övervikt och ätbeteendestörningar** har idag blivit folksjukdomar. Gerd Andersson, konstnär, som själv varit matmissbrukare, har illustrerat sitt liv.

likartade oberoende av relativ kroppsvikt. Författarna drar slutsatsen att vikt-nedgång för många som drabbas av fetma kan vara hart när omöjlig på grund av de motkrafter som sätts in.

Icke desto mindre är det uppenbart inte bara att många individer kan gå upp mycket kraftigt i vikt utan även att vissa svårt överviktiga kan förlora stora mängder kroppsfett och hålla en betydligt lägre kroppsvikt under många år. Vid överviktsenheten vid Karolinska sjukhuset sköts många patienter som hållit sin kroppsvikt 30–40 kg lägre under upp till tio år utan större uppoffringar i vardagslivet.

Nya forskningsdata talar för att morgondagens överviktspatient är det undernärade fostret. I en serie arbeten har Barker och medarbetare visat att tidiga nutritionsstörningar ökar sannolikheten för en framtida utveckling av det metabola syndromet [11]. Dessa tankegångar är dock kontroversiella och ifrågasätts av andra forskare [12].

Tidig nutrition tycks ha betydelse för utvecklingen av övervikt även på andra sätt. Rolland-Cachera och medarbetare har nyligen påpekat att ett högt proteininnehåll i kosten tidigt i livet ökar sannolikheten för framtida fetma. Denna utveckling främjas sannolikt av tidig fettcellsmultiplikation, som utlöses av tillväxsfaktorn IgF<sub>1</sub> [13]. De föreslår därför att övergången från modersmjölk (50 energiprocent fett och 7 energiprocent protein) till småbarnkost med betydligt högre proteininnehåll bör genomföras mer gradvis än idag.

Inställningen till fetma är inte sällan

fördomsfull bland barn, skolungdomar, arbetsledare och till och med inom sjukvården [14]. Fet vill ingen vara, men den som drabbats av denna sociala och medicinska olycka utan att förstå varför kan inte räkna med stöd ens från sjukvården och läkarna; fetma uppfattas som självförvållat, slött, slappt, karaktärlöst och svärpåverkat.

Under 30 år har kvinnoidealet förskjutits från 1950-talets yppiga filmstjärneideal till en närmast anorektisk kvinnokropp. Idag är detta en utomordentligt olämplig förebild för unga kvinnor som saknar genetiska förutsättningar för att se utmärklade ut.

### Framtida strategier

Såväl molekylärbiologer och genetiker som epidemiologer och kliniker börjar med nya redskap att identifiera mekanismer som ökar sannolikheten för att ohälsosam fetma skall utvecklas och bli bestående. I USA startade den förre surgeon general C Everett Coop ett korståg mot fetma vid en ceremoni i Vita Huset för drygt ett år sedan. Fem huvudpunkter utgör kärnan i programmet:

1. Allmänbildning om förebyggande och behandling av fetma måste prioriteras nationellt.
2. Det måste löna sig att gå ned i vikt ekonomiskt och socialt.
3. Skolor och andra institutioner i samhället bör få ökat stöd för fysisk aktivitet och nutritionsprogram bör skapas.
4. Läkarna måste engagera sig i kampen mot fetma.
5. Stödet till forskning om fetma, prevention, orsaker och behandling måste öka.

Vad kan och bör vi göra i Sverige? Det är viktigt att identifiera de medicinska problemen. Vår uppgift är att stödja individer med hälsovådlig fetma och att utveckla långsiktiga behandlingsstrategier. Framför allt är det männen med bukfetma som bör fångas upp. Enkla behandlingsmodeller för män kan ofta ge förbluffande goda resultat. Projekt som »Gutbusters» i Australien och Gustaf-projektet vid överviktsenheten vid Karolinska sjukhuset visar att små insatser kan ge bestående vikt-reduktion med åtföljande goda effekter på hälsan [15, 16].

Kvinnor med måttlig, godartad fetma bör få hjälp att acceptera sin konstitutionella övervikt genom att vi gemensamt försöker vidga dagens snäva skönhetsideal. Unga flickor bör få hjälp att acceptera sina kroppar som de är.

### Hur mycket skall man väga?

Kroppsmasseindex (BMI, body mass index), ett uttryck för den relativa kroppsvikten, tar hänsyn till att människor som är längre naturligtvis också väger mer. Kroppsmasseindex får man genom att dividera kroppsvikten i kg med den kvadrerade längden i meter.

Den som väger 76 kg och är 182 cm lång räknar ut sitt kroppsmasseindex på följande sätt:

Multiplitera längden i meter med sig själv, dvs  $1,82 \times 1,82 = 3,31$ . Dividera vikten i kg med den kvadrerade längden, dvs  $76/3,31 = 22,9$ .

Uppställningen nedan visar ett vanligt använt kroppsmasseindex för normalvikt, som även tar hänsyn till att vikten ökar med åldern:

19–24 år	19–24
25–34 år	20–25
35–44 år	21–26
45–54 år	22–27
55–64 år	24–28
Över 64 år	24–29

Primärvården bör ges hjälp att utveckla kompetens för att ta hand om överviktiga individer. Vi har vid överviktsenheten utvecklat ett pedagogiskt lätthanterligt, beteendeförändrande program som med begränsad utbildning kan tillämpas vid gruppterapi inom t ex primärvården och företagshälsovården. [17].

Om övervikt ses som en gemensam grundbult för diabetes, hypertoni och hyperlipidemi borde det vara kostnads-effektivt och rationellt att satsa på *en* behandling, nämligen vikt-kontroll, snarare än att skriva ut läkemedel för tre olika fasetter av det metabola syndromet. Egna preliminära uppskattningar talar för att 15–20 procent av läkemedelskostnaderna för fetmaassocierade komplikationer skulle kunna sparas om man kunde uppnå en måttlig bestående vikt-reduktion, t ex omkring 10 procent av kroppsvikten.

Rökavvänjningskampanjer har visat sig ge resultat – om man accepterar att arbetet är kontinuerligt och inte bara en punktinsats. Långsiktig behandling av övervikt skiljer sig dock från behandling av tobaksberoende, alkoholism, narkomani på ett avgörande sätt; man behöver inte konsumera dessa gifter för att överleva, däremot måste man äta regelbundet.

Slutligen: vuxna med fetma har många gånger varit överviktiga som barn. Många barn har i onödan neurotiserats genom välmenande men missrik-

tade »bantningsåtgärder» från föräldrar, sjukvårdspersonal och lärare. Men samtidigt som vi söker förbättra attityderna gentemot barnen är det angeläget att vi utvecklar bättre metoder för att ta hand om de feta barnen, som annars riskerar att få ett liv med starkt nedsatt livskvalitet [18].

### Litteratur

1. Tema: Viktkontroll. Läkartidningen 1983; 80: 4883-960.
2. World Health Organization. MONICA Project risk factors. Int J Epidemiol 1989; 18 (suppl 1): S46-55.
3. Kuskowska-Wolk A, Rössner S. Det väger allt tyngre att vara svensk. Läkartidningen 1992; 89: 2282-4.
4. Astrup A, Raben A. Obesity: an inherited metabolic deficiency in the control of macronutrient balance? Eur J Clin Nutr 1992; 46: 611-20.
5. Dietz WH, Strasburger VC. Children, adolescents and television. Curr Probl Pediatr 1992; 21: 8-31.
6. Engström LM, Ekblom B, Forsberg A, von Koch M, Seger J. Livsstil-Presentation-Hälsa. Stockholm: GIH Liv 90, Rapport 1993.
7. Blundell JE, Cotton JR, Delargy H, Green S, Greenough A, King NA et al. The fat paradox: fat-induced satiety signals versus high fat overconsumption. Int J Obes Relat Metab Disord 1995; 19: 832-5.
8. Brand Miller JC, Colagiuri S. The carnivore connection: dietary carbohydrate in the evolution of NIDDM. Diabetologia 1994; 37: 1280-6.
9. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994; 372: 425-32.
10. Leibel RI, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. N Engl J Med 1995; 232: 621-8.
11. Barker DJP. Mothers, babies and disease in later life. London: BMJ Publishing Group, 1994.
12. Paneth N, Susser M. Early origin of coronary heart disease (the »Barker hypothesis»). BMJ 1995; 310: 411-2.
13. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F. Early nutrition and later outcomes. Int J Obes Relat Metab Disord 1995; 19 (suppl 2): 11 (abstract).
14. Rössner S. Fet vill ingen vara. Läkartidningen 1993; 90: 2369-71.
15. Egger O, O'Neill M, Bolton A, Friedman D. Results of an abdominal obesity reduction program for men only: The Gutbuster 'waist' loss program. Int J Obes Relat Metab Disord 1995; 19 (suppl 2): 37 (abstract).
16. Andersson IL, Rössner S. Project »Gustaf» repeated telephone-administered 24 hour dietary recalls of obese and normal weight men. Int J Obes Relat Metab Disord 1995; 19(suppl 2): 76 (abstract).
17. Melin I. Obesitas. Handbok för praktisk klinisk behandling av övervikt baserad på beteendemodifikation och konventionell behandling. Studentlitteratur: Lund 1995.
18. Rössner S. Vem tar hand om de feta barnen? Läkartidningen 1994; 91: 3401-3.

# TAKRIN MOT ALZHEIMER?

## Ännu osäkert vilka patienter som kan dra nytta av behandlingen

Från att i början av seklet ha varit en relativt ovanlig demenssjukdom som debuterar i medelåldern (presenil debut) har Alzheimers sjukdom under den senaste tjugoårsperioden uppfattats vara en mycket vanlig sjukdom som huvudsakligen angriper människor över 65 års ålder. Förändringen beror inte på en faktisk ökning av antalet sjukdomsfall. Den beror i stället på att man har funnit att de hjärnförändringar (senila plack och neurofibriller) som karakteriserar presenil Alzheimers sjukdom också förekommer hos en stor grupp äldre individer med demenssjukdom. Sjukdomen hos dessa äldre individer kallades först »senil demens av Alzheimer-typ». Efter hand har en glidning ägt rum och idag betecknar Alzheimers sjukdom både Alzheimers sjukdom med presenil debut och senil demens av Alzheimer-typ.

Takrin är en kolinesterashämmare som passerar in i hjärnan. Grunden för takrinbehandling av Alzheimers sjukdom är observationen att kolinerga neuron i centrala nervsystemet degenererar vid denna sjukdom och att graden av neuronförlust är kopplad till graden av kognitiv dysfunktion. Det finns också rapporter om samband mellan kolinerg neuronförlust och ökning av antalet senila plack. Tillförsel av takrin ökar bl a halten av transmittorn acetylkolin från intakta kolinerga neuron genom att dess nedbrytning i synapsklyftan hämmas. Den förhöjda acetylkolinivån leder till förbättrad överföring av nervimpulser.

Förutom kolinesterashämning uppvisar takrin affinitet till kolinerga muskarin- och nikotinreceptorer, ökar frisättningen av transmittorsubstanserna acetylkolin, dopamin och serotonin i hjärnan, hämmar enzymet monoaminoxidasa, MAO<sub>A</sub> samt blockerar natrium- och kaliumkanaler. Takrin har även rapporterats ha en proteolyshämmande effekt.

### Är behandlingen effektiv?

Summers och medarbetare rapporterade 1986 att takrin hade gynnsamma kognitiva effekter på en liten grupp patienter med Alzheimers sjukdom [1]. Följden blev att flera stora multicenter-

prövningar av takrin genomfördes. Resultatet av dessa studier ledde till att takrin godkändes i USA 1993, i Frankrike 1994 och i Sverige 1995 för symptomatisk behandling av Alzheimers sjukdom. I England avslogs ansökan om registrering av preparatet på grund av att man ansåg dokumentationen alltför bristfällig.

De väsentligaste takrinprövningarna har sammanfattas och värderats i en artikel i Lancet i år [2]. Där framgår att det finns studier med både positiva och negativa eller tvetydiga behandlingresultat.

### 30-veckorsstudien

Den studie som utgjort det väsentligaste underlaget för registreringen av takrin är den amerikanska s k 30-veckorsstudien [3], som innebär att patienterna erbjöds behandling under drygt ett halvår. Patienterna randomiserades i fyra grupper varav en grupp utgjorde placebogrupp. De övriga tre grupperna gavs takrin i olika doskombinationer (maximal dos 160 mg/d). »Alzheimer's disease assessment scale – cognitive subscale» (ADAS-Cog) [4] och läkarens värdering av den totala behandlingseffekten utgjorde de primära utvärderingsmetoderna. En signifikant effekt av ökad dosering konstaterades. Signifikanta skillnader mellan takrin och placebo (till takrins fördel) uppmättes efter 18 veckors behandling i de grupper som fick 80 mg/d respektive 120 mg/d och efter 30 veckor i de grupper som fick 120 mg/d respektive 160 mg/d.

Flera invändningar kan anföras mot denna studie. Endast en av fyra patienter som fick 160 mg takrin per dygn – den dosnivå som visade den största skillnaden mellan placebo och läkemedlet – kunde tolerera dosen och fullfölja 30-veckorsbehandlingen. Av alla

### Författare

ANDERS WALLIN  
docent, överläkare, institutionen för klinisk neurovetenskap, avdelningen för psykiatri och neurokemi, Mölndals sjukhus.