

Stephan Rössner, professor, överviktsenheten, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge stephan.rossner@medhs.ki.se

Kan fetma vara en infektionssjukdom?

II Under överskådlig tid har fetma beskrivits som långtidsresultatet av en bestående positiv energibalans. Om intaget överstiger utgifterna måste energiöverskottet lagras, i sista hand i fettväven.

Man har kommit över den första myten – att överviktiga individer kastar i sig kopiösa mängder mat på ett okontrollerat sätt – och alltmåra börjat acceptera det faktum att många överviktiga individer faktiskt beskriver ett relativt normalt ätbeteende. Att de ändå utvecklar övervikt och fetma kan bero på en obetydligt positiv energibalans, som ligger under mättröskeln men som ändå över lång tid ger en påvisbar viktuppgång. En sockerbit innehåller cirka 14 kalorier, och om man varje dag tar tre sockerbitar mer i ett par koppar te eller kaffe än vid energijämvikt innebär detta på ett år en ackumulering av upp till 1 kg fettväv. Ett överintag motsvarande de tre sockerbitarna kan inte uppmätas med våra nuvarande metoder att registrera energibalans.

I vårt samhälle vill ingen vara fet. Det är väl dokumenterat att många individer med handikapp i ett tänkt nytt liv ändå skulle vilja leva om sin tillvaro med det handikapp de lärt sig att acceptera, alla utom de feta, som skulle acceptera vilket handikapp som helst, bara inte den förnedrande fetman [1].

Vi måste alltså ta våra patienter på allvar när de uppriktigt talar om att de inte äter särskilt mycket och att de inte förstår varför de är feta. I detta sammanhang får plötsligt alternativa förklaringsmöjligheter till fetma ett nytt och intressant svängrum, också mot bakgrund av de senaste årens forskning.

Det finns trots allt anledning att ödmjukt hålla möjligheten till alternativa etiologier öppen – den medicinska utvecklingen visar gång på gång att så kan vara fallet. Författaren tenderade i kirurgi våren 1968. Att i tentamen då hävda att *ulcus ventriculi* hade samband med en bakterie i magsäcken hade inte gett godkänt ...

Sex virus med anknytning till fetma

Fettväven ses inte längre som en soptipp för excessivt kaloriintag utan som kroppens största hormonellt aktiva organ. Allt fler data talar vidare för att fetma skulle kunna vara kopplad till immunologiska processer, medierade bl a via interleukiner. Tanken att fetma dessutom skulle kunna förstås som en virusjukdom är en attraktiv förklaringsmodell.

Begreppet »infectobesity« är relativt nytt, men under de senaste 20 åren har man upptäckt sex virusformer som på ett eller annat sätt påverkar kroppssammansättningen och fettmängden [2]. Av dessa tycks två, adenoviruset SMAM-1, som finns hos fåglar, och det humana adenoviruset Ad-36, kunna kopplas till human fetma [3, 4].

Canine distemper virus (CDV) har visat sig ge fetma hos möss [5]. Här är förklaringsmekanismen relativt enkel, i det att man tänker sig att virus skadar hypotalamus och därmed

Sammanfattat



Fetma uppfattas traditionellt som resultatet av en bestående positiv energibalans. Ingen ifrågasätter energilagarnas giltighet, men alternativa förklaringsmodeller till fetmans etiologi har faktiskt diskuterats.

Här beskrivs två sådana alternativ: fetma som virusjukdom eller som resultatet av en energiresorberande tarmflora.

påverkar aptitregleringen. Det förefaller som om CDV leder till en nedreglering av leptinreceptorerna i hypotalamus, vilket skulle kunna förklara viktutvecklingen. Eftersom CDV inte förekommer hos människa är betydelsen av detta virus för human fetma mycket oklar.

Rous-associated virus-7 (RAV-7) ger fettlever, hepatomegali, anemi och immunsuppression [6]. RAV-7 tycks ge hypotyreoos hos kycklingar som använts som försöksdjur, och detta har beskrivits som orsaken till fetman, men relevansen för human fetma förblir oklar. Borna disease virus (BDV) ger fetmaliknande syndrom hos flera försöksdjur. Även här ses skador i centrala nervsystemet, t ex akut encefalit, som ofta leder till döden hos försöksdjuren. Djur som överlever utvecklar grav fetma, möjligen på grund av en hypotalamisk skada, men mekanismen är okänd, och BDV har sannolikt ingen betydelse för human fetma. Scrapie ger neurodegenerativa tillstånd efter lång inkubationsperiod och har sedan länge varit känt hos får och getter innan dess virusläkting väckte världen med galna ko-sjukan. Vissa priontyper åstadkommer vakuoler i hjärnan, och det är återigen tänkbart att den viktuppgång som konstaterats kan förklaras genom en omreglering i aptitcentrum i centrala nervsystemet.

SMAM och Ad-36 kan kopplas till human fetma

SMAM-virus var det första virus som i modern tid ledde till en närmare koppling till human fetma [3, 4]. Kycklingar som inokulerades med detta virus utvecklade extrem bukfetma men samtidigt, paradoxalt nog, lägre halter av blodfetter. Dessa upptäckter, som först gjordes i Indien, väckte intresse för en tänkbar koppling till human fetma. Dhurandhar började sitt omfattande arbete inom detta forskningsfält genom att undersöka 52 individer med fetma. Han fann att de 20 procent som hade antikroppar mot SMAM-1 hade en medelvikt på 95 kg mot 80 kg i den antikroppsnegativa gruppen [7]. Den

Klinik och vetenskap

paradoxala blodfettförändringen som man påträffat hos hönsfåglar fanns även hos människa: kolesterol var 15 procent lägre och serumtriglycerider 60 procent lägre.

Man är inte säker på hur SMAM-antikropparna hos människa har utvecklats, bl a därför att dessa virus inte tycks infektera människor, och humana adenovirus korsreagerar inte med dem som finns hos fåglar. Adenovirus Ad-36 tycks dock vara ett virus som överförs från människa till människa, det har unika antigena egenskaper och kan kopplas till fetma hos människa. Försöksdjur som inokuleras med Ad-36 utvecklar fetma och återigen låga blodfetter. Mot bakgrund av dessa fynd fortsatte Dhurandhar sitt arbete i USA och undersökte då feta individer och kontroller, varvid han fann att bara 5 procent av de normalviktiga individerna var Ad-36-positiva, medan motsvarande siffra för de feta var 30 procent [7]. Återigen var förekomsten av antikroppar mot Ad-36 kopplad till lägre blodfetter.

Kausalsambandet kan naturligtvis inte fastställas av dessa fynd; undersökningar i olika länder och världsdelar pågår, och förhoppningen är att hitta individer som slår om till antikroppspositivitet och följa deras viktutveckling i jämförelse med en grupp som bibehåller sitt Ad-36-negativa tillstånd. Av etiska skäl är det naturligtvis inte möjligt att göra en sådan experimentell uppläggning.

Mekanismen för sambandet mellan de två aktuella virus typerna som tycks vara associerade med human fetma är inte klarlagd. Men det är tänkbart att dessa virus är kopplade till infektionsförsvaret från fettcellerna. Att både preadipocyter och adipocyter svarar på skilda cytokiner är känt sedan många år [8]. Det är alltså tänkbart att dessa virus skulle vara kopplade till en lågvirulent inflammation, som via produkter som frisätts från fettväven leder till viktökning.

annons

Tarmfloran tycks påverka kroppsvikten

Tarmfloran kan ses som ett metabolt organ, som genomför arbetsuppgifter vår kropp inte kan utföra [9]. Med tarmfloras hjälp kan vi bryta ner kostkomponenter som vi annars inte skulle kunna tillgodogöra oss. Tarmfloran är faktiskt kroppens största metabolt aktiva organ, med en vikt som kan uppgå till närmare 2 kg. Antalet tarmbakterier uppskattas till 10^{14} , dvs minst tio gånger så många som de humana cellerna i kroppen. Merparten av bakterierna är strikta anaerober och svåra att odla, vilket medfört svårigheter att skapa tillräckliga kunskaper om deras verkningar.

Genom att jämföra steriluppfödda djur med vanliga kontrollgrupper kan man dock få en uppfattning om vilken roll tarmfloran spelar för metabolismen. Vissa indirekta belägg talar för att tarmen kan bidra till att förklara kroppsvikten. Steriluppfödda djur behöver 30 procent mer energi än normala djur. Antibiotikatillförsel kan öka kroppsvikten hos försöksdjur utan att man har någon säker förklaringsmodell.

Man har spekulerat över om förändringar i bakteriefloren, t ex genom den västerländska dieten, kan fungera som omgivningsfaktorer som ökar sannolikheten för att mer energi lagras i kroppen, i sista hand ledande till fetma. Man kan t ex påvisa en skillnad mellan magra och feta svin i deras förmåga att anpassa tarmfloran efter det att de exponerats för fiberrik kost [10].

Tidigare har man alltid hävdats att kroppens förmåga att ta upp föda väsentligen är oberoende av tarmfunktionen. Paradigmet har varit att feta individer inte blir feta därför att de tar upp maten effektivare. Den allmänna förklaringsmodellen har därför varit att eftersom all energi tas upp från mag-tarmkanalen kan fetma bara förklaras som en bristande balans i intag-utgiftkvationen.

Tanken har nu framförts att feta individer kanske har en effektivare tarmflora som kan ta upp ytterligare energi ur kos-

annons

ten. Som i exemplet ovan med några få sockerbitars överskott, vilket på lång sikt kan leda till fetma, kan man tänka sig att det inte behövs mycket extra funktion i tarmfloran för att ta upp livsmedel som leder till en positiv energibalans och viktuppgång.

I tarm på försöksdjur fann Bäckhed och medarbetare en s k fasting-induced adipocyte factor (Fiaf) [9]. Denna Fiaf tycks undertryckas i tarmfloran på normaluppfödda möss. Det förefaller som om Fiaf fungerar som en cirkulerande lipoproteinlipashämmare. Undertrycks Fiaf ökar fettvävsinlagringen av triglycerider.

Det är alltså mot dessa preliminära djurexperimentella bakgrundsdata möjligt att postulera att tarmen skulle kunna vara ett organ som genom en kronisk effektiv nedbrytning av produkter, som annars inte skulle vara tillgängliga för kroppen, därigenom kan åstadkomma en lätt till måttlig men bestående kronisk positiv energibalans, vilket på sikt leder till övervikt och fetma.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Rössner S. Utbredd diskriminering av feta. *Läkartidningen* 2002;99:4496-8.
2. Dhurandhar NV. Infectobesity: obesity of infectious origin. *J Nutr* 2001;131(10):2794S-2797S.
3. Dhurandhar NV, Kulkarni PR, Ajinkya SM, Sherikar AA, Atkinson RL. Screening of human sera for antibody against avian adenovirus. *Obes Res* 1997;5:464-9.
4. Dhurandhar NV, Israel BA, Kolesar JM, Mayhew GF, Cook ME, Atkinson RL. Increased adiposity in animals due to a human virus. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:989-96.
5. Lyons M, Faust I, Hemmes RB, Buskirk DR, Hirsch J, Zabriskie JB. A virally induced obesity syndrome in mice. *Science* 1982;216:82-5.
6. Carter JK, Ow CL, Smith RE. Rous-associated virus type 7 induces a syndrome in chickens characterized by stunting and obesity. *Infect Immun* 1983;39:410-22.
7. Atkinson RL, Dhurandhar NV, Allison DB, Bowen R, Israel BA. Evidence for an association of an obesity virus with human obesity at three sites in the United States. *Int J Obesity* 1998;22:S57.
8. Plata-Salaman CR. Immunoregulators in the nervous system. *Neurosci Biobehav Rev* 1991;15:185-215.
9. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich GF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:15718-23.
10. Varel VH, Pond WG, Pekas JC, Yen JT. Influence of high-fiber diet on bacterial populations in gastrointestinal tracts of obese- and lean-genotype pigs. *Appl Environ Microbiol* 1982;44:107-12.



=artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Obesity is generally considered as the end result of a long standing positive energy balance. Although no one disputes the laws of thermodynamics, some alternative suggestions for the etiology of obesity have been discussed. The expression »infectobesity« describes the possibility that obesity may be associated with viral infections or a particular behaviour of the intestinal bacterial mass.

Stephan Rössner

Correspondence: Stephan Rössner, Överviktsenheten, Karolinska Universitets-sjukhuset Huddinge, 141 86 Stockholm, Sweden stephan.rossner@medhs.ki.se