



**Karolinska
Institutet**

KAROLINSKA INSTITUTET

Elektivarbete

Fysiologi 20 p

HT 2005

Handledare: Anna- Lena Hulting

Sambandet mellan fetma, hunger och leptinhalter.

Connections between obesity, hunger and leptin levels

Åsa-Helena Nilsson Grupp 5

Elektivarbete 2 p
 Människans fysiologi HT-05
 Åsa-Helena Nilsson Grupp 5
 Handledare: Anna-Lena Hulting

ABSTRACT

Sambandet mellan fetma, hunger och leptinhalter.

Fetma är ett snabbt växande folkhälsoproblem av global betydelse. Upptäckten av det 167 aminosyror långa proteinet leptin 1994 väckte stora förhoppningar om att kunna hitta ett botemedel mot fetma. Denna litteraturstudie är en sammanställning av sambandet mellan fetma, hunger och leptinhalter. Nucleus arcuatus (ARC) i hypothalamus tjänar som signaleringscentrum för leptin. Leptin når två närliggande signalvägar i ARC den orexigena (aptit-stimulerande) signalvägen som medieras av neuropeptid y (NPY) och agouti-related peptid (AgRP) och den anorexigena (aptit-dämpande) signalvägen som medieras av pro-opiomelanocortin (POMC) och cocaine-and amphetamine related transcript (CART) via den långa leptinreceptorn (Ob-Rb). Glukokortikoider stimulerar födointag hos människan och leptin och kortisol följer varandra som spegelbilder dvs. när leptinhalten är hög är kortisolhalten låg och vice versa. Leptin och hypothalamus- pituitary gland-adrenal cortex (HPA-axeln) samverkar starkt med varandra. Även tyroideastimulerande hormon (TSH) och leptin uppvisar vid studier ett parallellt frisättningsmönster vilket är ett tecken på att även dessa två interagerar. Såväl sömn som stress påverkar leptinnivåerna tillsammans med en rad andra hormoner. Trots att leptin är ett hormon som signalerar mättnad så uppvisar ofta överviktiga individer höga leptinnivåer i blodet, vilket har lett fram till slutsatsen att dessa individer har utvecklat en leptinresistens. Slutsatsen som dras är att leptin endast i undantagsfall ensamt kan förklara förekomst av fetma hos enskilda individer, men däremot tycks leptin ha en nyckelroll i samspelet mellan de neurotransmittorer och hormoner som interagerar när det gäller regleringen av hunger och mättnad.

- Björntorp, P. (2001). *Centralization of Body Fat* International Textbook of Obesity. New York, John Wiley & Sons Ltd.
- Jeanrenaud B. & Jeanrenaud-Rohner F. (2001) *Role of Neuropeptides and Leptin in Food Intake and Obesity*. International Textbook of Obesity. New York, John Wiley & Sons Ltd.
- Farooki, I.S. & O'Rahilly, S. (2005) New advances in the genetics of early onset obesity. *International Journal of Obesity*, 29, 1149-1152.
- Fetissov, S.O., Hallman, J., Oreland, L., af Klinteberg B., Grenbäck, E., Hulting, A-L. & Hökfelt, T. (2002) Autoantibodies against α -MSH, ACTH and LHRH in anorexia and bulimia nervosa patients *Proceedings of the National Academy of Sciences* Vol. 99, No 26, 17155-17160.
- Flier, J.S., Harris, M. & Hollenberg, A.N. (2000) Leptin, nutrition, and the thyroid: the why, the wherefore, and the wiring. *The journal of Clinical Investigation* Vol. 105, No 7, 859-861.
- Friedman, J. M., (2002) The function of Leptin In Nutrition, Weight, and Physiology. *Nutrition Reviews*, Vol. 60, No 10, 1-14.
- Gura, T. (2000) Tracing Leptin's Partners in Regulating Body Weight. *Obesity Research* Vol. 287, No 5459, 1738-1741
- Konturek, P.C., Konturek, J.W., Czesnikiewicz-Guzik, M., Brzozowski, T. & Konturek, S.J. (2005) Neurohormonal control of food intake; basic mechanisms and clinical implications. *Journal of physiology and pharmacology*. 56, Supp, 5-25.
- Udden, J, Björntorp P, Arner P, Barkeling B, Meurling L, Rössner S (2003) Effects of glucocorticoids on leptin levels and eating behaviour in women. *Journal of Internal Medicine*, 253 (2): 225-31
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Leopold, L. & Friedman, J.M. Poritionela cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-432.

Innehållsförteckning

Abstract	Sid. 2
1. Introduktion	Sid. 4
2. Syfte och metod	Sid. 4
3. Obesitas	Sid. 5
4. Hunger och mättnad	Sid. 5
4.1 Centralnervös reglering	Sid. 6
4.2 Neurotransmittorer och hormoner som har betydelse för hunger och mättnad	Sid. 6
4.3 Syndrom och genetiska defekter som har eller kan orsaka obesitas	Sid. 7
5. Leptin	Sid. 7
5.1 Egenskaper och mekanismer	Sid. 7
5.2 Receptorer och signalvägar	Sid. 8
5.3 Orexigena och anorexigena signalvägar	Sid 9
5.4 Melanocortins signalväg spelar en viktig roll för leptins reglering av thyroidea-axeln	Sid. 9
5.5 Insulin och leptinhalter korrelerar	Sid. 9
5.6 Den argentinska leptin-ghrelin tangon	Sid. 9
5.7 Finns det ett samband mellan obesitas och låga leptinhalter?	Sid. 10
5.8 Leptinresistens	Sid. 10
5.9 Leptin som komponent i viktminskningsmedicinering	Sid. 10
6. Stress – en faktor att räkna med när det gäller leptin och dess funktion	Sid. 11
7. Sömn påverkar leptinhalterna	Sid. 11
8. Avslutande diskussion	Sid. 11
9. Källor	Sid. 12

1. Introduktion

Fetma är ett växande folkhälsoproblem av global betydelse. Förutom ohälsa i form av minskad livskvalitet och minskat psykiskt välbefinnande skördar fetma många dödsoffer på grund av de medicinska komplikationer detta för med sig. Med fetma följer en rad sjukdomar såsom typ- 2 diabetes, hjärt- kärlsjukdom, vissa cancersjukdomar, gallsten, leverpåverkan samt muskel – och ledbesvär (Kjellström et. al, 2002).

Ca 10-15 % av den svenska befolkningen lider av fetma och en ändå större andel är överviktiga. Övriga skandinavien har ungefär samma prevalens. På den västra delen av den europeiska kontinenten och i Storbritannien ligger prevalensen på ca 20 % och är ännu högre i Östeuropa med siffror upp emot 50 % i länder som Litauen och Ryssland. I USA uppskattar man att ca 30 % av befolkningen lider av fetma (Björntorp in FYSS, 2003). Psykologiska, biologiska och psykosociala faktorer framhålls som viktiga när det gäller orsakerna till fetma (SBU, 2002). På senare tid har forskning inriktats på att förklara de biologiska orsakerna som kan ligga bakom utvecklandet av fetma hos individer.

2. Syfte och metod

Denna studie avser att med hjälp av litteraturstudier beskriva sambandet mellan fetma, hunger, och leptinhalter. Artiklarna till studien har hämtats på databaser såsom Pub.Med och Karolinska Institutets interna bibliotekskataloger och avhandlingsregister.

<p> α-MSH = α-melanocytstimulating hormone ACTH = adrenocorticotropic hormone ARC = nucleus arcuatus AgRP = agouti-related peptide CCK= cholezystokinin CART =cocaine and amphetamine-regulated transcript CRH = corticotropin releasing hormone DIO- möss = diet-induced obese mice GLP-1 = glucagonlike peptide HPA = hypothalamus- pituitary gland – adrenal cortex JAK = Janus kinases LHA = lateral hypothalamic area LHRH = luteinizing hormone releasing hormone MC4R = melanocortin 4 receptor MCH = melaninconcentrating hormone NPY = neuropeptide Y NTS = nucleus tractus solitarius ob/ob mouse = mouse lacking ob-protein (leptin) producing gene Ob-Rb = long form of leptinreceptor SOCS-3 =suppressor of cytokine signalling-3 STAT3 = signal transduction and activators of transcription 3 TSH = thyroideastimulating hormone TRH = TSH-releasing hormone PC1 = prohormonkonvertase 1 POMC = pro-opiomelanocortin PYY = peripheral hormone peptide PVN = nucleus paraventricularis VMH = ventromedial hypothalamus VMN = ventromedial nuclei </p>

Tabell. 1. Förekommande förkortningar

3. Obesitas

Kriterier

Det vanligaste sättet att klassificera obesitas är att göra beräkningar efter s.k. bodymass index (BMI). BMI beräknas som kroppsvikten i kg dividerat med kroppslängden i meter dvs. kg/m^2 (Björntorp, 2003). Världshälsoorganisationen (WHO) har utvecklat ett klassifikationssystem där ett BMI på över 30kg/m^2 anses vara obesitas (Antipatis & Gill, 2001). Det finns olika typer av fetma. En vanlig distinktion görs mellan android fetma och gynoid fetma. Android fetma med fettdepåer runt midjan anses innebära högre risk för komplikationer såsom insulinresistens, typ 2 diabetes mellitus, högt blodtryck, höga blodfetthalter, kardiovaskulära sjukdomar, stroke sömn apné m.m. jämfört med gynoid fetma med fettdepåer runt höfter och lår (Rosmond in Björntorp, 2001). Fett lagras huvudsakligen i adipocyter (fettceller) i subkutan vävnad och intraperitonealt (innanför bukhinnan) även om lever och andra organ kan lagra betydande mängder av lipider vid fetma (Konturek, Konturek, Czénikiewicz-Guzik, Brzozowski, Sito & Konturek, 2005).

Tidigare trodde man att antalet adipocyter endast kunde öka under barndomen och att överskott på energi hos barn ledde till hyperplastisk fetma vilket är förknippat med ett ökat antal av adipocyter. När det gällde vuxna trodde man att fetma hos denna grupp var ett resultat av ökad storlek på adipocyterna s.k. hypertrofisk fetma. Senare studier har dock visat att nya adipocyter kan differentieras från fibroblastliknande preadipocyter när som helst under livet och att fetma hos vuxna är förknippat med såväl ökat antal av adipocyter som ökad storlek hos dessa. Extremt obesa personer kan ha så mycket som fyra gånger så många adipocyter som friska individer, dvs. hyperplasi. En person med fetma kan också ha dubbelt så stora adipocyter som normalpopulationen = hypertrofi, (Konturek et. al. 2005).

4. Hunger och mättnad

Generellt sett är det två system som reglerar aptiten och födointaget; korttidsregleringen som inbegriper förhindrande av överätning vid varje måltid och regleringen på lång sikt vilken primärt sköter underhållet av normala energilager i form av fett i kroppen (Konturek et. al. 2005), fig. 1. Regleringen av kroppsfett är baserat på ett homeostatiskt system som är inriktat på viktökning och lagring av fett och där endast ett fåtal mekanismer befrämjar viktminskning (Farooki & O'Rahilly, 2005).

Hypothalamus tar emot input från fettväven och då främst från leptin och insulin när det gäller långtidsregleringen och från magens *peripheral hormone peptide* (PYY), *glucagonlike peptide* (GLP-1), *cholesystokinin* (CCK) och ghrelin när det gäller korttidsregleringen (Farooki & O'Rahilly, 2005).

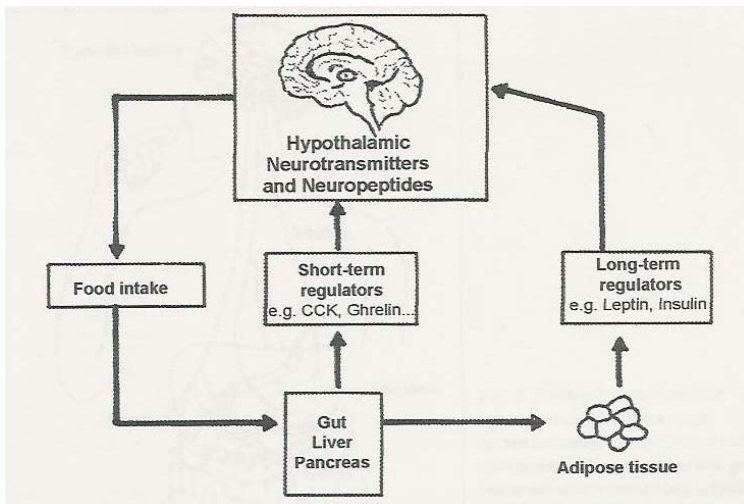


Fig. 1. Kort och långsiktig hungersreglering (Konturek, et. al. 2005)

4.1 Centralnervös reglering

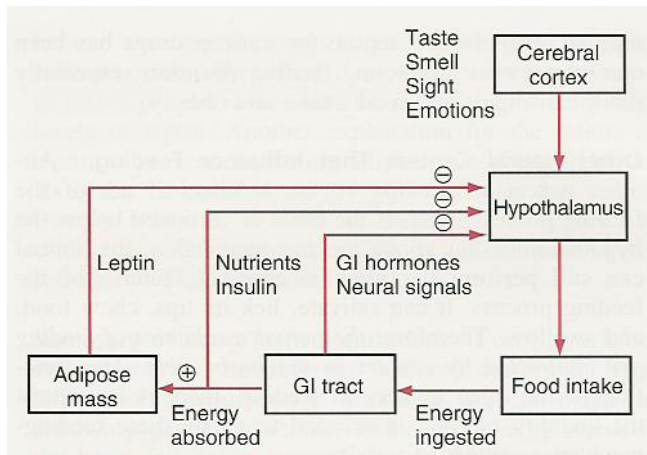
Sedan 1950-talet har de möjliga mekanismerna bakom ätstörningar och fetma hänförs till hypothalamus som anses ha en nyckelroll. Även andra områden har förts fram som mycket viktiga i denna reglering. *Nucleus tractus solitarius* (NTS) i hjärnstammen tjänar som en gateway för neural signalering från mag-tarmkanalen till hypothalamiska hungerscentra. Även *amygdala*, *cortex prefrontalis* och även *area postrema* anses vara viktiga vid för ätstörningar och inadekvat lagring av energi. Dessutom anses både *nucleus arcuatus* (ARC) och *nucleus paraventricularis* (PVN) vara centra för kontrollen av födointaget. Tidiga experiment visade vid lesioner av hypothalamus på djur och vid obduktioner av personer som lidit av sjuklig fetma att *nucleus ventromedialis* (VMN) tycktes tjäna som mättnadscentra medan laterala *hypothalamiska arean* (LHA) verkade fungera som hungerscentra. Detta utmynnade senare i den hypotes som kom att kallas ”dubbla-centra-hypotesen” (Konturek et. al. 2005).

4.2 Neurotransmittorer och hormoner som har betydelse för hunger och mättnad

De hormoner och neurotransmittorer som anses minska födointaget är; serotonin, noradrenalin, α -melanocytstimulerande hormon (α -MSH), kortikotropinfrisättande hormon (CRH), leptin, insulin, CCK, enterostatin, GLP-1 (Konturek et. al. 2005) och neuropeptiden, cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART), (Kalra et. al., 1999).

Hormoner och neurotransmittorer som anses öka födointaget är neuropeptid Y (NPY), agouti-related peptid (AgRP) melaninkoncentrerande hormon (MCH), orexiner, endorfiner, galanin, aminosyror (glutamat och γ -aminobutyric acid) och kortisol (Konturek et. al. 2005).

Orexiner är två relativt nypptäckta neuropeptider orexine A och orexine B som har visat sig stimulera aptiten (Janas-Kozik & Krupka-Matuszczyk, 2004). Orexin har fått sitt namn av latinets orexis = aptit, (egen anm). Ökad leptin sekretion minskar orexinnivåerna i laterala hypothalamus (Jeanrenaud & Rohner-Jeanrenaud i Björntorp, 2001).



Figur 2. Feedbackmekanism för kontroll av energiintag (Guyton & Hall 2000)

4.3 Syndrom och genetiska defekter som har eller kan orsaka obesitas.

Andelen av obesitasfall som utgörs av individer med olika former av syndrom eller genetiska defekter som har obesitas som en del av den kliniska bilden är liten. Emellertid finns det över 40 olika syndrom som är förknippade med obesitas och fem gener som hittills har kopplats till monogena (helt ärftliga) former av obesitas (Wangensteen, Undlien, Tonstad & Retterstøl, 2005).

Melanokortin-4 receptor (MC4R) är den vanligaste mutationen och denna kan ses hos 5 % av vuxna med BMI > 40/kg/m² och barn med betydande fetma motsvarande 3,5 standardavvikelser över genomsnittet före tio års ålder. Övriga gener där mutationer kan ge fetma är leptin, leptinreceptor, pro-opiomelanocortin (POMC) och prohormonkonvertase 1 (PC1). Samtliga deltar i aptitregleringen via hypothalamus (Wangensteen, Undlien, Tonstad & Retterstøl, 2005).

5. Leptin

5.1 Egenskaper och mekanismer

Genen för leptin och dess proteinprodukt upptäcktes 1994 (Zhang et. al). Leptin är huvudsakligen producerat av adipocyter i fettväven och antas signalera till hjärnan om hur stor fettväven är (Melkersson, 2000). Leptinnivåerna korrelerar positivt med storleken på fettväven och leptin antas vara den afferenta signalen i en negativ feedbackloop som reglerar fettvävens storlek (Friedman, 2002), fig. 2 (Guyton & Hall 2000).

Genom att avla fram den s.k. ob/ob musen som saknade den gen som producerar ob-protein dvs. det som senare kom att kallas för leptin, upptäckte man dess betydelse för regleringen av födointaget (Weigle et. al., 1995). ARC, PVN, LHA, VMH och mediala preoptiska arean är några av de viktigaste målområdena för leptinsignaleringen när det gäller mättnads- och hungersreglering (Håkansson et. al., 1998).

Hos människa är leptinogenen lokaliserad till kromosom 7q31.3 Leptin mRNA har upptäckts i placentala trophoblaster i bröstkörtelceller och senare data har talar för att leptin även bildas i hjärnan. Leptinreceptorer finns i en rad perifera vävnader såsom binjurar, hemapoetiska stamceller, njurar, lever, lungor, ovarier, pancreas, skelettmuskel och i olika områden i hjärnan, inklusive cerebellum, cortex, hypothalamus, thalamus, hippocampus, choroid plexus och hjärnans kapillära epitel, (Melkersson, 2000).

Leptin är ett 167 aminosyror långt protein som cirkulerar i plasma i fri form eller bundet till proteiner. Leptin reglerar storleken på fettlagren. Minskning av kroppsfettet leder till en minskning av leptinhalterna vilket i sin tur leder till en positiv energibalans där födointaget överstiger energikonsumtionen. Denna biologiska respons inkluderar flera effekter på HPA-axeln och andra effekter är sänkt kroppstemperatur och ökat parasympatiskt påslag. En ökning av kroppsfettet medför omvänt en ökad leptinhalt vilket i sin tur medför en rad effekter på fett- och glukosmetabolismen och aktivering av det sympatiska nervsystemet (Friedman, 2002).

Nivåerna av cirkulerande leptin under dygnet är som högst mellan midnatt och tidig morgon och lägst mitt på dagen och en bit in på eftermiddagen. Dygnsrytmen påverkas bl.a. av måltiderna under dagen som för med sig förändringar i insulin och glukosnivåer, vilket kan påverka leptinsekretionen (Melkersson, 2000).

Förutom regleringen av födointaget och storleken på fettväven är andra sannolika funktioner hos leptin att reglera igångsättningen av puberteten och att vara en länk mellan immunologisk balans och nutritionell balans. Leptin har också en antidiabetisk effekt (Friedman, 2002).

5.2 Receptorer och signalvägar

Leptinreceptorerna är medlemmar i cytokinreceptorfamiljen. Leptinreceptorn (Ob-R) har flera isoformer vilket beror på alternativ mRNA skarvning och efter-translation. De olika formerna av receptorer delas in i tre klasser: långa, korta och secernerade. Den långa formen = (Ob-Rb) receptorn skiljer sig från de andra genom att denna har ett långt intracellulärt område vilket är nödvändigt för leptins effekter på aptiten. Detta intracellulära område binder till *Janus kinaser* (JAK) och till *signal transduction and activators of transcription 3* (STAT3) dvs. transkriptionsfaktorer som behövs för signaltransduktion (Wynne, Stanley, McGowan & Bloom, 2005).

JAK/STAT är en signalväg som leder till en förändrad genexpression. En uppsättning gener medför uttryckande av *suppressor of cytokine signalling-3* (SOCS-3). SOCS proteiner stänger av JAK/STAT vägen och kan därför spela en viktig roll vid hormonresistens.

Den korta formen av leptinreceptorn antas ha betydelse för transporten av leptin över blod-hjärnbarriären medan den secernerade formen tros binda till cirkulerande leptin och modulera dess biologiska aktivitet (Wynne et. al., 2005)

Leptin binder som nämnts till den långa leptinreceptorn (Ob-Rb) i hypothalamus och då främst i dorsomediala, ventromediala, laterala och paraventrikulära delarna samt ARC. Effekterna av leptin medieras huvudsakligen av två neurotransmittorer som är belägna i hypothalamus, nämligen α -MSH och NPY.

NPY är ett litet protein och var den första substans i hjärnan som befanns interagera med leptin. Studier där man korsade möss som saknade leptingen med möss vars NPY- gen hade satts ur spel visade att några av leptinets hungerdämpande effekter beror på dess hämning av NPY aktiviteten (Gura, 2000).

Trots att α -MSH är mest känt för sin förmåga att styra produktionen av brunt pigment i hudceller, har forskare funnit att denna neuropeptid fungerar annorlunda i hjärnan, där dess funktion är att minska aptiten. Det som fick forskarna att upptäcka detta var studier av en muterad stam av möss s.k. agoutimöss som har en guldfärgad päls och är extremt feta. Dessa möss producerar väldigt stora mängder av ett protein kallat agouti. Detta protein har visat sig

blockera α -MSH:s verkan i såväl hudceller som i hjärnan vilket förklarar agoutimössens pigmentdefekt och grava obesitas. Senare gjordes upptäckten att agoutimöss producerar väldigt lite α -MSH vilket ledde fram till hypotesen att leptin stimulerar α -MSH produktionen vilket i sin tur leder till nedreglering av aptiten (Gura, 2000).

Leptin stimulerar således frisättningen av α -MSH som syntetiseras från POMC vilket är en peptidprekursor för ACTH, β -endorphin och α -MSH. POMC inhiberar absorption av näring och ökar aktiviteten i sympatiska nervsystemet och energikonsumtionen via melanocortin 4 receptorn (MC4R). Exakt hur denna mekanism fungerar är ännu inte klarlagt (Pritchard, Turnbull & White, 2002), (Despopoulos & Silbernagl, 2003).

Studier har visat att administrering av MC4R antagonister minskar leptins anorektiska svar vilket talar för att melanocortins signalväg troligen är mycket viktig när det gäller leptins signalering (Gura, 2000).

5.3 *Orexigena och anorexigena signalvägar*

ARC i hypothalamus tjänar som signaleringscentrum för leptin. Leptin når två närliggande signalvägar i ARC den orexigena (aptit-stimulerande) signalvägen som medieras av NPY och AgRP och den anorexigena (aptit-dämpande) signalvägen som medieras av POMC och CART via den långa leptin receptorn Ob-Rb.

5.4 *Melanocortins signalväg spelar en viktig roll för leptins reglering av thyroidea-axeln.*

Melanocortins signalväg involverar två ligander uttryckta i tydlig utskiljbara neurala populationer i ARC i hypothalamus. Liganderna är AgRP vilken hämmas av leptin och α -MSH som aktiveras av leptin. MC4R stimuleras av α -MSH och hämmas av AgRP. Denna signalväg kan alltså blockeras genom att agonisten α -MSH minskas och antagonisten AgRP ökas eller genom en förlorad receptorfunktion vilket i båda fallen resulterar i obesitas.

Försök på råttor har visat att α -MSH ökar thyroideastimulerande hormon (TSH) när det administreras centralt in vivo och ökar frisättningen av TSH- frisättande hormon (TRH) när det administreras lokalt i hypothalamus in vitro (Kim et. al., 2000). Vidare blockerar AgRP frisättningen av TRH genom att inhibera α -MSH och därmed hindra leptins verkan. α -MSH har identifierats i nervterminaler som innerverar TRH neuron i PVN. Detta kan tyda på att det centrala melanocortinsystemet kan reglera thyroidea-axeln och kan mediera verkningarna av leptin på thyroidea-axeln (Flier, Harris & Hollenberg, 2000).

5.5 *Insulin- och leptinhalter korrelerar*

Det har visat sig att insulin hyperpolariserar samma glukos känsliga neuron i hypothalamus som leptin, vilket har lämnat öppet för hypotesen att insulin och leptins signalvägar överlappar varandra eller att de delar samma transduktionskomponenter (Montez et. al., 2005).

5.6 *Den argentinska leptin-ghrelin tangon*

Studier har visat att leptin minskar plasmanivåerna av ghrelin och att ghrelin på motsvarande sätt minskar frisättningen och verkan av leptin. Det har föreslagits att leptin utövar en negativ regulatorisk effekt på frisättningen och verkan av ghrelin och att en ökning av ghrelinnivåer orsakade av fasta eller viktminskning beror på de minskade inhibitoriska effekterna av leptin. Detta kan tyda på att de vikt reducerande effekterna av leptin inte enbart medieras av dess direkta effekter på hypothalamus utan också av dess perifera inhibitoriska effekt på frisättningen och verkan av ghrelin. Denna interaktion mellan ghrelin och leptin när det gäller

kontrollen av födointaget har kommit att kallas för den argentinska ghrelin-leptin tangon. (Konturek et. al. 2005)

5.7 Finns det ett samband mellan obesitas och låga leptinhalter?

Studier visar att såväl leptinsekretionen som cirkulerande leptin i blodet minskar vid en betydande minskning av kroppsfettet hos obesa. Nivåerna som uppmättes hos de postobesa var signifikant lägre än en normalviktig kontrollgrupp (Löfgren, Andersson, Adolfsson, Leijonhufvud, Hertel, Hoffstedt & Arner, 2005)

Vid en studie där 12 st. medelålders kvinnor med måttlig övervikt fick inta glukokortikoider i tablettform visade det sig att leptinhalterna signifikant steg i blodet. Trots detta minskade inte deras aptit, utan den tvärtom ökade hos dessa kvinnor (Udden, Björntorp, Arner, Barkeling, Meurling & Rössner, 2003).

Då leptin är ett mättnadshormon är det naturligt att tänka sig att låga leptinhalter motverkar fetma och tvärtom, men förhållandet är inte fullt så enkelt. Tvärtom uppvisar ofta obesa individer höga leptinnivåer i blodet, vilket har lett fram till slutsatsen att dessa individer har utvecklat en leptinresistens (Friedman, 2002).

5.8 Leptinresistens

Orsakerna bakom leptinresistens är inte klarlagda men studier har visat att höga halter av leptin injicerade i cerebrospinalvätskan hos möss gav leptinresistens (Montez et. al., 2005). En hypotes som ofta förs fram är att leptinresistens kan bero på defekter i leptinreceptorerna (Gura, 2000). Även ökade nivåer av hypothalamiskt SOCS-3 har föreslagits som en tänkbar faktor bakom leptinresistens. I en studie undersöktes s.k. DIO- möss dvs. möss som hade fått en fettrik kost och blivit obesa (diet-induced obese mice). Dessa möss karakteriserades av att ha förhöjda halter av serum leptin och en uttalad resistens mot exogent leptin.

Undersökningen visade att SOCS-3 ökade särskilt mycket i ARC, vilket medförde leptinresistens i detta område medan andra områden i hypothalamus bibehöll sin leptinkänslighet. Orsakerna bakom detta är ännu oklara men man misstänker att en uppreglering av hämmare av cytokin- signalering såsom SOCS-3 och nedreglering av Ob-Rb receptorer har betydelse (Münzberg, Flier & Bjørnbæk, 2004).

DIO- mössen blev obesa vid en fettrik kost men en annan stam av möss som åt samma kost blev inte obesa. Detta kan indikera att vissa stammar av möss kan ha särskilt lätt för att utveckla obesitas, vilket också antas kunna gälla för människor. Forskning på olika indianstammar och urbefolkningar pekar i den riktningen (Friedman, 2002).

5.9 Leptin som komponent i viktminskningsmedicinering.

När leptin upptäcktes 1994 trodde många att detta var upptakten till en ny era där man äntligen skulle kunna medicinera mot obesitas. Läkemedelsföretagen satsade enorma summor på forskning om leptin och dess verkningar men ett knappt decennium senare kunde man konstatera att det inte var så enkelt. Leptin kunde inte ensamt lösa problemet med obesitas. Däremot har leptinbehandling visat sig kunna normalisera insulinnivåer, lipidprofil, thyroideafunktion och kroppssammansättning hos barn och ungdomar med medfödd leptinbrist, fig. 4 (Wangensteen et. al., 2005),



Figur 4. Patient med leptinbrist före och efter behandling med leptinsubstitution. (Wangensteen et.al 2005). © 2003 The Endocrine Society.

6. Stress – en faktor att räkna med när det gäller leptin och dess funktion.

Långvarig stress kan leda till det s.k. metabola syndromet och rubbningar av HPA-axeln, vilket ofta leder till en överproduktion av kortisol i binjurebarken (Währborg, 2003). Fetissoff et. al. (2002) demonstrerade i en studie att personer som led av anorexia nervosa och bulimia nervosa hade antikroppar mot *adrenocorticotropic hormone* (α -MSH/ACTH) eller *luteinizing hormone releasing hormone* (LHRH). Dessa antikroppar har kopplats ihop med stressrelaterade rubbningar vilket kan innebära att även stress kan vara en faktor att räkna med när det gäller hunger- och mättnadssignaler.

7. Sönnen påverkar leptinhalterna

Vid en jämförelse mellan personer som sov 9 timmar per natt och personer som endast sov knappt 4 timmar per natt visade det sig att leptinhalterna var markant lägre hos individerna som endast sov 4 timmar per natt (Spiegel et. al., 2004) Eftersom leptinnivåerna minskar vid ökat sympatiskt påslag kan detta vara orsaken till att nivåerna sjunker vid mindre sömn eftersom sympatikus är aktiverat under längre tid. Sönnen påverkar en rad hormoner som interagerar med leptin. Sömnberoende förändringar av leptinhalterna kan resultera i förändringar i leptinkänsliga signalvägar. De mest framträdande signalvägarna när det gäller såväl leptin som sömnreglering är den s.k. HPA-axeln och glukosregleringen via insulin. Glukokortikoider stimulerar födointag hos människan och leptin och kortisol följer varandra som spegelbilder dvs. när leptinhalterna är höga är kortisolhalterna låga och vice versa. Leptin och HPA-axeln interagerar således starkt med varandra. Även TSH och leptin uppvisar ett parallellt mönster vilket är ett tecken på att även dessa två interagerar (Spiegel et. al. 2004)

8. Avslutande diskussion

Troligen kan leptin endast i undantagsfall ensamt vara den felande länken när det gäller obesitas men däremot tycks leptin viktigt när det gäller hunger- och mättnadsregleringen och mycket talar för att leptin också påverkar aktiviteten i kroppen och dess energikonsumtion (Gura, 2000). Obesitas har en mycket komplex orsaksbakgrund och sannolikt interagerar en rad olika faktorer. Obesa individer är inte heller en homogen grupp utan en ytterst heterogen grupp med stora individuella skillnader.

Försöken på Ob/Ob mössen och upptäckten av leptin blev startskottet för en intensiv forskning kring genetiska orsaker bakom obesitas, vilket har resulterat i att man idag räknar med att så

mycket som 5 % av obesitasfallen är ärftligt relaterade. Denna siffra kan förefalla låg men i beaktande av att man räknar med att 250 miljoner människor lider av obesitas är detta många individer (Antipatis & Gill, 2001). Det också möjligt att med nya landvinningar inom forskningen kan genetiska och biologiska orsaker i flera fall förklara uppkomsten av obesitas. Forskningen på DIO möss visa att en fettrik kost kan ge obesitas och leptinresistens på vissa stammar medan andra inte blir obesa och leptinresistent. Detta indikerar att olika djurstammar och sannolikt också människoslag kan ha olika lätt för att utveckla obesitas.

Det har länge varit känt att höga halter av glukokortikoider såsom kortisol kan leda till *insulin*resistens och nu har även senare forskning visat att förhöjda halter av kortisol kan sänka leptinnivåerna. Spiegel et. al. visade på sömnens betydelse för den hormonella regleringen och pekade på sambanden mellan leptin – kortisol – TSH och insulinnivåer och även sympatovagal balans.

De faktorer som länge har framhållits som viktiga för människans homeostas dvs. födointag, sömn och stress samverkar och nu vet man också mer konkret på vilket sätt de gör det. Tillsammans med den ökande kunskapen om genetiska orsaker till obesitas kan vi förhoppningsvis öka möjligheterna att behandla och förebygga fetma.

9. Källor

- Antipatis, V.J. & Gill, T. P. (2001) *Obesity as a Global problem* Textbook of Obesity. New York, John Wiley & Sons Ltd.
- Björntorp, P. (2001). *Centralization of Body Fat* International Textbook of Obesity. New York, John Wiley & Sons Ltd.
- Björntorp, P. (2003) *Obesitas* FYSS- fysisk behandling I sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling. Statens Folkhälsoinstitut Rapport Nr 2003:44.
- Cai, Xue J Widdowson, P.S. Harrold, J., Wilson, S., Buckingham, R.E., Arch, J.R.S. Tadayyon, M., Clapham, J.C. Wilding, J and Williams, G. (1999) Hypothalamic Orexin Expression Modulation by Blood Glucose and Feeding *Diabetes*, Vol. 48, Nov
- Despopoulos, A. & Silbernagl, S. (2003) *Color Atlas of Physiology* Thieme, Stuttgart, New York.
- Jeanrenaud B. & Jeanrenaud-Rohner F. (2001) *Role of Neuropeptides and Leptin in Food Intake and Obesity*. International Textbook of Obesity. New York, John Wiley & Sons Ltd.
- Janas-Kozik, M., & Krupka-Matuszczyk I., (2004) The role of orexines in appetite regulation. *Psychiatria Polska* Jan-Feb: 38 (1):95-104.
- Farooki, I.S. & O'Rahilly, S. (2005) New advances in the genetics of early onset obesity. *International Journal of Obesity*, 29, 1149-1152.

- Fetissov, S.O., Hallman, J., Orelund, L., af Klinteberg B., Grenbäck, E., Hulting, A-L. & Hökfelt, T. (2002) Autoantibodies against α -MSH, ACTH and LHRH in anorexia and bulimia nervosa patients *Proceedings of the National Academy of Sciences* Vol. 99, No 26, 17155-17160.
- Flier, J.S., Harris, M. & Hollenberg, A.N. (2000) Leptin, nutrition, and the thyroid: the why, the wherefore, and the wiring. *The journal of Clinical Investigation* Vol. 105, No 7, 859-861.
- Friedman, J. M., (2002) The function of Leptin In Nutrition, Weight, and Physiology. *Nutrition Reviews*, Vol. 60, No 10, 1-14.
- Gura, T. (2000) Tracing Leptin's Partners in Regulating Body Weight. *Obesity Research* Vol. 287, No 5459, 1738-1741
- Guyton, A. C., & Hall, J.E. (2000) *Textbook of Medical Physiology* 10th edit. W.B. Saunders Company, Philadelphia, US.
- Håkansson, M.L., Brown, H. Ghilardi, N., Skoda, R. C. & Meister B. (1998) Leptin Receptor Immunoreactivity in Chemically Defined TargetNeurons of the Hypothalamus *The journal of Neuroscience* 18, (1), 559-572.
- Kalra, S.P., Dube, M. G., Pu, S., Xu, B., Horvath, T.L. & Kalra, P. S. (1999) Interacting Appetite- Regulating Pathways in the Hypothalamic Regulation of Body Weight. *Endocrine reviews* 20, (1), 68-100
- Kim, M.S., Small, C.J., Stanley, S.A., Morgan, D.G.A., Seal, L.J., Kong, W.M., Edwards, C.M.B., Abusnana, S., Sunter, D., Ghatei, M.A. & Bloom, S.R. (2000). The central melanocortin system affects the hypothalamo-pituitary thyroid axis and may mediate the effect of leptin. *The Journal of Clinical Investigation*. Vol. 105, No 7, 1005-1011.
- Konturek, P.C., Konturek, J.W., Czesnikiewicz-Guzik, M., Brzozowski, T. & Konturek, S.J. (2005) Neuro-hormonal control of food intake; basic mechanisms and clinical implications. *Journal of physiology and pharmacology*. 56, Supp, 5-25.
- Kjellström, T. Red. *Fetma – problem och åtgärder En systematisk litteraturöversikt*. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Rapport nr 160. Göteborg, 2002.
- Löfgren, P., Andersson, I., Adolfsson, B., Leijonhufvud, B-M., Hertel, K., Hoffstedt, J., & Arner, P. (2005). Long-term Prospective and Controlled Studies Demonstrate Adipose Tissue Hypercellularity and Relative Leptin Deficiency in the Postobese State. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90 (11): 6207-6213.
- Melkersson, K. (2000) *Influence of antipsychotic drugs on hormone levels*. Thesis from Karolinska Institutet, Department of Clinical Neuroscience, Psychiatry Section, St. Göran's Hospital, Stockholm, Sweden.
- Montez, J. M., Soukas, A., Asilmaz, E., Fayzikhodjaeva, G., Fantuzzi, G. & Friedman, J.M. (2005) Acute leptin deficiency, leptin resistance, and the physiologic response to leptin withdrawal. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol 102, no 7, 2537-2542.

- Münzberg, H., Flier, J.S. & Bjørbæk, C. (2004) Region-specific Leptin Resistance within the hypothalamus of Diet-induced Obese mice. *Endocrinology* 145 (11), 4880-4889.
- Pritchard, L.E., Turnbull, A.V. & White, A. (2002) Pro-opiomelanocortin processing in the hypothalamus: impact on melanocortin signaling and obesity. *Journal of endocrinology* 172, 411-421.
- Spiegel, K., Leproult, R., L'hermite-Balériaux, M., Copinchi, G., Penev, P.D. & Van Cauter, E. (2004) Leptin Levels Are Dependent on Sleep Duration; Relationships with Sympathovagal Balance, Carbohydrate Regulation, Cortisol, and Thyrotropin. *The journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89 (11): 5762-5771.
- Udden, J, Björntorp P, Arner P, Barkeling B, Meurling L, Rössner S (2003) Effects of glucocorticoids on leptin levels and eating behaviour in women. *Journal of Internal Medicine*, 253 (2): 225-31
- Wangensteen, T., Undlien, D., Tonstad, S. & Retterstøl L. (2005) Genetiske årsaker till fedme. *Tidsskriften Norsk Lægeforening* nr 22, 125:3090-3.
- Weigle, D. S., Bukowski, T. R., Foster, D: C., Holderman, S., Kramer, J. M., Lasser, G., Lofton-Day, C. E., Prunkard, D. E., Raymond, C. & Kuijper, J. L. (1995) Recombinant *ob* Protein Reduces Feeding and Body Weight in the *ob/ob* Mouse. *The Journal of Clinical Investigation* 96:2065-2070.
- Wynne, K., Stanley, S., McGowan B. & Bloom, S. (2005). Appetite control *Journal of Endocrinology* 184, 291-318
- Währborg, P. (2003). *Stress och den nya ohälsan* (1a utg.). (131-152, 194-200) Stockholm, Natur & Kultur.
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Leopold, L. & Friedman, J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-432.