

John C. Clapham¹ and Jane Clapham

¹AstraZeneca R&D, Alderley Park, UK

Fetma? Än se'n då?

Om fetmans historia, orsaker och behandling

Vad är fetma?

Alla vet vad fetma är. Om vi ser en person som är överviktig eller fet förstår vi genast, utan att fundera och utan medicinsk utbildning, att det är det personen är. Stanna upp och tänk efter en stund. Hur mycket vet du och vad är det egentligen du tänker? Är det kanske så att de tankar som först dyker upp är att personen är girig, lat eller båda delarna [Figur 1]? Är det sant? Nej, det är det inte, och sådana tankar tyder på okunskap.



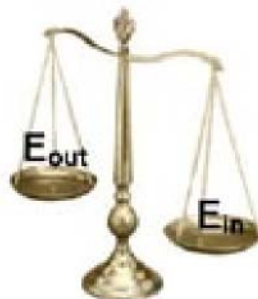
Figur 1. Givetvis är varken fetma eller den stigmatisering som den leder till några nya företeelser. I 1100-talets Japan var rullmålningar en populär konstform. En särskild rulle, yama-zōshi - sjukdomarnas bildrulle, avbildar en fet kvinna som lånade ut pengar i Kyoto och blev så fet på grund av sitt extravaganta leverne att hon knappt kunde gå och måste stödja sig på två tjänsteflickor för att ta sig fram. Två män stirrar förbluffat på henne och skrattar förmodligen åt hennes storlek och skröplighet.

KORRESPONDENS TILL
John C. Clapham, AstraZeneca
e-mail:
john.clapham@astrazeneca.com

Med den här artikeln vill vi ge dig en naturvetenskaplig bakgrund till fetma som medicinsk, social och ekonomisk sjukdom. Vi börjar med hur fetma definieras medicinskt, dess utbredning som världsomspännande fenomen och varför vi borde oroa oss. Vi ska sedan snudda vid orsakerna till fetma som konstigt nog är ett kontroversiellt ämne. Vi kan inte komma undan termodynamikens första lag [Box 1] som i princip innebär att det som går in (mat) måste vara i balans med det som går ut (förbrukas). Obalans i den här ekvationen leder antingen till övervikt eller till överdriven vikttnedgång. Vad är det för kontroversiellt med det? Att bevisa det på ett vetenskapligt, empiriskt sätt har varit notoriskt svårt.

Det är väldigt svårt att studera människor i deras naturliga (eller kanske onaturliga som vi senare ska se) miljö. De flesta studier som gjorts är dessutom tvärsnittsstudier (jämförelser mellan en grupp och en an-

nan vid en given tidpunkt). Longitudinella studier (där individer följs under många år och sjukdomsförloppet kan spåras) är mer sällsynta, främst på grund av att de är ytterst kostsamma. I det avslutande avsnittet ska vi tala om olika behandlingsalternativ, varför vi behöver dessa alternativ (bara viljekraft räcker faktiskt inte) och sedan en snabb blick in i framtiden för att se vart forskningen är på väg.

Box 1**Termodynamikens första lag.**

Ett systems förändring i intern energi (ΔU) är lika stor som den värme som tillförs systemet (Q) minus det arbete systemet utför (W):

$$\Delta U = Q - W$$

Energibalans fungerar på motsvarande sätt. Energibalansen är då ΔU , födointag Q och energiförbrukning W . När födointaget är lika med energiförbrukningen är det jämvikt och kroppsvikten förblir konstant. Om däremot Q är större än W är systemets energibalans positiv och man får en viktökning. Det finns inga undantag!!

Fetma som medicinskt tillstånd

Trots att fetma är lätt att upptäcka och inte kräver några speciella laborietester eller dyra undersökningar, behövs ändå sätt att mäta den, till exempel för att kunna avgöra om en behandling är framgångsrik. Vägning är ett alternativ och badrumsvågar är relativt billiga, men tänk efter hur fetma definieras. Fetma är ökad vikt på grund av för stora fettdepåer. När vi väger oss väger vi allting: ben, blod, muskler och inälvor tillsammans med fettväv. En kroppsbyggare kan väga lika mycket som en fet person. Ett mått som används kliniskt och när man studerar fetma är "body mass index" (BMI) som tar hänsyn till hur stor kroppsytan är och beräknas enligt formeln:

$$\text{BMI} = \text{kroppsvikt (kg)} / [\text{längd (m)}]^2$$

BMI används av medicinska organisationer som t.ex. WHO för att definiera vad som är normal vikt, undervikt och övervikt i en population [Tabell 1].

Det här är inte heller ett perfekt mått. Stor muskelmasa kan även ge ett högt BMI, men det har fungerat som

ett ganska praktiskt och billigt index i populationsstudier. Midjemåttet används också, och är det mått som statistiskt sett sammanfaller bäst med metaboliska konsekvenser som orsakas av övervikt. Det är en grupp av problem som tillsammans kallas "the Metabolic Syndrome", och som dramatiskt ökar risken för hjärtsjukdom och diabetes. Detta är ett ämne som skulle räcka till en egen översiktsartikel.

BMI kg/m ²	Definition enligt WHO
< 18.5	Undervikt
18.5-25.0	Idealvikt
> 25.0	Övervikt
> 30.0	Fetma

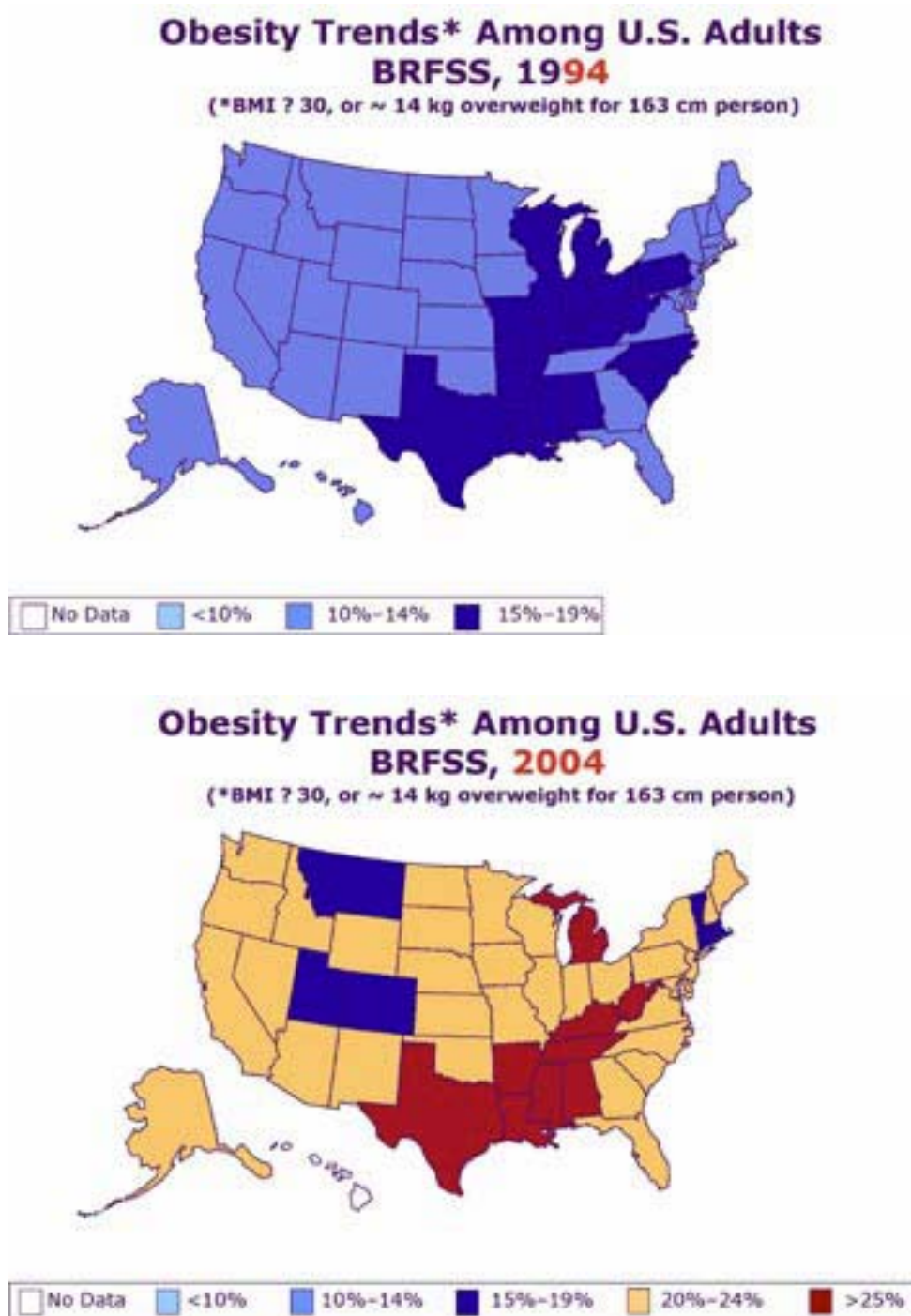
Tabell 1. WHO:s definition av fetma. Dessa data kan tillämpas generellt på europeiska, nordamerikanska, nordafrikanska och vissa stillahavs-befolkningar. BMI-definitionerna för fetma och övervikt i asiatiska populationer är lägre. Det är dessutom svårt att jämföra barn med hjälp av BMI eftersom värdet påverkas så starkt av längdtillväxt.

BMI har använts för att gå igenom stora populationer med avseende på fetma, och resultaten är chockerande. Sedan mitten av 1980-talet har Center for disease control (CDC) i Atlanta, Georgia registrerat andelen överviktiga i USA:s alla stater varje år. Figur 2 visar skillnaden mellan 1994 och 2004. Det står tydligt att förekomsten har ökat enormt under den här perioden. Ökningen år för år visas på ett dramatiskt och visuellt slående sätt i en serie bilder som återfinns på deras hemsida:

(<http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity/trend/index.htm>).

Fetma är inte bara ett amerikanskt problem. I Europa har länder som Storbritannien och Tyskland över 20% feta människor. Även om de skandinaviska länderna ligger bättre till har man ingen anledning att slå sig för bröstet. Även där har andelen feta ökat till 10%. Det låter inte mycket, men en miljon svenskar i en befolkning på nio miljoner är en farlig trend. Utvecklande länder ansluter sig också till vansinnesloppet mot fetma. Den trend av "förbättrad" livsstil och välstånd som börjar genomsyra dessa samhällen brukar kallas "coca-colonisation".

Mest tragiskt och oroande är den dramatiska ökningen av barnfetma. Det är något som får uppmärksamhet i media - mycket uppmärksamhet. Barn i nedre tonåren utvecklar idag, i det 21:a århundradet, metaboliska sjukdomar som diabetes och åderförkalkning som tidigare hörde till vuxenlivet 20-30 år längre fram. De döms till ett liv av medicinering, operationer, dålig hälsa och sociala problem. Vi vet att fetma leder till uppenbara sjukdomar som diabetes, hjärtkärlsjukdomar och cancer (de viktigaste cancerformerna som hänger samman med fetma är bröst-, tjocktarms-, prostata-, livmoder-, njur- och gallblåsecancer), men det leder också till psykologisk stress. De feta är en kraftigt stigmatiserad grupp i vårt samhälle.



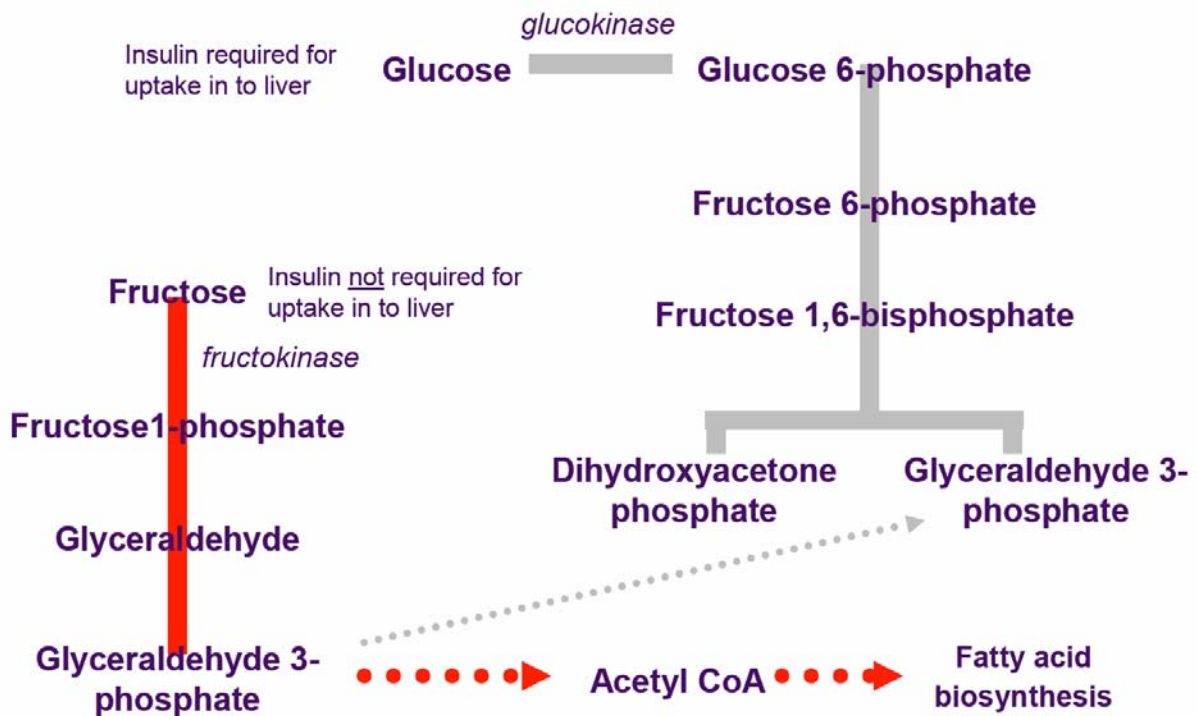
Figur 2.

Orsaker till fetma

Orsaken till fetma kan inte vara något annat än ökat intag av föda, minskad fysisk aktivitet eller lite av båda. Kontroversen gäller hur, med denna kunskap, fetmaepidemin har kunnat sprida sig så dramatiskt över en så kort tidsperiod som 20 år. Vi har haft samma gener i tiotals årtusenden, 20 år är en försvinnande kort tid. Våra gener är kanhända programmerade för viktökning, men man kan inte bortse från att det är den moderna miljön som ställer till det för oss. 1962 la James Neel fram hypotesen om "sparsamma gener". Titeln på hans

publikation förklarar tesen: "Diabetes mellitus: En "sparsam" genotyp som blivit skadlig genom "framsteg"." "Framstegen" är den drivande faktorn, och innefattar ett komplext samspel mellan minskad fysisk aktivitet (tänk på alla arbetsbesparande apparater vi har: bilar, tv, tvättmaskiner, köpcentra eller till och med internet-shopping) kombinerat med ett ökat utbud av billig, energirik och välsmakande mat. Det finns starka intressen för att öka konsumtionen av mat. Massproduktionen av livsmedel har förändrats, och man använder billiga men mättade fetter från palmolja och majssirap med hög fruktoshalt i läskedrycker. Greg Critser beskriver i sin utmärkta bok "Fat Land" detta på ett klarsynt sätt och boken rekommenderas som ytterligare läsning.

Vi skulle vilja dröja en stund vid ett exempel: majssirap med hög fruktoshalt. Naturen har utvecklat ett välreglerat system för att kontrollera glukosmetabolismen [Box 2]. För att över huvud taget komma in i metaboliskt viktiga vävnader som lever, muskler och fettväv måste glukos få hjälp av insulin som tillhandahåller en dörr och låser upp denna. Insulin gör det genom att främja förflyttning av dörren, en glukostransportör som heter Glut4, från cellens innandöme till cellytan. När den har kommit dit kan glukos ta sig in i cellen, som till exempel kan vara en levercell.



BOX 2. Vår enda bild av en biokemisk signalväg. Den är till för att illustrera hur fruktos och glukos påverkar varandra. Glukos går normalt till produktion av enkla sockerfosfater som kan förbrännas av mitokondrierna. Hos en person som har ätit blockerar fruktos detta. Intermediärerna leds bort från förbränning och går i stället till produktion av fett som till sist blir ett mycket synligt förråd på höfter och mage.

I levern modifieras glukos genom att fosfat läggs till. Det gör att glukosen antingen kan metaboliseras ytterligare till glykogen, för att lagra energi, eller konsumeras helt för att utvinna energin. Det enzym som ansvarar för det här heter glukokinas och är ett väl kontrollerat enzym.

Fruktos är inte lika väluppfostrat. Det kan helt utan inbjudan ta sig in i cellen, via en annan transportör som heter Glut5 och som alltid sitter på cellytan. Fruktos är inte ett substrat för glukokinas (men däremot för ett liknande enzym i muskler som heter hexokinas) och följer den signalväg som leder till glyceraldehyd-3-fosfat [se Box]. Vid födointag efter en fasta går glyceraldehyd-3-fosfat normalt in i Krebs-cykeln. Idag är det en ovanlig situation ("framsteg"). Vi äter så fort vi är hungriga och befinner oss aldrig i ett verkligt fastande tillstånd. Hur många människor småäter sig inte genom hela dagen? Då blir glyceraldehyd-3-fosfat i stället ett bekvämt byggmaterial för tillverkning av fettsyror. Eftersom kolsyrade drycker innehåller många kalorier utöver den måltid man äter, ökar de på fettlagren. Andra faktorer som har sagts ligga bakom eller bidra till fetmapandemin är miljöföroreningar och ett fågelvirus som heter AD36.

De tänkbara förändringar i vår miljö som medverkat till vår förmåga att gå upp i vikt är de sociala och teknologiska faktorer som minskat vår fysiska aktivitet och utövar ett ökat tryck att konsumera stora mängder energirik mat. Detta är givetvis i affärs- och matindustrins intressen, men har kanske också att göra med föroreningar och virus.

Varför behandla fetma?

Först och främst är det nyttigt och därmed bra. Genom att minska övervikt med så lite som 5-10 %, kan man åstadkomma en dramatisk förbättring av den metaboliska hälsan och därmed livslängden. Men det finns ett problem. Mark Twain slog huvudet på spiken när han sa: "Det är enkelt att sluta röka... Jag har gjort det tusentals gånger." Många, många studier har visat lysande resultat när det gäller viktnedgång genom diet och motion. Bara mycket få av dessa personer håller vikten nere under någon längre tid. Resten av oss trillar tillbaka till där vi började, eller ännu värre. Det är orsaken, i ett nötskal, till varför behandling behövs. Vi klarar helt enkelt inte att hålla vikten nere bara genom kost och motion om vi inte har stor tur och är väldigt motiverade. Det är så lätt att sluta.

Den "gyllene standarden" för behandling av övervikt är idag bariatrisk kirurgi. Det är en procedur där man drastiskt minskar magens storlek. Operationen ger en god och varaktig viktnedgång, men behandlingen är riskfylld. Trots det har antalet behandlingar ökat nästan

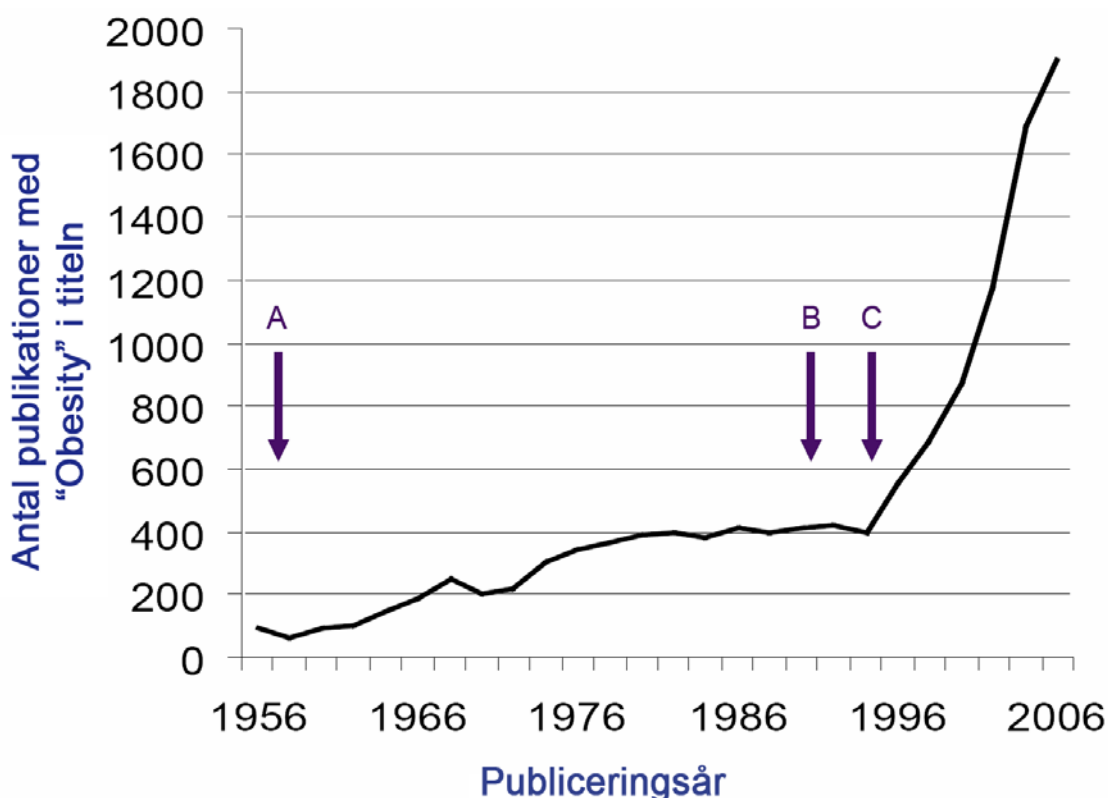
lika mycket som fetman i sig, från cirka 18 000 1992 till över 100 000 år 2003.

Men läkemedel då? Kära nån! Det är en ledsam historia. Historien bakom läkemedel mot övervikt är brokig och tragisk. Under 1930-talet visade sig behandling med dinitrofenol, som ökar den metaboliska hastigheten, få dödlig utgång för många. Under 1950-talet användes amfetaminpreparat som aptithämmare vilket ledde till drogberoende. Senare kulminerade användandet av medel som liknar amfetamin, men utan att vara beroendeframkallande, i form av en kombination av två preparat: fenfluramin och phentermin, "Fen-Phen" (den senare substansen har dock visat sig orsaka problem med beroende). En serie artiklar som hävdade att kombinationen gav stor viktnedgång ledde till att det skrevs ut för fetma. Finessen med kombinationen var att läkemedlens effekt på viktminskning multiplicerades när de gavs tillsammans. Samma sak verkade gälla för biverkningarna. Flera dödsfall inträffade på grund av hjärtklaffsjukdom som kunde härledas till fenfluramin, och preparatet drogs in från marknaden 1997.

Idag finns bara två tillgängliga läkemedel för långvarig behandling av övervikt: orlistat och sibutramin. Orlistat gör så att fett inte kan brytas ned i tarmen, och förhindrar på så sätt att det tas upp av kroppen. Sibutramin minskar aptiten och höjer energiförbrukningen. Båda läkemedlen har en måttlig effekt på viktminskning, är relativt säkra och ger en förbättrad hälsa.

Snart hoppas man att ett tredje preparat mot fetma ska finnas på marknaden: rimonabant. Rimonabant fungerar genom att blockera kannabinoidreceptor 1 (CB-1), och påverkar därigenom den mängd mat man vill ha. Den kan också ha en effekt på energiförbrukningen. Varför CB-1? Receptorer för den aktiva beståndsdelen i cannabis, delta-9-tetrahydrokannabinol, har varit kända en tid och nyligen kunde man koppla CB-1-receptorn till det sötsug som cannabis ger. I slutet på förra årtusendet kunde man i kliniska studier visa att rimonabant minskar aptiten. Ämnet testades egentligen för antipsykotisk behandling, med resultaten gjorde att man la om växel mot övervikt i stället. Man tror att hämningen av CB-1-receptorerna gör att den hedonistiska, njutningsfyllda driften att äta trubbas av. Hypotesen är att våra "drifter" ska styras mot skoningsammare mat och det kan vara så att effekten är större hos överviktiga än hos smala. Skickliga avbildningsstudier har visat att aktiviteten i ett hjärnområde som kallas striatum ökar mycket mer hos försökspersoner som är överviktiga än hos smala när de får söt mat efter en fasta. Den här delen av hjärnan är också förknippad med beroendestörningar och här finns CB-1-receptorer. Det finns alltså en lockande möjlighet att ämnet skulle kunna reglera ett matberoende. Historien om dessa tre ämnen summerar även de upptäckter som gjorts kring fetmapreparat under de senaste 30 åren. Två av dem utvecklades ursprungligen för helt andra indikationer;

sibutramin för depression och rimonabant för schizofreni. Båda "omskolades" till följd av den slumpartade upptäckten att de orsakade viktning. Det illustrerar den brist på intresse som större delen av industrin visade för utveckling av läkemedel mot övervikt under senare delen av 1900-talet. Det förändrades helt i december 1994 då upptäckten av leptin publicerades i Nature. Det är ett peptidhormon som frisätts från fettvävnad och verkade fungera som en mättnadssignal. Det var den enda gendefekt som förklarade övervikt hos en särskild genetisk musstam. Nu vet vi att leptinets funktion är mycket mer komplicerad än man först kunde tänka sig. Vid den tiden trodde man att man hittat ett potentiellt supermedel mot övervikt.



Figur 3. Nya trender inom fetmaforskningen. Den här bilden visar publikationsaktiviteten under de senaste 50 åren. A = författarens födelseår, B = författarens inträde i forskningen kring metabola sjukdomar, C = publikation av den klassiska artikeln från Jeff Friedmans grupp i New York: "Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue", Zhang, Y., et al., Nature 372: 425-432 den 1:a december 1994. Denna artikel har i grunden påverkat forskningsaktiviteten kring ämnet energibalans. Tyvärr kunde leptin aldrig själv uppfylla löftet om en patentlösning för fetma. Dess bidrag blev i stället vitaliseringen av ett fascinerande forskningsområde, som ger upphov till nya behandlingsmetoder baserade på landvinningar som inspirerats av upptäckten av leptin.

Tråkigt nog var det här återigen något som inte fungerade, förutom för ett fåtal individer som helt saknar leptin. Det är det i stället mycket höga plasmanivåer av leptin som är utmärkande hos överviktiga. Det positiva är ändå att upptäckten av leptin fick djupgående effekter på forskningsfältet och ledde till ett enormt intresse för studier av de mekanismer som ligger bakom aptit-

kontroll, energiomsättning och bränsleanvändning. Detta illustreras i Figur 3.

En sökning efter nyckelordet "obesity" ("fetma") i titeln gjordes i Medline, som är en databas över medicinsk litteratur. Man ser genast att undertecknads inträde i överviktsforskningen inte hade någon som helst inverkan. Men sex år senare (vi höll åtminstone på med fetma före leptin-eran, och hör till en minoritet som känner sig rätt belåtna numera) då den nu klassiska leptinartikeln kom ut, inleddes en exponentiell tillväxt av antalet publikationer, vilket antyder att intresset för ämnet ökade väsentligt. Det har i sin tur lett till att otaliga målproteiner, som läkemedels- och bioteknikindustrin just nu lägger sina resurser på i hopp om att utöka det sparsamma utbudet av läkemedel mot fetma, ökat.

Slutsatser

När det gäller behandling, ser framtiden bra mycket ljusare ut idag än den gjorde under det tidiga 1990-talet. Trots alla högteknologiska potentiella lösningar är det en sak man måste komma ihåg: Den bästa behandlingen är att förebygga. Det är speciellt viktigt att skydda de unga som redan allt oftare faller offer för fetman. Hälsosamma matvanor och en aktiv livsstil borde vara normen, men miljön utsätter oss för ett konstant tryck som främjar överkonsumtion. Hälsosamma matvanor och lagom portioner gynnar inte affärerna. Livsmedelsindustrin skulle kunna spela en betydande roll, för att inte säga huvudrollen, för att förhindra fetma. I stället tycks man mana på en filosofi för ökad konsumtion, oavsett om det gäller bearbetad föda, skräpmat eller alkohol och bevisen för hur framgångsrik denna kampanj är ser man hos 30-50 % av människorna i de flesta västerländska befolkningar. Till och med "dietmat" marknadsförs så väl att den överkonsumeras, till exempel i Storbritannien. Förekomsten av övervikt och fetma på de brittiska öarna ligger runt 40 %, vilket är ganska högt. Trots det visar rapporter att briterna är de som spenderar mest på olika diet-trender.

Vi hoppas att du nu fått större kunskap om den globala fetmaepidemin. Här nedan finns fler nätbaserade resurser, om du vill fördjupa dig i detta fascinerande och kanske skrämmande ämne.

Ytterligare läsning

Vi har försökt att undvika tekniskt avancerade referenser, med undantag för den artikel som var fröet (enligt vår åsikt) till fetmaforskningen och ett par av våra egna översiktsartiklar som inkluderar referenser till vetenskaplig litteratur för den som är intresserad av att gräva djupare i det här forskningsområdet.

De olika tidskrifterna i Nature-serien innehåller ofta artiklar som har med fetma att göra. Obesity Research, Obesity Revi-

ews, The International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders, Diabetes, Obesity and Metabolism är fyra exempel på mer specialiserade tidskrifter.

Följande utmärkta böcker ger en journalistisk behandling av ämnet och rekommenderas varmt. De är högst läsbara och kan köpas genom Amazon.com.

Pool,R. (2001) Fat. Fighting the Obesity Epidemic. Oxford University Press. ISBN 0-19-511853-7.

Critzer,G. (2003). Fatland. Penguin Books. ISBN 0-141-01540-3.

Användbara hemsidor som handlar om metabolt syndrom:

www.wellcome.ac.uk/bigpicture/obesity

<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4756>

Nature-artikeln om hur leptingenen identifierades:

Zhang,Y.; Proenca,R.; Mafei,M.; Barone,M.; Leopold,L.; Friedman,J.M. (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 372: 425-432.

För en generell översikt och djupare inblick i vetenskapen bakom upptäckterna av fetmaläkemedel, som förstås återspeglar författarens vetenskapliga partiskhet, men ändå kan fungera som en utgångspunkt:

Clapham, J.C.; Arch, J.R.; Tadayyon, M. (2001) Anti-obesity drugs: a critical review of current therapies and future opportunities. Pharmacology and Therapeutics 89(1): 81-121.

Clapham, J.C. (2004) Treating Obesity: The pharmacology of energy expenditure. Current Drug Targets. 5(9): 309-323.

Ännu mer att läsa finns:

Atkinson R L et al. (2005) Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. International Journal of Obesity 29, 281–286.

<http://www.nature.com/ijo/journal/v29/n3/abs/0802830a.html>

Keith et al. (2006) Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the roads less traveled. International Journal of Obesity 30, 1585–1594.

<http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0803326>



Tack

Volvox-projektet finanseras av EU:s Sjätte Ramprogram.