

Insulinresistens på ont och gott - perspektiv på anabolism, nutritionsreglering, socioekonomi, obesitas och diabetes

Lars Hagenäs¹

Barnendokrinologiska Enheten, Barnkliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm, Sverige

Definition av insulinresistens

Insulinresistens definieras vanligen funktionellt i relation till glukoshomeostasen och indikeras av ökade nivåer fasteinsulin. Alternativt kan insulinresistens sägas förekomma då man behöver ge onormalt höga insulinmängder för att kontrollera blodsockret under en så kallad "clamp" då man ger intravenöst glukos i hög mängd. Clamp betyder i detta sammanhang att "hålla fast" en bestämd nivå blodsocker. Normalt beror cirka 75 % av det insulinberoende glukosupptaget på upptag i skelettmuskulaturen medan en mindre del tas upp i fettväven. Ett viktigt hastighetsreglerande steg i glukosupptaget är rekryteringen av intracellulära depåer av glukotransportören GLUT4 till cellytan. Graden av insulinresistens (alltså gentemot glukoshomeostasen) bestäms därför till stor del av effektiviteten i den insulinstimulerade rekryteringen av glukotransportörer till cellytan. I sammanhanget är det värt att notera att glukosupptaget i levern sker via den insulinberoende GLUT2 transportören.

¹: Korrespondans till:
Overlege Lars Hagenäs
Barnendokrinologiska Enheten
Barnkliniken
Karolinska sjukhuset
S-171716 Stockholm
Sverige
E-post: lars.hagenas@kbh.ki.se

Insulinresistens måste emellertid ses som en kontinuerlig fysiologisk egenskap och man kanske hellre bör tala om insulinkänslighet visavi glukoshomeostasen. Sedan gammalt är det känt att cortisol och tillväxthormon ökar graden insulinresistens och, omvänt, föreligger ökad insulinkänslighet vid t.e.x. tillväxthormonbrist. De senaste årens forskning har klarlagt att fettväven producerar hormoner som modulerar insulinresistensen; adiponektin och leptin minskar och resistin ökar den.

Mening med insulinresistens

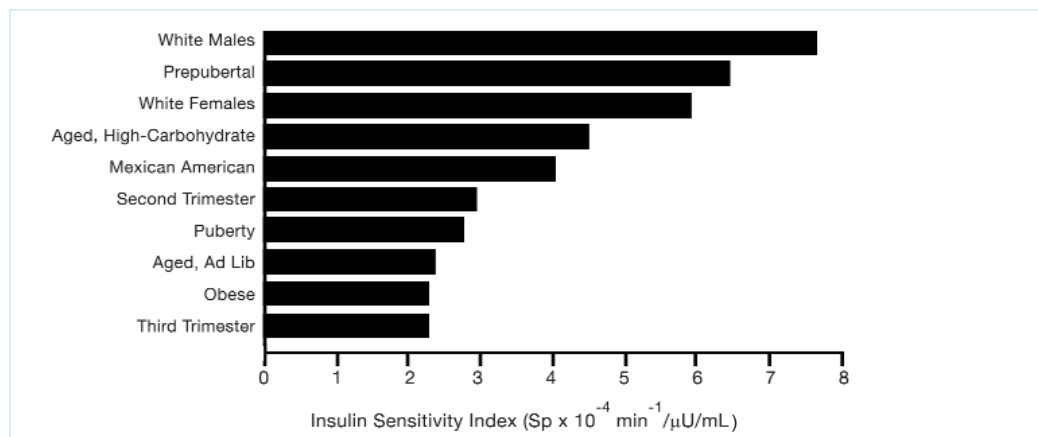
Kan det finnas en fysiologisk mening att variera graden av insulinresistens visavi glukoshomeostasen? Genom att öka nivåerna av insulin kan insulinresistensen kompenseras över ett brett spektrum av insulinresistens och insulinivåer. Kroppen kan därigenom erhålla ökad stimulationsgrad för en lång rad anabola processer som regleras av insulinreceptorn. Förutsättningen för detta är förstås att graden av insulinresistens varierar för olika insulinberoende processer. Insulin är kroppens mest utpräglade anabola hormon. Det stimulerar celledelning, proteinsyntes och lipogenes samt ökar upplagring av energi; i form av triglycerider i fettväven och som glykogen i lever och muskulatur. Närvaron av tillräckliga mängder

insulin hämmar samtidigt lipolys i fettveven och produktion av glukos i levern - den så kallade glukoneogenesen. Perioder under livet med regelmässigt ökad insulinresistens är graviditet och pubertet samt också vid allvarliga infektioner och andra katabola tillstånd (Figur 1). Kroppen kan således ha intresse av att öka graden anabolism genom att inducera en viss insulinresistens visavi glukoshomeostasen. Under uppväxtåren är en tillräcklig insulinintonus sannolikt förutsättning för normal linjär tillväxt. En viktig anledning till bristande tillväxt vid tillväxthormon

brist kan därför vara hög insulinkänslighet gentemot glukoshomeostasen med otillräckliga insulin-nivåer för att skapa anabolism.

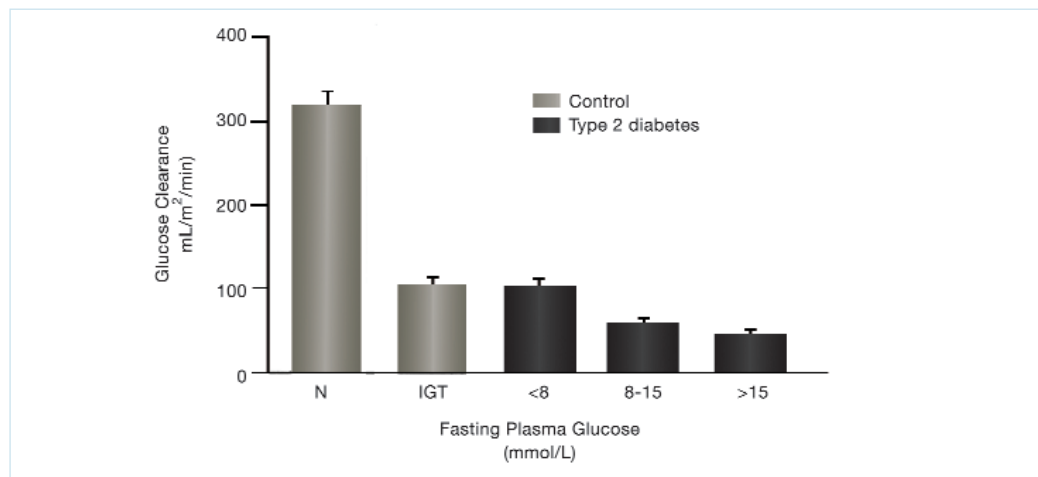
Mekanismer för insulinresistens

Muskelglykogensyntesen står, som nämnts, bakom huvudandelen av glukosupptaget i kroppen och nästan all, icke-oxidativ glukosmetabolism hos både friska och diabetiska individer (Figur 2). Ett begränsat glukosupptag och för-



Figur 1

Insulinkänsligheten med avseende på glukosmetabolismen varierar med bl.a. etnicitet, grad av övervikt, fysiologiskt-patologiskt tillstånd och utvecklingsfas (från ref. 75).



Figur 2

Clearance av glucose under glucosclamp hos individer med normal (N) eller nedsatt glukostolerans (IGT) eller med typ 2 diabetes med olika nivå av fasteblodssocker (från ref. 78).

sämrad muskelglykogensyntesförmåga blir därför viktiga faktorer i uppkomsten av insulinresistens (1). Det hastighetsbestämmande steget i denna process tycks vara förlångsammad transport av glukos in i muskelcellen på grund av bristande rekrytering av GLUT4-transportörer till cellytan. GLUT4 rekryteringen i skelettmuskel medieras normalt via den insulinreceptoraktiverade signaleringskedjan IRS-1 (insulinreceptorsubstrat-1) och PI-3K (fosfatidylinositol-3-kinas). Ackumulering av intracellulära fettsyror eller dess metaboliter har föreslagits vara en huvudmekanism som inducerar en funktionell nedreglering av bl.a. IRS-1 genom dess serinofosorylering. Därigenom minskar insulinsignaleringen och aktiveringen av PI-3K. Man kan tänka sig att muskelcellen på detta sätt skyddar sig mot för stort glukosupptag i avsikt att hindra ytterligare triglyceridackumulering och därigenom uppstående lipotoxicitet. Då muskelcellens glykogenackumuleringskapacitet är fullt utnyttjad dirigeras nämligen ytterligare importerat glukos till en de novo syntes av fettsyror. Detta synsätt har föreslagits ersätta den tidigare, av Randle formulerade, hypotesen om uppkomsten av insulinresistens (2). Enligt denna hypotes skulle en ökad kompetition mellan fettsyre- och glukosoxidation leda till minskad glykolys, ökning i intracellulärt fritt glukos och sekundärt till detta hämmat glukosupptag. I själva verket har de intracellulära fria glukosnivåerna visats vara sänkta på grund av en primärt förlångsammad glukostransport över cellmembranen (1).

Patologisk betydelse av kroniskt ökad insulinresistens

Samtidigt som insulinresistens sannolikt är ändamålsenligt under begränsade fysiologiska och patologiska perioder har det i vårt västerländska samhälle blivit tydligt att kroniskt ökad insulinresistens skapar en sjukdomsframkallande metabol imbalans. Kontinuerlig hypernutrition kombinerat med otillräcklig fysisk aktivitet leder till insulinresistens med minskad förmåga till non-oxidativt glukosupptag som så småningom utvecklas till glukosintolerans och typ 2 diabetes samt andra komponenter i ett metabolisk syndrom, främst kardiovaskulär sjukdom (Tabell 1 och Figur 3). Ungefär 40 % av de med glukosintolerans antas utveckla diabetes över en 5-10 års period. En mycket stor andel av befolkningen är

därför, om den metabola provokationen blir tillräckligt stor, känslig för en sådan utveckling. På det individuella planet är oförmåga att upprätthålla normala glukosvärden markör för ökande metabola imbalans (Figur 4). I den stora finska Botniastudien fann man att för 35-70 åringar var risken för kardiovaskulär sjukdom och stroke tredubblad och risken för kardiovaskulärt betingad mortalitet sexfaldigt ökad för dem som hade tecken på metaboliskt syndrom (3).

Epidemiologiska fakta om diabetes och metabolt syndrom

"Potentialen" för att utveckla metabolt syndrom är hög i alla populationer vid tillräcklig metabol provokation men det finns också tydliga etniska skillnader inom populationer. Förhållandena i USA är väl studerade och belyser sambanden mellan obesitas och typ 2 diabetes. Idag är mer än två tredjedelar av befolkningen i USA överviktig eller obes. Mellan de två tidsperioderna 1988-1994 och 1999-2000 ökade prevalensen vuxna med BMI 25-30 från 55,9 till 64,5 %; de med BMI \geq 30 från 22,9 till 30,5 % och de med BMI \geq 40 från 2,9 till 4,7 % (4).

Prevalensen diabetes hos den vuxna populationen har ökat med 49 % mellan 1991 och 2000. Detta innebär att omkring 20 miljoner amerikaner har diabetes och lika många har prediabetes. Det finns dock stora etniska olikheter i denna statistik i och med att 13 % av svarta amerikaner och 10 % av de med latinamerikanskt ursprung ("hispanics") har diabetes jämfört med 6,5 % av vita. En ökad känslighet för obesitasutveckling och metabolt syndrom finns också hos den indianska ursprungsbefolkningen. På global nivå förutspår European Association for the Study of Diabetes att antalet fall typ 2 diabetes kommer att vara 270 miljoner år 2010. Den eskalerande trenden blir tydlig när man jämför med att 30 miljoner uppskattades ha diabetes 1985 och 135 miljoner 1995. De länder med störst potential för diabetes år 2025 uppfattas vara Indien (>57 miljoner, prevalens 6 %), Kina (>37 miljoner, prevalens 3,4 %) och USA (>21 miljoner, prevalens 8,9 %). Man uppskattar också att i de industrialiserade länderna kommer majoriteten av de med diabetes vara över 65 år gamla jämfört 45-65 år i utvecklingsländerna.

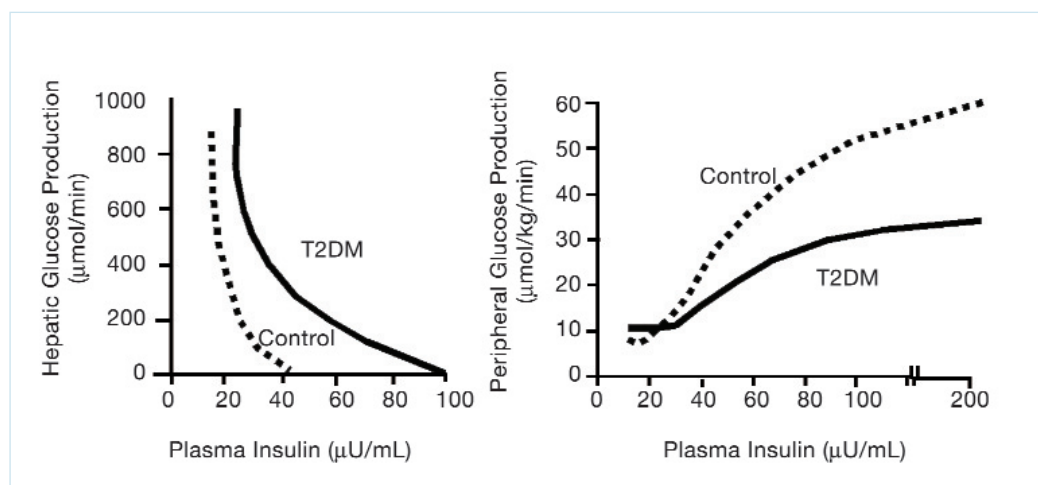
Typ 2 diabetes även i den pediatriiska populationen

Sedan några år kommer larmrapporter från USA om ökande frekvens typ 2 diabetes också i den pediatriiska populationen och att en tredjedel av nydiagnosticerade fall av diabetes hos amerikanska tonåringar är typ 2 diabetes. I en studie av 167 obesa barn som gjordes vid Yale University fann man glukosintolerans hos 25 % av barnen som var under 10 år (medel BMI 30-32) och hos 21 % av dem mellan 11-18 år (medel BMI 34-37), i den senare gruppen hade 4 % typ 2 diabetes (5). Man uppskattar att inom 20-30 år kommer antalet barn med typ 2 diabetes vara fler än de med typ 1. Över en tioårsperiod har incidensen typ 2 diabetes ökat tiofaldigt bland ungdomar i Cincinnati, Ohio (6). Speciellt drabbade är svarta, latinamerikanska och indianska ungdomar. En liknande utveckling registreras också hos japanska skolbarn (7,8). I Europa tycks dock typ 2 diabetes hos barn och ungdomar fortfarande vara ovanligt. Hastigheten i utvecklingen illustreras av prevalensökningen av övervikt för barnpopulationen i USA mellan tidsperioderna 1988-94 och 1999-2000. För åldersgrupperna 2-5 åringar ökade prevalensen övervikt från 7,2 % till 10,4 % och för 12-19 åringar ökade prevalensen från 10,5 till 15,5 % mellan dessa tidsperioder.

Tabell 1

Komponenter i det metabola syndromet

- Insulinresistens och hyperinsulinemi
- Central (visceral) fetma
- Ökat systoliskt och diastoliskt blodtryck
- Dyslipidemi:
 - förhöjda triglycerider
 - sänkt HDL-kolesterol
 - LDL-partiklar företrädesvis små
- Koagulationsrubbing:
 - förhöjt plasmafibrinogen
 - förhöjt PAI-1
- Vaskulär rubbing:
 - albuminuri
 - endotelial dysfunktion
- Inflammationsmarkörer
 - CRP-ökning
 - cytokinökning (ex. TNFa)
- Förhöjda urathalter



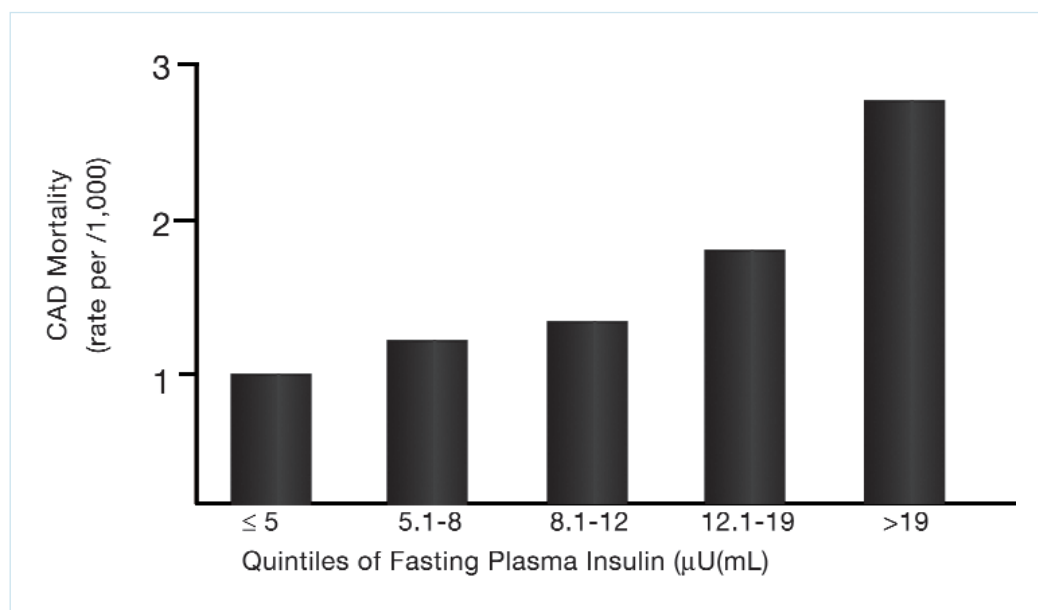
Figur 3

Insulinresistens visavi hämning av hepatis glukosproduktion och stimulation av glukosupptag i muskel hos friska samt individer med typ 2 diabetes (från ref. 75).

Mätning av bukmfång är bättre än BMI som riskfaktor för metabol sjukdom

Insulinresistens och risk för metabolisk sjukdom är starkare korrelerat till mängden visceral fettväv än till BMI-måttet. Studier i barn/ungdomspopulationer visar också att bukmfånget är en prediktor för kardiovaskulära riskfaktorer, insulinresistens och diastoliskt blodtryck och att oberoende av ålder och pubertetsstatus ett bukmfång över 87 cm för flickor medför en 20 gånger ökad risk för insulinresistens än ett bukmfång mindre än 76 cm (9). Bukmfång är därför antagligen en bättre riskprediktor än BMI både för vuxna och barn. För vuxna anges att ett bukmfång >94 cm för män och >80 cm för kvinnor är statistiskt kopplat till risk för metabol sjukdom medan >102 cm för män och >88 cm för kvinnor ger starkt ökad risk. Kvoten midja/höft används också som mått på risk; >0,90 för män och >0,85 för kvinnor anges som ökade risknivåer.

För barn finns ingen motsvarande riskvärdering för olika åldrar och normativa data av bukmfång för olika åldrar/längder är sparsamma. Utvecklingen över tiden i Storbritannien har dokumenterats i tvärsnittsstudier av barn i åldrarna 11-16 år, utförda 1977; 1987 och 1997. Under denna tidsperiod ökade bukmfånget markant (med cirka 7 cm för pojkar och 6 cm för flickor) och andelen med bukmfång över 91:a centilen enligt 1977-1987 års standarder hade 1997 ökat till 28 % för pojkar och 38 % av flickorna. Det är intressant att BMI-måttet inte visade motsvarande ökning; enbart 21 % av pojkarna 17 % av flickorna låg 1997 över 91:a centilen av 1977-87 års standarder. Den valda 91:a centilen på 1977 års standard ligger nära gränsen för övervikt enligt rekommendationerna från International Obesity Task Force gruppen (10). En liknade utveckling har dokumenterats i Spanien mellan 1980 och 1995 och är tydlig redan från 6-11 års ålder (11). Denna bukmfångsutveckling redan under barndomen ger en oroande prognos av hälsoläget för den kommande vuxna generationen.



Figur 4

Distribution av fasteinsulinnivåer hos 7.028 män med nedsatt glukostolerans fördelat på femtedelar (kvintiler) och i relation till mortalitet i hjärt-kärlsjukdom (från ref. 77).

Övervakning av distributionen fasteglukos och insulin i barnpopulationen

Den ökade frekvensen av typ 2 diabetes hos ungdomar som rapporteras från USA antyder att det skulle ske en högerförskjutning av distributionen av fasteglukos i den pediatrika populationen. Det måste därför anses angeläget att över tiden göra upprepade prospektiva populationsundersökningar av fasteinsulin- lipid- och glukosvärden hos barn för att fånga upp trender i metabol bal-

ans. En sådan undersökning har nyligen publicerats från Canada omfattande ett representativt urval av 2244 nio, tretton och 16 åringar. Man konkluderade att HOMA-IR (den homeostatiska modellen för värdering av insulinresistens) inte var mer informativ än fasteinsulinvärdet och vidare att medelvärdet för fasteglukos låg högre än för andra kaukasiska populationer vilket antyder en möjlig trend i metabol balans för denna population (12). Undersökningen ger också en bra bild av distributionen av dessa variabler i barnpopulationen (Tabell 2A-C).

Tabell 2 A

Distribution av fastenivåer plasmainsulin i kanadensisk pediatrik population undersökt 1999 (från ref. 12).

	Age, years (n)	Mean (95% CI)	Insulin, pmol/L				
			Percentile (95% CI)				
			5th	25th	50th	75th	95th
Boys	9 (342)	29.4 (27.0-31.8)	10.7 (9.5-11.6)	17.9 (16.8-19.1)	25.6 (23.9-27.1)	35.0 (32.6-37.8)	56.3 (52.0-77.8)
	13 (370)	50.0 (45.3-54.6)	19.2 (16.0-20.6)	28.8 (27.7-30.1)	41.9 (39.0-45.2)	60.0 (56.0-63.7)	98.5 (88.7-119.4)
	16 (375)	46.9 (43.1-50.6)	19.6 (17.6-21.7)	29.5 (28.0-31.0)	38.7 (37.5-40.4)	50.7 (46.9-56.3)	97.6 (86.5-121.9)
Girls	9 (369)	35.4 (30.2-40.7)	12.0 (9.9-13.5)	20.0 (19.1-22.1)	20.0(27.6-30.1)	40.6 (37.3-43.2)	61.1 (58.1-78.7)
	13 (352)	58.4 (53.8-63.1)	25.4 (22.8-27.1)	38.7 (36.3-41.0)	51.1 (48.0-53.5)	69.9 (65.3-74.0)	114.4(101.1-126.1)
	16 (436)	51.0 (48.5-53.6)	22.4 (19.8-24.6)	34.2 (32.5-36.4)	46.4 (43.5-48.4)	62.8 (59.0-68.4)	95.1 (89.0-104.3)

Etniska skillnader i känslighet för metabol sjukdom

Det finns tydliga skillnader i risken för metabol sjukdom rapporterade för olika etniska grupper. Hur mycket av skillnaderna som beror på skillnader i livsstil, socioekonomi eller genetik och hur mycket som är en följd av epigenetisk intrauterin prägling av kroppssammansättning och metabolism kvarstår att utreda. Säkerligen är alla dessa faktorer bidragande. Möjligheten av att en epigenetisk prägling kan vara kvardröjande i en flergenerationseffekt gör frågan svårare att besvara. Epidemin av typ 2 diabetes som rapporteras från överviktiga tonåringar i USA har en överrepresentation från indiansk, afro-amerikansk och latinamerikansk population. I dessa minoritetsgrupper

som under många generationer levit under socioekonomiskt och nutritionellt sämre förhållanden kan det ha skett en selektion av individer med en energieffektiv ämnesomsättning vilket gör dem mer känsliga för metabol sjukdom i dagens samhälle. I studier av insulinkänslighet och insulinsekretionskapacitet hos icke obesa afroamerikanska barn visas t.ex. att de har signifikant lägre grad av lipolys än vita barn (13) och att den ökade insulinresistensen under puberteten inte kunde kompenseras med tillräcklig ökning av insulinsekretionen (14). Etniska skillnader i metabol situation under graviditeten har också dokumenterats från USA. I en studie omfattande 343 afroamerikanska, 312 latinamerikanska och 118 kaukasiska gravida kvinnor (medel BMI 24-25 för alla grupperna) visas att afroamerikanska

Tabell 2 B

Distribution av fastenivåer glukos i kanadensisk pediatrik population undersökt 1999 (från ref. 12).

		Glucose, mmol/L					
		Percentile (95% CI)					
	Age, years (n)	Mean (95% CI)	5th	25th	50th	75th	95th
Boys	9 (382)	5.2 (5.1-5.2)	4.7 (4.5-4.7)	5.0 (4.9-5.0)	5.2 (5.1-5.2)	5.4 (5.3-5.4)	5.7 (5.6-5.7)
	13 (416)	5.3 (5.3-5.3)	4.8 (4.7-4.9)	5.1 (5.0-5.1)	5.3 (5.3-5.3)	5.5 (5.4-5.5)	5.9 (5.7-5.9)
	16 (406)	5.3 (5.3-5.3)	4.7 (4.7-4.8)	5.1 (5.0-5.1)	5.3 (5.2-5.3)	5.5 (5.5-5.6)	6.0 (5.8-6.3)
Girls	9 (400)	5.0 (5.0-5.0)	4.4 (4.3-4.5)	4.8 (4.7-4.8)	5.0 (5.0-5.0)	5.2 (5.2-5.3)	5.6 (5.6-5.7)
	13 (400)	5.2 (5.1-5.3)	4.6 (4.5-4.7)	4.9 (4.9-5.0)	5.2 (5.1-5.2)	5.4 (5.4-5.5)	5.9 (5.7-5.8)
	16 (464)	5.0 (5.0-5.1)	4.5 (4.4-4.6)	4.8 (4.7-4.8)	5.0 (4.9-5.0)	5.2 (5.2-5.3)	5.7 (5.6-5.9)

gravida kvinnor har högst insulinresistens och tecken på sämre insulinproduktion än de andra grupperna (15).

Det är intressant att notera att etniska skillnader också har registrerats i Norden. En populationsbaserad undersökning om prevalensen övervikt bland utlandsadopterade barn i Sverige (födelseår 1973-77) visar att, vid ung vuxen ålder, var 22 % av de från Latinamerika överviktiga; speciellt de från Chile (29 %). Av de som adopterats från indiska kontinenten var 8 % överviktiga jämfört med 12 % från Fjärran Östern och 11 % från Sydkorea (16). För England visas i en populationsbaserad, representativ, undersökning av 5689 barn i åldrarna 2-20 år, att barn av afrokaribiskt och av indisk-pakistanskt ursprung har en klart ökad risk för övervikt-fetma (17).

Annorlunda riskprofil för sydasiatisk population

I sydasiatiska populationer är risken för typ 2 DM fyra gånger högre än i kaukasiska populationer, sjukdomen utvecklas vidare tio år tidigare och kärl- och njurkomplikationer är vanligare. Dessa etniska grupper tycks ha ökad känslighet att utveckla insulinresistens och metabolisk sjukdom som respons på fetma. Bidragande orsaker till den ökade känsligheten kan vara olikheter i fettfördelning och muskelmassa; för ett givet BMI tycks nämligen individer av indiskt ursprung ha en högre fettmängd. WHO har därför nyligen rekommenderat som övervikt- och fetmagränser BMI 23 respektive 25 för individer från indiska kontinenten. Dessa gränser skulle motsvara samma

Tabell 2 C

Distribution av fastenivåer fria fettsyror i kanadensisk pediatrik population undersökt 1999 (från ref. 12).

		FFAs, mmol/L					
		Percentile (95% CI)					
	Age, years (n)	Mean (95% CI)	5th	25th	50th	75th	95th
Boys	9 (342)	0.49 (0.47-0.51)	0.20 (0.18-0.22)	0.32 (0.30-0.35)	0.47 (0.44-0.50)	0.60 (0.58-0.63)	1.01 (0.82-1.07)
	13 (370)	0.41 (0.38-0.43)	0.18 (0.16-0.20)	0.28 (0.26-0.29)	0.37 (0.35-0.38)	0.49 (0.46-0.52)	0.76 (0.69-0.99)
	16 (375)	0.33 (0.31-0.35)	0.14 (0.12-0.15)	0.20 (0.20-0.22)	0.30 (0.28-0.31)	0.40 (0.38-0.44)	0.61 (0.57-0.74)
Girls	9 (369)	0.54(0.52-0.57)	0.24 (0.21-0.27)	0.39 (0.36-0.41)	0.51 (0.49-0.54)	0.65 (0.62-0.68)	1.01 (0.82-1.11)
	13 (352)	0.42 (0.40-0.44)	0.21 (0.18-0.23)	0.30 (0.28-0.32)	0.39 (0.38-0.42)	0.50 (0.47-0.52)	0.70 (0.66-0.78)
	16 (436)	0.43 (0.11-0.45)	0.17 (0.15-0.19)	0.29 (0.28-0.31)	0.39 (0.37-0.42)	0.52 (0.50-0.55)	0.77 (0.72-1.00)

fettmängd som vid BMI 25 och 30 för kaukasisk population (18). Ytterligare bidragande till BMI-skillnaderna kan vara annorlunda kroppsproportioner med relativt kortare ben. Tidigare debut, ofta redan i 20-30 års åldern, av diabetes och metabolisk sjukdom finns också bland andra etniska högriskpopulationer t.ex. hos öbefolkningar i Stilla havet.

Den ökade känsligheten för metabol sjukdom är tydlig tydligt även hos immigranter i Europa. Individer från indiska kontinenten (South Asians), allra mest uttalat hos dem från Bangladesh, har den högsta mortalitetssiffran i hjärt-kärlsjukdom i Storbritannien. Skillnaderna kan spåras redan under barndomen vilket visas i en populationsbaserad studie i England och Wales på 3415 vita barn och 227 barn från South Asia (19). Barnen i denna studie var 8-11 år gamla och de med indiskt ursprung var som regel födda i Europa. Trots att dessa senare hade lägre vikt för längd (ponderal index) än barnen med kaukasiskt ursprung hade de högre insulinivåer både fastande samt efter peroral glukosbelastning. De hade också högre nivåer av triglycerider och fib-

rinogen samt högre hjärtfrekvens. Korrelationen mellan fasteinsulinnivåer och grad av övervikt var påtagligt starkare för South Asian-barnen än för de vita barnen. Den genomsnittliga födelsevikten för South Asian barnen var cirka 300 gram lägre än för de vita.

Liknande data har rapporterats från Sydafrika där 10-12 åriga barn med ursprung från Indien hade tecken till ökad insulinresistens med större insulinsvar vid glukosbelastning än de vita barnen (20).

Socioekonomiska faktorer och risken för utveckling av obesitas och metabol sjukdom

Omgivningsberoendet för risken för övervikt och fetma visas av det tydliga sambandet med socioekonomiska faktorer. Undersökningar från Sverige visar t.ex. ett klart samband mellan låg utbildningsnivå och risken för övervikt och obesitas (Tabell 3 och 4).

Tabell 3

Andel överviktiga individer (BMI >25) i Sverige i relation till utbildningsnivå¹

Årtal för undersökning	Män		Kvinnor	
	Lågutbildade	Högutbildade	Lågutbildade	Högutbildade
1980-81	38,4 %	24,8 %	29,5 %	15,4 %
1996-97	50,1 %	38,6 %	38,2 %	24,1 %

Tabell 4

Andel individer med obesitas (BMI >30) i Sverige i relation till utbildningsnivå¹

Årtal för undersökning	Män		Kvinnor	
	Lågutbildade	Högutbildade	Lågutbildade	Högutbildade
1980-81	6,1 %	2,2 %	5,9 %	1,3 %
1988-89	6,9 %	1,6 %	7,8 %	1,9 %
1996-97	9,7 %	3,6 %	9,9 %	4,0 %
1999-2000	11,8 %	4,3 %	11,5 %	5,6 %

1) Tabell 3 och 4 visar att den relativa ökningen av prevalensen övervikt och fetma i Sverige varit likartad för låg- och högutbildade under de senaste decennierna vilket betyder att de socioekonomiskt betingade skillnaderna i risk för insulinresistens, typ 2 DM och metabolisk sjukdom kvarstår. Ökningen av medelvärdet för BMI under tidsperioden var 0,8-0,9 för både män och kvinnor. En mindre förskjutning av medelvärdet har således medfört en avsevärd förändring i riskgruppernas storlek. Dessa fakta har betydande politisk värde. Data från Svenska Statistiska Centralbyrån; undersökning av levnadsvillkoren och Rasmussen et al. 2000.

En populationsundersökning från Plymouth 1994-96 visar en stark positiv koppling mellan fetma under barndomen och graden underpriviligiering. Plymouth kommer på 338:e plats av 366 i välfärdsligan i England enligt klassificeringen Department of Environment Index of Local Conditions. Undersökningen som omfattade 20.973 barn 5-14 år gamla, visar en frekvens fetma på 5 % vilket är 2,5 gånger högre jämfört med nationella data. Fetmafrekvensen samvarierade med graden av underpriviligiering. Frekvensen obesitas var 30-40 % högre i den fattigaste fjärdedelen av staden jämfört med den rikaste fjärdedelen (21). Låg födelsevikt är på ett liknande sätt kopplat till socioekonomiska faktorer vilket blir intressant på grund av Barkers teori om det möjliga sambandet mellan låg födelsevikt och risken för obesitasutveckling. En genomgång av födelsestatistiken i England och Wales 1993-2000 visar tydliga socialgruppsskillnader för frekvensen lågviktighet och skillnaderna har inte minskat under den studerade tidsperioden speciellt utsatt är gruppen ensamstående mödrar (22).

Barkers hypotes: Vad är genetiskt, vad är epigenetiskt och vad är livsstilsfaktorer bakom utveckling av insulinresistens, typ 2 diabetes och metabolisk sjukdom?

Barker och Hales hypotes om en "thrifty phenotype" från 1992 formulerades som ett försök att förklara sambandet mellan dålig intrauterin tillväxt och den ökade risken att utveckla glukosintolerans och metaboliskt syndrom i vuxen ålder. Man tänkte sig att en svältsituation under fosterstadiet skulle skapa en permanent (epigenetisk) prägling av metabolismen. Den funktionella avsikten skulle vara att skapa en individ som var anpassad till en energifattig omgivning med förmåga att snabbt kunna ackumulera fettdepåer vid god tillgång på föda för att klara återkommande svältperioder. Denna metabola prägling skulle samtidigt göra individen känslig för kontinuerlig övernutrition med risk för utveckling av fetma, insulinresistens och metaboliskt syndrom omfattande dyslipidemi, typ 2 diabetes, hjärt-kärlsjukdom inkluderande

koagulationsrubbnings, ateroskleros och hypertoni samt ovariell hyperandrogenism (23).

Ett surrogatmarkör för intrauterin svält är låg födelsevikt som har visats vara statistiskt korrelerat till kardiovaskulär sjukdom. Detta samband har väckt enormt intresse och prövats i en lång rad studier. I sin översikt av området 2001 listar Hales & Barker 32 publicerade studier gjorda i skilda populationer runt världen och skriver: We are not aware of any study which contradicts (the relationships between thinness at birth and the later development of type 2 diabetes and the metabolic syndrome) (23). Ett fundamentalt problem är dock att både låg och hög födelsevikt är korrelerat med obesitas (för översikt se 24) även om låg födelsevikt i större utsträckning är korrelerat till visceral fetma och metabolisk sjukdom. Situationen på indiska kontinenten har väckt mycket intresse ur dessa hänseenden. En tredjedel av indiska nyfödda är tillväxthämmade, dvs har en födelsevikt under 2,5 kg (UNICEF 1998) och den genomsnittliga födelsevikten ligger på 2,6-2,7 kg vilket avspeglar en population av undernärade och tillväxthämmade mödrar. Trots denna lågviktighet rapporteras att subscapulärt skinföld är nästan lika stort som det hos en välnärd kaukasisk population. - 4,2 mm jämfört med 4,6 mm. Detta har myntat begreppet "thin-fat phenotype" där individen för ett givet BMI har högre andel fettväv och mer visceralt fett som en möjlig konsekvens av intrauterin undernäring (25).

Det sker nu en snabb socioekonomisk utveckling i Indien; speciellt bland stadsbefolkningen vilket innebär att stora delar av populationen "västerniseras" med exponering för kombinationen övernutrition och otillräcklig fysisk aktivitet. Prevalensen typ 2 DM bland stadsbefolkningen har ökat från <3 % på 70-talet till >12 % år 2000 plus en lika stor andel med glukosintolerans. Extrapolation av stegringstakten antyder att Indien 2025 skulle ha mer än 60 miljoner diabetiker och att koronarsjukdom skulle vara den dominerande dödsorsaken. Under de senaste 25 åren har prevalensen koronarsjukdom hos vuxna i Indien ökat från <2 % till omkring 10 % (25). Situationen är likartad i många asiatiska populationer där man likaledes finner en snabbt eskalerande epidemi av diabetes och kardiovaskulär sjukdom.

Europeiska studier bekräftar sambandet mellan lågviktighet vid födelsen och insulinresistens

En holländsk studie som mätte insulinsekretion samt insulinkänslighet för barn födda SGA vid åtta års ålder konkluderade att prepubertala barn födda SGA har nedsatt insulinkänslighet snarare än nedsatt β -cellskapacitet. I motsats till kontrollbarnen som var födda AGA, hade SGA-barnen minskande insulinkänslighet med ökande BMI och visade alltså en vulnerabilitet för nutritionell belastning (26).

Slutsatsen att låg födelsevikt ökar risken för övervikt i vuxen ålder dras också från en studie på den genetiskt homogena isländska populationen omfattade 4648 individer (27). En annan studie av den isländska populationen visar att risken för hjärtsjukdom ökar med minskande födelseålder för dem som är överviktiga i vuxen ålder (28). Den isländska populationen har högre födelsevikt och lägre incidens av hjärtsjukdom än övriga skandinaviska populationer.

Är insulinresistens en primär egenskap hos tillväxthämmade barn?

Man kan tänka sig att en medfödd tendens till insulinresistens som uppträder redan under barnåldern kan vara en bakgrundsfaktor för utveckling av obesitas som sedan i sin tur förstärker insulinresistensen. På detta sätt kan en positiv spiral för fettackumulering bildas vilket skulle vara ändamålsenligt för ett liv i en energifattig omgivning. Frågan är dock lika relevant som den är komplex och måste diskuteras i sammanhang med bland annat den fetala nutritionssituationen, fettfördelningen i kroppen, nutrition och livsstil inkluderande barnets fysiska aktivitetsnivå. Både den genetiska konstitutionen (thrifty genotype) och en eventuell fetal metabol programmering (thrifty phenotype) måste således vägas in vid studium av livsstilsfaktorer och risk för obesitas och metabol sjukdom.

För de tillväxthämmade barnen tycks en insulinresistens finnas redan under den första levnadstiden. Detta är visat i en studie på etthundra svarta sydafrikanska barn där man mätte glukos

och insulinnivåer före och efter en standardiserad måltid på nappflaska vid i genomsnitt 20 dagars ålder. Alla barnen var födda prematurt med eller utan litenhet för tiden. De barn som var födda SGA hade förhöjda postprandiella insulinnivåer men samma glukosnivåer som de som var födda AGA. Postnatal tillväxthastighet var positivt korrelerad till insulinnivåerna (29). Också vid ett års ålder kan tecken till insulinresistens påvisas för barn födda SGA (30). Vidare visar studier på enäggstvillingar som i vuxen ålder är diskordanta för typ 2 diabetes att det genomsnittligt är den vid födelsen lättaste tvillingen som är drabbad (31).

En brittisk studie gjorde efterundersökning vid 13-16 års ålder av barn födda prematurt (n=216) som under neonatalperioden var randomiserade till normalt kaloriintag eller näringsberikad kost. Man fann att gruppen som fått näringsberikad kost hade större tendens till insulinresistens och konkluderade att en relativ undernutrition under neonatalperioden för underburna barn var gynnsamt för senare metabol balans (32). Ultraljudsmätning av kärlelasticiteten i samma population visade att de som hade störst tillväxthastighet under de första två levnadsveckorna också var de som hade sämst kärlelasticitet vid 13-16 års ålder (33).

Populationen extremt underburna barn är intressant ur präglingssynpunkt eftersom de möjligen föds i ett känsligt "utvecklingsfönster" där undernutrition kan ge en prägling av metabolismen; vissa data talar för att den sista trimestern är en speciellt känslig period (34). Ett stort kliniskt problem för kategorin extremt prematura barn är att neonatalt ge adekvat enteral tillförsel av nutrition. På grund av den extrema omogenheten föreligger hög risk för enteral paralyt, nekrotiserande enterokolit, kolestas och leverpåverkan. Samtidigt kan en postnatal enteral absorption av föda tänkas vara avgörande för normal differentiering av pankreas betaceller. Konsekvenserna av en fördröjd enteral näringsförsörjning kan t.ex. vara minskad betacellsmassa. Frågan om individuella olikheter i utveckling av "betacellsmassan" har länge varit central för teoribildningen om risken för utveckling av typ 2 DM. Hos gnagare sker proliferation och apoptos av β -celler i omgångar under neonatalt liv och sannolikt beroende av nutritionssituationen. Hos människa kan detta kritiska utvecklingsfönster av β -cellplasticitet tänkas ligga under tredje trimestern (35).

I en studie av sextio mycket lågviktiga barn, födel-sevikt 690-1500g och gestationsålder 25-34 veckor, undersökte man glukosmetabolismen vid 5-7 års ålder med iv glukosbelastning. De barn som var födda SGA i denna population hade lägre insulinkänslighet än de som var födda AGA även om fettmängden vid 5-7 års ålder dessutom visade en oberoende positiv korrelation till insulin-nivåerna. Anmärkningsvärt nog hittade man ingen korrelation mellan insulinkänslighet och gestations-ålder eller grad av perinatal morbiditet. I denna, liksom i andra studier, fanns en positiv korrelation mellan tidig catch-up tillväxt och minskad insulinkänslighet (36). En holländsk studie som jämförde barn födda SGA och AGA vid nio års ålder visade att SGA-gruppen hade lägre insulinkänslighet samt högre blodtryck under nat-ten men ingen förändring i blodlipidnivåer (37).

Inflytande av catch-up tillväxt på risken för metabol sjukdom

Inflytande av catch-up tillväxt på risken för att utveckla metabol syndrom är av teoretiskt intresse och det finns studier som talar för att ökad postnatal tillväxt efter dålig tillväxt in utero är ytterligare ogynnsamt för risken att utveckla metabol syndrom. En intressant studie från Indien jämförde födelsevikt av 477 barn födda på sjukhus med längd, vikt och kardiovaskulära risk-faktorer under uppväxten. Vid 8 års ålder var olika insulinresistensmått, kolesterolnivåer och sys-toliskt blodtryck positivt relaterat till låg födelse-vikt. De högsta insulinresistensvariablerna åter-fanns hos de barn som var minst vid födelsen men var störst vid åtta års ålder. Längden vid 8 års ålder korrelerade positivt till graden av insulin-re-sistens och de mest insulinresistenta barnen var de som hade korta föräldrar men gjort störst längdmässig catch-up (38). Likaledes visade en holländsk studie för barn födda SGA i fullgången tid och som studerades vid nio års ålder att de med catch-up tillväxt hade lägre insulinkänslighet (39). En studie som gjordes redan vid ett års ålder av chilenska barn, födda i fullgången tid men med SGA, visade att de som hade gjort catch-up längd- eller viktmässigt hade tydligare tecken på insulinresistens jämfört med de utan catch-up med avseende på insulinkänslighet och sekretion. SGA-gruppen som helhet hade också högre

triglyceridnivåer än en kontrollgrupp född AGA (40).

För kaukasiska barn i England har man visat samband mellan längd- och viktmässig catch-up tillväxt och ackumulering av central fettväv (41). Ett möjligt kausalt samband mellan förekomsten av catch-up tillväxt och utveckling av insulin-re-sistens och metabol syndrom hos individer som är födda SGA är ändrade nivåer av fettcellspro-dukten adiponectin. Barn födda SGA har låga nivåer adiponectin; i synnerhet gäller detta dem med spontan catch-up tillväxt. Längd SDS hos denna grupp barn har visats vara negativt korre-lerat till adiponectinnivåerna (42). Adiponectin-nivåerna i serum är regelmässigt starkt inverst kor-relerat till grad av insulinresistens. Man kan därför tänka sig att de med catch-up tillväxt har fettceller som har reducerad förmåga att producera adiponectin. Detta skulle då resultera i ökad ten-dens till insulinresistens som är kopplat till ökad anabolism och förmåga till catch-up tillväxt.

Intrauterin prägling av insulinre-sistensen vid maternell övervikt och bristande metabol kontroll

Både intrauterin undernutrition och övernutrition är associerat till postnatal utveckling av obesitas och metabol imbalans vilket kan vara svårt att infoga i en gemensam teoretiskt bakgrund. När det gäller typ 2 diabetes är det tydligt att den genetiska komponenten är stark och barn till mödrar med typ 2 diabetes har med stigande ålder i ökad frekvens nedsatt glukostolerans och insjuknar oftare i typ 2 diabetes. Det är dock oklart i vad mån intrauterina faktorer dessutom bidrar till risken för morbiditet hos avkomman.

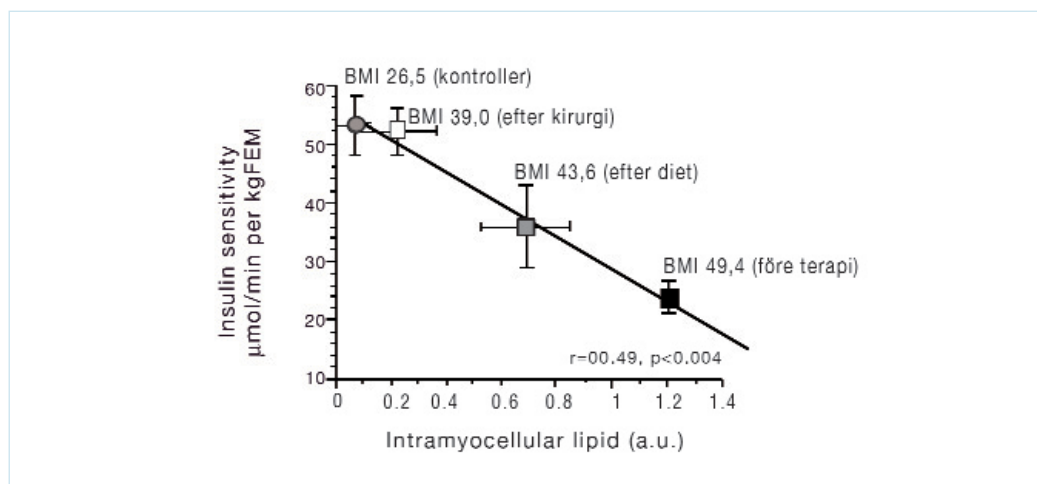
En elegant konstruerad studie har försökt besvara frågan vad den metabola miljön under graviditeten betyder för tendensen till insulin-re-sistens och typ 2 diabetes hos barnet. Man undersökte friska smala unga vuxna vars mödrar alternativt fäder hade typ 1 diabetes med debut före graviditeten. Enbart avkomman till mödrar med diabetes under graviditeten visade i hög frekvens nedsatt insulinsekretion och eller glukos-tolerans medan de vars fäder haft diabetes var normala (43). Likartade resonemang låg bakom en studie hos Pimaindianerna där man undersökte 9-24 år gamla syskon som var diskordanta för

maternell diabetes under fosterperioden. De diabetesexponerade syskonen hade under uppföljningen högre BMI än de icke exponerade syskonen (44). Ytterligare en epidemiologisk studie analyserade relationen mellan BMI vid 33 års ålder och födelsevikten för en brittisk födelsekohort från 1958 omfattande 10.683 barn. Den största riskfaktorn för högt BMI i vuxen ålder tycks enligt denna studie vara ökad maternell vikt och sekundärt till detta den egna födelsevikten (45). Dessa studier talar för att maternell metabol imbalans under graviditeten skulle ha metabola programmeringseffekter på fostret även vid en fetal hypernutritionssituation med ökad födelsevikt.

En metabol kontroll under graviditeten är således väsentlig för kommande generationers hälsa. Situationen i Sverige är för närvarande att under perioden 1993 till 2001 ökade andelen kvinnor med BMI >30 vid första mödravårdscenaralbesöket från 5 % till 9 %. Risken för graviditetsdiabetes hos svenska kvinnor är normalt 1-3 % men ökar vid obesitas till 17 %. Andelen foster som utsätts för en diabetisk miljö ökar således oroväckande.

Ektopisk fettväv som orsak till insulinresistens

Teorin om "ektopisk fettväv", dvs fettinnehållet i muskel, lever och pankreas β -celler, har de senaste åren lyfts fram som en möjlig primär patogenetisk bakgrund till insulinresistens och metabolisk sjukdom. Mängden fettväv generellt eller visceralt fett skulle i sammanhanget enbart vara en indirekt faktor. Det verkar också alltmer klart att en ökad intramyocellulär triglyceridhalt är korrelerat till insulinresistens i muskelvävnad (Figur 5) och att en ökad mängd intrahepatiskt fett är kopplat till hepatisk insulinresistens. Viktiga regulatorer för mängden fett i muskelvävnad kan vara fysisk aktivitet, adiponektinnivåer i cirkulationen samt förekomsten av leptinresistens. Variationer i inlagring av triglycerider i muskel, lever och betaceller och dess korrelation till "glukohomeostatisk" insulinresistens studeras nu intensivt i kliniska försök där man modulerar insulinkänslighet med t.ex. vikttnedgång, TZD (thiazolidinedion) -preparat eller försöker särskilja basala förhållanden hos grupper av individer med t.ex. samma BMI och mängd visceral fettväv men med olika grad av insulinkänslighet.



Figur 5

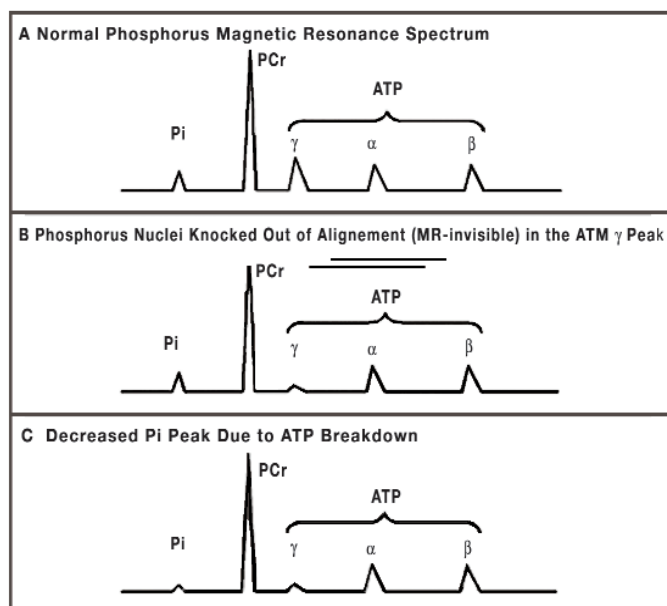
Helkropps-insulinkänslighet, uppskattat från insulinclampundersökning, är negativt korrelerat till intramyocellulär fetthalt snarare än till mängden fettväv. Tjugo obesa individer med normal glukostolerans (svart fyrkant) genomgick obesitaskirurgi som skapade lipidmalabsorption med 33 kg vikttnedgång på sex månader (vit fyrkant) eller fick kalorireducerad diet med 14 kg vikttnedgång på 45 kg skedde en normalisering av de förhöjda leptinnivåerna till i nivå med kontrollerna (med fettmängd av 22 kg) samt en normalisering av de förhöjda fasteinsulinnivåerna (från ref. 79).

Intramyocellulärt fett, mitokondrieaktivitet och insulinresistens

Människan är rimligen evolutionärt genetiskt anpassad till ett liv där det ingår daglig fysisk aktivitet för att samla in föda. Det är därför logiskt att de senaste årens forskning haft fokus på muskelfunktionens roll för obesitas och insulinresistensutveckling. Det har därvid blivit tydligt att, oberoende av effekterna på kroppsvikt, förbättrar fysisk aktivitet insulinkänslighet och glukostolerans. Muskelmängden och dess "kondition" tycks vara avgörande; studier på obesa och icke-obesa barn visar att basalmetabolismen mest är korrelerad till mängden FFM (fat free mass) med föga inverkan av fettmängd, pubertetsstadium eller förekomst av obesitas hos föräldrar (46). Mängden fett i muskelcellerna har visats vara en nyckelfaktor för utvecklingen av insulinresistens mot glukosmetabolismen (Figur 6).

En studie av friska, smala unga vuxna med normal glukostolerans och som var barn till individer med typ 2 diabetes (47) har visat en 80 % ökad lipidhalt i muskel jämfört med kontroller samt 60 % lägre förmåga till insulinstimulerat glukosupptag i muskel. Individerna i denna studie

var uttagna som de med lägst insulinkänslighet vid peroral glukosbelastning ur en screenad frisk smal population av 150 individer och med tilläggs-kriteriet förekomsten av typ 2 diabetes i familjen. Kontrollpersonerna var uttagna som de med högst insulinkänslighet. Grupperna var matchade för ålder längd, BMI och aktivitetsindex. Genom att göra ^{31}P NMR-spektroskopi av muskel kunde man påvisa en klart minskad mitokondriell fosforeringsaktivitet hos de med typ 2 hereditet och nedsatt insulinkänslighet. Man hittade däremot inga skillnader i serumnivåer av $\text{TNF}\alpha$, IL-6, resistin eller adiponectin eller av den intrahepatiska lipidhalten. Med mikrodialys kunde man vidare fastställa att insulinets förmåga att hämma lipolys under en hyperinsulinemisk clamp var likadan mellan grupperna. Författarna konkluderar att det hos familjer med typ 2 diabetesförekomst finns en dysreglering av lipidomsättningen i muskulatur och att denna orsakas av en defekt i den mitokondriella oxidativa fosforeringen. Man spekulerar i att den grundläggande orsaken till det insulinresistenta tillståndet kan vara en minskad kvot mellan typ I och typ II muskelfiber. Typ I fibrerna är huvudsakligen oxidativa medan typ II fibrerna är mer utpräglat



Figur 6

NMR - spektroskopi kan mäta ATP-omsättningen i muskulatur och därmed avslöja individens "metabola kondition". I figuren syns NMR -spektrala toppar för ^{31}P ingående i oorganiskt fosfat; fosfokreatin och de tre fosfatpositionerna i ATP. Förändringar av fördelningen av ^{31}P mellan olika molekyler kan mätas och ger ett mått på ATP-syntesen. Friska individer med typ 2 diabetes konstitution och nedsatt insulinkänslighet visar minskad ATP-syntesförmåga i muskulaturen vilket kan bero på minskad mängd långsamma typ I muskelfibrer som jämfört med snabba typ II fibrer har fler mitokondrier med högre oxidativ kapacitet. Fysisk aktivitet och träning kan ge en snabb ökning av mängden typ I fibrer och ökad insulinkänslighet (från ref. 81).

glykolytiska. En sådan minskad kvot har visats i studier där man utfört muskelbiopsier på släktingar till patienter med typ 2 diabetes. Eftersom åldrande normalt är korrelerat till ökande insulinresistens studerade samma forskargrupp också mekanismerna bakom detta (47). Man jämförde unga vuxna med äldre (genomsnittsåldrar 27 resp. 70 år) matchade för BMI (medel 24 resp. 25) och andel fettväv (medel 28 % resp. 29 % av kroppsvikten). Genom att använda ovan nämnda tekniker kunde man visa att den äldre gruppen hade en ökad insulinresistens, tydligast i muskulaturen. Halten ektopiskt fett i lever och muskulatur var ökad hos den äldre gruppen och insulinresistensen gentemot glukosupptag i skelettmuskulatur var tydlig ökad medan hämningen av lipolysaktivitet i fettväven inte visade tecken till minskad insulinkänslighet. Genom att utföra NMR-spektroskopi kunde man få mått på den mitokondriella oxidativa kapaciteten i skelettmuskel och visade att denna var klart reducerad hos den äldre gruppen. Liksom i den nämnda studien med unga friska släktingar till typ 2 diabetespatienter föreslår man att en reducerad mitokondriell oxidativ förmåga är den primära defekten till ökad deposition av intramyocellulärt fett och sekundärt uppkommande insulinresistens följt av utveckling av metabol sjukdom.

En bidragande orsak till ökad mängd intramyocellulärt fett kan vara för låg fettvävsproduktion av adiponectin. Detta antyds av en studie på två grupper mycket obesa barn (genomsnittsålder 13 år) som var utvalda efter att ha normal eller patologisk insulinresistens (48). Båda grupperna hade en medelvikt nära 100 kg och kroppsfetthalt på 42-43 %. Grupperna hade samma serumnivåer leptin men den glukosintoleranta gruppen hade signifikant lägre adiponectinnivåer som ett möjligt "kvitto" på insufficiënt adipocytfunktion. Denna grupp hade också signifikant ökad mängd muskelfett, något ökad visceral fettmängd men minskad subcutan visceral fettmängd. Studien visade också att glukosintoleransen till övervägande del orsakades av en minskad non-oxidativ glukosomsättning (minskad upplagringsförmåga som glykogen) medan den basala hepatiska glukosproduktionen inte skilde sig mellan grupperna. Det förelåg dessutom ingen skillnad mellan grupperna för insulinets förmåga att supprimera fettvävslipolys.

Lipodystrofiska tillstånd, ektopiskt fett och insulinresistens

En grupp rubbningar som har tjänat som modell för att förstå sambandet mellan ektopisk fettinlagring och insulinresistens är de tidigare extremt sällsynta tillstånden med lipodystrofi. Vid dessa finns en oförmåga att bilda fettväv generellt eller lokaliserat enbart till vissa kroppsdelar. Samtidigt finns en ökad lipidinlagring i muskel och lever. Vid den medfödda generaliserade formen (Berardinelli - Seip) är det regel med typ 2 diabetes som debuterar tidigt i livet och som finns parallellt med ett gravt metabolt syndrom inkluderande bl.a. ovariell hyperandrogenism och hypertrofisk kardiomyopati. Den anabola komponenten kopplad till insulinresistensen manifesteras genom ökad längdtillväxt, våldsamt aptit, hypermetabolism och akromegaloida drag. Partiella och sent debuterande former av lipodystrofi är likaledes kopplade till insulinresistens och metabol sjukdom.

Frekvensen av partiell lipodystrofi har på senare år ökat starkt i och med att det är en mycket vanlig biverkan till vissa bromsmediciner (proteashämmare) som används vid behandling av HIV-infektion och som troligen hämmar differentieringen av preadipocyter och/eller inducerar apoptos av adipocyter (49). Dessa patienter, fler än 100.000 enbart i USA (53), får en omfördelning av fettväv med inlagring över cervikalregionen (buffalo hump) och en kraftig ökning av mängden visceralt fett parallellt med ett försvinnande av fettväv i ansikte, över extremiteter samt glutéerna. En ökad mängd fett i muskel och fettväv är kanske huvudorsaken till den insulinresistens och metabola syndrom som följer med tillståndet. Fyndet att leptinbehandling, speciellt i kombination med adiponectinbehandling (50), förbättrar insulinresistensen och metabola riskfaktorer vid lipodystrofi har givit viktiga insikter om sambandet mellan ektopisk fettväv och insulinresistens (51,52,53).

Livsstilsförändringar bättre än medicinering och verksamt oavsett kön, etnicitet och ålder

En viktig studie som pågick 1996-99 och omfattande 3234 individer med glukosintolerans, pub-

licerades 2002. Denna studie som genomfördes vid 27 centra i USA var konstruerad för att värdera effekten av livsstilsförändringar kontra metformin-behandling eller placebobehandling på risken att utveckla diabetes (Figur 7). De som var lottade till livsstilsintervention fick som mål att gå ned i vikt 7 % samt att motionera minst 150 minuter per vecka; de fick stöd med "couchning" en gång per månad. Under de år studien pågick reducerades risken att utveckla diabetes med 58 % i livsstilsgruppen och med 31 % i metformingruppen jämfört med placebogruppen. Vid studiestart var den genomsnittliga kaloriförbrukningen för fett 34,1 % med en minskning under studiens gång med 0,8 % i placebo och metformingrupperna samt med 6,6 % i livsstilsinterventionsgruppen. Resultatet var oberoende av kön och etnisk tillhörighet. Effekten av livsstilsförändring var dessutom minst lika bra för de äldre deltagande (54).

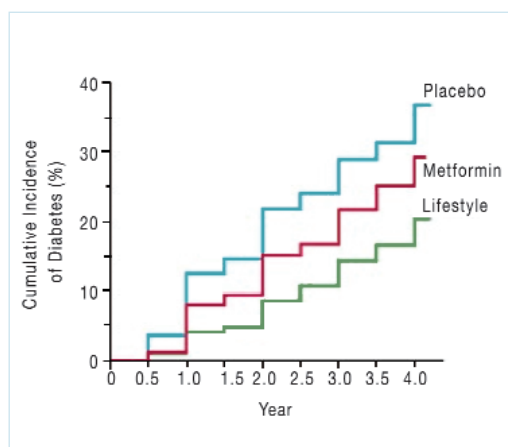
Liknande resultat, dvs en riskminskning med 58 % att utveckla diabetes, erhöles i en finsk studie som omfattade livsstilsförändring med modest viktneidgång hos 522 medelålders obesa individer med nedsatt glukostolerans (55). Mer dramatiska förändringar av den metabola situationen kan erhållas vid en ketogenframkallande utpräglad lågkaloridiet. En sådan dietstudie, gjord på 20 barn (medelålder 14,5 år) med typ 2 diabetes och obesitas (medel-BMI 43,5) hade ett

daglig kaloriintag på 680-800 kcal vilket gav en minskning av blodsockernivåerna från 8,9 till 5,5 mM redan efter tre dagar och man kunde sätta ut medicinsk terapi på alla utom en. Efter ett par månaders diet hade HbA1C minskat från i genomsnitt 8,8 till 7,4 % och alla barnen minskade i vikt, hälften mer än 10 kg (Willi 2004).

En av huvudmekanismerna för utveckling av insulinresistens är som ovan diskuterats ett försämrat glukosupptag i muskulaturen och därmed minskad glykogensyntes på grund av bristande GLUT4 aktivitet. Fysisk träning påverkar denna process vilket visades i en studie av smala insulinresistenta släktingar till typ 2 diabetespatienter (56). Efter sex veckors aerobisk träning var den insulinberoende glukosmetabolismen i muskulaturen normaliserad med normal glykogensyntesförmåga. Detta talar också för att fysisk träning kan hindra diabetesutveckling hos individer med prediabetes.

Fettväven som endokrint organ

Genen för leptin klonades 1994. Det var det första adipocytdriverade hormonet som beskrevs och upptäckten väckte stor uppmärksamhet när man insåg att det kunde vara en regulator av nutritionsbalansen. Utvecklingen därefter har varit snabb och skapat en helt ny förståelse för samspillet mellan fettväven och andra vävnader som är inblandade i energimetabolismen. Man förstår nu att fettväven är en dynamisk vävnad som till cirkulationen insöndrar en rad regulatorer av hunger och mättnad, energiförbrukning, insulinkänslighet och glukoshomeostas, immunrespons, inflammation och skelettsättning. Ett exempel på fettvävens fysiologiska betydelse är att sk "knock-out möss" som selektivt saknar insulinreceptorer i adipocyterna blir magra och resistenta mot obesitasutveckling (57). Dessutom visar de en dramatisk ökad livslängd jämfört med kontrolldjuren (Figur 8). En lång rad endokrina fettcellsprodukter är beskrivna; bland andra adiponectin, leptin, angiotensin, $TNF\alpha$, $IL-6$, resistin, $TGF\beta$ och plasminogen activator inhibitor typ 1. I det följande kommer endast adiponectin, leptin och resistin behandlas närmare. Dessutom tas också upp 11β -HSD-regulatoriska systemet för vävnadsspecifik glucocorticoidaktivering.



Figur 7

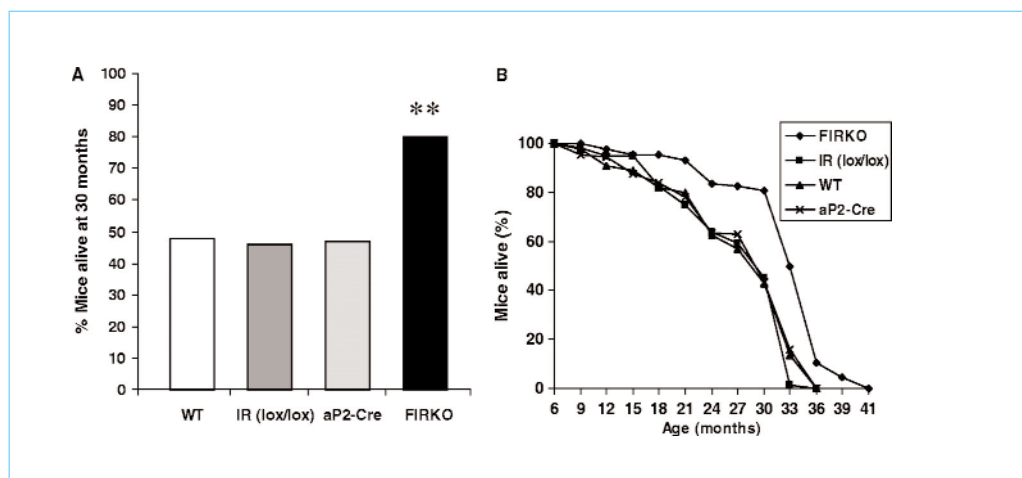
Kumulativ incidens av insjuknande i diabetes i tre studiegrupper omfattande totalt 3234 individer med glukosintolerans vid studiestart (från ref. 54).

Minskad adiponectinproduktion från överlastade stora adipocyter minskar insulinkänsligheten i skelettmuskel och lever

Adiponectin är en exklusiv fettcellsprodukt som secernerar i stor mängd till cirkulationen men i subnormala mängder vid obesitas och typ 2 diabetes. Adiponectin medierar ökad insulinkänslighet; bl.a. genom att öka oxidationen av fettsyror och därigenom minska mängden fett i muskulaturen (50). Dessutom förstärker adiponectin insulinets förmåga att hämma glukoneogenesisen i levern genom att inducera PPAR α och AMP-aktiverat kinas. Bristande förmåga att producera adiponectin är därför kopplat till insulinresistens och, tvärtom, ger tillförsel av adiponectin till obesa möss på fettrik kost en omedelbar sänkning av insulinresistensen, minskning av förhöjda FFA-nivåer, och minskning av triglyceridnehållat i muskler och lever (58). Hos människa korrelerar graden hypoadiponektinemi till insulinresistens snarare än till graden av fetma (59) och låga halter är en prediktor för utveckling av diabetes (60,61,62). Serumnivåerna är betydligt högre hos smala individer och i en undersökning ökade

nivåerna med drygt 50 % efter vikt-nedgång hos obesa män med BMI 38,7 (63, se även 64). Insulinresistensen hos lipoatrofiska möss (som i stort saknar fettväv) normaliseras helt med fysiologiska doser av adiponectin och leptin i kombination men enbart partiellt av adiponectin eller leptin var för sig (50). Dessa två fettcellsprodukter tycks därför vara viktiga komponenter i den fysiologiska regleringen av insulinresistens och glukohomeostas. I första hand tycks mängden visceralt fett vara negativt korrelerat till adiponectinnivåerna medan mängden subkutant fett är positivt korrelerat till leptinnivåerna (65).

Två varianter av adiponectinreceptorer har klonats och beskrivits vara företrädesvis uttryckta i muskel (AdipoR1) och lever (AdipoR2) (50). CNS är ett viktigt målorgan för adiponectin och medierar bl.a. ökad basalmetabolism via ökad termogenes men påverkar inte födointaget (66). En intressant djurmodell som kan belysa relationen mellan adipocyter och adiponectinproduktion är LOB-råttan. Den har ökad känslighet för att utveckla visceral fetma vid provokation med fettrik kost. Trots detta har den bibehållen insulinkänslighet och inte sänkta adiponectinnivåer. De visceral adipocyterna är fortfarande små hos den obesa LOB-råttan vilket kan vara en



Figur 8

Möss med utslagen insulinreceptor selektivt i fettväven blir magra och resistent mot obesitasutveckling. De får också en markant ökad livslängd jämfört med kontrollmössen. Bild A visar andelen möss som fortfarande lever vid 30 månaders ålder (WT=wild type; FIRKO= möss med utslagen insulinreceptor i adipocyter IR(lox/lox) och aP2-Cre är andra kontrollgrupper). Bild B visar överlevnadskurvor för möss med fettvävsspecifikt utslagning av insulinreceptorn och kontrollmöss (från ref. 57).

del av hemligheten bakom bibehållen adiponektinproduktion. Möjligen har LOB-råttan förmågan att hårbärga en ökad triglyceridmassa genom expansion av adipocytpopulationen snarare än genom utveckling av hypertrofa fettceller som kan tänkas ha en defekt adiponektinproduktion (67).

I detta sammanhang kan det vara relevant att nämna individer med Prader Willi's syndrom. De har ofta extensiv fetma kombinerat med en signifikant minskad muskelmassa. Trots detta har de sällan glukosintolerans eller utvecklar typ 2 diabetes. Det återstår att visa om detta tillstånd är förenat med normala adiponektinnivåer och små adipocyter.

Leptin har funktioner både centralt och perifert

Leptin utsöndras främst från adipocyter och finns i cirkulationen proportionellt till mängden fettväv. Leptinproduktionen stimuleras av insulin via ökat glukosutnyttjande i adipocyten. I viss utsträckning producerar leptin också i vissa perifera vävnader. Det är intressant att leptinreceptorer finns i stor mängd på pancreas β -celler, även fetalt. Under fostertiden produceras leptin av placenta och navelsträngsnivåerna är proportionellt mot storleken av fosteret så att de t.ex. vid SGA är låga. Man skulle därför kunna tänka sig att defekt leptinsignalering är en av orsakerna till minskad β -cellsmassa efter intrauterin undernäring. Postnalt verkar leptin dels perifert i många vävnader som immunceller, β -celler, skelettmuskel och gonader och dels på CNS via hypotalamiska NPY-neuron som en hungersignal då nivåerna i cirkulationen sjunker.

Resonemanget som ofta förs angående leptinets roll för födointaget är att de normala fysiologiska nivåerna av leptin skulle ligga nära maximal stimulation av signalvägarna i CNS. Ytterligare förhöjda nivåer som uppkommer vid fetma skulle därvid inte leda till någon förändring i signaleringen utan en hungersignal utlöses först då leptinnivåerna sjunker. Leptin skulle därför ha betydelse främst som ett svälthormon. Leptinbehandling vid nutritionellt utlöst obesitas hos människa har också visats ha blygsam effekt på viktutvecklingen vilket kan bero på utveckling av leptinresistens vid kronisk hyperalimenteration. Insulin och leptin delar signaleringsvägar i och med att

båda liganderna aktiverar fosfatidylinositol 3-kinas (PI3-K) och man har nyligen visat att bristande förmåga att aktivera PI3-K föreligger vid den leptinresistens som finns vid nutritionellt utlöst obesitas (68). Det är därför möjligt att insulin- och leptinresistens utvecklas parallellt som ett resultat av kronisk övernutrition och att leptin i mycket höga farmakologiska doser skulle kunna vara effektiv behandling vid obesitas.

Leptins viktigaste funktion är att förhindra lipotoxicitet i perifera vävnader?

Istället för att primärt vara en regulator av födointag och basalmetabolism kan den normalt viktigaste funktionen för leptin i vår nutritionella överflödeskultur vara att öka perifer insulinkänslighet genom att stimulera lipidoxidationen i muskel, lever och β -cellen (69,68). En minskad intracellulär fettmängd i sådan "lean tissue" skulle minska insulinresistensen. Detta resonemang lyfter fram de nya hypoteserna om "ektopisk fettinlagring" i muskel, lever och β -cell som orsak till insulinresistens och hävdar att resistens gentemot insulinstimulerat glukosupptag i första hand är ett försvar mot ytterligare lipidackumulering och därmed lipidtoxicitet i lean tissue. Normalt omdirigeras, som tidigare behandlats, överskottet av det glukos som importeras in i cellen men inte kan förbrännas eller lagras som glykogen, till en de novo syntes av fettsyror. Utveckling av leptinresistens har föreslagits som en viktig mekanism bakom utveckling av metaboliskt syndrom vid kronisk hypernutrition och brist på fysisk aktivitet. De nya teorierna om leptinets reglering av insulinresistensen fokuserar på nedregleringen av glukosimporten i muskel- och levercellen för att skydda mot lipotoxicitet (69). När cellens glykogenupplagringsförmåga är fullt utnyttjad omdirigeras istället allt glukos som inte kan förbrännas till en de novo syntes av fettsyror. Malonyl-CoA som är intermediär i denna nysyntes hämmar det mitokondriella enzymet CPT-1 (carnitinpalmityl transferas) som oxiderar långkedjade fettsyror. Ökad mängd av dessa eller deras nedbrytningsprodukter som ceramid nedreglerar GLUT4-translokering och skapar därmed en insulinresistens gentemot glukosupptag. Denna skulle

vara till för att skydda cellen mot import av ytterligare glukos vilket ju leder till ytterligare ökning av intracellulär fettsyntes. För pankreas β -celler kan leptinresistens hypotetiskt skapa upplagring av triglycerider med lipotoxicitet och fettsyreoxida-tionsprodukter som ceramid har föreslagits inducera β -cellsapoptos.

SREBP-1c (sterol regulatory element binding protein) som är transkriptionsfaktor för lipogena enzym uppregleras av insulin och denna reglering är inte försämrad i insulinresistent vävnad dvs lipogenesen torde i denna snarast vara ökad (70). Leptin hämmar å andra sidan normalt SREBP-1c och en viktig fysiologisk roll för den hyperleptine-min som finns vid obesitas kan vara att skydda icke fettvävnad, dvs muskel, lever och β -cell från lipidackumulering och lipidtoxitet. Den leptin-resistens som sannolikt finns hos många obesa individer kan därför vara en avgörande defekt som förklarar den ektopiska lipidackumuleringen vid metabolt syndrom.

Det som tycks bekräfta ett sådant resonemang är den dramatiska förbättring av steatos och insulinresistens som man får vid leptinbehandling vid kongenital eller förvärvad lipodystrofi. Dessa individer har på grund av den minskade mängden fettväv låga leptin- och adiponectinnivåer och uttalad insulinresistens både i lever och skelettmuskel samt kraftigt ökad lipolysaktivitet i den reducerade fettmassan. Behandling med låga doser leptin ökar insulinkänsligheten och minskar hyperlipidemin dramatiskt. Denna leptineffekt beror antagligen till stor del på reduktion av ektopiskt fett i lever och skelettmuskulatur (Petersen 2002). Teoretiskt intressant är att djurmodellförsök talar för att den terapeutiska effekten av leptin vid lipodystrofi skulle kunna medieras både via perifera leptineffekter och via direkt CNS-påverkan (71).

En likande gynnsam effekt av leptinbehandling ses hos individer med Rabson-Mendenhalls syndrom som har svår insulinresistens på grund av defekt insulinsignalering. Detta medför svår glukosintolerans, acantosis nigricans samt hos flickor även hirsutism. Patienterna har normala fettmängder, adekvata leptinnivåer, avsaknad av leversteatos och normala triglyceridnivåer i cirkulationen. De har möjligen både insulin- och leptinresistens och farmakologisk behandling med leptin ger en dramatisk förbättring av insulinresistensen (72).

Resistin från adipocyterna förmedlar insulinresistens

Resistin är en nyligen upptäckt fettcellsprodukt som finns i serum hos mus och människa och som tycks vara involverad i insulinresistensen (73) men föga är hittills känt om regleringen av produktionen eller mekanismerna i dess effekter. Serumnivåerna är förhöjda hos obesa möss och behandling med antiserum mot resistin minskar insulinresistensen och förbättrar glukostoleransen. Behandling av normala möss med resistin ger tvärtom insulinresistens och nedsatt glukostolerans. Hos människa är det visat att hos obesa individer är resistinexpressionen reducerad i fettväven. Individer med typ 1 diabetes har förhöjda nivåer och behandling av typ 2 diabetiker med TZD preparat som aktiverar PPAR γ minskar resistinnivåerna i cirkulationen, parallellt med minskning av hepatisk fettinlagring och förbättring av insulinresistensen (74).

Vävnadsspecifik cortisolaktivering via 11 β HSD-1 vid obesitas och metabolt syndrom

Effekten av glucocorticoider på obesitas- och insulinresistensutveckling är välkänd med Cushing's syndrom som typiskt exempel. Cortisol påverkar bl.a. differentiering och funktion av fettceller på flera olika nivåer. De senaste åren har bilden av hur vissa vävnader kan reglera sin "cortisoltonus" börjat klarna i och med klarläggandet av cortisolskyttel-enzymerna 11 β HSD-1 respektive 11 β HSD-2 (82,83). Dessa skyttlar cortisol över till det inaktiva cortison (2:an) och tillbaka igen (1:an). 11 β HSD-1 uttrycks framför allt i lever och fettväv medan 11 β HSD-2 uttrycks i vävnader som uttrycker mineralocorticoidreceptorer och därför behöver skydda sig mot cortisol; t.ex. vaskulärt endotel och njure. Mineralocorticoidreceptorn aktiveras nämligen också av cortisol. 11 β HSD-1 aktiviteten är, inte förvånande, kopplad till fettomsättning, obesitas och metabolt syndrom. Experimentell utslagning av genen leder till oförmåga att reaktivera cortisol i visceral fettväv med sannolikt nedsatt cortisolaktivitet i portakretslopp och lever. Hos möss

som lever på en högrisk-fettkost leder denna oför- måga till okänslighet för obesitasutveckling, diabetes och dyslipedemi. Å andra sidan leder ett transgent överuttryck av genen selektivt i adipocyter till visceral fetma, insulinresistens och ett metabolt syndrom-liknande tillstånd hos mössen. Regleringen av 11 β HSD-1 hos människa vid obesitas och metabolt syndrom är inte tillräckligt studerat men indicierna från nämnda djurförsök samt från humanstudier som bl.a. visar samband mellan 11 β HSD-1 genuttryck i adipocyter och midjemått samt grad av insulinresistens är så indikativa att kliniska studier med syntetiska hämmare av 11 β HSD-1 har startats. I en kanske nära framtid kan farmakologisk hämning av cortisolreaktiveringen selektivt i fettväv alternativt i lever tänkas bryta en del av den fysiologiska kopplingen mellan hyperalimentering och metabolt sjukdom.

11 β HSD-1 aktiviteten hämmas av GH via IGF-I. Detta kan förklara den kroppsliga fenotyp man ibland ser vid tillväxthormonbrist under barn- domen med ökad mängd fettväv över buken som mobiliseras vid start av GH-behandling med stigande IGF-I och därmed ökande hämning på 11 β HSD-1 aktiviteten. Intressant är också att de antidiabetiska TZD preparaten (PPAR γ -agonister) reducerar 11 β HSD-1 aktiviteten i adipocyter.

I väntan på effektiva 11 β HSD-1 hämmare är det bra att veta att man skall undvika excessiva mängder av lakrits och grapefruktjuice. Dessa födoämnen innehåller nämligen specifika häm- mare av 11 β HSD-2 aktiviteten vilket torde ge minskat clearance av cortisol i kroppen; Å andra sidan medför hämning av detta isoenzym att mineralocorticoidreceptorn som co-uttrycks med 11 β HSD-2 kan aktiveras av cortisol och därmed kan ett sk "apparent mineralocorticoid excess" lik- nande syndrom uppstå med vätskeretention och hypertoni.

Selekterade referenser

Fullständig referenslista kan erhållas från för- fattaren.

5. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, Savoye M, Rieger V, Taksali S, Barbetta G, Sherwin RS, Caprio S. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med.* 2002;346:802-10
9. Maffei C, Corciulo N, Livieri C, Rabbone I, Trifiro G, Falorni A, Guerraggio L, Peverelli P, Cuccarolo G, Bergamaschi G, Di Pietro M, Grezzani A. Waist circumference as a predictor of cardiovascular and metabolic risk factors in obese girls. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:566-72.
12. Allard P, Delvin EE, Paradis G, Hanley JA, O'Loughlin J, Lavallee C, Levy E, Lambert M. Distribution of fasting plasma insulin, free fatty acids, and glucose concentrations and of homeostasis model assessment of insulin resistance in a representative sample of Quebec children and adolescents. *Clin Chem.* 2003;49:644-9.
16. Johansson-Kark M, Rasmussen F, Hjern A. Overweight among international adoptees in Sweden: a population-based study. *Acta Paediatr.* 2002;91:827-32
19. Whincup PH, Gilg JA, Papacosta O, Seymour C, Miller GJ, Alberti KG, Cook DG. Early evidence of ethnic differences in cardiovascular risk: cross sectional comparison of British South Asian and white children. *BMJ.* 2002;324:635.
22. Moser K, Li L, Power C. Social inequalities in low birth weight in England and Wales: trends and implications for future population health. *J Epidemiol Community Health.* 2003;57:687-91
23. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull.* 2001;60:5-20.
25. Yajnik CS. Early life origins of insulin resistance and type 2 diabetes in India and other Asian countries. *J Nutr.* 2004;134:205-10
26. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4657-61.
30. Soto N, Bazaes RA, Pena V, Salazar T, Avila A, Iniguez G, Ong KK, Dunger DB, Mericq MV. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3645-50.

32. Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet* 2003;361:1089-97.
37. Veening MA, van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA. Sequelae of syndrome X in children born small for gestational age. *Horm Res.* 2004;61:103-7.
42. Cianfarani S, Martinez C, Maiorana A, Scire G, Spadoni GL, Boemi S. Adiponectin levels are reduced in children born small for gestational age and are inversely related to postnatal catch-up growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1346-51.
43. Sobngwi E, Boudou P, Mauvais-Jarvis F, Leblanc H, Velho G, Vexiau P, Porcher R, Hadjadj S, Pratley R, Tataranni PA, Calvo F, Gautier JF. Effect of a diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes. *Lancet* 2003;361:1861-5.
47. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004;350:664-71.
50. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7:941-6.
69. Unger RH. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2003;14:398-403.
72. Cochran E, Young JR, Sebring N, DePaoli A, Oral EA, Gordon P. Efficacy of recombinant methionyl human leptin therapy for the extreme insulin resistance of the Rabson-Mendenhall syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1548-54.