

MED-3950 5-ÅRSOPPGAVE

PROFESJONSSTUDIET I MEDISIN VED UNIVERSITETET I TROMSØ - NORGES  
ARKTISKE UNIVERSITET



---

**UiT** / NORGES ARKTISKE  
UNIVERSITET

---

# **OVERVEKT, HORMONER OG TRYPTOFANRIK KOST**

-ET LITTERATURSTUDIUM

AV: NINA SMØRSGÅRD MK-10

DR MED GRETHE STØA BIRKETVEDT  
PROFESSOR JON FLORHOLMEN

SENTER FOR SYKELIG OVERVEKT,  
UNIVERSITETSKLINIKKEN I NORD NORGE  
FORSKNINGSGRUPPEN GASTROENTEROLOGI OG ERNÆRING  
UNIVERSITETET I TROMSØ  
VICTORIA TERESE ISAKSEN

## INNHOLDSFORTEGNESE

<b>RESYME</b> .....	4
<b>ARBEIDSPROSESS</b> .....	5
<b>1. INTRODUKSJON</b> .....	6
1.1 OVERVEKT DEFINISJON.....	6
1.2 EPIDEMIOLOGI.....	7
1.2.1 GLOBAL PREVALENS OG INSIDENS.....	7
1.2.2 PREVALENS I NORGE.....	8
1.3 ETIOLOGI.....	11
1.3.1 SAMMENSATTE ÅRSAKER.....	11
1.3.2 ERNÆRING.....	11
1.3.3 GENETIKK.....	13
<b>2. ENDOKRINOLOGI</b> .....	14
2.1 INSULIN.....	14
2.1.1 UTSKILLELSE FRA BETACELLER.....	14
2.1.2 REGULERING AV INSULINUTSKILLELSE.....	14
2.1.3 INSULIN OG EFFEKTER I KROPP.....	15
2.2 GLUKAGON.....	16
2.3 KORTISOL.....	16
2.3.1 BIOSYNTETISE.....	16
2.3.2 REGULERING AV HYPOTHALAMUS-HYPOFYSE-BINYREAKSEN.....	17
2.3.3 KORTISOLEFFEKTER.....	17
2.4 LEPTIN.....	18
2.5 ADIPONECTIN.....	18
2.6 GHRELIN.....	18

<b>3. OVERVEKT OG METABOLSKE KOMPLIKASJONER</b> .....	20
3.1 METABOLSK SYNDROM.....	20
3.1.1 ETIOLOGI.....	20
3.2 DIABETES TYPE 2.....	21
3.3 KARDIOVASKULÆRE SYKDOMMER.....	22
<b>4. TRYPTOFAN</b> .....	23
4.1 HVA ER TRYPTOFAN.....	23
4.2 OPPTAK OG TRANSPORT I KROPP.....	23
4.3 TRYPTOFANMETABOLISME.....	24
4.3.1 KYNURENIN.....	24
4.3.2 METABOLISME AV RESTERENDE TRYPTOFAN.....	26
<b>5. SEROTONIN</b> .....	26
5.1 HVA ER SEROTONIN.....	26
5.2 SYNTESE, DISTRIBUTJON OG EFFEKTER.....	27
5.2.1 SEROTONIN OG CNS.....	27
5.2.2 SEROTONIN I TARM.....	27
5.2.3 SEROTONIN I BLODKAR.....	28
5.2.4 NEVROFYSIOLOGISKE EFFEKTER OG SEROTONIN.....	28
<b>6. TRYPTOFANRIKT KOST OG VEKTNEDGANG</b> .....	29
6.1 ANDEL TRYPTOFAN I MATVARER.....	29
6.2 TRYPTOFANRIK KOST OG SEROTONIN.....	30
6.2.1 EFFEKT AV PROTEINRIKT MÅLTID.....	30
6.2.2 INSULIN KAN FAVORISERE OPPTAK AV TRYPTOFAN.....	31
6.2.3 MÅLTIDSKOMPOSISJON OG NIVÅ SEROTONIN.....	31
6.3 APETITT OG VEKTREGULERING I FORHOLD TIL SEROTONIN.....	32
6.3.1 SEROTONIN HAR EFFEKTER PÅ APETITT.....	32
6.3.2 FEEDBACKMEKANISME SOM REGULERER APETITT.....	32
6.4 TRYPTOFANRIK KOST OG PSYKISK HELSE.....	33
6.4.1 KORTISOL OG TRYPTOFANRIK KOST.....	33
6.5 TRYPTOFANRIK KOST, MELATONIN OG VEKTBALANSE.....	34

6.5.1 MELATONIN.....	34
6.5.2 SØVN, DIETT OG VEKTREGULERING.....	35
<b>7. DISKUSJON.....</b>	<b>36</b>
7.1 FORDELER VED TRYPTOFANRIK KOST.....	36
7.2 MYE KARBOHYDRATER- KONTRADIKTIVT FOR VEKTREDUKSJON.....	37
7.3 ALTERNATIVE TEORIER PÅ APPETITTREGULERING OG OVERVEKT.....	38
7.3.1 INSULIN,- OG LEPTINRESISTENS.....	38
7.3.2 HØY-PROTEINDIETTER.....	39
7.4 KARBOHYDRATAVHENGIGHET.....	40
<b>8. OPPSUMMERING.....</b>	<b>40</b>
<b>9. REFERANSER.....</b>	<b>42</b>

# Resyme

**Bakgrunn:** Fedmeproblematikk er blitt et økende fenomen i vår verden og har nådd epidemiske proporsjoner og er en av de viktigste årsaker til sykelighet og død. Behandlingen består av livsstilsendringer slik som økt fysisk aktivitet og diett. Ulike diettalternativer er tilgjengelig nasjonalt og er mer eller mindre vitenskapelig bevist. En av diettene tar bruk av tryptofanrik kost.

**Mål:** Dokumentere om tryptofanrikt kosthold kan gi vektreduksjon hos overvektige og belyse mulige mekanismer bak denne effekten .

**Metode:** Det er gjort litteratursøk i pubmed samt brukt lærebøker i basal endokrinologi og biokjemi, for å innhente bakgrunns litteratur samt relevante studier.

**Resultater:** Tryptofan i kosten kan øke mengde cerebral serotonin. Opptak er avhengig av mengde tryptofan samt karbohydrater i kosten. Den største vektmodulerende effekten av tryptofanrik kost er foreslått å være økt mengde serotonin til hjernen, som gir en appetittdempende feedbackmekanisme. Serotonin kan også dempe angst, depresjon og stress. Videre bedrer serotonin søvnkvalitet der overvekt og dårlig søvn er korrelerte. Hvorvidt tryptofanrik kost kan gi vektreduksjon hos overvektige er omdiskutert, men det finnes noe dokumentasjon på dette. Det finnes foreløpig ikke studier på tryptofanrik kost som baseres på et vitenskapelig godt studiedesign.

**Konklusjon:** Tryptofan kan ha indirekte effekt på vektreduksjon. Det foreligger per dags dato mer dokumenterte alternativer for diettbehandling av overvekt, enn hva angår et tryptofanrikt kosthold. Det er nødvendig å utføre randomiserte kontrollerte studier over tid, for å påvise en direkte effekt av tryptofan på vektreduksjon.

# Arbeidsprosess

## Formål med oppgaven

Det ble valgt oppgave innenfor tema overvekt og kosthold fordi jeg har hatt dette interessefelt en stund før start på medisinstudiet. Årsak til interesse er at overvekt er en nasjonal og global problemstilling som påvirker folkehelsen negativt. Jeg mener det er nødvendig å belyse muligheter for å behandle overvekt og de skadevirkninger dette medfører på folkehelsen. Valget på tryptofanrik kost ble gjort fordi det er spennende å se om valg av matvarer i riktig sammensetning kan påvirke humør og vekt nedgang. Videre er dietten brukt som behandling på senter for sykelig overvekt, UNN, av overnevnt veileder. Ønsker med oppgaven å lete evidensgrunnlag for om tryptofanrikt kosthold kan ha effekt på vektreduksjon, samt belyse mulige mekanismer bak denne effekten.

## Metode

Litteratur og basalfag er søkt fra register "Pubmed", "Am.Journal of Clinical Nutrition", "New England Journal of Medicine", "Science", "Clinical Genetics", "Circulation", "Clinical Chemistry", NEL, FHI og WHO, med søkeordene "serotonin", "tryptofan", "diett", "overvekt", "appetitt", "depresjon", "humør", "søvn", "melatonin", "insulin", "kortisol", "glukagon", "leptin", "ghrelin", "adiponectin", "diabetes", "metabolsk syndrom" og "CVD". I tillegg har det vært brukt lærebøker i basale fag. Fullstendig litteraturliste er listet bakerst i oppgaven.

## Oppgavens struktur

Oppgaven vil belyse temaet overvekt. Videre se på basalfag knyttet til endokrinologi, metabolisme, vektregulering, tryptofan og serotonin. I tillegg trekkes det fram metabolske konsekvenser tilknyttet overvekt. Avsluttende vil jeg belyse problemstilling i oppgaven, som er om tryptofanrik kost kan påvirke vektreduksjon samt mekanismene bak det. Det vil også bli drøftet andre aktuelle hypoteser og behandlingsalternativer tilknyttet overvekt.

# 1.INTRODUKSJON

## 1.1 Overvekt definert

I følge Verdens helseorganisasjon (WHO) er overvekt definert som KMI (kroppsmasseindeks) på over 25 kg/m<sup>2</sup>. Fedme er definert som KMI-verdier over 30 kg/m<sup>2</sup>, og det innebærer mer enn 12-15 kg ekstra vekt i forhold til KMI på 25 kg/m<sup>2</sup>. Internasjonalt brukes denne indeksen for å kunne vurdere helserisiko ved for eksempel over- og undervekt i en populasjon og WHO anbefaler indeksen for å følge utviklingen i en befolknings kroppsvikt.

WHO har laget en tabell med definisjoner på kroppsmasseindeks fra undervekt til fedme som er listet under avsnittet. BMI (body mass index) er brukt i tabellen under og angir det samme som KMI. I tillegg til tabellen kan nevnes nye begrep for å beskrive fedme ut over dette. Morbid fedme er under grad 3, med KMI fra 40.0 til 49.9 og er tilkommet som begrep de siste 10 årene. Videre er "superobese" beskrevet som KMI over 50.

**Tabell 1:** WHO's definisjoner kroppsmasseindeks (BMI)

Betegnelse	kg/m <sup>2</sup>
Undervekt	Under 18,5
Normal vekt	18,5-24,9
Overvekt	25-29,9
Fedme	Grad 1: 30-34,9 Grad 2: 35-39,9 Grad 3: 40 -

KMI brukes for å vurdere vekt i forhold til høyde og formelen er  $\text{kg/m}^2$ .

Når det skal vurderes grad av overvekt og fedme blant enkeltpersoner er ikke KMI bestandig den beste indikatoren. Mange faktorer som kan påvirke hvordan ens helsetilstand er annet enn KMI. Det kan være hvor fettete er lokalisert (viceralt eller subkutant), fettprosent og mengde muskelmasse(1).

De siste tiår har midje-hofte-ratio (MHR) vært brukt som indikator for helse og overvekt, når det gjelder å identifisere pasienter med abdominal fettoppbygging. MHR  $> 1.0$  hos menn og  $> 0.85$  hos kvinner er brukt for å definere abdominal fettoppbygging. På den andre siden er det videre vist at midjeomfanget alene målt ved laveste ribbegrense og crista iliaca viser bedre korrelasjon for abdominal fettfordeling enn MHR gjør. Midjeomfang korrelerer godt med BMI og er ett mål på intraabdominal fettmasse og total kroppsfett. Økt midjemål er forbundet med stor helserisiko. Problemet med MHR er stor variabilitet i målingene. Derfor kan det tenkes at KMI er det beste verktøyet vi har på generell basis tross sine mangler.

Grensene for økt risiko er definert for menn  $> 94$  cm og kvinner  $> 80$  cm.

Vesentlig økt helserisiko er definert for menn  $> 102$  cm og kvinner  $> 88$  cm. Det er økt risiko spesielt ved vurdering av risiko for diabetes type 2(2).

## **1.2 Epidemiologi**

### **1.2.1 Global prevalens og insidens**

Prevalens er definert som antall individer i en gitt gruppe med en spesiell tilstand, ofte innenfor et visst tidsrom. Insidens er definert som antall nye tilfeller av en gitt tilstand som opptrer innenfor en gruppe, i et bestemt tidsrom. Dagens situasjon er at stadig flere går over grensene der de defineres av WHO som overvektige eller fete. Det vil si at insidensen er økende for overvekt og fedme i et globalt perspektiv. Fedmeproblematikk er blitt et så økende fenomen i verden vår at det har nådd epidemiske proporsjoner(1). Minst 2.8 millioner mennesker dør hvert år som et resultat av overvekt eller fedme(1). Dette som før var et problem i I-land er nå også prevalent i lav- og middel inntektsland(1).

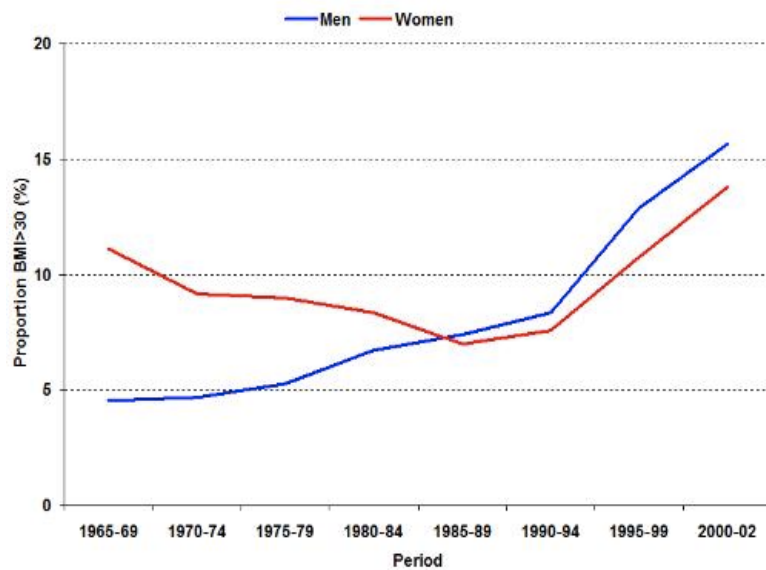


Videre er det estimert at i dagens situasjon er overvekt og fedme er knyttet til flere dødsfall globalt sett enn undervekt(3).

Tall fra WHO fra 2014 viser at prevalensen på overvekt blant voksne over 18 år, omfatter mer enn 1.9 milliarder mennesker. 13 % av disse er klassifisert med fedme. Prevalensen overvektige barn før skolealder i 2013 omfatter rundt 42 millioner barn (4)(5). Blant unge mennesker går vektøkningen raskest.

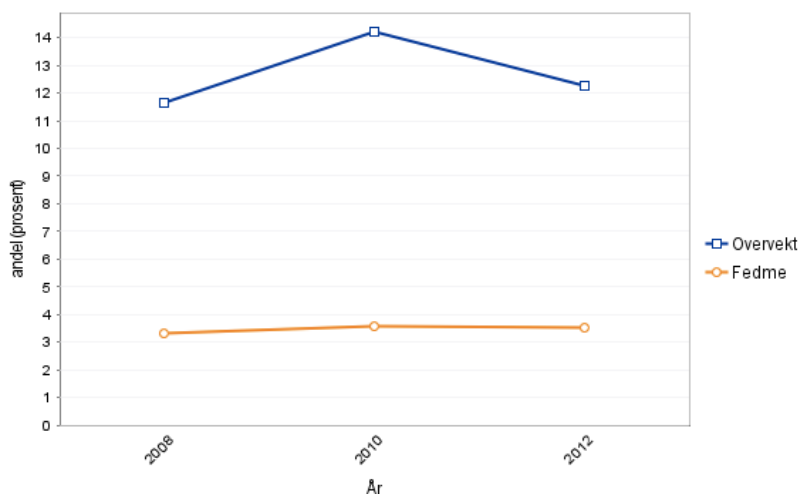
### **1.2.2 Prevalens og insidens i Norge**

Det er mangel på landsomfattende helseundersøkelser som kan vise nøyaktige hvordan utvikling av overvekt og fedme hos voksne har utviklet seg. Tall fra Nord-Trøndergelag samt noen fylker, kan estimere tilstand i Norge for øvrig. Det er vektøkning i alle vektklasser sammenlignet med data fra 1980-tallet(1). Tre undersøkelser fra Nord-Trøndergelag viser at fra 1985-2008 økte menn gjennomsnittlig vekt med om lag 6,5 kg, og kvinner økte med cirka 5.5 kg i snitt. I Nord-Trøndergelag hadde mer enn hver femte person i alderen 30-70 år fedme. Basert på resultater fra tall fra folkehelseinstituttet etter år 2000 var om lag 20 % av menn og 17 % av kvinner overvektige i 2005. Grafen under viser til utviklingen i norske fylker blant voksne mellom år 1965-2002. Det kan sees at menn har hatt en jevn øking i KMI siden år 1965 og etter år 1990 stiger KMI kraftig(1). Hos kvinnene derimot synker KMI mellom år 1965-1987, øker igjen mot år 1990 og stiger så videre.



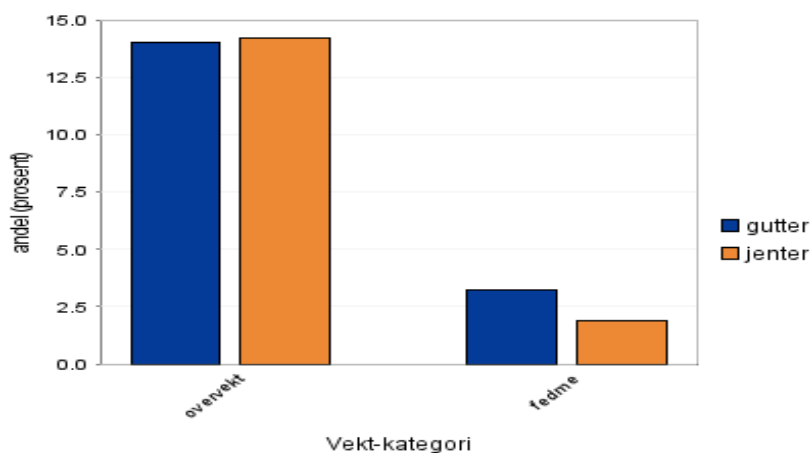
Tallene i figuren er basert på data fra Skjermbildeundersøkelsene (1963-1975) og helseundersøkelser i norske fylker fra 1972-73 til 2000-2002. Kilde: Anders Engeland, Folkehelseinstituttet 2003

Det har blant barn og unge vært en jevn økning i andelen av overvekt de siste 30 år. I 2012 viser tall fra barnevekststudien at blant åtteåringer har knapt 16 % overvekt eller fedme. Av disse 16 % hadde 3,5 % fedme og 12,3 % overvekt. Grafen under viser andelen i prosent av åtteåringer som har enten overvekt eller fedme mellom år 2008-2012. Man kan se at det var omtrent 12 % overvektige åtteåringer med en topp i år 2010 på over 14 %. Forekomst av åtteåringer med fedme har ligget jevnt på cirka 3,5 % over alle de tre år. Det er altså flere åtteåringer med overvekt enn med fedme.



Andelen åtte-åringer med overvekt uten fedme øverst, og med fedme nederst. Resultater fra Barnevektstudien i 2008, 2010 og 2011. Begge kjønn samlet.

Helsedirektoratets undersøkelser viser at hos tenåringer i 15-16 årsalderen er om lag 16-17 % overvektige. Tabellen under avsnittet viser situasjonen i 2011. Man kan lese av tabellen at det var cirka 14 % overvektige gutter og 14,3 % overvektige jenter i 2011. Av ungdom i 15-16 årsalderen kan det sees fra søylediagrammet at 3 % gutter og henholdsvis 2 % jenter var diagnostisert med fedme(1).



Andelene 15-åringer med overvekt og fedme, 2011. Til sammen blir andelen 16-17 prosent. Kilde: Helsedirektoratet

## 1.3 Etiologi

### 1.3.1 Sammensatte årsaker

Det er sannsynligvis sammensatte årsaker til overvekt og fedme. Alt fra genetiske, metabolske, hormonelle, psykologiske, sosioøkonomiske og miljøfaktorer kan tenkes å spille en rolle for utviklingen. Videre er overvekt og fedme ingen enkel fenotype men består av ulike typer av fedme. For eksempel ulike regionale fedmetyper som økt underhudsfett og økt bukfett. De ulike fenotyper kan tenkes å ha ulike metabolske komplikasjoner, for eksempel dyslipidemi og insulinresistens. Det er veldokumentert at økt bukfett er mest skadelig. Det antas at flere gener må ligge bak de ulike fenotyper (6).

### 1.3.2 Ernæring

Økt kaloriinntak i forhold til forbrukte kalorier som følge av fysisk aktivitet, er forbundet med fedme i både i-land og u-land ved et tradisjonelt syn. Dietetiske faktorer slik som økt innhold av fett og raskt absorberbare karbohydrater kan være av betydning(7). I en tysk studie kunne man påvise at hos 9 % av befolkning ble 20 % av det daglige kaloriinntaket dekket av hurtigmat som ofte består av overnevnte raskt absorberbare karbohydrater og høyt energiinnhold på grunn av store mengder av prosessert fett(8). Det industrialiserte samfunn tilbyr billig og lett tilgjengelig hurtigmat som kan favoriseres framfor sunnere kostholdsalternativer. Kostholdssammensetningens betydning ved vektreduksjon har fått stor interesse både i forskning men også i dagspressen. Nasjonalt råd for ernæring i Norge har laget anbefalinger til den norske folk som består av diett med grove kornprodukter, fem porsjoner grønt per dag, mye fisk, vegetabiliske fettkilder, magre meieriprodukter, magert kjøtt og kjøttprodukter og begrenset mengde mettet fett og sukker(9).

Det har videre oppstått ulike forslag til dietter hvor dokumentasjonen for effekt er dårlig eller mangler helt.

Lavkarbodiett er et felles begrep for ulike typer dietter med varierende grad av karbohydratreduksjon. Her skal nevnes "Paleodietten", "Fedor Lindbergs diett", "diett med lav glykemisk index", "Sten Sture Skaldemans diett", "Ketolyse" eller "Low Carb High Fat (LCHF)". Diettene argumenterer for at den lave

karbohydratandelen er gunstig på bakgrunn av at høye mengder karbohydrater skiller ut mer insulin. Videre at insulin er et anabolt hormon som øker fettlagring, skaper blodsukkersvinginger og bidrar til sultfølelse.

Lavkarbodiettene samt dietter med karbohydratrestriksjon, er populære for vektreduksjon, men dokumentasjonen for effekt er diskutabel. Omdiskutert tema ved lavkarbodietten er hva man skal erstatte karbohydrater med. Mange mener at man skal erstatte med mer fett som gir et sterkt metthetssignal, men som er meget kontroversielt.

Glykemisk indeks eller GI er et tall på en skala, hvor 0 er lavest, og 100 er satt til den glykemiske verdien av druesukker. Tallet forteller hvor mye blodsukkeret stiger når det spises en matvare som inneholder karbohydrater. Når blodsukkeret stiger mye i løpet av de to første timene etter måltidet har en matvare høy GI. Hvis blodsukkeret stiger lite har matvaren lav GI. Lav GI gir langsomt opptak av blodsukker, mens høy GI gir et raskt opptak av blodsukker, noe som resulterer i ubalanse i insulinnivået. Dette er spesielt et problem blant mennesker med diabetes, men er senere regnet som problematisk for en større del av befolkningen. Grovt brød, de fleste typer frukt, melk og juice er noen eksempler på matvarer med lav GI. Matvarer med høy GI er blant annet ristet loff, hvit ris, hvit pasta, potet, hvetemel,- og sukkerprodukter og sportsdrikker. En annen diett som har vært på markedet i flere år er Grete Roedes diett. Dette er en diett som er i tråd med nasjonalt råd for ernærings anbefalinger og tar sikte på redusert kaloriinntak og økt mengde fysisk aktivitet med sunne matvarer. Andre dietter er basert på periodisk faste for eksempel "5:2 dietten". Der skal man spise normalt fem dager i uken og minimalt i to dager, og slik begrense den ukentlige kalorimengde. Middelhavsdietten er ofte beregnet som den "sunneste" i dagspressen og i følge en nyere metaanalyse av 50 studier konkluderes det med at dette kostholdet er meget gunstig for å forebygge metabolsk syndrom (10). Dette kostholdet inkluderer høyt inntak av frukt og grønnsaker, grove kornprodukter og belfrukter som erter og bønner. Dessuten inngår høyt inntak av såkalt enumettet fett – særlig fra olivenolje. Nøtter, fisk og fjærkre, men relativt lite rødt kjøtt, er andre ingredienser.

### 1.3.3 Genetikk

Fedme er en av fenotypene til flere humane syndromer som er forårsaket av en enkel genetisk mutasjon, det vil si monogenetiske sykdommer. Hvis man ser overvekt samtidig med andre anomalier eller utviklingsforstyrrelser, kan overvekten være en del av et syndrom. Den vanligste av disse er Prader-Willis syndrom med en insidens på 1 per 25 000 (11). Det er funnet over 40 syndromer som har eller kan ha overvekt som del av det kliniske bildet (12).

Rapporter foreligger der det framkommer fem gener hvorav mutasjoner i disse kan gi fedme i monogene former hos mennesket. Det aller vanligste genet er Melanokortin-4-reseptor (MC4R) som finnes hos omtrent 5 % av de med KMI > 40 kg/m<sup>2</sup> blant voksen befolkning. Hos barn med betydelig fedme KMI > 3,5 standardavvik over gjennomsnittet før ti års alder finner man også dette genet(13,14). I tillegg foreligger det informasjon som viser at de fire andre genene hvor mutasjoner kan gi fedme er leptin, leptinreseptor, proopiomelanokortin (POMC) og prohormonkonvertase 1 (PC1). Fellesnevneren for disse er at alle har en rolle i appetittreguleringen i hypothalamus. Dette foregår ved hjelp av leptinaksen som består av en rekke reaksjoner. Fettvev produserer i hovedsak leptin som viderefører beskjed til CNS om kroppens energistatus. Hypothalamus uttrykker de resterende fire proteinene(13). Det er fellesfaktorer for pasienter med mutasjon i ett av disse genene. For eksempel kan disse pasientene i de første levemånedene ha normal fødselsvekt, mens appetitten og atferd mot mat og matinntak er økt. Det er i tillegg avdekket at lignende mangel i appetittregulering kan sees ved skader i hypothalamus(13).

## **2. ENDOKRINOLOGI**

### **2.1 Insulin**

Insulin er et hormon som utskilles fra betacellene i pankreas og er eneste hormonet som kan senke blodsukkernivået. Hovedstimulus for utskillelse er økt glukosenivå i blod. Hormonet har en hypoglykemisk effekt fordi det øker transport av glukose til muskel, lever og fettvev. Insulinutskillelsen fremmer glukoseoksidasjon, glykogensyntese, protein- og fettsyntesen. Det er således et anabolt hormon. Hormonet er et polypeptid som består av en A- og en B- kjede med hhv. 21 og 30 aminosyrer. To kjeder er forbundet ved et par S-S bindinger. Det er med på å regulere metabolisme, og den hindrer blodsukkeret vårt i å stige høyere enn cirka 9,4 mmol/l (170 mg/dl). Insulin dominerer metabolismen i absorbativ fase der næringsstoffer tas opp fra tarm og overskudd lagres. Insulinverdi er lav etter 24 timers faste og høy etter måltider. Leveren degraderer insulin ved hjelp av enzymet hepatisk glutation insulin dehydrogenase, der 60% brytes ned ved førstepassasjemetabolisme. Insulin har halveringstid på fem minutter(15, 16, 17).

#### **2.1.1 Utskillelse fra betaceller**

Betacellene i pankreas skiller ut insulin gjennom syv reaksjonstrinn. Glukose går fra plasma inn til betacellene via GLUT-2 transporter. Videre går glukosen til glykolyse og ATP dannes ved hjelp av enzymet glukokinase. ATP-styrte kaliumkanaler stenges og membranen i betacellen depolariseres. Dette fører videre til at spenningsregulerte calciumkanaler åpnes og calcium går inn i betacella. Det gir eksocytose av insulin. Lav glukoseverdi vil hyperpolarisere membranen til betacellen som medfører en hviletilstand(15, 16).

#### **2.1.2 Regulering av insulinutskillelse**

Der er flere faktorer som regulerer insulinutskillelse. Faktorer som fremmer er i hovedsak økt plasmaglukose. Videre vil aminosyrer gi økt eksocytose av insulin da spesielt arginin og leucin som gir kraftig utskillelse. Inkretiner er hormoner

som produseres i tarmen og øker insulinfrisetting fra betaceller avhengig av glukose. Parasymptikus fremmer insulinutskillelse ved tilretteleggelse av fordøyelsesprosesser. I tillegg er hormonet glukagon, som skal nevnes mer omgående senere i oppgaven, med på å øke frigjørelse av insulin fra pancreas. Hemmende faktorer på utskillelsen er for eksempel adrenalin, somatostatin og sympatisk stimulering via alfareseptorer(15).

Intravenøs injeksjon av glukose gir to faser i insulinutskillelse. Akutt fase mellom 2-5 minutter der lagret insulin utskilles. Kronisk fase skiller ut ferdiglaget og nydannet insulin(15).

### **2.1.3 Insulin og effekter i kropp**

Fritt insulin i plasma binder insulinreseptor som sitter på målcellen. Reseptoren er en tyrosinkinase og heterotetramer som har to alfa-subenheter i det ekstracellulære rom, disse binder insulinet. Intracellulært i cytoplasma har reseptoren to beta-subenheter som strekker seg helt fra ekstracellulært,- til intracellulært rom. Reseptoren fosforyleres når insulin binder og går til "second messenger pathway" som er en intracellulær reaksjon som fører til signalkaskade der membranvesikler med glukosetransportør (GLUT) blir ført fra det indre av cellen til overflaten. GLUT gjør at glukose tas opp i cellen.

Ulike celletyper har ulike glukosetransportører (GLUT). I skjellettmuskel finnes det GLUT-4 som er insulinavhengig. Aktivitet i GLUT-4 hos myocytter øker en rekke prosesser for eksempel glukoseopptak, glykogensyntese, glykolysen og proteinsyntese.

Fettvev har også GLUT-4 som er insulinavhengig. Aktivitet i denne medfører at adipocytene får fremmet glukoseopptak, triglyseriddannelse, glykolyse og syntese av lipoproteinlipase.

I Blod-hjerne-barrieren og erytrocytter (GLUT-1), samt lever (GLUT-2) og nevroner (GLUT-3) har glukosetransporterne som likhet at de ikke er insulinavhengige. Lever tar opp glukose via GLUT-2 og reduserer glukose output ved redusert glukoneogenese og økt glykogensyntese(15, 16).



## 2.2 Glukagon

Glukagon er et hormon og et peptid med 29 aminosyrer. Det utskilles ut fra alfaceller i pankreas som respons på reduserte glukoseverdier i plasma. Den er sentral i postabsorbativ fase og regjerer når nedbrytning av glukose og fettlagre for energi er nødvendig. I motsetning til insulin er glukagonutskillelsen høy etter 24 timers faste og lav etter måltid. Den har en hyperglykemisk effekt og målet er å holde blodsukkeret høyere enn 2,8 mmol/l (50 mg/dl). Rent generelt kan det sies at økt konsentrasjon av glukagon øker glykogenolysen, glukoneogenesen, fettoksidasjon og ketogenesen.

Lavt blodsukker og høyt nivå av aminosyrer i blod gjør at glukagon frigjøres. Videre stimulerer både parasympatikus og sympatikus til glukagonfrisetting. Glukagon øker blodsukkernivå ved å stimulere omdanning av glykogen til glukose i leveren samt stimulerer nedbrytning av fett og proteiner til glukose(15,16,17).

## 2.3 Kortisol

### 2.3.1 Biosyntese

Kortisol er et stereoidhormon og et glukokortikoid. Det syntetiseres i binyrebarken, i mitokondriene til et cellelag kalt zona fasciculata. Forløperen til kortisol, kolesterol, fraktes inn i disse mitokondriene og sidekjedene til kolesterolet kuttes ved hjelp av enzymer P450-scc og CYP IIA. Pregnenolon dannes og transporteres til cytosol der progesteron dannes. Progesteron er utgangspunkt for kortisol og via reaksjoner der enzymer cytokrom P450 deltar vil det dannes kortisol i mitokondrier og endoplasmatisk retikulum til cellelaget. I blod er kortisol 90 % bundet til kortisolbindende globulin (CBG) og 6 % er albuminbundet. Kun fritt kortisol er biologisk aktivt(15, 18).

### **2.3.2 Regulering av hypothalamus- hypofyse- binyreaksen**

Regulering av kortisolkonsentrasjon skjer ved hjelp av hypothalamus-hypofyse-binyreaksen (HPA-aksen). Denne akse kan også regulere utskillelse av adrenalin og noradrenalin.

Aksen er under CNS kontroll og aktiveres ved stress og døgnrytme. Stress frigjør bestemte aminer i sentrale nevroner. Aminene stimulerer hypothalamus til syntese og frigjøring av kortikotropinfrigjørende hormon, (CRH), som sekreseres fra vesikler i hypothalamusnevroner. Videre transporteres CHR til hypofysens forlapp til kortikotrope celler, der den binder en G-proteinkoblet reseptor slik at det adrenokortikotrope hormonet ACTH frigjøres. ACTH frigjøres pulsativt. Tilslutt binder ACTH melanokortin-2-reseptor i binyrene som også er en G-proteinkoblet reseptor. Binding gjør at kortisol frigjøres. I tillegg medierer binding av reseptoren økt aktivitet i HMG-COA-reduktase som er et enzym som katalyserer nydannelse av kolesterol. Det er dette enzymet kolesterolsenkende medikamenter slik som statiner virker hemmende på.

Kortisolnivået reguleres av en negativ feedback loop, det vil si at ved høy konsentrasjon i plasma nedreguleres videre produksjon. Kortisol hemmer direkte frigjøring av både CRH og ATCH. Høyt nivå av stress hemmer feedbackreguleringen(15, 16, 18).

### **2.3.3 Kortisoleffekter**

Kortisol har katabole effekter på organismen, det vil si at den hemmer vekst og reproduksjon. Hormonet hemmer glukoseopptak i perifert vev og har anti-insulineffekt. Videre øker kortisol både glukoneogenesen, glykogensyntesen, lipolysen og stimulerer til økt nedbrytning av protein i muskel. I tillegg hemmer den DNA-syntese og vekst.

Kortisol har en antiinflammatorisk effekt ved at den medierer akutt frigjøring av nøytrofile granulocytter fra beinmarg, og den reduserer i tillegg cytokinproduksjon. Syntetiske glukokortikoider er brukt som antiinflammatorisk og immunosuppressiv behandling under navnet kortison eller prednisolon. Bivirkning av disse kan være mange og alvorlige(19, 20).

## 2.4 Leptin

Leptin er et enkeltkjedet proteinhormon som ble oppdaget for cirka 20 år siden av Jeffrey Friedman. Det har blitt viet oppmerksomhet ved forskning på overvekt og det tenkes at den spiller en nøkkelrolle i regulering av kroppsvekt(21) Leptin produseres i differensierte adipocytter men produksjon er også observert i annet vev slik som ventrikkelen fundus, skjelettmuskel, lever og placenta(22). Leptin er et metthetssignal ved å hemme matinntak og regulere energiforbruk av organismen, og denne effekten går via sentralnervesystemet og hypothalamus(23). Hovedoppgavene til leptin er derfor å virke hemmende på energiinntak ved hjelp av sentralt anorektisk signal til hypothalamus, kontrollerer av fetttsyreopptak til fettvev og derved øke fettvevoksydasjonen(24).

## 2.5 Adiponectin

Adiponectin er et hormon som spiller en rolle i glukose - og lipidhomeostasen. I likhet med leptin produseres adiponectin i fettvev. Videre har adiponectin antiinflammatoriske og antiaterogene egenskaper. Adiponectin øker insulinsensitivitet ved at den øker både oksydering av frie fettsyrer og glukoseopptak og kan således brukes som mål på insulinsensitivitet. Hos overvektige er nivå av adiponectin lavere enn hos normalvektige, og videre er lave nivåer forbundet med økt risiko for type 2 diabetes (25).

## 2.6 Ghrelin

Ghrelin er et hormon som syntetiseres i epitelceller i ventrikkelen fundus i abdomen. Man finner også ghrelinproduserende celler i nyrer, placenta, hypothalamus og hypofysen(26). Ghrelinreseptoren var oppdaget før selve ghrelin der den er lokalisert i fremre del av hypofysen. Ved binding av ghrelin til ghrelinreseptoren frigjøres veksthormon (growth-hormone) (GH) eller

somatotropin. GH har effekter på metabolismen som omfatter økt proteinsyntese og mobilisering av fett. Videre stimulerer GH til ketogenese og inhiberer opptak av glukose i muskulatur(27).

Ghreltin er trolig mer enn kun en stimulator av GH. Ghreltin øker mengde fettvev ved å hemme fettoksidasjon. Studier viser at ghreltin stimulerer matinntak i rotter og mennesker(28), samt er involvert i regulering av energihomeostase(29).

### **3. OVERVEKT OG METABOLSKE KOMPLIKASJONER**

Overvekt og fedmeproblematikk er risikofaktor for sykdommer slik som hjerte- og karsykdom, diabetes type 2, hypertensjon, galleobstruksjon, former for artrose og visse typer kreft slik som coloncancer. WHO anbefaler en vektøkning på maksimum 5 kilo i voksen alder, fordi vekt som risikofaktoren har størst effekt hvis det er snakk om vektøkning over tid.

Det er anslått at lavest dødelighet finner man hos kvinner med KMI 22-26 kg/m<sup>2</sup> og menn med KMI 21-24 kg/m<sup>2</sup> ut ifra tall fra Norge(1).

#### **3.1 Metabolsk syndrom**

Overvekt er et globalt helseproblem med det metabolske syndrom som hovedkomplikasjon og dette øker både morbiditet og mortalitet.

Hovedkomponentene i syndromet er overvekt (abdominal fedme), hypertensjon, type 2 diabetes og hyperlipidemi. Hver av disse komponenter er risikofaktorer for type-2 diabetes, kardiovaskulær sykdom og lipidforstyrrelser. Ved en eller flere av risikofaktorene bør det være indikasjon for omfattende livsstilsendringer. Videre er kausale faktorer bak syndromet overvekt, genetikk og miljø. [30].

##### **3.1.1 Etiologi**

Årsaken til metabolsk syndrom er ikke fullstendig klarlagt men det eksisterer hypoteser. En av teoriene er at det er insulinresistens som er den primære årsaken og insulinresistens er korrelert med abdominalt fett målt som MHR eller midjeomkrets. Insulinresistens er forbundet med kardiovaskulære sykdommer fordi insulinresistens trolig medierer økt oksidativt stress som videre gir endotelial dysfunksjon, øking av vaskulære skader og dannelse av ateromer(31). Serum-kortisol og hormonendringer er en annen hypotese som gir et forsøk på å forklare abdominal fedme og det metabolske syndrom. En studie viser at

personer med forhøyet serum-kortisol på grunn av kronisk stress utviklet abdominal fedme, insulinresistens og dyslipidemi(32).

Det metabolske syndrom er forbundet med proinflammatoriske og protrombotiske tilstander som kan inkludere mange faktorer slik som forhøyde verdier av CRP, endotel dysfunksjon, hyperfibrinogenemi, økt plateaggresjon, økt mengde plasminogen aktivator inhibitor 1, forhøyde urinsyreverdier, mikroalbuminuri, hypertriglyseridemi og et skifte mot små og tette LDL partikler i stedet for store(30). Disse faktorene kan tenkes å være sentral i utvikling av livsstilssykdommer. Studier indikerer at metabolsk syndrom medfører økt risiko for hjerteinfarkt, OR=2.7 , omtrent på likt nivå som diabetes alene(33).

### **3.2 Diabetes type 2**

Det finnes mange studier som viser sammenhengen med overvekt og risiko for utvikling av diabetes type 2(34)(35). Diabetes type 2 er en kronisk metabolsk sykdom. Det er vanligste form for diabetes og cirka 90 % av verdens befolkning med diabetes lider av type 2 (36). Det er anslått at 265 000 personer har diabetes mellitus i Norge og sannsynligvis er prevalensen av uoppdaget type 2-diabetes også meget høy. Prevalensen er tredoblet de siste 30 år og økingen skyldes trolig at befolkningen er blitt eldre, mindre fysisk aktive og mer overvektig(37). På verdensbasis var prevalensen av diabetes i 2014 på 9 % hos voksne over atten år(38). Tilstanden karakteriseres ved at kroppen har nedsatt sensitivitet for insulin- såkalt insulinresistens. Dette gir sekundært hyperinsulinisme som er en følge av insulinresistens. Ved langvarig hyperinsulinisme utmattes betacellene i bukspyttkjertelen, og det oppstår insulinmangel. I tillegg til genetiske faktorer er livsstil en medvirkende faktor til utvikling av sykdommen der økt kroppsvekt og fysisk inaktivitet er sentrale årsaker.

Hyperglykemi er et resultat av ukontrollert diabetes og dette kan føre til skader på kroppen, spesielt nervesystem og blodårer. Pasienter med type 2- diabetes uten kjent kardiovaskulær sykdom, med flere risikofaktorer, har stor risiko for å få hjerteinfarkt. Disse risikofaktorene kan være alder, høy LDL, lav HDL, høyt

triglyseridnivå, hypertensjon, mikroalbuminuri, røyking og høyt HbA1c-nivå(39).

### **3.3 Kardiovaskulære sykdommer**

Kardiovaskulær sykdom (CVD) er en gruppe sykdommer som er ansvarlig for 30 % av alle globale dødsfall. Det gjør sykdomsgruppen til verdens fremste dødsårsak flere år på rad(40). Koronar hjertesykdom (CHD), akutt koronarsyndrom og slag er typer CVD. Kardiovaskulære sykdommer har ingen geografiske, kjønnsmessige eller sosioøkonomiske grenser. En tredjedel av alle kardiovaskulære sykdommer i industrialiserte land kan tilskrives fem risikofaktorer: tobakksbruk, alkoholforbruk, høyt blodtrykk, høyt total kolesterol og fedme(41).

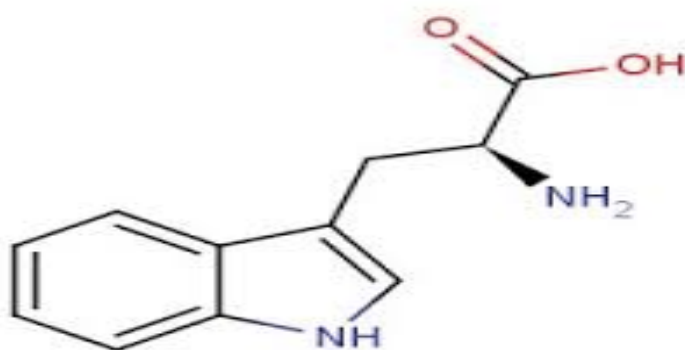
Hos overvektige er CVD en av de viktigste årsakene til sykdom og død. Det har vært et spørsmål om overvekt alene er en risikofaktor for kardiovaskulære sykdommer eller om andre medvirkende faktorer har en sentral rolle.

Framingham-studien var en av de første studiene som viser at overvekt var en uavhengig risikofaktor(42). Kroppsvekt var viktigste prediktor for kardiovaskulære sykdommer etter alder og dyslipidemi. Utviklingen av kardiovaskulære sykdommer øker ved økt KMI > 30, og risiko er økt hos de med abdominal fedme sammenlignet med fedme sentrert rundt hofter og lår. Dette kan ha lik sammenheng som forhold mellom abdominal fedme og metabolsk syndrom(43).

## 4. TRYPTOFAN

### 4.1 Hva er tryptofan

Tryptofan er en aminosyre. Den er en av de 20 aminosyrer som er felles for alle proteiner og en av de åtte essensielle som må tilføres gjennom kosten(44). Den er en aromatisk indolylpropionisk aminosyre som både fungerer som byggestein i biosyntesen av proteiner i animalske organismer, samt er den forløper for en rekke viktige metabolitter i kroppen som for eksempel serotonin, melatonin, tryptamin og niacin. I tillegg er den også forløper for koenzymene NAD og NADP(45).



TRYPTOFAN(2.2)

### 4.2 Opptak og transport i kropp

Tryptofan brytes ned fra proteiner i kosthold. Proteiner kan også kalles polypeptider. I gastrointestinaltraktus fordøyes polypeptidene ved hjelp av HCL, pankreasenzymer og endopeptidase og brytes ned til mindre bestanddeler kalt peptider. Fra peptidene dannes 60 prosent til oligopeptider, som er peptider med et lavt antall aminosyrer i kjeden, og resten blir aminosyrer. Frie aminosyrer som tryptofan går gjennom epitellag til blodbanen(44). Tryptofan er den eneste aminosyren som er bundet til plasma albumin i blodbanen der 90 %



er bundet. De resterende 10 % som er i fri form kan gjennomgå diffusjon via blod-hjernebarrieren via den kompetitive og ikke-spesifikke L-type aminosyretransporteren (45, 46). Det eksisterer en likevekt mellom fritt og albuminbundet tryptofan i plasma (45).

Transportsystemet over blod-hjernebarrieren konkurrerer med andre store nøytrale aminosyrer for eksempel fenylalanin, tyrosin, leucine, isoleucine, valine, histidine, metionin og treonin (LNAA- Large Neutral Amino Acids) og systemet muliggjør opptak fra blodbane til hjerne. Det er konkurranse om transportsystemet mellom alle LNAA. Derfor vil nivå av en aktuell aminosyre i hjerne avspeile plasmakonsentrasjonen. På den andre siden er hjernens aminosyrekonsentrasjon avhengig av plasmakonsentrasjonen til de konkurrerende aminosyrene(45).

### **4.3 Tryptofanmetabolisme**

Kroppens totale aminosyrelager består av cirka 25 % LNAA. Tryptofan utgjør 1-6 % av det totale lageret og er den aminosyren som er presentert i lavest mengde . Når tryptofan entrer CNS via blod- hjernebarrieren finnes det to hovedveier for katabolisme, der cirka 10 % gjennomgår enzymatisk omdannelse til serotonin og resterende 90 % går via Kynurenin pathway(45). Figuren under viser hvordan tryptofan metaboliseres. Hovedfokus i denne oppgaven er på de 10 % som forløper til serotonin. Vil gå raskt inn på kynureninforbindelsene og betydning av disse her.

#### **4.3.1 Kynurenin**

Kynurenin pathway skjer i de fleste celletyper i sentralnervesystemet, blant annet i astrocytter, nevroner, mikroglia, endotelceller og oligodendrocytter. Niacin (vitamin B3) er en av nedbrytningsproduktene fra kynurenin pathway og 60 mg inntatt tryptofan gir cirka 1 mg niacin. Det tilsvarer cirka et halvt egg. Man kan se trinnene i kynurenin pathway i figuren nedenfor. Det er ulike enzymer for

hvert reaksjonstrinn. Det som skjer i kynurenin pathway er at tryptofan konverteres til nikotinamid adenin (NAD) via en rekke biokjemiske reaksjoner, og prosessen danner flere neuroaktive intermediater kalt kynureninforbindelser. Av disse virker noen stoffer beskyttende mot nervesystemet mens andre er nevrotoksisk. De neuroprotektive stoffer er for eksempel kynurenic syre og picolinic og på andre siden kan det dannes det nevrotoksiske stoffet QUIN. Det har i nyere tid vært økt fokus mot den medisinske rollen til kynureninene, og hvordan disse dannes fra den enzymatiske oksidasjon av tryptofan. Hvis det dannes for mye av kynureninforbindelser vil det videre gi mangel på substrat (tryptofan) til produksjon av serotonin. Sammenhengen kan mulig være årsak til flere patologiske tilstander blant annet Alzheimers, Huntington, ALS og affektive tilstander slik som schizofreni, angst og depresjoner(47). I tillegg sees det en mulighet for at denne oksidasjonen kan påvirke redoksbalansen i organismen(48).

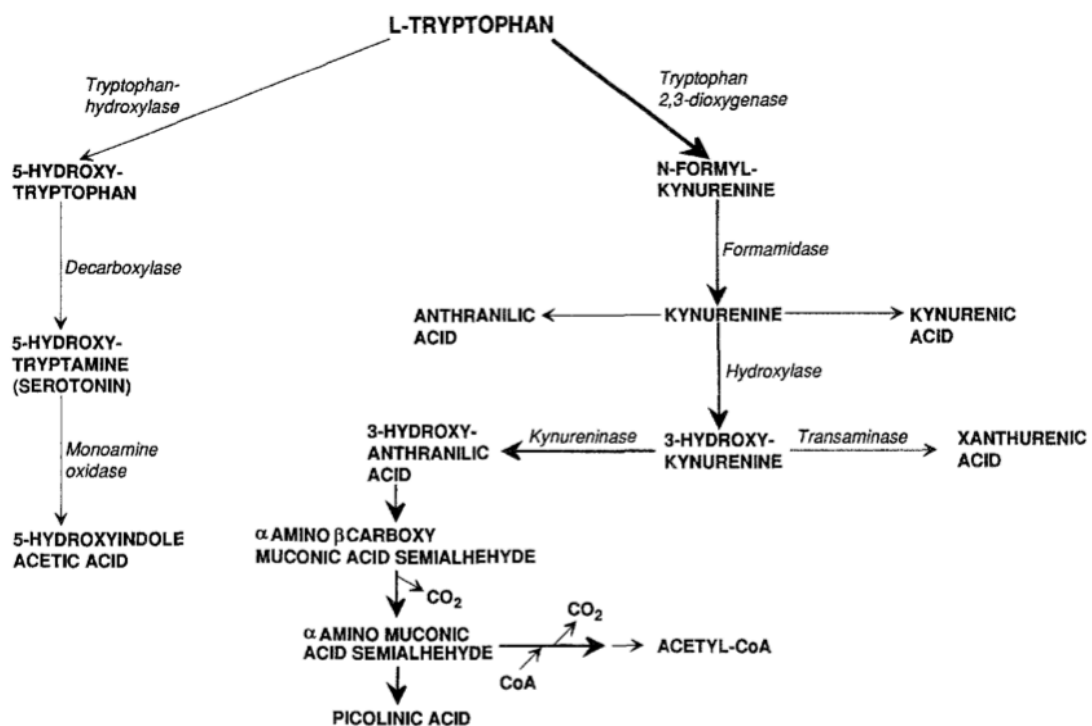


Fig. 2. Major pathways of tryptophan degradation in mammals

(figur over er fra artikkel publisert i "Amino Acids", kilde 45)

### **4.3.2 Metabolisme av resterende tryptofan**

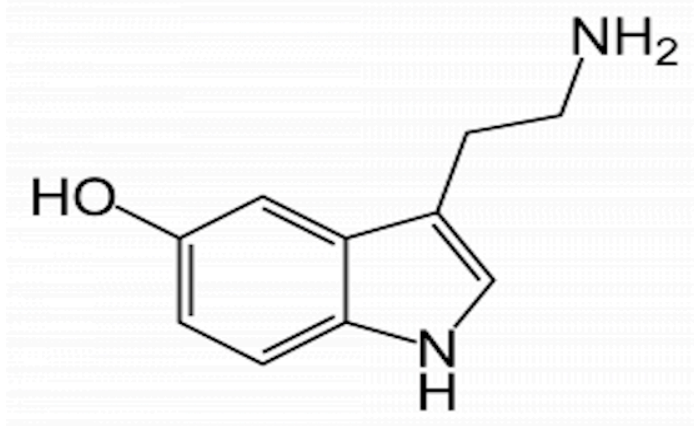
De resterende 10 % av tryptofan som ikke går via kynurenin pathway omdannes i hovedsak til serotonin samt tryptamin, protein og melatonin (49). Man kan se av figuren at de ti prosent brytes ned ved hjelp av enzymer til 5-hydroxytryptofan, som videre omdannes til 5-hydroxytryptamine som er 5-HT (serotonin). Serotonin brytes så ned av monoaminoksidase til 5-hydroxyindole acetic acid.

Tryptofan er således en forløper for serotonin, 5-HT (45) og på grunn av dette er muligens konsentrasjon av serotonin i kroppen avhengig av inntak og nivå av tryptofan. Serotonin dannes ved hydroksylering og dekarboksylering av tryptofan slik som figur over viser. Sentralt enzym er tryptofan hydroxylase. Direkte dekarboksylering av tryptofan gir opphav til dannelse av et amin, tryptamin. Tryptamin finnes i lave nivåer i hjernen men kan modulere aksjonen av serotonerg effekt på nevroner (49).

## **5. SEROTONIN**

### **5.1 Hva er serotonin**

Serotonin er et monoamin og en transmitter og har kjemisk navn 5-hydroxytryptamine eller 5-HT. Dens struktur kan sees på figuren under. Som neurotransmitter er den sentral og er knyttet til mange funksjoner. Nivåer av serotonin kan for eksempel påvirke områder som agressjon, suicidalitet, spisemønstre, alkoholisme, angstlidelser og kroppsvektregulering. Serotonin har også blitt sett i sammenheng med belønningssystem, søvnsykluser, sirkadiske rytmer og motorsystemfunksjon(50).



SEROTONIN(2.1)

## 5.2 Syntese, distribusjon og effekter

Transmitteren finnes i hovedsak i sentralnervesystemet, magetarmkanalen og blodplater. Serotonin utøver effekt ved å binde 5-HT-reseptorer som finnes i en mengde ulike subgrupper. Nitti prosent av kroppens totale serotonin finnes i de enterokromaffine celler i tarm eller nevroner i CNS(51), og vil her gå kort inn på de ulike funksjonene transmitteren har i de ulike systemene.

### 5.2.1 Serotonin og CNS

Sentralnervøst syntetiseres den i serotonerge nerveterminaler fra aminosyren tryptofan der de sentrale enzymer i syntesen er tryptofan hydroksylase og dekarboksylase (44). Den presynaptiske nerveterminal frigjør serotonin som utøver effekt ved å binde 5HT-reseptor på postsynaptisk terminal.

Etter nervesignalet er løpt skjer et reopptak av serotonin i synapsespalten, via SERT og degraderes så av enzymet monoaminoksidase(52)

### 5.2.2 Serotonin i tarm

I tarmen syntetiseres serotonin i de enterokromaffine cellene og i likhet med nevroner er tryptofan forløper. Disse celler i GI-traktus frigjør serotonin til tarmlumen når mat ankommer tarmen, og den binder ulike 5-HT reseptorer i GI-traktus. Binding av disse medierer trolig til økt prokinesisk aktivitet og initierer sekretoriske og peristaltiske reflekser. Slik kan for store mengder av serotonin utløse brekningsreflekser. Når tarmmotilitet skal avta er 5-HT 3 reseptoren

sentral og denne er sannsynligvis involvert i neurotransmisjon mellom mage og CNS. I likhet med sentralnervesystemet fjernes serotonin hurtig og effektivt fra tarmkanalen når dens virkning har funnet sted(51).

### **5.2.3 Serotonin i blodkar**

Serotonin spiller en rolle i blodkar. Den får blodplater til å aggregere med hverandre via 5-HT<sub>2a</sub> reseptoren og aggregatene frigjør så mer 5HT slik at skadde årer kontraherer og friske årer dilaterer. I hovedsak medierer serotonin store blodårer og intrakranielle kar til å kontraherer men transmitteren kan også gi kardilatasjon ved NO-, og noradrenalinhibering. Serotonin kan også gi kontraksjon i glatt musklatur (51).

### **5.2.4 Nevrofysiologiske effekter og serotonin**

Det er utfordrende å kartlegge serotonerg signaloverføring fordi det er mange faktorer som spiller inn blant annet genetikk, biokjemi, elektrofysiologi og adferd. I tillegg er hjernen og individet følsom for endringer. Nevrokjemi og serotonin har blitt tildelt mye oppmerksomhet på grunn av ønsket om å forstå effekten av en vel brukt antidepressiv legemiddelgruppe, selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI). Effekten av disse legemidlene er basert på å øke nivå av serotonin i de serotonerge nevroner i sentralnervesystemet ved å hemme reopptaket i presynaptisk terminal(53). Teorien bak dette (monoaminteorien) er at depresjon er forårsaket av for lav mengde monoaminer (serotonin og dopamin) cerebralt(52).

I tillegg er det sett sammenhenger med serotonin og depresjon der polymorfisme i genet for SERT-serotonin transporter, er assosiert med depresjon og andre stemningslidelser(44).

Serotonin kan muligens relateres til adferd og belønningsområder i CNS.

Dopamin er en neurotransmittor i likhet med serotonin og denne er knyttet til de dopaminerge belønningsbaner i hjernen. Dopamin var tidligere sett på som den primære belønningsrelaterte transmittoren men nyere data viser at det også kan gjelde serotonin (44). Det er sagt at serotonin påvirker dopaminerg signaloverføring(44) og kan trigge cerebral cortex via å øke utskillelsen av glutamat.

## 6. TRYPTOFANRIK KOST OG VEKTNEDGANG

Et tryptofanrikt kosthold har fått fokus i det siste på grunn av mulige effekter på vektnedgang. Tryptofan finnes i kosthold som er rik på proteiner slik som ost, fisk, kjøtt og egg men man finner den også i hvetemel og poteter. Emnene med høyest mengde tryptofan er biff, ost og egg slik man kan lese av tabellen under. Biff, ost og egg består i hovedsak av mye proteiner og fett. Det vil derimot ikke si at man kun må spise nevnte matvarer for å følge et tryptofanrikt kosthold. Når man snakker om ernæring kan det være viktig å ikke se næringsemner isolert, slik som å bare se på tryptofanet. Det kom i litteraturstudien fram medvirkende kostholds faktorer tilknyttet tryptofanrik diett og effekter, som for eksempel viktigheten av å innta karbohydrater samtidig. Uten karbohydrat skjer det ikke økt opptak til hjernen. Et tryptofanrikt kosthold lar seg fint kombinere med både de nasjonale retningslinjer og et middelhavskosthold. Videre er dette er et kosthold som vil være lett å følge for den enkelte pasient fordi matvarene er dagligdagse og vel anvendte i vårt samfunn. Et måltid med tryptofanrik kost vil for eksempel kunne bestå av følgende: 2 egg (330mg tryptofan) og brødsiver. Ved å innta dette vil man ha inntatt tilstrekkelig mengde tryptofan og også karbohydrater for å favorisere opptak av tryptofan, som vil nevnes mer inngående. Det er ikke gjort noen randomisert klinisk studie på hvordan tryptofanrik kost kan påvirke vekt nedgang direkte. Det eksisterer på den andre siden flere studier på hvordan tryptofan i kostholdet indirekte kan påvirke en rekke faktorer som videre kan medføre at vekt nedgang er lettere gjennomførbart.

### 6.1 Andel tryptofan i matvarer

Tabellen under er tatt fra Finland og viser inntak i kg/år av ulike matvarer samt tryptofaninnhold i matvarene. Av dette er det beregnet daglig tryptofaninntak for de ulike matvaregruppene. Av tabellen kan en se at ost, biff og egg er matvarer med høyest innhold av tryptofan. Ratio av tryptofan i forhold til

summen av de andre aminosyrer (LNAA) i de aktuelle matvarer er mellom 0,027 og 0,062.

**Table 1.** Consumption\* of certain foods in Finland and the daily dietary intake\*\*

Food	Consumption kg/year	Tryptophan content mg/100g	Daily tryptophan intake mg
Milk	173.3	42	199
Eggs	9.5	165	43
Wheat flour	15.5	110	47
Sausage	11.6	93	30
Potato	49.2	28	38
Cheese (Edam)	4.3	325	38
Beef	3.5	230	22

\*The consumption figures are based on mean consumption figures issued by the Finnish Central Statistical Office (Central Statistical Office: Questionnaire Study for Households in 1985, Helsinki 1988, 160 pages).

\*\*The calculations of daily tryptophan intake are based on food consumption figures and the tryptophan contents of the foods concerned (Nutrion Tables, The Swedish National Food Administration, 1986, Liber Tryck Ltd., Stockholm).

En voksen person trenger rundt 3,5 mg tryptofan pr kilo kroppsvekt pr dag for å opprettholde nitrogenbalansen (54). Hvis en person veier 70 kg er dette rundt 245 mg tryptofan daglig. Som nevnt gir 60 mg inntatt tryptofan cirka 1 mg niacin. Man får i seg 60 mg tryptofan ved inntak av for eksempel kun et halvt egg. Spiser man 2 egg vil man innta 330 mg tryptofan og over 5 mg niacin(vitamin B3). Dette er nok for å opprettholde nitrogenbalansen per dag.

## 6.2 Tryptofanrik kost og serotonin

### 6.2.1 Effekt av proteinrikt måltid

Etter et proteinrikt måltid, som for eksempel store deler kjøtt, fisk, egg, kylling, vil mengden plasmatriptofan øke hos et pattedyr. Imidlertid vil plasma-tryptofanratio gå ned fordi tryptofan er den aminosyren som er representert ved lavest mengde i proteiner. Plasma-tryptofanratio er mengde tryptofan i plasma sett i sammenheng med nivå av andre aminosyrer. Derfor vil et proteinrikt

måltid øke mengde av de overrepresenterte aminosyrene og følgende vil plasma-tryptofan ratio går ned(45).

### **6.2.2 Insulin kan favorisere opptak av tryptofan**

Et karbohydratrikt måltid vil ikke endre plasma-tryptofanratio direkte men det vil øke utskillelse av insulin fra betaceller i pankreas. Insulinet vil i sin tur øke netto opptak av forgrenede aminosyrer som leucine, isoleucine og valine til muskelceller og føre til at plasmakonsentrasjonen av disse synker. Som resultat vil plasma-tryptofanratio stige og videre gi et økt opptak i hjernen som resulterer i høyere cerebral tryptofankonsentrasjon(45) Denne mekanismen kan være forstyrret ved insulinresistens og overvekt, og følgelig resultere i overkonsum av karbohydrater(55, 56, 57).

Serotoninsyntese i hjernen avhenger trolig av mengden tryptofan tilgjengelig i sirkulasjonen, plasma-tryptofanratio og opptak via blod-hjernebarriere. Mindre mengde substrat (tryptofan) vil videre mulig føre til redusert dannelse av serotonin(54). Økt plasma-tryptofanratio vil sannsynligvis favorisere opptak via blod-hjernebarrieren og videre dannelse av serotonin(45).

### **6.2.3 Måltidskomposisjon og nivå serotonin**

En direkte effekt av makronutrier ble sett på i en studie(58). Det ble målt ekstracellulære hypthalamiske serotonininnivåer 30 minutter etter et måltid komponert av enten karbohydrater eller proteiner. Karbohydrater inntatt økte 5-HT nivået de første 15 minutter av spisingen med et maksimum etter 60 minutter. På den andre siden hadde det proteinrike måltidet effekter ved at nivå av serotonin sank fra 15 minutter etter måltid og inntil 120 minutter senere. Flere studier som den kan ha vist at det er et forhold mellom de ulike ledd av kaskaden: plasma tryptofan, plasma tryptofan/ LNAA-ratio, hjerne tryptofan og cerebral 5-HT og at kaskaden er en funksjon av komposisjonen til kostholdet(59).

Totalt kan dette sannsynligvis tyde på at ved tilstedeværelse av tryptofan i plasma er muligens karbohydrater beste makronutrient for å øke mengde serotonin cerebralt. Videre kan det fortelle at om et måltid kombineres med tryptofanrike matvarer slik at man oppnår et visst nivå tryptofan, samt stor



mengde karbohydrater slik at tryptofanopptak via blod-hjernebarriere favoriseres, så er det mest gunstig for å øke og opprettholde 5-HT konsentrasjon cerebralt.

### **6.3 Appetitt og vektregulering i forhold til serotonin**

Det er nevnt at det kan finnes indikasjoner for å si at et tryptofanrikt kosthold kombinert med karbohydrater er gunstig for å øke og opprettholde cerebral 5-HT konsentrasjon. Videre er det gjort mye forskning på tema serotonin og sammenhengen med appetitt og kroppsvekt, trolig for å utvide forståelse angående visse medikamenter (SSRI) samt spiseforstyrrelser. Det eksisterer flere studier som indikerer at serotonin har en nedregulerende effekt på appetitt og måltidsstørrelse, som videre vil ha effekt på kroppsvekt(60,61,62,63,64).

#### **6.3.1 Serotonin har effekter på appetitt**

Det var først sent på 70-tallet at det ble sett en link mellom serotonin og spising. Det serotonerge system har en strategisk anatomisk lokalisasjon via hypothalamiske kjerner hvor det kunne tenkes å utøve effekt på matinntak og kroppsvekt. Dette er i tråd med at skader i hypothalamus ofte kan gi forstyrret appetittregulering (13). Videre er serotonerge nevroner presentert i store kvantum i gastrointestinaltraktus, da spesielt i fordøyelsesorganer. De dempende effekter 5-HT har på appetitt og kroppsvekt har blitt demonstrert med både perifere og sentrale injeksjoner av serotonerge agonister. På den andre siden har en øking i appetitt og matinntak blitt observert ved administrering av reseptorantagonister og andre stoffer som nedregulerer 5-HT aktivitet(65).

#### **6.3.2 Feedbackmekanisme som regulerer appetitt**

Det kan sees en sannsynlig feedbackmekanisme der inntak av karbohydrater samt matvarer som inneholder tryptofan, via en kaskade, vil øke mengden 5-HT i hypothalamiske nevroner. Serotoninnet kan så muligens virke nedregulerende på appetitten og begrense matinntak som følge av negativ feedback hos individ med

intakt insulinfølsomhet. Som nevnt har individer med overvekt og insulinresistens dårligere effekt av insulin, ved at det ikke favoriserer opptak av tryptofan og videre dannelse av 5-HT. Hos disse individer vil serotonin trolig ikke kunne mediere sin dempende effekt på appetitt og overspising kan bli resultatet(58,59,60).

## **6.4 Tryptofanrik kost og psykisk helse**

Den essensielle aminosyren tryptofan er forløper for serotonin syntese, og denne kan kun inntas via kosthold. Fordi serotonin er involvert i regulering av humør og angst, kan lav mengde serotonin føre til økt forekomst av angst og depresjon(66,67,68). Det kan tenkes at angst gir stress, og stress gir økt kortisol samt økende vekt. En randomisert dobbelblind studie gjort på inntak av tryptofan i kosthold hos friske voksne viser signifikant lavere nivå av depresjon, angst og irritabilitet ved inntak av høyere mengde tryptofan i kosthold(69). Videre viser en malaysisk studie på 30 eldre, friske innbyggere at ett inntak av mat med mye tryptofan var relatert til positive effekter på humør, depresjon, stress og angst(70). Disse resultatene refererer til friske individer. Hos individer med depresjon er det gjort en lignende studie der resultatene viser til at tryptofanmangel i kost var assosiert med høyere forekomst av depresjon og angst(71). Det finnes også eksempler på studier der man har sammenlignet inntatt tryptofan i diett (1,8 g daglig) mot placebo, og ikke funnet noen signifikant forskjell i humør hos deltakerne(72).

### **6.4.1 Kortisol og tryptofanrik kost**

Det foreligger hypoteser som hevder at kortisol kan påvirke appetitt og matinntak. En studie viste at kortisol inntatt over fire dager hos friske menn førte til et økt matinntak (73). Det kan peke mot at endogen kortisolfrigjøring som stimuleres av stress har blitt forbundet med økt inntak av kalorier etter stressituasjonen. Videre er det også funnet at økt nivå av kortisol er korrelert med økt matinntak(74). Det finnes også studier som viser at høye nivå av

tryptofan senker kortisolnivå i spytt(75). Basert på overnevnte og lignende resultater vil det sannsynligvis være gunstig for vektnedgang å begrense nivå av stress, fordi dette kan føre til lavere behov for mat. Det er nevnt at tryptofanrik kost kan senke nivå av angst og depresjon, samt bedre humør og velvære. Indirekte kan det tenkes at lavere nivå av depresjon og angst vil føre til mindre produksjon av kortisol, som videre kan ha en appetittregulerende effekt hos individer som forsøker å gå ned i vekt. Her kreves det studier som kan påvise en direkte korrelasjon.

## **6.5 Tryptofanrik kost, melatonin og vektbalanse**

### **6.5.1 Melatonin**

Melatonin er kjent som søvnregulerende hormon. Hos mennesket syntetiseres det i corpus pineale og retina og er et lysfølsomt hormon. Et menneske produserer ca 28-30 mikrogram per døgn naturlig. Tryptofan er forløperen til melatonin, og den omdannes via serotonin til N-acetylserotonin av det hastighetsbestemmende enzymet arylalkylamin N-acetyltransferase og videre til melatonin (76). Melatonin har flere effekter i menneskekroppen og at det er lysfølsomt kan forklares slik at om lyset nedreguleres vil mengde melatonin oppreguleres og gi en effekt på organismen slik at søvn lettere kan oppnås. Melatonin utøver effekt ved å virker på egne reseptorer som heter ML1 og ML2 og disse har i tillegg subtyper. Disse melatoninreseptorene kan lokaliseres på fremre del av hypothalamus der de er spesielt viktig for døgnrymeregulering. I blodkar finnes også slike melatoninreseptorer og her bidrar de til å nedregulere kroppstemperaturen som videre kan føre til økt søvnbehov. I tillegg finner man disse reseptorene flere andre steder der effekten ikke er grundig kartlagt blant annet i det reproduktive systemet og i magesekk. Det er effekten melatonin har på døgnrytmen som er forsket mest på(76).

### **6.5.2 Søvn, diett og vektregulering**

Det kommer stadig flere studier som viser at søvn og matvaner har en sammenheng. Korte søvnsykluser, dårlig søvnkvalitet og sen døgnrytme er alle faktorer som er assosiert med økt matinntak, dårlig matkvalitet og vektøkning(77). I følge en systematisk gjennomgang på aktuelt tema er det godt evidensgrunnlag for at en diett som skal indusere søvn best mulig skal bestå av variert og balansert kost. Rik på hele korn, frukt, grønnsaker og gode proteinkilder som inneholder rikelig tryptofan, i tillegg til nok B-vitaminer, mineraler og uraffinerte karbohydrater(78). Mat som favoriserer tilgjengelighet av tryptofan og videre syntese av serotonin og melatonin, kan være bra for å promotere søvn. For å se tydeligere sammenhenger for denne effekten er det nødvendig med flere studier for å utdype den kliniske relevansen(78)

## 7. DISKUSJON

### 7.1 Fordeler ved tryptofanrik kost

I denne diskusjonen vil jeg utdype sentrale forhold ved overvekt med hovedfokus på tryptofan, samt drøfte andre sannsynlige forklaringsmodeller for overvekt og behandling. Det kommer først en kort oppsummering av alle fordelene med et tryptofanrikt kosthold samlet.

Ved gjennomgang av tilgjengelig litteratur sees det ulike hypoteser om et tryptofanrikt kosthold og fordeler ved vektreduksjon. Den største vektmodulerende effekten av tryptofanrik kost kan tenkes å være den appetittdepemde feedbackmekanismen som er avhengig av serotonin og karbohydrater. Dette vil indirekte gjøre vektredning lettere. Serotonin kan også dempe forekomst av angst, depresjon og stress som kan være gunstig. Videre kan nevnes at tryptofanrik kost kan bidra til bedre søvnkvalitet, og som kjent er dårlig søvnkvalitet og overvekt korrelerte. Alle disse effekter er tilsynelatende avhengig av karbohydrater samt tryptofan i kostholdet for å øke plasma-tryptofanratio, og favorisere opptak over blod-hjernebarrieren. Studier viser som nevnt tidligere at et rent karbohydratmåltid hadde størst øking av 5-HT konsentrasjon cerebralt. Det kan således se ut som karbohydrater i kosten ved et tryptofanrikt kosthold er nødvendig for serotoninmediert appetittdepemde effekt, men andelen som kreves er ukjent. Det vil sannsynligvis kreves ytterligere studier samt studier som strekker seg over tid, for å verifisere en sammenheng med tryptofanrik kost og vektreduksjon. Mange av studiene som var gjort på tryptofan-serotonin- appetitt-, og humørregulering var gjort over et kort tidsrom slik mulige effekter av et tryptofanrikt kosthold på lang sikt er uvisst.

## 7.2 Mye karbohydrater- kontradiktivt for vektreduksjon?

På grunn av at karbohydrater sees sentral for å få maksimalt opptak av tryptofan er det viktig å se på næringsemnets rolle når det kommer til overvekt og behandling. Det foreligger resultater fra flere hold som kan tyde på at mye karbohydrater i kost er ugunstig for metabolsk profil og vektreduksjon. Som nevnt viser tidligere studier at et rent karbohydratmåltid gav størst øking av tryptofan og 5-HT i hjerne. Et kosthold med mye karbohydrater, spesielt raffinert type, vil øke mengde insulin. Høye insulinnivåer vil sannsynlig gi økt fettlagring og øke sultfølelsen over tid slik at det inntas mer mat(79). Hvis det er tilfelle vil et kosthold med mye karbohydrater føre til overspising og slik være ugunstig for vektreduksjon. I tråd med dette er det gjort flere studier på kosthold men lite karbohydrater som gir langsom plasma-glukosestiging (lav glykemisk index, GI) og som viser at et slikt kosthold kan være egnet for vektreduksjon, opprettholde normalvekt og forebygge metabolske komplikasjoner. Hos diabetikere ser denne dietten ut til å være svært gunstig for å forbedre helseprofil(80,81). To gjennomganger av randomiserte kliniske studier rapporterte et signifikant men moderat vekttap av dietter med lav glykemisk index(82,83). I tillegg har en metaanalyse av prospektive observasjonsstudier vist signifikante assosiasjoner mellom høy-GI dietter og flere overvektsrelaterte sykdommer slik som type 2 diabetes og koronar hjertesykdom(84). En annen studie sammenlignet vekt på fire ulike dietter, -"Lav-protein og lav GI, lav protein og høy GI, høy protein og lav GI, høy protein og høy GI". Resultatene viser at en "høy protein og lav GI"-diett var best for å opprettholde vekttap på over 26 uker (85). Dette kan fortelle at andre dietter som ikke baseres på tryptofan kan gi vellykket vektreduksjon. Tidligere gjennomgått studie viste at et proteinrikt måltid fikk plasma-tryptofanratio til å gå ned, slik at hvis "høy protein og lav GI"-dietten er mest effektiv for vektreduksjon er det muligens ikke i tryptofanets favør. Det foreligger flere studier, metaanalyser samt oversiktsartikler som taler for at middelhavskosthold eller kosthold med lav GI kan være av stor betydning for gunstig vektreduksjon(10,86).

## 7.3 Alternative teorier på appetittregulering og overvekt

Den nevnte feedbackreguleringen på appetitt, mediert av serotonin via et tryptofanrikt kosthold, er en hypotese. I likhet med den eksisterer den andre teorier på appetittregulering og overvekt som det er viktig å se på når man drøfter tema overvekt og behandling. Tema er meget kompleks og kan tenkes flere hypoteser er relevante. For å finne vitenskapelig hold kan det være nødvendig å vurdere ulike teorier, fordi tema overvekt og behandling kan ha mange medvirkende faktorer.

### 7.3.1 Insulin,- og leptinresistens

For å øke plasma-tryptofanratio ser det ut som karbohydrater er nødvendig i kosten. Ved å se på andre hypoteser kan det se ut som for mye raffinerte karbohydrater, med høy GI, kan være ugunstig for vektreduksjon på grunn av at det blant annet kan øke risiko for insulin,- og leptinresistens.

Det kan tenkes at et kosthold høy på karbohydrater slik som sukker og stivelse, som videre gir hyppig insulinutskillelse og øker plasma-tryptofanratio, vil øke risiko for utvikling av insulinresistens og diabetes type 2. Insulinresistens og hyperinsulinemi er tett linket til leptinresistens og overvekt(87). Videre ser det ut til at overvekt øker nivåer av både insulin og leptin(87). Et kosthold kombinert med sukkerholdige drikker fra barndom var assosiert med utvikling av metabolsk syndrom og diabetes type 2(88) og det kan tyde på at kostholdssammensetning er sentral. Videre anslås at økt blodsukker samt høye nivåer av insulin bidrar til økt konsentrasjon av leptin. Insulinom er svulst i bukspyttkjertelen som produserer store mengder insulin og disse gir eksempelvis økte verdier av leptin(89). Det kan tale for at et tryptofanrikt kosthold med mye raffinerte karbohydrater ikke er gunstig for vektreduksjon, og at lavere andel karbohydrater og karbohydrater med lav GI er viktige faktorer for suksess. Dette kan tyde på at det er nødvendig å holde blodsukker og insulinnivå stabilt for å motvirke insulin,-og leptinresistens, samt endepunkter som overvekt og metabolske komplikasjoner. Disse effekter er ennå ikke fullstendig kartlagt og forstått, og det kreves ytterligere forskning for å utrede hele betydningen disse hormonene har for overvekt og behandling.

### 7.3.2 Høy-proteindietter

Protein i kost er omtalt for å ha mulig appetittdepnende og vektreduserende effekter. Forklaringsmodellene som ligger bak er for det første at matinntak er regulert ved behov av protein. Det vil si at matinntaket justeres etter kroppsbehov av protein slik at hvis mye protein per måltid inntas, vil man spise mindre totalt(86,90). Videre sies det at protein i diett gir høyere metthet enn både fett og karbohydrater, og dette kan lede til redusert daglig energiinntak(91,92). Det kan altså tyde på at en proteinspesifikk appetitt er tilstede for å opprettholde adekvat proteininntak og å hindre overdrevet proteininntak(93). Videre vil det si at spesifikk proteinappetitt vil stimulere økt matinntak når andelen proteiner i kostholdet er lavt, og motsatt vil daglig energiinntak gå ned når mengden protein i kostholdet er høyere(94). Dette er motsigende til effekt av appetittreguleringen fra et tryptofanrikt kosthold, der høy mengde karbohydrat i kosten bidrar til appetittdepnende effekt via serotonin. Videre kan det tale for at andre forklaringsmodeller også er sentrale når man ser på appetittregulering. Appetittregulering er tydeligvis kompleks og multifaktoriell og det kan være vanskelig å kartlegge kasualitet. Det bør utføres ytterligere studier med varighet over et lengre tidsrom, slik at man kan bedre kan kartlegge faktorene i appetittregulering.

## 7.4 Karbohydratavhengighet

Karbohydratavhengighet er beskrevet flere ganger i dagspressen som et sentralt problem blant befolkning og knyttet til overvekt. Mye av fokuset rundt lavkarbodiett er begrunnet i at dietten hjelper til å holde en tenkt karbohydratavhengighet nede. Det er ikke bevist at en slik avhengighet eksisterer. Tidligere gjennomgåtte studier har vist at et rent karbohydratmåltid øker mengde serotonin mest, i forhold til de andre makronutrientene slik som protein. Videre kan tenkes at økt serotonin gir en følelse av velvære og belønning. Følgende hypoteser foreslås:



- serotoninmediert velvære er drivkraften bak en eventuell karbohydratavhengighet (lik nikotinmediert velvære ved røyking).  
-høy mengde karbohydrater i kost over tid, øker cerebral serotonin over tid. Det kan skape toleranseutvikling samt redusert serotonineffekt i serotoninreseptorene (likt det som skjer ved rusavhengighet). Det reiser spørsmålet om dette kan gi økt karbohydratbehov for å kompensere for toleranseutvikling. Dette kan ved tilfelle gi overkonsum av karbohydrater, og over tid bidra til overvekt.  
Disse hypotesene er foreløpig ikke dokumenterte men fortjener videre studier da det kan gi svar på problemene omkring karbohydrathunger.

## 8. OPPSUMMERING

Overvekt og fedme er et nasjonalt og globalt økende problem som er knyttet til en rekke metabolske konsekvenser, samt sykdom. Det er ikke vitenskapelig bevist at tryptofanrik kost har effekt på vektreduksjon. Det foreligger derimot studier som kan indikere at et tryptofanrikt kosthold kan påvirke vekt nedgang indirekte, i hovedsak ved å regulere appetitt og humør via serotonin. Kostholdssammensetning sees sentral, og tryptofan bør sannsynligvis kombineres med karbohydrater med lav GI og mye fiber for optimal vektreduksjon. Favorabelt opptak av tryptofan over blod-hjernebarriere er avhengig av mengde tryptofan samt karbohydrater i kosten. Andre hypoteser taler for at høy mengde raffinerte karbohydrater i kosthold øker forekomst av hyperinsulinemi samt overvekt. Videre har diett med høy protein og lav GI vært sett som mest effektiv for vektreduksjon og opprettholdelse av vekt. Flere studier indikerer at lavglykemiske kosthold er gunstig for vekt og metabolsk profil. I tillegg eksisterer det flere sannsynlige forklaringsmodeller på appetittregulering, annet enn hypotesen om feedbackmekanismen ved tryptofan-serotonin-metthetssignal. For eksempel at høy andel kostholdsprotein gir metthet. Det foreligger per dags dato mer dokumenterte alternativer for diettbehandling av overvekt, enn hva angår et tryptofanrikt kosthold. For å

verifisere om tryptofan kan ha effekt på vektnefgang er det nødvendig å utføre randomiserte studier med varighet over tid.

## 9. REFERANSER

1. Folkehelseinstituttet.no , søkeord: overvekt. Faktaark.
2. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist Circumference as a Measure for Indicating Need for Weight Management. *BMJ*. 1995, 311, 158-161.
3. WHO: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/en/index3.html>
4. WHO: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
5. WHO: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/en/index2.html>
6. Comuzzie AG, Allison DB. The Search for the Human Obesity Genes. *Science*. 1998, 280, 1374-1377.
7. Taubes, G. As obesity rates rise, experts struggle to explain why. *Science*, 1998, 280, 1367-1368.
8. Hepp KD. Food consumption habits in Germany- the clinical point of view. *Metabolism* 1995, 44 (2 suppl.2), 14-17.
9. HelseDirektoratet.no/folkehelse/kosthold-og-ertering/kostrad-fra-helseDirektoratet.
10. Kristina Maria Kastorini. The Effect of Mediterranean Diet on Metabolic Syndrome and its Component. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011.
11. Delrue MA, Michaud JL. Fat chance: genetic syndromes with obesity. *Clin Genet* 2004; 66: 83 – 93.
12. Snyder EE, Walts B, Perusse L et al. The human obesity gene map: the 2003 update. *Obes Res* 2004; 12: 369-439. <http://obesitygene.pbrc.edu/> (15.2.2005).
13. List JF, Habener JF. Defective melanocortin 4 receptors in hyperphagia and morbid obesity. *N Engl J Med* 2003; 348: 1160 – 3.
14. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003; 348: 1085 – 95.
15. David G. Gardner. Dolores Shoback. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 9e. 2011. Kap 4, kap 9, kap 17.
16. Jeanette Naish et al. *Medical Science*. 2009. Kap 3 og 10.

17. Michael A. Lieberman PhD. Allan Marks MD. Alisa Peet. Mark's Basic Medical Biochemistry. 2012. Kap 26.
18. David L. Nelson. Michael M. Cox. Lehninger, Principles of Biochemistry, 2008. Fifth ed. Kap 6.
19. Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-Analytic Study of 30 Years of Inquiry. 2004. Pubmed.
20. Norsk Elektronisk Legehandbok- kortisol
21. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998, 763-770.
22. Baratta M. Leptin—from a signal of adiposity to a hormone mediator in peripheral tissues. *Med Sci Monit* 2002; **8**:RA282-RA292.
23. Webber J. Energy balance in obesity. *Proc Nutr Soc* 2003; 62:539-543.
24. Laclaustra M, Corella D, Ordovas JM. Nutr. Metab. Cardiovasc. Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue. *Dis.* 2007 Feb;17(2):125-39. Epub 2007 Jan 30.
25. Bansilal S, Farkouh ME, Fuster V. Role of insulin resistance and hyperglycemia in the development of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2007 February 19;99(4A):6B-14B
26. Meier U, Gressner AM: Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical chemistry* 2004,50(9):1511-1525
27. Norsk Elektronisk Legehandbok- Nevrologi- veksthormon
28. Drazen DL, Woods SC. Peripheral signals in the control of satiety and hunger. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2003;6:621–9
29. Gualillo O, Lago F, Gomez-Reino J, Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin, a widespread hormone: insights into molecular and cellular regulation of its expression and metabolism of action [Review]. *FEBS Lett* 2003;552:105–9
30. Norsk Elektronisk Legehandbok- metabolsk syndrom
31. Opez-Candales A. Metabolic syndrome X: a comprehensive review of the pathophysiology and recommended therapy. *J Med* 2001; 32: 283-300, Pubmed. J med.
32. Bjorntorp P. Heart and soul: stress and the metabolic syndrome. *Scand. Cardiovasc. J.* 2001; 35: 172-7. Pubmed.

33. Mente A, Yusuf S, Islam S, McQueen MJ, et al. Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction: a case-control study of 26,903 subjects from 52 countries. *J Am Cardiol* 2010; 55: 2390-8. Pubmed.
34. Ohlson, L.O, et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes*, 1985, 34, 1055-1058.
35. Chan J.M. et al. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes care*, 1994, 17, 961-969.
36. Geneva, World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO consultation. 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2).
37. Norsk Elektronisk Legehandbok- Diabetes type 2.
38. WHO- diabetes fact sheet.  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
39. Birkeland KI, Claudi T, Hansteen V, Hanssen KF, Hjermann I, Jenssen T, Jervell J, Os I. Forebygging av hjerte- og karsykdom ved type 2 diabetes, *Tidsskrift Norsk Lægeforening* 2000; 120: 2554-9. PUBMED.
40. WHO- Cardiovascular diseases.  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
41. WHO- Cardiovascular diseases. Risk factors.  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
42. Hubert , H.B. et al.: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 year follow-up of participants in the Framingham Heart study. *Circulation*, 1983, 67, 968-977.
43. Bouchard, C. et al.: Major gene for abdominal visceral fat area in the Quebec Family Study. *Int. J. Obes.*, 1996, 20, 420-427.
44. Bernadette M. Marriott. Richard J Wurtman. Food Components to Enhance Performance. An Evaluation of Potential Performance-Enhancing Food Components for Operational Rations. Institute of Medicine (US) Committee on Military Nutrition Research. 1994. Kap.13.

45. L-Tryptophan: Biochemical, nutritional and pharmacological aspects . Review Article, E.L. Sainio, K. Pulkki 2, and S. N. Young 3 1. Department of Pharmacology and Toxicology, University of Kuopio, Kuopio, Finland ,2Central Laboratory, Turku University Central Hospital, Turku, Finland Department of Psychiatry and the School of Dietetics and Human Nutrition, McGill University, Montr6al, Canada  
Accepted September 9, 1995. Amino Acids. [www.researchgate.net](http://www.researchgate.net)
46. Hargreaves and Pardridge. Neutral amino acid transport at the human blood-brain barrier. J Biol Chem. 1988
47. Yiquan Chen and Gilles Guillemin. The Kynurenine Pathway, Department of Pharmacology, School of Medical Sciences, University of New South Wales, Sydney, 2St Vincent's Centre for Applied Medical Research, St Vincent's Hospital, Sydney, Australia. 2012.  
<http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/26541.pdf>
48. Arnold Berstad, Jan Raa og Jørgen Valeur, Unger-Vetlesens institutt, Lovisenberg Diakonale Sykehus, Oslo. Tryptofan essensiell også i IBS-patogenesisen. 2014.  
<http://gastroenterologen.no/2014/06/tryptofan-essensiell-ogsa-i-ibs-patogenesisen/>
49. Boulton. Trace amines and mental disorders. Can. J. Nevrol. Sci. 1979,
50. Janet Best, H Frederik Nijhout, Michael Reed. Serotonin synthesis, release and reuptake in terminals; a mathematical model. Teoretical Biology and Medical Modelling. [www.researchgate.net](http://www.researchgate.net). 2010.
51. George J Siegel, MD, Editor-in-Chief, Bernard W Agranoff, MD, R Wayne Albers, PhD, Stephen K Fisher, PhD, and Michael D Uhler, PhD Basic Neurochemistry, 6th edition, Molecular, Cellular and Medical Aspects. 1999. Part two, kap 13 og 52.
52. Derec Waller. Andrew Renwic. Medical pharmacology and therapeutics books, 2010. Kap 22.
53. Norsk elektronisk legemiddelhandbok- SSRI.
54. Harper and yoshimura, Protein quality, amino acid balance, utilization, and evaluation of diets containing amino acids as therapeutic agents. Nutrition. 1993.

55. D. Fernstrom, D.V Faller, H Shabshelowitz, Acute reduction of brain serotonin and 5-HIAA following food consumption: Correlation with the ratio of serum tryptophan to the sum of competing amino acids. J. Neural Transm. Gen. Sect, 36, 1975, pp. 113–121
56. E.L Noach, Appetite regulation by serotonergic mechanisms and effects of d-fenfluramine. Neth J Med, 45 (1994)
57. T.E Weltzin, M.H Fernstrom, W.H Kaye. Serotonin and bulimia nervosa, Nutr Rev, 52 (1994)
58. John D. Fernstrom. Aromatic amino acids and monoamine synthesis in the central nervous system: influence of the diet. Departments of Psychiatry and Behavioral Neuroscience, University of Pittsburgh, School of Medicine, Western Psychiatric Institute and Clinic', Pittsburgh, PA, USA. 1990.
59. ROUCH C, NICOLAIDIS S, OROSCO MJ. Are nutrient- induced changes in plasma tryptophan and large neutral amino acids always predictive of hypothalamic 5-HT activity? Psychopathologie de la Nutrition
60. J.E Blundell. Serotonin and appetite. 1984.
61. J.E Blundell. Serotonin manipulations and the structure of feeding behaviour. 1986
62. Curzon . Serotonin and appetite. 1990
63. Leibowitz et al. Hypothalamic serotonin: pharmacological, biochemical, and behavioral analyses of its feeding-suppressive action. 1988
64. Simansky. Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. 1996
65. Leibowitz SF, Shor-Posner G. Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size and bodyweight. 1998.
66. Fernstrøm. Large neutral amino acids: dietary effects on brain neurochemistry and function. 2013
67. Hakkarainen et al. Association of dietary amino acids with low mood. 2003
68. Robinson. Cools. Crockett. Sahakian. Mood state moderates the role of serotonin in cognitive biases. 2010

69. Glenda Lindseth, Brian Helland, Julie Caspers. The effect of dietary tryptophan on affectiv disorders. Archives of Psychiatric Nursing. 2014.
70. Manal M Badrasawi. Effect of Talbinah food consumption on depressive symptoms among elderly individuals in long term care facilities, randomized clinical trial. 2013.
71. Spillmann MK, Van der Does AJ, Rankin MA, Vuolo RD, Alpert JE, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Hayden D, Schoenfeld D, Fava M. Tryptophan depletion in SSRI-recovered depressed outpatients. 2001.
72. Attenburrow MJ, Williams C, Powell J, Van de Ouderaa F, Williams M, Cowen PJ. The effect of a nutritional source of tryptophan on dieting-induced changes in brain 5-HT function.. Psychol med. 2003.
73. Tataranni et al. Tataranni PA, Larson DE, Snitker S, Young JB, Flatt JP, Ravussin E. Effects of glucocorticoids on energy metabolism and food intake in humans. Am J Physiol Endocrinol Metab 34(2):E317. 1996. <http://ajpendo.physiology.org/content/>
74. Fabian Lorig 1,Gundula Rebecca Raphaela Kießl1, Reinhold Gustav Laessle1. Stress-related cortisol response and laboratory eating behavior in obese women. Researchgate.net. 2015.
75. Rob Markusa, Geert Panhuysenb , Adriaan Tuitenb , Hans Koppeschaarc. Effects of food on cortisol and mood in vulnerable subjects under controllable and uncontrollable stress.. 2000.
76. <http://tidsskriftet.no/article/324211> Melatonin- bruk og misbruk. 2001.
77. Jean-Philippe Chaput. Sleep patterns, diet quality and energy balance. Healthy Active Living and Obesity Research Group, Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute, 401 Smyth Road, Ottawa, Ontario K1H 8L1, Canada. 2014.
78. Katri Peuhkuri, Nora Sihvola, Riitta Korpela. Diet promotes sleep duration and quality,. Institute of Biomedicine, Pharmacology. Medical Nutrition Physiology, University of Helsinki, PO Box 63, FIN-00014, Helsinki, Finland. 2012.
79. OAN C. HAN, MD, MARGARET S. RUTLEDGE, BS, MEREL KOZLOSKY, MS, RD, CHRISTINE G. SALAITA, MS, RD, JENNIFER K. GUSTAFSON, BS, MARGARET F. KEIL, MS, CRNP, ABBY F. FLEISCH, MD, MARY D. ROBERTS, MD, CONG NING, MD, PHD, AND JACK A. YANOVSKI, MD. Insulin Resistance, Hyperinsulinemia, and Energy Intake in Overweight Children. PHD. 2008.



80. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2003.
81. Thomas DE, Elliott EJ. The use of low-glycaemic index diets in diabetes control. *Br J Nutr*. 2010.
82. Thomas D, Elliott EJ, Baur L. Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD005105.
83. Schwingshackl L, Hoffmann G. Long-term effects of low glycemic index/load vs. high glycemic index/load diets on parameters of obesity and obesity-associated risks: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:699-706.
84. Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk—a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr* 2008;87:627–37.
85. Larsen TM, Dalskov S-M, van Baak M, et al. Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance. *N Engl J Med* 2010;363:2102-13.
86. Dana Sleiman, Marwa R. Al-Badri and Sami T. Azar. Effect of Mediterranean diet in diabetes control and cardiovascular risk modification: a systematic review. Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology, American University of Beirut-Medical Center, Beirut, Lebanon. 2015.
87. Robert Lustig. Which Comes First? The Obesity or the Insulin? The Behavior or the Biochemistry. 2008. Pubmed.
88. Yadira Díaz-Aguila, Francisco Castela, Estela Cuevas<sup>2</sup>, Elena Zambrano<sup>3</sup>, Margarita Martínez-Goómez<sup>2,4</sup>, Alvaro Muñoz<sup>5</sup>, Jorge Rodríguez-Antoliñ<sup>2</sup>, Leticia Nicolás-Toledo<sup>2</sup>. Consumption of sucrose from infancy increases the visceral fat accumulation, concentration of triglycerides, insulin and leptin, and generates abnormalities in the adrenal gland.. *Anat Sci Int*. 2015.
89. Vera Popovic, Dragan Micic, S Danjanovic, S Zoric, M Djurovic, S Obradovic, M Petakov, Carlos Dieguez<sup>1</sup> and Felipe F Casanueva<sup>2</sup>. Serum leptin and insulin concentrations in patients with insulinoma before and after surgery. Institute of Endocrinology, University Clinical Center, Belgrade, Yugoslavia and Departments of 1 Physiology and 2 Medicine, Complejo Hospitalario de Santiago, Santiago de Compostela University, Santiago de Compostela, Spain, *European Journal of Endocrinology* (1998) 138 86–88.
90. Batterham RL, Heffron H, Kapoor S, Chivers JE, Chandarana K, Herzog H, Le Roux CW, Thomas EL, Bell JD, Withers DJ. Critical role for peptide YY in

protein-mediated satiation and body-weight regulation. *Cell Metab* 2006;4:223–33.

91. Skov AR, Toubro S, Ronn B, Holm L, Astrup A. Randomized trial on protein vs carbohydrate in ad libitum fat reduced diet for the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:528–36.

92. Weigle DS, Breen PA, Matthys CC, Callahan HS, Meeuws KE, Burden VR, Purnell JQ. A high-protein diet induces sustained reductions in appetite, ad libitum caloric intake, and body weight despite compensatory changes in diurnal plasma leptin and ghrelin concentrations. *Am J Clin Nutr* 2005;82:41–8

93. Gosby AK, Conigrave AD, Raubenheimer D, Simpson SJ. Protein leverage and energy intake. *Obes Rev* 2014;15:183–91.

94. Gosby AK, Conigrave AD, Lau NS, Iglesias MA, Hall RM, Jebb SA, Brand-Miller J, Caterson ID, Raubenheimer D, Simpson SJ. Testing protein leverage in lean humans: a randomised controlled experimental study. 2011.