


Stress bidrar till uppkomsten av det metabola syndromet

Till minne av Per Björntorp (1931–2003)

 Psykosociala och socioekonomiska påfrestningar i kombination med genetiska störningar i centralnervösa regleringsmekanismer resulterar i försämrad möjlighet att uppehålla homeostasen, vilket somatiskt yttrar sig som insulinresistens, bukfetma och kardiovaskulär sjukdom – det metabola syndromet.

ROLAND ROSMOND
docent, leg läkare, Sävedalen
(rolandrosmund@hotmail.com)

Åsikten att upprepad eller kronisk aktivering av den hypotalamiska–hypofysära–adrenokortikala (HPA) axeln kan utgöra en viktig grund för patofysiologiska processer i perifera delar av kroppen utgår från den centrala roll som HPA-axeln intar i homeostasen. De bakomliggande biologiska mekanismerna har däremot varit svåra att studera på människa [1], och följaktligen har studier rörande miljöns påverkan på HPA-axeln föranlett motstridiga resultat [2, 3].

Närvaron av en ständigt föränderlig och stundtals hotfull yttre miljö aktiverar via i stort sett okända centralnervösa mekanismer HPA-axeln, vilket i sin tur leder till en ökad utsöndring av kortisol. Den ökade koncentrationen av kortisol i blodbanan syftar till att bibehålla homeostasen. En endokrin feedbackreglering balanserar de centralnervösa afferenta signalerna så att halten kortisol i blodet hålls inom ett optimalt intervall [4].

En ökad halt av kortisol i blodet är oftast resultatet av en ökad stimulering av HPA-axeln. En prolongerad och okontrollerad ökning av kortisolfrisättningen leder med tiden till sjukdomar såsom hypertoni, osteoporos och depression [1]. Vidare finns idag belägg för att en hypersekretion av kortisol även bidrar till uppkomsten av bukfetma, insulinresistens och lipidstörningar [5].

Begreppet stress

Begreppet stress är en vanligt förekommande term som i grunden saknar en allmänt vedertagen definition. Stressforskningen har sina rötter i Claude Bernards uppfattning att alla levande organismer existerar i ett tillstånd av dynamisk och fysiologisk balans (»milieu intérieur«)

[6]. Den amerikanske fysiologen Walter B Cannon kom att beskriva de bakomliggande fysiologiska mekanismerna och myntade samtidigt uttrycket »homeostas«, vilket han definierade som »the coordinated physiological process which maintains most of the steady states in the organisms« [7]. Flertalet av hans experiment var både konklusiva och relevanta, och har kommit att få stor betydelse för vår kunskap om det sympatiska nervsystemet i samband med stress.

Hans Selye utvidgade Cannons idéer och visade att även HPA-axeln intar en central fysiologisk roll i stressreaktionen [8]. Selye introducerade begreppet stress för en bredare allmänhet, och 1982 hade man vid Selyes International Institute of Stress en samling på över 200 000 publikationer som handlade om olika aspekter av begreppet stress [9].

Senare tids djur- och humanforskning har kartlagt de centralnervösa regleringsmekanismer som aktiveras i samband med stress [10–12]. Dessa studier har även visat att den individuella stressreaktionen är en produkt av både yttre faktorer och förmågan att hantera eller eliminera hotfulla händelser, så kallad coping [13].

Begreppet stress i mer modern bemärkelse definieras ofta som ett tillstånd som hotar homeostatiska eller allostatiska (adapterbara) system [14, 15]. Chrousos och Gold har postulerat att stress aktiverar två olika komponenter i hypotalamus och i hjärnstammen [14]: HPA-axeln och locus coeruleus sympatiska system. En ökad eller minskad aktivitet i dessa stresssystem resulterar i onormala nivåer av kortisol, noradrenalin och adrenalin, vilket i sin tur leder till sjukdom. Således förklarar Chrousos och Gold stressrelaterade sjukdomar i termer av maladaptation, analogt med

II Fakta

Per Björntorp en föregångare

För snart 20 år sedan insåg Per Björntorp sambandet mellan en rad riskfaktorer som predisponerar för kardiovaskulär sjukdom och myntade uttrycket »metabola syndromet«.

I många avseenden var Per en föregångare inom klinisk forskning, och under de senaste åren ägnade han sig åt att kartlägga de bakomliggande centralnervösa, endokrina och genetiska störningarna till det metabola syndromet.

Kunskapen om vad som händer med vår kropp vid stress har vuxit betydligt.

Genom forskning inriktad på stressrelaterade frågeställningar vet vi idag att en ökning av stresshormonnivåer bidrar till uppkomsten av det metabola syndromet.

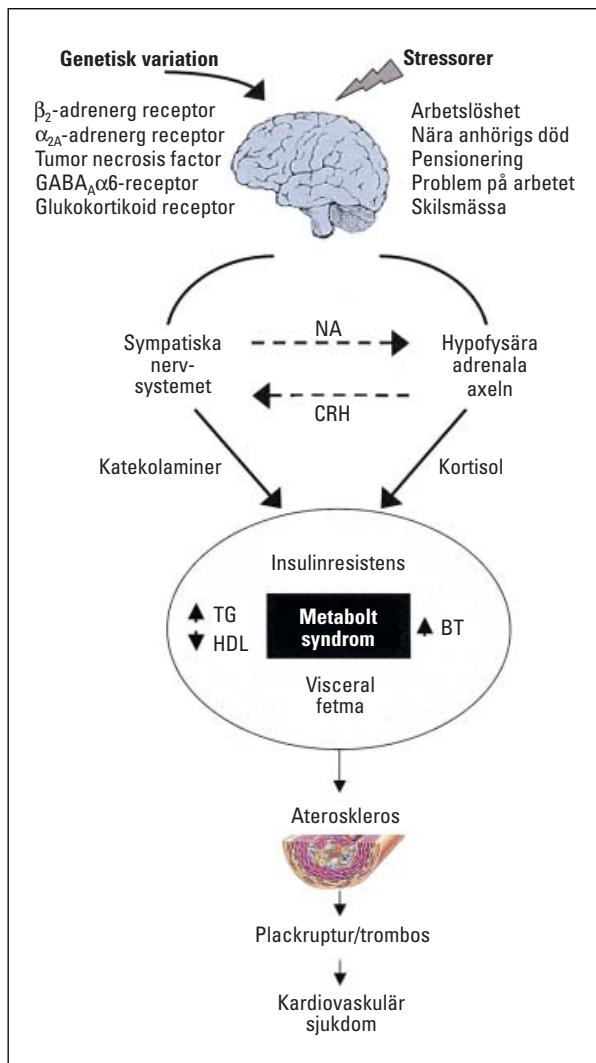
Selyes doktrin om »diseases of adaptation«.

Definition av stressorer

En betydande svårighet inom stressforskningen är att enhetligt definiera faktorer som framkallar stress, så kallade stressorer. I djurexperimentell forskning har stress oftast inducerats via stressorer såsom hunger, köldexposition, påtvingad social underkastelse, elchocker eller »nära drunkning« [16]. Stressorer i vårt moderna samhälle är väsentligen svårare att definiera på grund av den komplexitet som den moderna människan är exponerad för, t ex motgångar i relationer, hälsa, arbete, ekonomi och socialt stöd. Även om det finns vissa vetenskapliga belägg för att psykologisk stress kan aktivera motsvarande stresssystem som i djurmodeller, är risken stor att dessa likheter över-skattas.

Det metabola syndromet

Idag vet vi att en grupp riskfaktorer som predisponerar för kardiovaskulär sjukdom och typ 2-diabetes tenderar att ackumuleras hos vissa individer [17–19]. Denna ansamling av multipla metabola riskfaktorer kallas vanligen det metabola syndromet och innefattar bukfetma, insu-



Figur 1. De noradrenerga neuronerna i det sympatiska nervsystemet och CRH-neuronerna utövar en positiv reciprok stimulering av respektive system. Kroniskt förhöjda nivåer av katekolaminer och kortisol leder till insulinresistens, visceral fetma, dyslipidemi och hypertoni, och därigenom en ökad morbiditet och mortalitet. Vanligt förekommande genotyper i samspel med olika stressorer kan påverka utvecklingen av ateroskleros på flera nivåer genom ökad distribution av fett till buken, ökad glukos- och lipoproteinmetabolism och ändrad vasculär funktion.

linresistens, höga triglycerider och låga nivåer av high-density lipoprotein (HDL)-kolesterol samt hypertoni. WHO har utarbetat tydliga kriterier som inkluderar glukosintolerans, eller diabetes mellitus och/eller insulinresistens inklusive minst två av följande tillstånd: blodtryck $\geq 140/90$ mm Hg, plasmatriglycerider $\geq 1,7$ mmol/l och/eller HDL-kolesterol $< 0,9$ mmol/l män; $< 1,0$ mmol/l kvinnor: bukfetma (midja-höftkvot $> 0,90$ män; $> 0,85$ kvinnor) och/eller kroppsmasseindex (BMI) > 30 kg/m²: och slutligen: mikroalbuminuri [20].

Data från the European Group for the Study of Insulin Resistance och the Danish Twin Register har visat att insulinresistens korrelerar starkt med de övriga riskfaktorerna för det metabola syndromet och att prevalensen av detta syndrom är ca 16 procent [21]. Vidare tycks prevalensen stiga bland både män och kvinnor med ökande grad av insulinresistens [22]. Siffror från the British Regional Heart Study visar att nästan 50 procent av män med övervikt har utvecklats ett »full metabolic syndrome«

(hypertoni, hyperglykemi och dyslipidemi) [23].

Fetma och följaktligen det metabola syndromet är ett eskalerande problem i USA, där mer än hälften av alla vuxna är överviktiga eller obesa (BMI ≥ 30) [24]. I en nyligen publicerad studie, den s.k. Framingham Offspring Study, fann man att den köns- och åldersjusterade prevalensen av det metabola syndromet enligt WHO:s kriterier var 24 procent [25].

Stress och insulinresistens

Hypotalamus är det viktigaste subkortikala centrum som reglerar HPA-axeln. De hypotalamiska neuronerna som reglerar hypofysfunktionen styrs i sin tur av centrala nervsystemet, däribland sympatikus [26, 27]. Höga nivåer av katekolaminer tycks öka HPA-axelns reaktion på stress, och den från hypotalamus frisatta neuropeptiden »corticotropin-releasing hormone« (CRH) tycks stimulera aktiviteten i sympatikus [1]. Kroniskt förhöjda värden av kortisol och katekolaminer leder till en rad negativa

hälsoeffekter, vilket resulterar i en ökad morbiditet och mortalitet.

Kortisol interfererar på olika nivåer med insulin [28]. Dessutom hämmar kortisol insulinsekretionen från pankreas β -celler [29]. Vissa studier talar för att glukokortikoider direkt kan öka leverns glukosmetabolism [30, 31]. I djurmodeller är denna diabetogena effekt av glukokortikoider väldokumenterad [32]. Kortisol hämmar enzymet glykogensyntas i skelettmuskulaturen [33]. I en nyligen publicerad studie har man dessutom visat att individer med insulinresistens har ett ökat antal glukokortikoidreceptorer (GR) i skelettmuskulaturen jämfört med kontroller [34].

Sammanfattningsvis, hyperglykemi resulterar i en ökad insulininsöndring som svar på en ökad glukosbelastning. Med tiden avtar dock β -cellernas förmåga att producera tillräckligt stora insulinmängder, och stressrelaterade diabetogena katabola hormoner (kortisol, katekolaminer) bidrar till de metabola och biokemiska störningarna, som nu övergår från sitt latenta stadium till manifest typ 2-diabetes.

Stress och bukfetma

Kortisol reglerar fettvävens differentiering, funktion och distribution och orsakar i överskott bukfetma. Bukfetma utgör en nyckelkomponent i det metabola syndromet, som i sin kliniska symptomatologi liknar den vid Cushings syndrom. Faktum är att individer med bukfetma och det metabola syndromet uppvisar företrädesvis samma metabola, hormonella, cirkulatoriska och psykiska förändringar som patienter med Cushings syndrom. Cirkulerande kortisol är till största del bundet till plasmaproteiner, och endast ca 5–10 procent är fritt, dvs obundet [35]. Kortisol har en rad effekter på olika organ i kroppen. Mest framträdande bland dessa är effekten på glukosmetabolismen. Vidare hämmar kortisol upptaget av aminosyra och proteinsyntesen i perifera vävnader (muskler, hud, ben) och aktiverar lipolysen i fettväven [36]. Detta bekräftas av att den lipolytiska aktiviteten, och följaktligen halten av fria fettsyror i plasma, är kraftigt reducerad hos djur behandlade med adenalektomi [37].

Höga halter av kortisol katalyserar upptaget av fett i olika organ via enzymet lipoproteinlipas (LPL) [36]. Studier med hjälp av dels ligandbindningsteknik [38], dels hybridiseringsteknik med cRNA [39] av antalet glukokortikoidreceptorer i fettväv har entydigt visat att intraabdominell fettväv har den högsta receptortätheten jämfört med andra regioner. Dessutom har kortisol i närvaro av insulin en kraftigt stimulerande effekt

ANNONS

ANNONS

på LPL-aktiviteten i human fettväv in vitro [40]. Samtidigt inhiberas mekanismerna för fettmobilisering [36]. Då genombloodningen och glukokortikoidreceptortäteten är väsentligen större i visceral än i subkutan fettväv torde detta öka distributionen av fett till buken ytterligare.

Stress och det kardiovaskulära systemet

Det kardiovaskulära systemet regleras på ett ytterst komplext sätt med kompensatoriska modifieringar som svar på olika stimuli [41]. Hypertoni är en heterogen sjukdom som utvecklas under flera års tid. Naturalförloppet av hypertoni omfattar dels en blodtrycksförhöjning, dels en progressiv ökning av den systemvaskulära resistensen (SVR) [42]. Den strukturella autoregleringsteorin, initierad av professor Björn Folkow, är ett kontinuum av patofysiologiska adaptationer som förklarar varför en ökning av SVR är så karakteristiskt för etablerad hypertoni. Den viktigaste frågan är dock vad som orsakar att en individs blodtryck börjar stiga från normotensiva till patologiska nivåer. Sannolikt är det i samspelet mellan en rad faktorer som den huvudsakliga störningen finns.

Den främsta anledningen till att betrakta stress som en möjlig etiologisk faktor härrör från inflytandet av det sympatiska nervsystemet på kroppens blodtrycksreglerande organsystem [41]. Huvudtesen är den att upprepad stressinducerad aktivering av hypotalamiska, sympatohormonella regioner över tiden leder till strukturella kardiovaskulära adaptationer av en rad kroppsorgan, vilka sammantaget ökar risken för hypertoni. Evidens relevanta för denna hypotes förekommer i experimentella djur- och humanstudier [11, 41, 43].

Flera studier har utförts på primater (*Macaca fascicularis*) i syfte att kartlägga effekten av stress på hjärt-kärlsjukdomar [44-47]. Primater har dels liknande kardiovaskulär patologi som människor, dels många likartade beteendemönster som ofta citeras såsom potentiella riskfaktorer, t ex aggression och sociala hierarkier [48-50]. Nuvarande stressmodeller gör gällande att aktiveringen av det sympatiska nervsystemet och HPA-axeln ökar risken för kardiovaskulära incidenter. Denna aktivering av hypotalamiska, sympatohormonella regioner resulterar i en kaskad av fysiologiska processer, vilka med tiden leder till myokardischemi, ventrikelflimmer, plackruptur eller koronarkärlstrombos. Den underliggande kardiovaskulära patofysiologin omfattar en ökad koncentration av cirkulerande katekolaminer och kortisol med åtföljande takykardi

och hypertoni, koronar vasokonstriktion, ackumulering av lipider i tunica intima och elektrofysiologisk instabilitet [51, 52].

Genetiska aspekter

De hypotalamiska CRH-neuronerna regleras via afferenta förbindelser från olika delar av hjärnan. Kolinerga och serotoninerga centrala projektioner reglerar excitabiliteten [53]. CRH-neuronerna aktiveras även av en rad olika cytokiner såsom tumor necrosis factor α (TNF- α) [54]. Inhibitoriska effekter härrör i första hand från gammaaminosmörtsyra (GABA) [55].

En G-308A-polymorfism i TNF-gensens promotorregion ger en uttalad stegring av cirkulerande TNF [56], vilket i sin tur är förenat med en ökad insöndring av morgonkortisol och en progress av den postprandiala kortisolsekretionen [57]. Detta tyder på en amplifiering av reaktioner på stimuli som normalt inducerar kortisolfrisättning.

Olika delar av hjärnan samverkar för att integrera summan av alla stimuli varseblivna vid en given tidpunkt och där efter introducera denna integrerade information i hypotalamus för att generera en koordinerad HPA-axelrespons [27]. Flertalet av dessa afferenter utnyttjar den inhibitoriska transmittorsubstansen GABA. Senare tids forskning har visat att vissa alternativa former av GABA α 6-receptorgen kan leda till dysfunktion i de hypotalamiska kortisol-homeostaskontrollerande mekanismerna, vilket resulterar i ökade halter av cirkulerande kortisol [58].

Ett flertal polymorfismer i GR-genen med potential att modifiera receptorkänsligheten för kortisol har identifierats [59, 60]. Med Southern blotting och restriktionsenzymet BclI har man identifierat två alleler: 2,3 respektive 4,5 kilobaser (kb) långa [59]. Denna BclI-polymorfism är förenad med förhöjda kortisolkoncentrationer i samband med metabol stress [61]. Dessutom har homozygoter för den sällsynta allelen (4,5 kb) ökad distribution av fett till buken [61], hyperinsulinemi och ett högt HOMA-insulinresistensindex [59] och slutligen en uttalad aterogen profil [62]. Nyligen har man identifierat BclI-polymorfismen som en G/C-substitution i intron 2, 646 nukleotider nedströms från exon 2 [63].

Sammanfattning och konklusioner

Biologiskt sett har vår kropp flera effektorsystem, däribland det sympatiska nervsystemet och HPA-axeln, för att kunna bibehålla homeostasen och den interaktiva processen mellan hjärnan och periferin. Dessa system påverkar varandra både direkt och indirekt [41].

Hypotalamus och hypofysen reglerar till stor del de akuta och kroniska effekterna av stress. Men varje enskild individs unika kombination av ärftlighet, livserfarenhet, personlighet, och förmågan att hantera stress (coping) bidrar till att uppfatta och tolka olika händelser. Snarare än att konfronteras med livshotande situationer kretsar vår tillvaro runt händelser som har symbolisk betydelse: stundande tentamen, konflikt med en nära vän, leda på arbetet etc.

Individer med långvariga psykosociala och socioekonomiska påfrestningar, såsom ångest och depression, skilsmässa och arbetslöshet, löper en betydande risk att drabbas av bestående regleringsrubbningar i flera av kroppens effektor-system. Man har nyligen funnit att låg socioekonomisk status är förenad med höga nivåer av kortisol och en uttalad reduktion av den endokrina feedbackregleringen [64]. Sammanfattningsvis, psykosociala och socioekonomiska påfrestningar i kombination med en genotyp som predisponerar för störningar i centralnervösa regleringsmekanismer resulterar sammantaget i bristande möjligheter att uppehålla homeostasen, vilket somatiskt yttrar sig som insulinresistens, bukfetma och kardiovaskulär sjukdom (Figur 1).

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

5. Björntorp P. Visceral obesity: a «civilization syndrome». *Obes Res* 1993;1:206-22.
8. Selye H. The stress of life. New York: McGraw Hill; 1956.
10. Henry JP. Biological basis of the stress response. *Integr Physiol Behav Sci* 1992;27:66-83.
14. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992;267:1244-52.
15. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 1998;338:171-9.
18. Björntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand Suppl* 1988;723:121-34.
26. Dallman M. Stress update. Adaption of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to chronic stress. *Trends Endocrinol Metab* 1993;4:62-9.
33. Holmäng A, Björntorp P. The effects of cortisol on insulin sensitivity in muscle. *Acta Physiol Scand* 1992;144:425-31.
34. Reynolds RM, Chapman KE, Seckl JR, Walker BR, McKeigue PM, Lithell HO. Skeletal muscle glucocorticoid receptor density and insulin resistance. *JAMA* 2002;287:2505-6.
36. Björntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:291-302.
39. Rebuffe-Scrive M, Brönnegård M, Nilsson

- A, Eldh J, Gustafsson JA, Björntorp P. Steroid hormone receptors in human adipose tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:1215-9.
41. Björntorp P, Holm G, Rosmond R, Folkow B. Hypertension and the metabolic syndrome: closely related central origin? *Blood Press* 2000;9:71-82.
42. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982;62:347-504.
47. Kaplan JR, Adams MR, Clarkson TB, Manuck SB, Shively CA, Williams JK. Psychosocial factors, sex differences, and atherosclerosis: lessons from animal models. *Psychosom Med* 1996;58:598-611.
57. Rosmond R, Chagnon M, Bouchard C, Björntorp P. G-308A polymorphism of the tumor necrosis factor alpha gene promoter and salivary cortisol secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2178-80.
59. Rosmond R. The glucocorticoid receptor gene and its association to metabolic syndrome. *Obes Res* 2002;10:1078-86.
61. Rosmond R, Chagnon YC, Holm G, Chagnon M, Perusse L, Lindell K, et al. A glucocorticoid receptor gene marker is associated with abdominal obesity, leptin, and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Obes Res* 2000;8:211-8.
63. Fleury I, Beaulieu P, Primeau M, Labuda D, Sinnett D, Krajinovic M. Characterization of the BclI polymorphism in the glucocorticoid receptor gene. *Clin Chem* 2003; 49:1528-31.
64. Rosmond R, Björntorp P. Occupational status, cortisol secretory pattern, and visceral obesity in middle-aged men. *Obes Res* 2000;8:445-50.

*

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://larkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.



= artikeln är referentgranskad