

FETTET SKA SITTA DÄR MAN KAN SITTA PÅ DET

Senare tids forskning har urskiljt två tillstånd av fetma. Det ena är en ökning av kroppens totala fettmassa och blir inte farligt förrän man kommer upp i hundrakilosklassen. Det andra är en ansamling av fettväv kring buken. Är kvoten ur midje- och höftmått hög ökar risken för sjukdom redan vid måttlig fetma. Trolig orsak är en endokrin störning med ökad aktivitet i hypotalamus, hypofys och njurar.

I diskussionen om fetmans farlighet har man pendlat från att se på fetma som den vanligaste och farligaste »riskfaktorn» i den civiliserade världen till att se det som ett säkert hälsotecken att vara »litet rund och god», att ha så kallad trivselvikt. Dessa ovanligt disparata uppfattningar beror på flera faktorer. En av dessa är säkert den allmänna inställningen att vi tycker att medmänniskor som är feta ser ohälsosamma ut. Läkare har också ofta denna uppfattning, vilket i bästa fall är grundat på konventionell medicinsk uppfattning. Några hundra år tillbaka var fetma ett tecken på hälsa och socialt välstånd. Så är det fortfarande i vissa delar av världen. I dag är extrem avsaknad av fettdepå högsta mode hos oss, för en mansålder sedan var det associerat med ökad risk för tuberkulos.

Fettväven är ett organ

Människan utvecklar normalt ett fettvävsorgan som innehåller cirka 4×10^{10} specifika celler, adipocyter. Kvinnor har cirka 50 procent fler fettceller än män, framför allt beroende på en gluteo-femoral fettvävnad som är mindre utvecklad eller saknas hos män.

Författare

PER BJÖRNTORP

professor i medicin, Göteborgs universitet, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg.

Detta är en stabil reservdepå som exklusivt och effektivt tycks kunna utnyttjas för energiförsörjning av det nyfödda barnet via laktation [1]. Män å andra sidan har mer fettenergi i lättmobiliserade visceral depåer [2], teleologiskt sett konstruerade för mannens traditionella behov av lättillgänglig energi. Båda dessa könsspecifika specialfunktioner är i dagens samhälle omoderna eftersom extern energi är omedelbart tillgänglig i överflöd året runt.

Fettväven är sålunda ett av kroppens organ med en viss bestämd storlek och har, liksom till exempel levern, ett bestämt antal celler med vissa regionalt specialiserade funktioner. På samma sätt är det med muskulaturen. Liksom fettväven har muskulaturen hos människan i urbaniserade delar av världen en massa som är överdimensionerad. I ett evolutionärt perspektiv skulle vi alltså förvänta oss en framtida människa med mindre muskelmassa och mindre fettvävsorgan som energireserv.

Från hälsosynpunkt är det emellertid tyvärr så att det låga energibehovet för en alltmer underutnyttjad muskulatur inte följs av en motsvarande parallell minskning av energidepåerna. Muskler varierar i volym och kvalitet med behov, så icke fettväven. Resultatet blir en obalans mellan motorns (muskelnas) funktion och dess energiförsörjning (fettväven) med en stark övervikt för den senare, ett tillstånd vi kallar fetma.

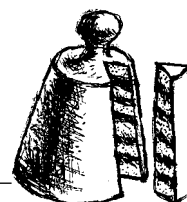
Risker med fetma

Är detta tillstånd farligt?

Detta har varit omstritt när det gäller analyser av risk i relation till total fettmassa i hela kroppen, mätt som till exempel body mass index, BMI, vikt (kg)/längd² (m²). Det kan man se ovanligt tydligt i den magnifika undersökningen av dödsorsaker i relation till BMI i väsentligen hela den norska befolkningen [3]. Sambandet för de flesta prevalenta dödsorsakerna (hjärtinfarkt, stroke, diabetes) beskrivs av kurvor som är U- eller J-formade med bred botten. Den breda botten på kurvorna indikerar en stark tolerans för fetma, medan undervikt är lika farlig som övervikt. För att nå samma grad av risk för till exempel hjärtinfarkt, indikerat av måttlig

SERIE

övervikt



kolesterollhöjning, behöver övervikten vara betydande med en kroppsvikt i hundrakilosklassen. Bristen med denna undersökning är emellertid att man inte korregerat för rökning, som säkerligen influerat risken vid lågt BMI. Då sådan korrigering skett finns ett mera linjärt samband [4].

Frågan är fortfarande hur farlig fetma egentligen är. Svaret är troligen att fetma är ett symptom vars orsaker och konsekvenser varierar i genomslagskraft vad gäller hälsorisker. Till att börja med kan man göra en kvantitativ gradering där svår fetma (>100 kg kroppsvikt) som regel innebär kraftigt ökad risk (se artikel av Lars O Sjöström i denna artikelserie). Detta är emellertid ett relativt ovanligt tillstånd i Sverige. Moderat övervikt är dock mycket vanligt, och frågan är då hur farligt detta tillstånd är. Studier har nu visat att distributionen snarare än massan av fettväven är den faktor som är avgörande för hälsoriskerna.

Om en onormalt stor proportion av depåfettet är lokaliserad till bukdepåerna hos män eller kvinnor ökar risken för att utveckla hjärt-kärlsjukdom, stroke och diabetes (icke-insulinberoende, typ II enligt WHO).

Om emellertid överflödet är placerat i andra fettdepåer, till exempel de stabila laktationsdepåerna i gluteo-femoralregionerna hos kvinnor, är hälsoriskerna mindre eller saknas helt [5]. Intressant nog sammanfaller riskskillnaden här med tillgängligheten, det vill säga mobiliserbarheten av de förstorade depåerna. Ökningen av visceral fettmassa har hypotetiskt tänkts orsaka en »fett-syraförgiftning» på grund av ett massivt utflöde av fria fettsyror från dessa lättmobiliserade depåer drabbande såväl leverns som muskulaturens normala metabolism [6]. Ökningen av massan

av stabila fettdepåer, framför allt gluteo-femoral depå hos kvinnor, ger i stället mera problem som är av kosmetisk natur och som har med tyngd att göra. Det drabbar leder och venöst avflöde (varicer) snarare än den centrala energimetabolismen med dess associerade sjukdomar.

Det farliga fett runt midjan

Intressant nog tycks alltså den proportionella variationen av fettvävens lokalisering vara av större betydelse för hälsorisker än den absoluta massan av depåfett. Till exempel är en hög midja-höftomkretsquot (waist/hip circumference ratio, WHR) en riskfaktor för hjärtinfarkt, stroke och diabetes oberoende av BMI [5]. Även konventionella metabola riskfaktorer för dessa sjukdomar (blodsocker, insulin, triglycerider, hypertoni) är starkare kopplade till WHR än BMI [7]. Distribution av fettväven till centrala visceral depåer är sålunda en starkare riskfaktor än risken för fetma definierad i konventionella termer, det vill säga total kroppsfettmassa.

Frågan blir då, är fetma definierat såsom ökad total fettmassa ett riskfyllt tillstånd? Vid svår fetma är svaret ja, vid moderat fetma är »distributionsfaktorn» (WHR) en starkare riskfaktor än »massfaktorn» (BMI). Den praktiska konsekvensen blir då att mätning av fettvävens distribution blir lika viktig som våra konventionella mätningar av längd och vikt.

Endokrint ursprung till fettets fördelning

Kunskapen om betydelsen av »distributionsfaktorn» förklarar en stor del av tidigare oenighet vad gäller fetmans farlighet. Vi har att göra med två helt olika tillstånd, ett malignt och ett benign, vars blandning i populationsundersökningar ger ett konfunderande resultat.

Mot bakgrunden av ovan relaterade resultat kan man vidare fråga sig om riskerna med visceral distribution av fettväven är en konsekvens av denna distribution eller ett index på ett oberoende patogenetiskt skeende, som resulterar i såväl visceral fettvävsdistribution som generering av konventionella metabola riskfaktorer för prevalenta sjukdomar. Förhållandet att »massfaktorn» (BMI) har mindre betydelse än »distributionsfaktorn» (WHR) talar för det senare alternativet. I själva verket förefaller en primär orsak generera såväl distribution av depåfett till centrala regioner som metabola riskfaktorer för sjukdom (insulinresistens, förhöjda triglycerider, hypertoni). Fettsyrautflöde från förstorade visceral depåer [6] kan sedan tän-



FOTO: H. DOMINEZ/NAIPHOTOJEL

kas ytterligare bidra i en ond cirkel [5].

Vi kommer då till den fundamentalt intressanta frågan: Vad är den primära orsaken till visceral fettackumulering och dess associerade riskfaktorer?

Senare års forskning har, i rapporter från flera centra, visat att en multipel endokrin störning föreligger som troligen kan förklara såväl dirigering av depåfett till visceral depåer som generering av riskfaktorer, framför allt insulinresistens [5].

Den centrala rubbningen är troligen en ökad känslighet och aktivitet i hypotalamo-hypofys-binjureaxeln (HPA-axeln). Detta leder till en ökad produktion av kortisol och hos kvinnor sannolikt av androgener från binjurebarken. Sekundärt följs detta av minskad sekretion av såväl könsteroidhormoner som tillväxthormon [5]. Denna rubbning kan sannolikt förklara varför fett dirigeras till visceral depåer eftersom denna fettväv bland annat har en hormonreceptoruppsättning som gynnar egen fettackumulering under dessa förhållanden. Vidare ökar tendensen för systemisk insulinresistens. Kortisol ger förstås en sådan effekt (jämför insulinresistens och diabetesrisker vid Cushings syndrom). Detta förstärks hos kvinnor av binjureandrogener samt en

Fettvävens lokalisering tycks vara av större betydelse för hälsorisker än den absoluta massan. Till exempel är en hög midja-höftquot en riskfaktor för hjärtinfarkt, stroke och diabetes oberoende av BMI. Den praktiska konsekvensen blir att en mätning av fettvävens distribution blir lika viktig som våra konventionella mätningar av längd och vikt.

nedsatt könsspecifik könsteroidproduktion [5].

Ökad aktivitet och känslighet i HPA-axel

Den primära faktorn på denna nivå tycks sålunda vara en ökad känslighet i HPA-axeln. En analys av orsaken till denna blir då av betydande intresse. I princip kan två orsaker föreligga. För det första ger en funktionell överaktivitet i HPA-axeln i sig en ökad känslighet. För det andra får detta i sin tur som en konsekvens att den naturliga, balanserande bromsen av axeln blir mindre effektiv. Denna broms utgörs av glukokortikoidreceptorer i hjärnan, som »nedregleras» vid överaktivitet i HPA-axeln. Något som vi diagnostiserar kliniskt vid till exempel Cushings syndrom med hjälp av dexametason-inhibitionstest.

Båda faktorerna spelar med all sannolikhet in. Faktorer som är kända för

att stimulera HPA-axeln har påvisats i form av symtom på »negativ» typ av stress, depressionstendenser, ångestsymtom, tobaksrökning och för stor alkoholkonsumtion [5]. Vi har vidare med hjälp av ett modifierat dexametasontest nyligen kunnat visa att glukokortikoidreceptor-funktionen är nedsatt [8].

Nästa fråga blir vilka som egentligen är de primära patogenetiska faktorerna. Som i de flesta fall påverkar omgivningsfaktorer och genetiska svagheter. Stressfaktorer är särskilt intressanta eftersom man här kan se hur psykosociala och socioekonomiska handikapp är kopplade till sjukdom via HPA-axelaktivitet. Det tycks nu alltså vara tänkbart att dessa faktorer genererar en ökad risk för somatisk sjukdom via den mäktiga kabel som HPA-axeln utgör i relation till metabol reglering. Samtidigt kommer det troligen att bli möjligt att närmare definiera de skadande faktorerna i omgivningen eftersom den proximala länken av sjukdomsprocessen tycks vara identifierad. Vi har till exempel redan sett hur starkt skilsmässa och ensamboende troligen är kopplat till ökad aktivitet av HPA-axeln hos män [9].

Enkla diagnostiska test av HPA-axelns status måste emellertid till efterdom de nu tillgängliga testerna både är för dyra och för komplicerade. Sådan utveckling pågår.

Två tillstånd av fetma

Sammanfattningsvis har senare tids obesitasforskning karakteriserat två distinkta tillstånd. Det ena är fetma i konventionella termer (ökning av kroppens totala fettmassa), det andra är depåfettets distribution till central visceral fettväv. Det senare bär vid moderat fetma den ökade risken för sjukdom. Troligen är orsaken en multipel endokrin störning där en ökad HPA-axelaktivitet leder till omdistribution av fettväven till centrala depåer samt insulinresistens, med associerade risker som följd. Denna utveckling är speciellt intressant eftersom den ger nya möjligheter att specifikt definiera skadande faktorer i samhälle, arbete och hemliv som leder till vanliga sjukdomar. Detta kan ske genom diagnos av HPA-axelns aktivitetsnivå och jämförelser med sådana faktorer. Utvecklingen ger också helt nya möjligheter att definiera bakomliggande gendefekter inom helt nya områden, såsom stressresistens, kopplade till exempelvis centrala receptordefekter.

Mät midjans och höfternas omkrets

De praktiska konsekvenserna av ovanstående utveckling blir naturligtvis att vi måste införa ett kliniskt mått på depåfettets distribution. Det enklaste



ILLUSTRATION: LASSE PERSSON

sättet är att mäta omkretsarna av midja och höfter och ange kvoten av dessa (WHR). Båda omkretsarna mäts i stående ställning, midjemättet mitt emellan nedre revbensbågen och crista iliaca i normalt respirationsläge och i fastande tillstånd. Som övre gräns för normalvärde för WHR kan man använda 1,0 hos män och 0,85 hos kvinnor.

Vad kan man nu använda detta mått till? För en patient med malign fetmadistribution, det vill säga med WHR-värde över de ovan angivna, föreligger en stark indikation för intervention. Tyvärr finns ännu inga andra behandlingsmöjligheter än de traditionella, det vill säga diet och motion. Utvecklingen här kommer emellertid förhoppningsvis att erbjuda mera specifika behandlingsmöjligheter, inriktade på centrala defekter. Interventionsindikationerna gäller inte bara uppenbar fetma utan också moderat eller enbart regional (visceral) fetma, det vill säga förhöjd WHR utan att konventionell fetma egentligen föreligger.

Ett förhöjt värde på WHR är oftast kopplat till insulinresistens, förhöjda triglycerider och lätt hypertoni. Abnormaliteter behöver inte föreligga i alla dessa faktorer, men nästan alltid i åtminstone en. Man bör emellertid mäta fasteblodssocker, lipider, blodtryck och, om möjligt, fasteinsulin på en patient med förhöjd WHR. Om inte konventionell fetmabehandling hjälper eller kan genomföras effektivt kan abnormiteter här kräva specifik behandling. Det är nu lärobokskunskap att första behandlingsprincipen för diabetes av den icke-insulinkrävande typen (typ II) är diet och, om det är praktiskt möjligt, motion. Detta gäller i hög grad för syndro-

met karakteriserat av förhöjd WHR, vilket i själva verket är ett förstadium till diabetes av ovanstående typ men också inkluderar blodtrycksförhöjning och dyslipidemi. Allt behandlingsbart med en negativ energibalans. Svårigheterna med denna behandling diskuteras i denna artikelserie av Stephan Rössner.

Litteratur

1. Rebuffé-Scrive M, Enk L, Crona N, Lönnroth P, Abrahamsson L, Smith U et al. Fat cell metabolism in different regions in women. *J Clin Invest* 1985; 75: 1973-6.
2. Kvist H, Chowdhury B, Grangård U, Tylén U, Sjöström L. Total and visceral adipose tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1351-61.
3. Waaler HT. Height, weight and mortality: the Norwegian experience. *Acta Med Scand* 1984; 697(suppl): 1-56.
4. Sjöström LV. Mortality of severely obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 516S-23S.
5. Björntorp P. Visceral obesity: A »Civilization Syndrome». *Obesity Research* 1993; 1: 206-22.
6. Björntorp P. »Portal» adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 493-6.
7. Lapidus L, Bengtsson C, Björntorp P. The quantitative relationship between »the Metabolic Syndrome» and abdominal obesity in women. *Obesity Research* 1994; 2: 372-7.
8. Ljung T, Andersson B, Björntorp P, Mårin P. Inhibition of cortisol secretion by dexamethasone in relation to body fat distribution, a dose-response study. *Obesity Research* (in press).
9. Rosmond R, Lapidus L, Björntorp P. The influence of occupational and social factors on obesity and body fat distribution in middle-aged men. *Int J Obes* (in press) 1995.