

INTERVJUN. Tidigare i år fick professor Peter Arner ta emot SalusAnsvar-priset, ett av Nordens största medicinpris på en miljon kronor, för sin forskning kring regleringen av de lipolytiska processerna och hur fettsyror kan orsaka metabola störningar.

Men om han inte som ung kandidat råkat hamna i »fel« laboratorium, så hade hans forskning sannolikt fått en helt annan inriktning ...

Fetmaforskare som förordar måttband framför våg

Intresset för forskning var från början inte så stort trots påbrå av disputerade i släkten. Pappa är professor i kirurgi, en faster och farbror är också läkare.

– Det var nog mycket plikt-känsla först. Jag kände mig tvungen att också ägna mig åt forskning och började på endokrinlabbet på KS med tyreoida-forskning, men de var inte så intresserade av mig, så jag gick till labbet bredvid. Där höll de på med fettvävs-forskning och det var en trevlig kille som satt där. Jag stannade kvar och blev mer och mer intresserad av ämnet. Så det var en ren slump att jag blev »utslängd« från ett ställe och »inslängd« på ett annat!

Den »trevlige killen« var Jan Östman som blev Peter Arners handledare. Han var den förste som studerade fettsyror och deras funktion i mänsklig fettväv.

– Det är hans idéer som jag sedan har fortsatt med. Nu är det populärt att studera

många andra molekyler som säkert också är betydelsefulla, men jag började med hur fettsyror bildas under lipolysen. Vi fick in våra resultat i bra tidskrifter och våra metoder ansågs moderna.

Sverige har länge legat långt framme när det gäller obesitasforskning. Anledningen tror Peter Arner är dels traditionen att läkare har fått ägna sig åt forskning, dels att just fettväv är lätt att ta ut och undersöka biokemiskt, vilket man började med redan på 1960-talet. Flera av förgrundsgestalterna, Jan Östman, Per Björntorp med flera, hade grundläggande biokemisk utbildning som kunde omsättas till klinisk forskning. Det ledde till en fettvävs- och fetmaforskning som attraherade de yngre och skapade en »snöbollseffekt«.

Peter Arners forskning vid Karolinska institutet i Huddinge handlar också om betydelsen av fettets fördelning

och riskerna med bukfetma. Den franske forskaren Jean Vague var den förste som på 1940-talet fann ett samband mellan ogynnsam fettfördelning och metabola störningar. Senare följdes spåret upp av Per Björntorp i Göteborg. Även Peter Arner började intressera sig för varför bukfetma ger komplikationer, om det var fettväven i sig som var av dålig kvalitet eller om det fanns någon annan orsak.

– Jag koncentrerade mig på fettväven medan de i Göteborg gled över på andra spår, till exempel störningar i hjärnans funktion som upphov till bukfetma och det var ju också betydelsefullt.

Resultaten visade att man inte behöver vara speciellt fet för att riskera komplikationer. De uppstår även hos normalviktiga män och kvinnor som har en tendens att ansamla fett på buken. Peter Arner och hans forskargrupp vill nu påvisa att de har samma typ av rubbningar som riktigt feta personer. Detta gäller främst insulinresistens, blodfetsrubbingar och högt blodtryck.

– Även hos normalviktiga med familjär kombinerad hyperlipidemi och hos smala kvinnor med polycystiskt ovariesyndrom har vi demonstrerat fel i lipolysen. Likt de bukfeta får de en omfördelning av fettsyremobiliseringen med högre aktivitet i det visceral

fettet än i det subkutana fett – så man behöver inte alls vara fet för att ha en dålig fettcellsfunktion, säger Peter Arner.

Upptäckten av leptin för cirka tio år sedan gav upphov till en explosionsartad utveckling för fetmaforskningen. Att det inte bara bildas fettsyror utan att fettceller också bildar proteinhormon som deltar i viktregleringen vidgade kunskaperna om obesitas.

– Det är toppen av ett isberg, säger Peter Arner. Varje år hittas nya proteiner i fettväv. Det kan vara ett hundratal, varav vi i dag känner till cirka trettio substanser som bildas av fettceller – en del mer betydelsefulla än andra.

En del av dessa är så kallade cytokiner som kan ge inflammation i fett. Sådan inflammation ser man vid fetma och den anses vara en betydelsefull länk mellan insulinresistens och bukfetma.

De flesta substanser som frisätts från fettceller bildas även i andra celler, bara två är fettcellspecifika: leptin och adiponektin. Leptin är av central betydelse för reglering av kroppsvikten. Det verkar i hjärnan och minskar aptiten samt ökar förbränningen. Adiponektin har insulinlika effekter, framför allt på glukosomsättningen i levern. Diabetiker och feta har brist på adiponektin, vilket kan vara en faktor bakom glukos-



I en studie publicerad i BMJ förra året visade Peter Arner tillsammans med sin forskargrupp att om man har ett midjemått under en meter är sannolikheten för insulinresistens nästan noll.



Den svenska obesitasforskningen är högt rankad i världen och citeras ofta. Professor Peter Arner vid institutionen för medicin, KI, Huddinge, är ende svensk bland de 25 mest citerade enskilda forskarna med 1 700 citeringar totalt och 34 per arbete. Han var den förste som lade fram teorin att den genetiska komponenten av fetma kan sitta i fettcellen.

intoleransen vid dessa tillstånd.

Forskningen syftar nu till att ta reda på hur proteinhormonerna produceras och hur de verkar på fettväven. En teori är att de har två roller, dels en autokrin som reglerar själva fettcellen, dels en endokrin, som signalerar till andra ställen i kroppen.

En viktig autokrin substans är tumörnekrosfaktor-alfa (TNF α). Den påverkar fettremobiliseringen från fettväven genom att öka fettcellernas lipolys. Hos bukfeta är produktionen av TNF α ökad i fettväv, vilket delvis förklarar förhöjd lipolys och förhöjd fetttsyrehalt i blodet hos feta. Leptinet och adiponektinet är endokrina substanser som främst verkar utanför fettväven (hjärnan för leptin och levern för adiponektin).

I mitten av 1990-talet gjordes flera fynd som tydde på att fetma och dess komplikationer kunde ha genetisk bakgrund. Det har också visat sig att inte alla feta personer får komplikationer så det måste finnas gener eller andra faktorer i fett som skyddar.

– Det är just nu vårt viktigaste forskningsfält. Vi har förra året upptäckt en gen – cidea – som skyddar fettcellerna mot att bilda slaggprodukter. Resultaten har visats i flera publikationer. De som har genen väl uttryckt är skyddade från komplikationer som insulinresistens, medan stora grupper feta med dålig cideaaktivitet får mera komplikationer.

Peter Arner var den förste som lade fram teorin att den genetiska komponenten av fetma kan sitta i fettcellen, det vill säga

att generna uttrycks i fettceller, vilket sedan har visats i den fortsatta forskningen. Det lönar sig alltså att leta efter fettgener, men man kan heller inte skylla allt på generna – högst 50 procent av fetman. I sällsynta fall kan dock allt skyllas på gener. Det finns ett fåtal individer som har fullständig brist på leptin eller saknar fungerande leptinreceptorer. Andra ovanliga fall har fel på en aptit receptor kallad MC4R. De utvecklar tidigt fetma eftersom mättnadskänslan uteblir.

– Aptiten påverkas i högsta grad. De här stackars människorna befinner sig i »fritt fall« – de har helt enkelt ingen fallskärm!

I en retrospektiv studie publicerad i British Medical Journal förra året har Peter Arner och hans forskargrupp undersökt närmare tre tusen

individer för att ta reda på vilka faktorer som påverkar insulin känsligheten av ett antal kliniska parametrar. Den i särklass viktigaste faktorn var midjemåttet, den var viktigare än triglycerider i plasma, systoliskt blodtryck, HDL-kolesterol, BMI och midjestuss-kvot. För dem som var mindre än en meter runt midjan var risken för insulinresistens liten. Detta gällde både män och kvinnor. Omkring 60 procent av dem med midjemått över en meter fann man vara insulinresistenta.

– Inget mått är väl helt säkert, men om man inte har för stor mage är sannolikheten för insulinresistens nästan noll, i alla fall för den svenska befolkningen.

BMI är inte ett bra mått, anser Peter Arner, eftersom det inte säger något om fettför- ➔

delningen. Han förordar att man mäter midjor i stället för att väga folk. Enligt tidigare rön var man strängare mot kvinnor och satte gränsen vid 85 cm, men nu gäller alltså samma bukmått = samma risk. »Päronform« hos kvinnor kan däremot skydda så där kan man tala om »hälsofett« – men håll midjan under en meter!

Den svenska obesitasforskningen är högt rankad i världen. Sverige ligger på tredje plats när det gäller totala antalet citeringar och på första plats i antal citeringar per enskilt arbete – 13 citeringar per publikation. Peter Arner är ende svensk bland de 25 mest citerade enskilda forskarna med 1 700 citeringar totalt och 34 per arbete (enligt Institute of Scientific Information).

Är då hög citeringsgrad ett mått på bra forskning?

– Så enkelt är det inte, säger Peter Arner. Man kan ju bli citerad för att man haft fel. Men om ens forskning inte citeras alls, så beror det sannolikt på att det inte är begripligt hur bra den är eller att den inte är betydelsefull. Det som är mycket citerat torde ändå vara mer betydelsefull forskning än det som är lite citerat.

Impact-faktorer bryr han sig inte om. Eftersom det blir allt svårare att få in artiklar i vad han kallar »snobbtidsskrifter« så anser Peter Arner att det är viktigare hur ofta vederbörande är citerad – och det kan lika gärna vara i en lågimpact-tidsskrift som i en med hög impact-faktor.

»Vi har fastnat för Arners fokuserande forskning kring regleringen av de lipolytiska processerna. I en tid då medvetenheten om att fettsyror frisätta från fettväven kan orsaka metabola störningar i andra vävnader och organ, t ex insulinresistens i muskler och lever, upplevs Arners forskning som särskilt viktig.«

Ur motiveringen för Salusansvarpriset 2005 som delades ut till Peter Arner på Läkarförbundet i januari i år.



»Om vi ska kunna göra något åt fetmaepidemin och dess komplikationer måste vi ha enkla metoder att hitta riskpatienterna. Genetiska analyser är enklast och kan göras när som helst i livet.«

Någon känd debattör är inte Peter Arner, men det betyder ingalunda att han saknar åsikter, till exempel om forskningspolitik. Där kan tätt positionen för hans eget område ligga forskarna i fatet ...

– Det har blivit en enorm skillnad under de senaste 15–20 åren. Egentligen är det konstigt att vi fortfarande hävdar oss. Regeringen tycks anse att »det går ju bra för er ändå så varför klagat ni?«. Men det tar ett tag att mäta – det som publiceras i dag är forskning som ligger tio år tillbaka. Och vi vill se framåt. Om 5–6 år vill vi fortfarande ligga främst!

När svensk forskning får sämre resurser och ökad konkurrens från andra länder där det satsas mer, så kommer Sverige att gå tillbaka, befarar Peter Arner.

Hans åsikt är att regeringen med relativt ringa ansträngning skulle kunna förbättra situationen genom att se över alla sektorer inom hälsoområdet och fördela om i stället för att öka den totala kakan. Det skulle man kunna göra utan

att folkhälsan kommer i farozonen, anser han.

Den kliniska medicinska forskningen i Sverige citeras mest i världen i förhållande till folkmängden. Den patientnära forskningen har alltså legat Peter Arner varmt om hjärtat och det oroar honom att läkarnas forskartid urholkas alltmer.

– För 20 år sedan kunde läkare få ledigt för forskning någon dag i veckan. Nu måste man söka ALF-anslag. Att disputera har mer och mer blivit en metod att utbilda sig – inte att man gjort en forskningsuppgift. När man sedan utbildat sig finns det ofta inte möjlighet att forska längre! Det är lika dumt som att ta körkort och sedan aldrig köra bil!

Själv ägnar Peter Arner ungefär två månader per år åt att söka pengar. Han tycker att det har blivit alltmer komplicerat att skriva ansökningar och kraven på redovisning ökar. Så även av det skälet är givetvis miljonpriset från SalusAnsvar extra välkommet.

Den framtida obesitasforskningen siktar till att försöka förstå mer om genetiken bakom fetma.

– Om vi ska kunna göra något åt fetmaepidemin och dess komplikationer måste vi ha enkla metoder att hitta riskpatienterna. Genetiska analyser är enklast och kan göras när som helst i livet.

Genetiska studier är vad Peter Arner nu koncentrerar sig på och har fått betydande projektpengar för. Han tror att vi om 5–10 år har infört genprov på riskindivider för att komma åt problemen och få människor att ändra beteende.

– Gentester är kontroversiella, men det är skillnad på att undersöka alzheimergener och fetmagener. Om vi börjar med att skaffa genetisk kunskap om livsstilssjukdomar så kan vi sedan överföra den till allvarligare tillstånd.

Margaretha Hellenberg
frilansjournalist
Foto: Urban Orzolek

Samarbete i läkemedelsindustrin

Åtta stora läkemedelsbolag har bestämt sig för att dela med sig till varandra av tidiga testresultat. Samarbetet gäller framförallt substansers toxikologiska egenskaper. Syftet är att företagen ska slippa utföra test som andra företag redan gjort och på så sätt snabbare och billigare komma framåt i sin läkemedelsforskning. I de följande stegen av forskningen pågår konkurrensen som vanligt.

Internet kan begränsas i tvångsvården

Regeringen vill att det ska bli möjligt att begränsa kommunikationsmöjligheterna för patienter som vårdas med stöd av Lagen om psykiatrisk tvångsvård eller Lagen om rättspsykiatrisk vård. Lagförslaget är tänkt att främst omfatta mobiltelefoni och Internet, men det kan också enligt vård- och äldreomsorgsministern Ylva Johansson handla om fast telefoni och postala försändelser.

– Vården måste ha möjlighet att bryta ett destruktivt beteende hos patienter men också förhindra att andra utsätts för skada eller hot, säger hon.

Bakgrunden till förslaget är konkreta fall där patienter ur de aktuella patientgrupperna använt framförallt elektronisk kommunikation för brottslig verksamhet, t ex hota eller trakassera andra personer eller för att hantera barnpornografi. Men det har också varit fråga om patienter som drar på sig skulder via orimligt stora inköp.

Tanken är att en chefsöverläkare ska ha möjlighet att fatta beslut om att inskränka en patients tillgång till kommunikationstjänster om sådan bedöms försvåra eller direkt hindra behandlingen. Patienten ska kunna överklaga besluten, som gäller i två månader, till Länsrätten.

Det är psykiatrisamordnaren som ligger bakom förslaget som enligt Ylva Johansson fått positivt gehör bland många remissinstanser. Regeringen skickar nu förslaget till lagrådet och hoppas därefter kunna lägga en proposition inom kort. Redan den första juli 2006 vill regeringen att den nya lagen ska börja gälla.

Lönekomplettering

Läkarförbundet har nu kompletterat uppgifterna i Sacos lönesök med överläkarna i yrkes- och miljömedicin. De är 23 stycken och hade i november 2005 en medianlön på 52 000 kr.