

**Jonas Modin Rismyhr**

## **Leptin og vektnedgang hos sykkelig overvektige**

Er det en sammenheng mellom baseline leptinkonsentrasjon i serum og endring i kroppsvekt og kroppsfettmasse under en ti ukers inneliggende livsstilsintervensjon hos personer med sykkelig overvekt?

**Masteroppgave i idrettsvitenskap**

Seksjon for idrettsmedisinske fag  
Norges idrettshøgskole, 2015



## Sammendrag

**Bakgrunn:** Den økende prevalensen av overvekt og fedme i flere land har blitt beskrevet som en global pandemi. Dette har medført økt fokus på vektnedgang og vektnedgangsintervensjoner. En stor del av befolkningen i vestlige land prøver enhver tid til å gå ned i vekt. Leptin er et hormon som hovedsakelig blir skilt ut fra fettvev og sendt til reseptorer i hjernen for å signalisere kroppens fettreserver. Leptin er delaktig i reguleringen av kroppsvekten hos mennesker. Hensikten med denne oppgaven er å undersøke om det er en sammenheng mellom baseline leptinkonsentrasjon, vektnedgang og fettmassenedgang hos en gruppe voksne som lider av sykkelig overvekt og gjennomgår en livsstilsintervensjon.

**Metode:** Dette er en kvasieksperimentell studie med et pre-posttest design med en intervensjonsgruppe bestående av 41 pasienter. Hvorav 13 menn og 28 kvinner. Deltagerne hadde en gjennomsnittlig kroppsvekt på  $119,0 \text{ kg} \pm 20,5$  og KMI  $39,9 \text{ kg/m}^2 \pm 4,8$  ved baseline. Intervensjonsgruppen gjennomførte en ti uker lang inneliggende livsstilsintervensjon på NIMI Ringerike, med baseline- og posttest i starten og slutten av oppholdet. Følgende variabler ble målt: Leptinkonsentrasjon i serum (ng/ml), kroppsvekt (kg), kropps fettmasse (kg), kropps fett (%) , fettfri masse (kg), triglyserider (mmol/l), fysisk aktivitetsnivå (cpm), hofte-midje mål (cm).

**Resultat:** Det var en signifikant negativ sammenheng mellom baseline leptinkonsentrasjon (ng/ml) og nedgang i kropps fettmasse, både uttrykt som absolutte verdier (Betakoeffisient (B);  $-0,090$ ) (95% Konfidensintervall (KI);  $-0,158$  ;  $-0,023$ ) og som prosent (B;  $-0,071$ ) (95% KI;  $-0,117$  ;  $-0,025$ ). Det var en negativ sammenheng mellom baseline leptinkonsentrasjon (ng/ml) og nedgang i kroppsvekt, både i absolutte verdier (B;  $-0,044$ ) (95% KI;  $-0,098$  ;  $0,009$ ) og uttrykt som prosent (B;  $-0,040$ ) (95% KI;  $-0,086$  ;  $0,006$ ), disse resultatene var ikke signifikante.

**Konklusjon:** Det var en signifikant negativ sammenheng mellom baseline leptinkonsentrasjon i serum og nedgang i kropps fettmasse hos sykkelig overvektige individer som gjennomgikk en ti ukers livsstilsintervensjon med vektnedgang som målsetning. Tilsvarende sammenheng for vektnedgang var ikke signifikant.

<b>Forkortelser</b>		<b>Formell</b>
AgRP	Agoutirelatert peptid	
B	Betakoeffisient	
CRP	C-reaktiv protein	
<i>db</i>	Diabetes	
DSM-BIA	Direkte segmental multifrekvens bioelektrisk impedanseanalyse	
DXA	Dual-energy x-ray absorptiometry	
GLM	Generell lineær modell	
JAK2	Janus kinase 2	
kDa	Kilodalton	
KI	Konfidensintervall	
KMI	Kroppsmasseindeks	Kg/m <sup>2</sup>
LEPR	Leptinreseptor	
mmol/l	Millimol per liter	
ng/ml	Nanogram per milliliter	
NPY	Nevropeptid Y	
<i>ob</i>	Obese	
POMC	Proopiomelanokortin	
pmol/l	Picomol per liter	
PTP1B	Protein tyrosine phosphatase-1b	
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3	
SOCS-3	Suppressor of cytokine signaling 3	
UCP1	Uncoupling protein 1	
$\alpha$ -MSH	$\alpha$ -melanocyte stimulerende hormon	



## Forord

Jeg ønsker først å takke mine veiledere Ulf Ekelund og Trine Stensrud som har hjulpet meg igjennom denne oppgaven. Dere har vært flotte veiledere, og gitt meg gode råd og innspill.

Stor takk til mine medstudenter Fredrik og Kjersti, uten deres humor og samhold hadde det blitt langt vanskeligere å stå opp kl. 04.30 for å starte testingen etter å ha sovet i telt utenfor NIMI Ringerike.

Hjertelig takk til de ansatte på NIMI Ringerike som har bidratt med sin kunnskap og hjulpet meg med den praktiske gjennomføringen. Dere vet hvem dere er. Videre ønsker jeg å rette en stor takk til alle forsøkspersonene som stilte opp på dette, selv om vi dro dere grytidlig opp ble vi møtt med et smil om munnen hver morgen.

Videre vil jeg takke Ingar Holme for gode innspill vedrørende resultater og statistikk, Marianne Isaksen som tok seg tid til å leste korrektur og Jakob Næss for grafisk assistanse.

Denne oppgaven markerer slutten på fem fantastiske år på Norges idrettshøgskole for min del. Det er både rart og vemodig å tenke på at denne epoken nå er over. Tusen takk til alle de herlige studentene og alle øyeblikkene vi har fått oppleve sammen. Dette vil bli savnet.

Det jeg sitter igjennom med etter å ha skrevet denne masteroppgaven kan uttrykkes på følgende måte:

*“If we knew what it was we were doing, it would not be called research, would it?”*

— Albert Einstein

<b>Innhold</b>	
<b>Sammendrag</b>	<b>sII</b>
<b>Forkortelser</b>	<b>sIII</b>
<b>Forord</b>	<b>sIV</b>
<b>1. Introduksjon</b>	<b>s.1</b>
1.1 Bakgrunn	s.1
1.2 Problemstilling	s.2
1.3 Avgrensning	s.2
<b>2. Teori</b>	<b>s.3</b>
2.1 Leptin	s.3
2.2 Leptinreseptoren	s.5
2.3 Aktivering av leptinreseptoren	s.6
2.4 Leptinfunksjon i kroppen	s.7
2.5 Leptinverdier hos mennesker	s.8
2.6 Leptin og kjønnsforskjeller	s.9
2.7 Leptin og alder	s.10
2.8 Leptin, døgnvariasjon og matinntak	s.11
2.9 Leptin og fysisk aktivitet	s.12
2.9.1 Leptin og styrketrening	s.12
2.10 Negative feedback loop og blod-hjernebarrieren	s.13
2.11 Leptinresistens	s.14
2.12 Leptinresistens og ulike mekanismer	s.15
2.12.1 Sirkulerende leptin når ikke målcellene i hjernen	s.15
2.12.2 Reduksjon av leptinreseptorsignalet	s.16
2.12.3 Endoplasmatisk retikulum stress og andre faktorer	s.17
2.13 Effekten av kaloribegrensning og fysisk aktivitet på leptinresistens	s.18
2.14 Leptin – Sultsignal eller fettsignal	s.19
2.15 Leptin og brune fettceller	s.20
2.16 Leptinbehandling, nevralt aktivitet og metthetsfølelse	s.22
2.17 Leptin og insulin	s.23
2.18 Leptin og hvilemetabolisme	s.23
2.19 Sammenhengen mellom leptinkonsentrasjon og vektnedgang	s.24
<b>3. Metode</b>	<b>s.28</b>
3.1 Design	s.28
3.2 Utvalg	s.28
3.3 Intervensjon	s.29
3.4 Målemetoder	s.30
3.4.1 Antropometriske målinger	s.30
3.4.2 Akselerometermålinger	s.31
3.4.3 Leptinmålinger	s.31
3.5 Etikk	s.32
3.6 Statistikk	s.33

<b>4. Resultater</b>	<b>s.34</b>
4.1 Presentasjon av utvalget	s.34
4.2 Endring i antropometri og kroppssammensetning	s.35
4.3 Kjønnforskjeller	s.35
4.4 Leptinkonsentrasjon og sammenheng med andre variabler	s.36
4.4.1 Baselineverdier	s.36
4.4.2 Postverdier	s.36
4.5 Sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og endring i antropometriske variabler	s.37
<b>5. Diskusjon</b>	<b>s.39</b>
5.1 Hovedfunn	s.39
5.2 Klinisk betydningen av resultatene	s.39
5.3 Sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og nedgang i kroppsvekt	s.40
5.4 Kjønnforskjeller	s.41
5.5 Fysisk aktivitetsnivå	s.42
5.6 Varighet på intervensjonen	s.43
5.7 Sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og nedgang i fettmasse	s.44
5.8 Ulik KMI ved baseline	s.45
5.9 Leptinkonsentrasjon og triglyseridnivå	s.45
5.10 Mulige fysiologiske mekanismer for sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektnedgang	s.46
5.11 Sammenheng mellom leptinkonsentrasjon og kroppsvariabler	s.47
5.12 Metodiske betraktninger	s.47
5.12.1 Representativitet	s.47
5.12.2 Reliabiliteten og validiteten av bioimperdans analysen	s.49
<b>6. Konklusjon</b>	<b>s.50</b>
<b>7. Referanser</b>	<b>s.51</b>
<b>8. Vedlegg</b>	<b>s.73</b>

# 1. Innledning

## 1.1 Bakgrunn

Overvekt er et verdensomspennende sosioøkonomisk problem. Den økende prevalensen av overvekt og fedme i flere land har blitt beskrevet som en global pandemi (Popkin, Adair, & Ng, 2012; Swinburn et al., 2011). Overvekt er klassifisert ved kroppsmasseindeks (KMI)  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ . Fedme er klassifisert ved KMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (World Health Organization, 2015b). I 2014 estimerte Verdens helseorganisasjon at mer enn 1,9 milliarder voksne mennesker er overvektige hvorav 600 millioner lider av fedme (World health Organization, 2015c). I 2010 ble det estimert at overvekt og fedme var årsaken til 3-4 millioner dødsfall og en nedgang i antall leveår med fire prosent (Ng et al., 2014). Verdens helseorganisasjon anslår at overvekt og fedme er den femte største risikofaktoren til dødelighet i dagens samfunn (World Health Organization, 2015a). Studier fra USA har antydnet at dersom utviklingen av overvekt og fedme forsetter med uforminsket styrke, kan det føre til et fall i forventet levealder (Olshansky et al., 2005). Den samme utviklingen ser man i Norge (Ulset, Undheim, & Malterud, 2007). 58 prosent av norske menn lider enten av overvekt eller fedme (Ng et al., 2014). Sykelig overvekt medfører langt større og mer alvorlige helsekonsekvenser enn moderat overvekt (Sturm & Hattori, 2013). Begrepet sykelig overvekt er anvendt ved KMI  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  eller  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  med følgesykdom (Hjelmesæth & Sandbu, 2010). I USA økte antall personer med sykelig overvekt med ca. 70 prosent fra år 2000 til 2010 (Sturm & Hattori, 2013).

Økt overvekt i befolkningen har medført større fokus på vektnedgang og vektnedgangsintervensjoner. I USA prøver en tredjedel av alle menn og halvparten av alle kvinner å gå ned i vekt (Franz et al., 2007). Videre er det vist at pasienter som deltar i en vektnedgangsintervensjon har svært urealistiske forventninger knyttet til vektnedgangen (Foster, Wadden, Vogt, & Brewer, 1997). Vektnedgangsintervensjoner består hovedsakelig av restriktivt kaloriinntak og fysisk aktivitet (Williams, Wood, Collins, & Callister, 2015). Restriktivt kaloriinntak er en effektiv strategi for å oppnå vektreduksjon på kort sikt, men kan alene ikke opprettholdes på lang sikt (Maclean, Bergouignan, Cornier, & Jackman, 2011). Dette skyldes delvis økte sultsignaler fra kroppen, og en reduksjon i metabolismen som medfører at kroppen blir mer energibesparende. Reduksjonen i hvilemetabolismen er for eksempel lavere enn det som er forventet under en vektnedgangsintervensjon (McNeil et al., 2015). Resultatet er

at personen trolig gjenvinner den tapte vekten (Ahima, 2008). Det er store individuelle forskjeller i grad av vektnedgang under en vektnedgangsintervensjon (Hollis et al., 2008). Viljestyrke er en faktor som utenforstående ofte trekker frem som en suksessfaktor for vektnedgang (Franz et al., 2007), til tross for at suksessfaktoren er langt mer komplisert (Lang & Froelicher, 2006). Kroppsvekten hos pattedyr er kontrollert av et fysiologisk system som balanserer energiinntak og energiforbruk over lengre tid (Coll, Farooqi, & O'Rahilly, 2007). Hovedkomponenten i dette systemet er hormonet leptin, som signaliserer tilgjengeligheten til kroppsfett (Zhang et al., 1994). Den foreliggende oppgaven fokuserer på baseline leptin, og hvilken sammenheng hormonet har med nedgang i kroppsvekt og kroppsfettmasse hos en gruppe voksne pasienter som lider av sykelig overvekt under en ti ukers inneliggende livsstilsintervensjon. Det er i dag ingen konsensus i litteraturen vedrørende sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektnedgang. Således vil det være nyttig å undersøke dette, for å bedre kunne forstå og kartlegge hvorfor noen individer har en større vektnedgang enn andre, under relativt like forhold.

## **1.2 Problemstilling**

Problemstillingen lyder som følger: *”Er det en sammenheng mellom baseline leptinkonsentrasjon og nedgang i kroppsvekt og kroppsfettmasse hos en gruppe voksne pasienter med sykelig overvekt som undergår en inneliggende livsstilsintervensjon på 10 uker?”*

## **1.3 Avgrensning**

Kroppsvekten og energibalansen er regulert av et svært komplisert og sammensatt system i kroppen (Dokken & Tsao, 2007). Denne oppgaven undersøker i hvilken grad hormonet leptin kan være av betydning for vektnedgang under en inneliggende livsstilsintervensjon. Hvilke effekt en tilsvarende intervensjon har på vektnedgang, endring i metabolske faktorer og psykisk helse har blitt dokumentert tidligere (K. K. Danielsen, Sundgot-Borgen, Maehlum, & Svendsen, 2014; K. K. Danielsen, Svendsen, Maehlum, & Sundgot-Borgen, 2013; Maehlum, Danielsen, Heggebo, & Schioll, 2012). Således vil denne oppgaven avgrenses til å gi en detaljert innføring om hormonet leptin. Oppgaven fokuserer på hvordan leptin kan være av betydning for regulering av kroppsvekten hos mennesker. Videre vil resultatene fra tidligere studier vedrørende

sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektnedgang drøftes opp mot resultatene fra den foreliggende studien.

## **2. Teori**

### **2.1 Leptin**

Hippokrates innflytelsesrike observasjon om at kroppsvekten kan kontrolleres ved at man bestemmer seg for å spise mindre og trene mer, har medført at det er liten allment anerkjennelse for oppfatningen om at kroppsvekten er under kontroll av det endokrine systemet (J. M. Friedman, 2004). Allerede tidlig på 1950-tallet foreslo Gordon Kennedy at kropps fettmassen, heretter omtalt som fettmassen er regulert av det endokrine system (Kennedy, 1953). Disse påstandene er baserte på studier av Albert Hetherington og Stephen Ranson som på 1930-tallet viste at lesjoner i hypothalamus kunne føre til fedme hos rotter (Hetherington & Ranson, 1942). Med lesjon menes vevskade eller funksjonsfall forårsaket av sykdom (Roald, 2009). G.R Hervey brukte parabiotske eksperimenter, som vil si å forene to individer gjennom sirkulasjonssystemet (Zarrow, 1964), for å undersøke om det fantes et signalstoff som undertrykker matinntak og vekt hos rotter. Hervey lot to rotter dele samme sirkulasjonssystem ved å kirurgisk sy deres subkutane fettvev sammen. Parene bestod av normale rotter og rotter med lesjoner i ventrale mediale hypothalamus; en lesjon som resulterer i overvekt hos rotter (Hetherington & Ranson, 1942). Rottene med lesjoner i ventrale mediale hypothalamus forble overvektige, som forventet. De normale rottene reduserte matinntaket og gikk ned i vekt. Hervey postulerte at uten en funksjonell ventral medial hypothalamus kunne ikke rottene respondere på sultsignalet. Dermed ble de overvektige og overproduerte signalet. Gjennom sirkulasjonsutveksling ble de normale rottene overstimulert med sultsignaler, som igjen undertrykte matinntaket og deres vekt. Hervey foreslo at en endokrin faktor påvirket hypothalamus som styrer det påståtte homeostatisk system (Hervey, 1959). Hypotesen har senere blitt anerkjent for å være bemerkelsesverdig forutseende med tanke på kompleksiteten i parabiotske modeller (Li, 2011).

I 1949 ble det i et laboratorium oppdaget flere mus som led av en autosomal recessiv mutasjon på kromosom 6. Dette resulterte i ekstrem fedme og overspising, såkalt

hyperfagi, og gav dermed ytterligere støtte til hypotesen om at kroppsvekten er under fysiologisk kontroll. Genet fikk navnet *obese* og ble symbolisert med forkortelsen *ob* (Ingalls, Dickie, & Snell, 1950). En ny gruppe rotter med en annen mutasjon enn *ob* rottene, som også førte til overvekt, ble identifisert av Doug Coleman i 1966.

Mutasjonen fikk navnet diabetes og fikk forkortelsen *db*. *db* førte til vekttoppgang, insulinresistens, hyperfagi og fysisk inaktivitet (Hummel, Dickie, & Coleman, 1966).

Coleman gjennomførte deretter flere parabiotiske eksperimenter på normale rotter og rotter med mutasjonen *ob/ob* og *db/db*. Når *ob/ob*-rotter ble koblet sammen med enten normale eller *db/db*-rotter, reduserte de kroppsvekten og matinntaket. Effekten ble reversert når de ble frakoblet. Verken de normale eller *db/db* rottene ble påvirket av sammenkoblingen (Coleman, 1973). Normal rotter viste derimot samme effekt ved å bli koblet til *db/db*-rotter. *db/db*-rottene ble ikke påvirket av en slik sammenslåing. Etter disse funnene foreslo Coleman at *ob/ob*-rottene manglet et sirkulerende sultsignal som regulerte matinntak og kroppsvekt. Videre foreslo han at *db/db*-rottene overproduiserte det samme sultsignalet, men selv ikke kunne respondere på det. I etterkant av disse funnene ble forskere fra flere laboratorier enig om en hypotese om at kroppsvekten er under kontroll av det endokrine systemet. Fettmassen registrerer energibalansen og frigir trolig et sirkulerende hormon, kodet av *ob* genet, for å informere hypothalamus, via dets reseptorer, *db*-protein, om metthetsfølelse og sultstatusen til kroppen (Li, 2011). Mutasjoner i *ob* genet hos mennesker er svært sjeldent, men det kan føre til morbid overvekt (Montague, Farooqi, et al., 1997). Til tross for disse funnene var det ingen konsensus rundt eksistensen av et fysiologisk system som regulerer kroppsvekten. Relevansen av *ob*- og *db*-genet for menneskelig fysiologi ble kritisert av flere forskere (J. M. Friedman, 2010). Dette vedvarte frem til 1994, da Jeffery Friedman, etter åtte år med forsøk, klarte å klonere *ob*-genet. Han oppdaget videre at genet uttrykker en kode til et 16 kilodalton (kDa) protein, som ble betegnet som *ob*-protein, eller leptin (Margetic, Gazzola, Pegg, & Hill, 2002; Zhang et al., 1994). Retrospektivt mhar funnet blitt hyllet som en milepæl i moderne fysiologi (Li, 2011).

Leptin er produktet av *ob*-genet, og er et cytokin-lignende sirkulerende hormon (Pan, Guo, & Su, 2014). *ob*-genet er lokalisert på kromosom 7q31.3 hos mennesker og uttrykkes tilsvarende hos mus (Sone & Osamura, 2001). Navnet leptin stammer fra de greske ordet *Leptos*, som betyr tynn (St-Pierre & Tremblay, 2012). *Ob*-genet er

sammensatt av tre eksoner og to introner (Chmurzynska, Zajac, & Switonski, 2003). Leptinproteinet består av 167 aminosyrer og sirkulerer i blodet bundet til et protein eller i fri form (Margetic et al., 2002; Slåtve, 2004). Leptin syntetiseres og skilles hovedsakelig ut fra hvitt fettvev i kroppen (Wada et al., 2014). Det er også påvist at leptin skilles ut i placenta (Perez-Perez et al., 2014), brystkjertel (Y. Lin & Li, 2007), skjelettmuskulatur (Wolsk, Mygind, Grondahl, Pedersen, & van Hall, 2012) og i epitelet i mageslimhinnen (Cammisotto & Bendayan, 2007).

## 2.2 Leptinreseptoren

Leptin binder seg til leptinreseptoren, som er lokalisert i hjernen og i celleoverflaten i en rekke perifere vev (M. G. Myers, Jr. et al., 2012; Wauman & Tavernier, 2011). Leptinreseptorens varierte forekomst i kroppen kan være en av årsakene til dens mange forskjellige egenskaper (Bouassida et al., 2010). Seks forskjellige isoformer av leptinreseptoren, ved navn LEPRa-f, har blitt identifisert. Noen ganger er de referert som Ob-Ra-f eller LRA-f i litteraturen (Cioffi et al., 1996; Dam & Jockers, 2013). Alle seks reseptor-isoformene er et produkt av *ob*-genet (Kang et al., 2000). Hos mennesker eksisterer minst fem av reseptor-isoformene (Simopoulou et al., 2007). Den lange reseptoren, LEPRb er viet mest oppmerksomhet, da man lenge antok at LEPRb styrte alle fysiologiske virkninger av leptin sett opp mot energihomeostase (Chua et al., 1997). Senere ble det vist at også de andre isoformene har en funksjon knyttet til energihomeostase (Tu, Kastin, Hsuchou, & Pan, 2008). Det er derimot bare delesjon av LEPRb som fører til ekstrem overvekt, med delesjon menes endring i arvematerialet (Brøgger, 2014). LEPRb er således den viktigste isoformen i sammenheng med leptins virkning på overvekt (Wada et al., 2014). LEPRb er hovedsakelig uttrykt i hypothalamus (Fei et al., 1997). Hver leptinreseptor kan binde et leptinmolekyl (Mistrik, Moreau, & Allen, 2004; Sandowski et al., 2002). Imidlertid krever intracellulær signalisering en dimerisert reseptor (Castracane & Henson, 2007). Med dimerisering menes den kjemiske reaksjonen som oppstår når to like molekyler forenes (Klemm, Schreiber, & Crabtree, 1998). Hver reseptor i paret er bundet til et leptinmolekyl (Barr, Lane, & Taylor, 1999). Den ekstracellulære delen av leptinreseptoren er nødvendig for at dimeriseringen forekommer (Devos et al., 1997). Ulikt andre cytokinreseptorer, vil ledige leptinreseptorer ligge aktivt som dimere i cellemembranen (Couturier & Jockers, 2003).



### 2.3 Aktivering av leptinreseptoren

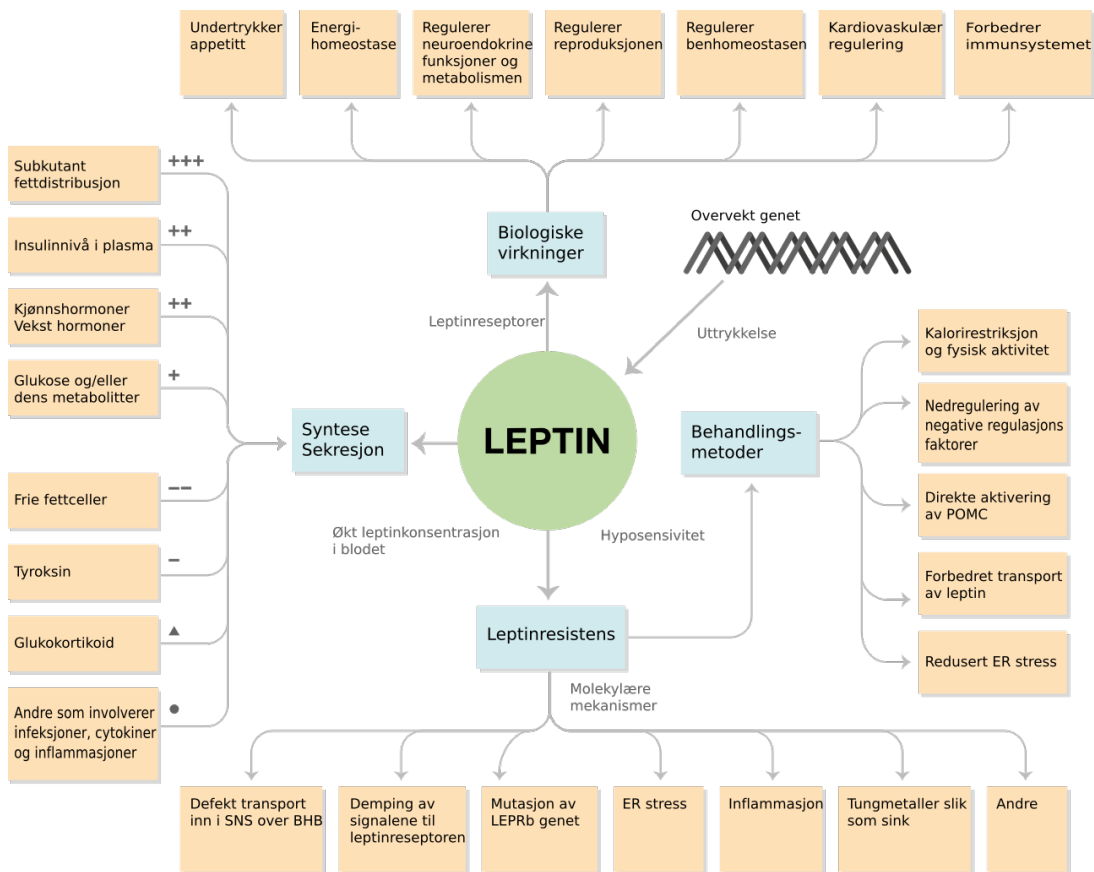
Områdene leptin påvirker sett opp mot energibalansen befinner seg hovedsakelig i hypothalamus (Sahu, 2003). Der finnes det et nettverk av nevroner som bærer leptinreseptorsignalene (Leininger & Myers, 2008). LEPRb er her essensiell, da det er den eneste reseptor-isoformen med full intracellulær signalkapasitet (Ladyman & Grattan, 2005). Når leptin bindes til LEPRb, fører dette til flere prosesser, blant annet aktivering av Janus kinase 2 (JAK2) (Konner & Bruning, 2012). JAK2 er et enzym som er involvert i et bredt spekter av funksjoner i kroppen (Kubler, 2014). Aktivert JAK2 medfører en fosforyleringsprosess. Fosforylering er en enzymatisk celleprosess som fører til at et molekyl inngår en forbindelse med fosforsyre (Hauge, 2009). En kompleks kaskade av prosesser fører til at signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) blir aktivert. STAT3 er en transkripsjonsfaktor som er kodet av STAT3 genen (Akira et al., 1994). En transkripsjonsfaktor er et protein som binder seg til en spesifikk DNA sekvens og dermed regulerer hastigheten av transkripsjon av genetisk informasjon fra DNA til budbringer RNA (Latchman, 1993). STAT3 blir fosforylert av JAK2 (Munzberg, Flier, & Bjorbaek, 2004). Fosforylert STAT3 påvirker nevronene i arcuate nucleus i hypothalamus, som er vesentlig for leptins effekt på energibalansen og bevegelsesaktivitet (Coppari et al., 2005). Mus med spesifikke nerveforstyrrelse på STAT3 utvikler hyperfagi, overvekt og diabetes (Gao et al., 2004).

Videre fremmer aktivering av STAT3 blant annet aktiveringen av polypeptidet proopiomelanocortin (POMC) og hemmer neuropeptidene agoutirelatert peptid (AgRP) og neuropeptide Y (NPY) (Bates et al., 2003; M. G. Myers, Jr., 2004). Økt stimulering av POMC nevroner fører til økt anorektisk aktivitet, ved blant annet redusert matinntak (Millington, 2007). Både AgRP og NPY nevroner har derimot en orektisk effekt, da frigjøring av AgRP og NPY fører til økt matinntak (Korner, Savontaus, Chua, Leibel, & Wardlaw, 2001; Morton & Schwartz, 2001). Ved vedvarende negativt energiinntak, eksempelvis under faste, vil frigjøringen av AgRP øke, mens POMC vil falle. Har kroppen stor tilgang til energi, vil man observere motsatt effekt (Varela & Horvath, 2012). Når leptin hemmer aktiviteten av NPY nevronene medfører det en reduksjon i appetitten. Det er også observert en interaksjon mellom POMC og NPY nevroner i arcuate nucleus i hypothalamus. Leptin påvirker således POMC nevronene direkte, men POMC nevronene blir også indirekte stimulert av leptin via leptins hemming av NPY nevronene (Cowley et al., 2001). Aktivering av POMC medfører også at  $\alpha$ -melanocyte

stimulerende hormon ( $\alpha$ -MSH) blir aktivert.  $\alpha$ -MSH er et anorektisk peptidhormon som kan undertrykke appetitt, fremme energiforbruket og redusere kroppsvekt (Dunbar & Lu, 1999; Galusca et al., 2015; Mizuno et al., 1998).

## **2.4 Leptinfunksjon i kroppen**

Leptin er utskilt av fettceller i proporsjon til deres størrelse og antall (Frederich et al., 1995; Maffei et al., 1995). Videre signaliserer leptin tilgjengeligheten til kroppsfett til hypothalamus (Zhang et al., 1994). Leptins viktigste funksjoner i kroppen er å regulere energibalansen og metabolismen (Kelesidis, Kelesidis, Chou, & Mantzoros, 2010). Videre spiller leptin en viktig rolle i reguleringen av flere nevroendokrine funksjoner slik som reproduksjon (Donato, Cravo, Frazao, & Elias, 2011), skjelettfunksjon (Wong et al., 2013), det kardiovaskulære system (Patel, Reams, Spear, Freeman, & Villarreal, 2008), hukommelse (S. A. Farr, Banks, & Morley, 2006) og immunsystemet (Wauman & Tavernier, 2011). Leptin har også flere direkte funksjoner i kroppen. I de pankreatiske øyer, hemmer leptin direkte utskillelse og sekresjon av insulin (Emilsson, Liu, Cawthorne, Morton, & Davenport, 1997). I leveren og hvitt fettvev, hemmer leptin lipogenese og stimulerer til lipolyse (Jiang et al., 2009; Wang, Lee, & Unger, 1999). Det er hevdet at leptin er en god indikator for prediksjon av Alzheimers sykdom i den eldre befolkningen (Bonda et al., 2014; Harvey, 2010). Studier viser også at leptin kan spille en viktig rolle ved behandling av flere sykdomstilstander, blant annet anoreksi nervosa (Hebebrand, Muller, Holtkamp, & Herpertz-Dahlmann, 2007), hypothalamisk amenoré (Chou et al., 2011), insulin resistens (Petersen et al., 2002) og tap av muskelmasse (Hamrick et al., 2010). Figur 1 gir en oversikt over de varierte effektene leptin har i kroppen.



**Figur 1: Skjematisk diagram for biologisk syntese, sekresjon og effekter av leptin, så vel som molekylære mekanismer og terapeutiske prinsipper for leptinresistens. Merknader: +++: Høy korrelasjon; ++: Positiv korrelasjon; +: Svak påvirkning; - -: Hemming; -: Negativ regulering; ●: Blir studert; ▲: Krever ytterligere studier; ER: Endoplasmatiske retikulum; SNS: Sentralnervesystemet; BHB: Blod-hjernebarrieren. Figuren er fritt modifisert og oversatt etter Figur 2. i Pan og medarbeidere (2014).**

## 2.5 Leptinverdier hos mennesker

Normalverdier for leptinkonsentrasjon hos vestlige mennesker er 5-15 ng/ml (Banks, Phillips-Conroy, Jolly, & Morley, 2001). Det er en signifikant sammenheng mellom leptinkonsentrasjonen i serum, heretter omtalt som leptinkonsentrasjonen og fettmasse, kroppsfettprosent, fettcellestørrelse og KMI (Shimizu et al., 1997; Stylianou et al., 2007; Wahlen, Sjolín, & Lofgren, 2011). En nedgang i fettmasse fører til nedgang i leptinkonsentrasjonen, selv om KMI-verdiene ikke endrer seg (Al Maskari & Alnaqdy, 2006). Den positive sammenhengen mellom kroppsfett og leptinkonsentrasjonen skyldes trolig økt utskillelse av leptin fra store fettceller (Lonnqvist et al., 1997). Det er noe uklart i hvilket forløp leptinkonsentrasjonen stiger når fettmassen øker. Studier

viser at leptinkonsentrasjonen både øker tilsvarende logaritmisk regresjon og eksponentielt sett opp mot fettmassen (Ruhl et al., 2007; Sinha, Opentanova, et al., 1996). Kjønn og alder kan her være av betydning. Leptinkonsentrasjonen blir påvirket av hvor fettmassen er fordelt på kroppen (Minocci et al., 2000). Både faste og overspising påvirker leptinkonsentrasjonen, derfor er det hovedsakelig ved energibalanse at det er en sterk sammenheng mellom leptinkonsentrasjonen og kroppsfettmengde (Kolaczynski, Considine, et al., 1996; Kolaczynski, Ohannesian, Considine, Marco, & Caro, 1996). Det er observert en signifikant forskjell i leptinkonsentrasjon hos forskjellige folkeraser. Afrikansk-amerikanske kvinner har høyere leptinkonsentrasjon enn kaukasiske kvinner (Ruhl & Everhart, 2001).

## **2.6 Leptin og kjønnsforskjeller**

Kvinner har en leptinkonsentrasjon som er to til tre ganger høyere enn mannlige verdier ved samme alder, KMI-verdier og fettmasse (Hellstrom, Wahrenberg, Hruska, Reynisdottir, & Arner, 2000; Nicklas, Katznel, Ryan, Dennis, & Goldberg, 1997). En undersøkelse av mer enn 1600 kvinner og menn viste at lett overvektige menn (KMI = 26,9 kg/m<sup>2</sup>) hadde en gjennomsnittlig leptinkonsentrasjon på 5,7 ng/ml. Lett overvektige kvinner (KMI = 26,0 kg/m<sup>2</sup>) hadde en gjennomsnittlig leptinkonsentrasjon på 13,9 ng/ml (Ruhl et al., 2007). Det er også vist at denne kjønnsforskjellen stiger når KMI-verdiene øker (Olstad, Florholmen, Svartberg, Rosenvinge, & Birketvedt, 2011). Leptinutskillelsen er høyere i subkutant fettvev enn i visceralt fettvev (Montague, Prins, Sanders, Digby, & O'Rahilly, 1997; Van Harmelen et al., 1998). Kvinner har en signifikant større proporsjon av fettmassen i subkutane fettdepoter enn menn (Leenen et al., 1992). Det er vist at spesifikke kalipermålinger av subkutant fettvev fra fire områder på kroppen forklarer 70 prosent av leptinkonsentrasjonen hos kvinner og menn (Ruhl & Everhart, 2001). Således kan kjønnsdimorfismen i leptinkonsentrasjonen gjenspeile at den mannlige fettopphopningen hovedsakelig er visceral, istedenfor subkutan slik som hos kvinner (Karastergiou, Smith, Greenberg, & Fried, 2012). Kvinners fettdepoter har dermed større grad av leptinutskillelse til tross for tilsvarende fettmasse (Hellstrom et al., 2000).

Det er uenighet om kjønnsdimorfismen i leptinkonsentrasjonen bare skyldes distribusjonen av fettvev (Rosenbaum, Pietrobello, Vasselli, Heymsfield, & Leibel,

2001). En annen faktor som kan påvirke dette er variasjon i kjønnshormoner. Gjennom barne- og ungdomsårene forandrer leptinkonsentrasjonen seg, og spiller trolig en viktig rolle for igangsettingen av puberteten (Shalitin & Phillip, 2003). Hos prepubertale barn er det ingen forandring i leptinkonsentrasjon mellom kjønnene. I overgangen mellom den prepubertale og postpubertale perioden øker den hos jenter i relasjon til økt fettdannelse. Hos gutter faller den i den samme perioden (Shalitin & Phillip, 2003). Det er vist at det er en invers sammenheng mellom leptinkonsentrasjonen og testosteron hos menn, også når det er justert for KMI og plasma-insulin (Luukkaa et al., 1998). Videre er østrogen positivt assosiert med leptinproduksjonen hos kvinner (Isidori et al., 2000). Dette tatt i betraktning er det nok effekten av kjønnshormonene, og ikke kjønnshormonene selv, som resulterer i kjønnsdimorfismen i leptinkonsentrasjonen. Olstad og medarbeider (2011) viste at den relative kontribusjonen av kjønnshormoner kun forklarte en prosent av variansen i leptinkonsentrasjonen mellom kjønnene.

Leptinkonsentrasjonen endres med fasene i menstruasjonssyklusen hos kvinner (Ahrens et al., 2014; Einollahi, Dashti, & Nabatchian, 2010). Leptinkonsentrasjonen er lavest under follikkelfasen og når sitt høyeste punkt i lutealfasen. Ahrens og medarbeidere (2014) fulgte 259 friske kvinner over to menstruasjonssyklusen. Det ble observert at leptinkonsentrasjonen endret seg ca. 20 prosent gjennom menstruasjonssyklusen (Ahrens et al., 2014).

## **2.7 Leptin og alder**

Alderdom er assosiert med et gradvis tap av fysiologiske funksjoner og en nedgang i plasmakonsentrasjonen av flere hormoner (Lamberts, van den Beld, & van der Lely, 1997). Det er observert en økning i leptinkonsentrasjonen hos eldre mennesker (Sanchez-Rodriguez, Garcia-Sanchez, Retana-Ugalde, & Mendoza-Nunez, 2000; Van Den Saffele, Goemaere, De Bacquer, & Kaufman, 1999), men det er også rapportert motsatte funn (Isidori et al., 2000), eller ingen forskjell (Kazmi et al., 2013). I en studie som sammenlignet leptinkonsentrasjonen til unge og eldre individer, var det en sterk sammenheng mellom relativ fettmasse og leptinkonsentrasjon hos unge, men ikke hos eldre (Moller, O'Brien, & Nair, 1998). Videre er det observert en aldersrelatert nedgang i leptinkonsentrasjonen justert for fettmasse hos kvinner, men den samme tendensen er ikke observert hos menn (Neuhauser-Berthold et al., 2000).

Kroppsvekten øker vanligvis inntil ca. 30 - 50 årsalderen, og går deretter gradvis ned (Baumgartner, Stauber, McHugh, Koehler, & Garry, 1995). Fettmassen når sitt høyeste punkt noe senere i livet, i 40 – 70 årsalderen (Cartwright, Tchkonja, & Kirkland, 2007). Dette resulterer i at en økt andel av kroppsvekten hos eldre, er fettmasse. Dette forekommer hovedsakelig pga. nedgang i både fettfri masse i skjelettmuskulatur og beinmasse, i kombinasjon med en økning av fettmassen (Carter, Caron, Richard, & Picard, 2013). De ulike fettvevene endrer seg også forskjellig gjennom alderdommen. Subkutan fettvev forsvinner hovedsakelig først, mens visceralt fettvev blir preservert (Hughes et al., 2004). Omfordelingen av fettmasse resulterer i redusert kapasitet til oksidasjon av frie fettsyrer, som fører til økt sirkulasjon av frie fettsyrer. Det økte nivået av frie fettsyrer bidrar til ytterligere økt visceral fettfordistribusjon (Eckel, Grundy, & Zimmet, 2005), som medfører lavere utskillelse av leptin sammenlignet med subkutane fettdepoter (Montague, Prins, et al., 1997).

## **2.8 Leptin, døgnvariasjon og matinntak**

I likhet med mange andre endokrine hormoner, varierer leptinkonsentrasjonen hos mennesker i løpet av ett døgn. Den høyeste konsentrasjonen inntreffer mellom midnatt og tidlig på morgenen, hvor de laveste konsentrasjonene opptrer mellom formiddag og tidlig ettermiddag (Schoeller, Cella, Sinha, & Caro, 1997; Sinha, Ohannesian, et al., 1996). Hos mennesker blir leptin utskilt i jevnlig puls. Det er gjennomsnittlig 32 pulser i en 24 timers periode, hvor hver puls har en varighet på 32,8 minutter (Licinio et al., 1997). En studie av Schoeller og medarbeidere (1997), viste at forandring i døgnrytme hadde liten påvirkningsgrad på leptinkonsentrasjonen. Det er indikert at leptinkonsentrasjonen påvirkes av korttidsforandringer i energibalansen (van Aggel-Leijssen, van Baak, Tenenbaum, Campfield, & Saris, 1999). Måltidsrytme er her av betydning, da en utsettelse av frokost resulterte i ytterligere fall i leptinkonsentrasjonen. Videre førte faste over 36 timer til en jevn nedgang i leptinkonsentrasjonen fra ca. tolvte time. Et svært stort energiinntak over tolv timer medførte en økning i leptinkonsentrasjonen (Kolaczynski, Considine, et al., 1996; Kolaczynski, Ohannesian, et al., 1996). Leptinkonsentrasjonen ble proporsjonalt lavere hos slanke individer etter faste sammenlignet med overvektige individer justert etter KMI (Korbonits et al., 1997). Det er derimot ikke observert akutte forandringer i leptinkonsentrasjonen i relasjon til matinntak (Korbonits et al., 1997). Derimot kan næringsinnholdet være av betydning da

en diett med unormalt høyt energiinntak bestående av karbohydrater økte leptinkonsentrasjonen med 28 prosent etter tre dager. Ved tilsvarende energiinntak bestående av fett ble det ikke observert forandring i leptinkonsentrasjonen (Dirlewanger et al., 2000). Sett opp mot matinntak vil leptinkonsentrasjonen således hovedsakelig reguleres av ekstrem faste eller et svært stort energiinntak (Considine, 1997).

## **2.9 Leptin og fysisk aktivitet**

Flere studier har undersøkt effekten av fysisk aktivitet på leptinkonsentrasjonen. Bouassida og medarbeidere (2010) har sammenfattet litteraturen på området. Fysisk aktivitet med kort varighet (<60 minutter) eller lavt energiforbruk (<800 kcal) fører ikke til forandring i leptinkonsentrasjonen (Bouassida et al., 2010). Fysisk aktivitet med en lengre varighet (>60 minutter) eller stort energiforbruk (>800 kcal), resulterte i et fall i leptinkonsentrasjonen (Bouassida et al., 2006; Kraemer, Chu, & Castracane, 2002). Effekten av fysisk aktivitet over en kort treningsperiode (<tolv uker) er også undersøkt. Flere studier viser fall i leptinkonsentrasjonen som samsvarer med nedgang i fettmasse (Bouassida et al., 2010; Lau et al., 2010). En studie viste at leptinkonsentrasjonen falt etter en fysisk aktivitetsintervensjon, uavhengig av forandringer i fettmassen (Ishii et al., 2001). Det er gjort funn som indikerer at noen kvinner responderer på endring av leptinkonsentrasjonen gjennom langvarig fysisk aktivitet uten endring i kroppssammensetning (Baylor & Hackney, 2003). Effekten av fysisk aktivitet over en lengre treningsperiode (>tolv uker) viser både fall i leptinkonsentrasjonen korrelert med fall i fettmassen (Miyatake et al., 2004), og uavhengig av fettmassen (Pasman, Westerterp-Plantenga, & Saris, 1998). Videre er det vist at fysisk aktivitet over en lengre periode kan øke leptins sensitivitet for forandringer i fettmassen (Desgorces et al., 2004). Studier av elite idrettsutøvere viser fall i leptinkonsentrasjon under en intensiv treningsperiode uten tilsvarende fall i fettmasse (Ishigaki et al., 2005; Jurimae, Maestu, & Jurimae, 2003).

### **2.9.1 Leptin og styrketrening**

Det er gjort begrenset antall studier på effekten av styrketrening på leptinkonsentrasjonen og funnene er kontroversielle. Det er både observert forandring i leptinkonsentrasjonen uavhengig av fettmassen, og forandringer i fettmassen uten forandring i leptinkonsentrasjonen etter en periode med styrketrening (Ara et al., 2006;

Fatouros et al., 2005; Kanaley et al., 2001; Lau et al., 2010; Nindl et al., 2002; Zafeiridis, Smilios, Considine, & Tokmakidis, 2003). Lau og medarbeidere (2010), spekulerer i at seks uker med styrketrening er nødvendig for å se endringer i leptinkonsentrasjonen. De ulike funnene i litteraturen kan skyldes den store variasjonen i styrketreningsprotokoller, energibalanse under intervensjonen og deltageres helsestatus (Lau et al., 2010).

## **2.10 Negativ feedback loop og blod-hjernebarrieren**

Som Hervey postulerte i 1959, formidler leptin en negativ feedback loop mellom fettvev og hendelser mediert i sentralnervesystem, som påvirker kroppens fettvev (Campfield, Smith, Guisez, Devos, & Burn, 1995). Leptin blir hovedsakelig sendt til hypothalamus fra blodet, via blod-hjernebarrieren. Her bindes leptin til leptinreseptorer i en gruppe nevroner i arcuate nucleus i hypothalamus. Aktivisering av disse reseptorene påvirker nevronsignaler, som stimulerer den anorektiske trasé, hemmer den orektiske trasé, og bidrar til økt termogenese (Elias et al., 1999; Hwa, Ghibaudi, Compton, Fawzi, & Strader, 1996; Mercer, Moar, Rayner, Trayhurn, & Hoggard, 1997; Schwartz et al., 1997). Disse effektene medfører en økning kaloriforbruket og således en reduksjon i fettmasse (Halaas et al., 1995; Kolaczynski, Considine, et al., 1996). Reduksjonen i fettmasse resulterer i en redusert leptinkonsentrasjon, og den negative feedback loopen er komplett (Banks, Farr, & Morley, 2006).

Leptins størrelse på 16 kDa medfører at blod-hjernebarrieren hindrer en passiv overføring fra blodet og inn i hjernen (Davson & Segal, 1995). Dette skyldes det tette laget med endotelceller i blod-hjernebarrieren (Hawkins, O'Kane, Simpson, & Vina, 2006). Leptin krysser derfor blod-hjernebarrieren ved hjelp av et spesifikt transportsystem (Banks, Kastin, Huang, Jaspan, & Maness, 1996). Faste over kort tid medfører ingen endring i transporten av leptin over blod-hjernebarrieren. Ved en sulttilstand vil derimot transporten først reduseres, for deretter stoppe fullstendig, uavhengig av fettmasse (Banks et al., 2004; Kastin & Akerstrom, 2000). Mengden leptin som blir transporter over blod-hjernebarrieren er regulert av leptinreseptorene LEPRa og LEPRb. LEPRa styrer leptintransporten over blod-hjernebarrieren (Hileman, Tornøe, Flier, & Bjorbaek, 2000; Tu et al., 2008). LEPRb hemmer leptintransporten ved å motvirke funksjonene til LEPRa (Bjorbak et al., 2000). Triglyserider er trolig også



delaktig i styringen av denne leptintransporten, da det er vist at økt nivå av triglyserider kan medføre at transporten blir hemmet (Banks et al., 2004). Mekanismene som ligger bak leptins krysning av blod-hjernebarrieren er enda ikke fullstendig forstått (Tu, Hsuchou, Kastin, Wu, & Pan, 2010).

## **2.11 Leptinresistens**

Da leptin ble klonet trodde flere forskere at eksogen leptinterapi kunne være effektiv for å behandle overvekt i befolkningen (Munzberg & Myers, 2005). Denne antagelsen var basert på at mennesker og rotter som manglet et funksjonelt leptinprotein eller en leptinreseptor, led av hyperfagi og ekstrem fedme (Ahima, 2008). Studier på overvektige mennesker viste at de ikke led av leptinmangel, men har forhøyd leptinkonsentrasjon (Morrison, 2008). Disse funnene ga opphav til ideen om at fedme er assosiert med leptinresistens (Hosoi et al., 2008). Da leptin reduserer matinntaket og kroppsvekten, er en sameksistens av forhøyd leptinkonsentrasjon og fedme allment tolket som evidens for leptinresistens (M. G. Myers, Jr., Leibel, Seeley, & Schwartz, 2010). Generelt blir leptinresistens beskrevet som en redusert følsomhet overfor den forventede anorektiske responsen som eksogent administrert leptin vil gi (Scarpace & Zhang, 2009). Begrepet blir også anvendt i andre sammenhenger. Den uensartede og forvirrende bruken av begrepet leptinresistens har blitt kritisert, og det er lagt ned arbeid for å sammenfatte bruken av begrepet. Foreløpig finnes ingen klinisk definisjon på hva leptinresistens omfavner (M. G. Myers, Jr. et al., 2012).

Leptinresistens er regnet som en av hovedårsakene til den patologiske utviklingen av fedme i befolkningen (Munzberg & Myers, 2005). Et økende antall studier har vist at leptinresistens induert av overvekt kompliserer arbeidet med å skille mellom mekanismene som predisponerer individer til å øke kroppsvekten, fra mekanismene som er et resultat av overvekten (M. G. Myers, Jr. et al., 2010). Av den grunn er leptinresistens ikke bare et signifikant symbol for fedme, men også en viktig risikofaktor for å utvikle fedme (Pan et al., 2014). Det kan tenkes at en lav leptinverdi for en gitt fettmasse blant overvektige individer reflekterer at leptinsensitiviteten er bevart. Høye leptinverdier ved samme fettmasse vil indikere at individet i større grad er leptinresistent. Rotter som er predisponert for å bli overvektige, har redusert leptinsensitivitet før utviklingen av overvekten starter (Levin, Dunn-Meynell, & Banks,

2004). Leptinresistens inntreffer gradvis (S. Lin & Huang, 1999). Studier på overvektige mus viser at de i den tidlige fasen av overvekten utvikler resistens mot leptin som injiseres perifert. Etter noe lengre tid blir musene resistente mot leptin som er injisert direkte inn i hjernen via cerebralventrikkelen (Enriori et al., 2007; S. Lin, Thomas, Storlien, & Huang, 2000).

## **2.12 Leptinresistens og ulike mekanismer**

Med bevisstheten om leptinresistensens innflytelse på utviklingen av overvekt og fedme, er det viktig å forstå mekanismene bak leptinresistens for å kunne behandle disse tilstandene (Pan et al., 2014). Det er foreslått flere forskjellige mekanismer som forklaring på leptinresistens. Disse involverer: (1) sirkulerende leptin blir hindret fra å nå sine mål i hjernen; (2) en reduksjon i utskillelsen av LEPR: og / eller (3) endoplasmatisk retikulum stress og andre faktorer (Enriori et al., 2007; Hosoi et al., 2008; Hribal, Fiorentino, & Sesti, 2014; Munzberg, Bjornholm, Bates, & Myers, 2005; Munzberg & Myers, 2005; M. G. Myers, Cowley, & Munzberg, 2008).

### **2.12.1 Sirkulerende leptin når ikke målcellene i hjernen**

Det er indikert at blod-hjernebarrieren begrenser mengden leptin som fraktes inn i hjernen når leptinkonsentrasjonen i blodet øker (Caro et al., 1996). Flere studier har vist at overvektige individer har et høyt perifert leptinnivå, men relativt lave leptinkonsentrasjoner i cerebrospinalvæsken, som antyder at det er en defekt leptintransport over blod-hjernebarrieren og inn i sentralnervesystemet (Banks & Farrell, 2003; Caro et al., 1996; Schwartz, Peskind, Raskind, Boyko, & Porte, 1996). Hos mennesker er leptinkonsentrasjonen i plasma sterkt korrelert ( $r = 0,92$ ) til leptinkonsentrasjonen i cerebrospinalvæsken, men korrelasjonen er ikke lineær (Schwartz et al., 1996). Effektiviteten av opptaket av leptin blir målt som mengden leptin i cerebrospinalvæsken delt på leptinkonsentrasjonen i serum, heretter omtalt som cerebrospinalvæsken/plasma-leptin-ratio. En studie viste at personer med leptinkonsentrasjon i den høyeste kvintilen hadde et leptinopptak inn i cerebrospinalvæsken som var mer en fem ganger lavere enn hos personer i den laveste kvintilen. Dette på tross av gruppenes relativt like KMI verdier, med henholdsvis 26,1 og 22,1 (Schwartz et al., 1996). Hos mus utvikles denne mekanismen i den tidlige fasen

av den diettinduserte overvekten. Årsaken til dette er blitt tilskrevet metning av transportsystemet som transporterer leptin over blod-hjernebarrieren (El-Haschimi, Pierroz, Hileman, Bjorbaek, & Flier, 2000; Schwartz et al., 1996). Denne hypotesen fikk økt støtte da det ble vist at leptin blir transporter over blod-hjernebarrieren via en metningsprosess, og at metningen inntreffer ved relativt lave verdier av sirkulerende leptin (Banks et al., 1996). Leptintransporten er mest effektiv ved svært lave leptinkonsentrasjoner. Prosentandelen leptin som blir transporter fra blodet til hjernen er ca. 15 prosent når leptinkonsentrasjonen nærmer seg null. Ved en leptinkonsentrasjon på 10 ng/ml, som tilsvarer normalverdier hos mennesker (Considine et al., 1996), er transporteffektiviteten redusert til mindre enn halvparten av dette. Dette skyldes delvis metningen av leptintransportøren. Videre øker metningen av transportsystemet enormt når leptinkonsentrasjonen fra personer som lider av fedme blir inkludert (Banks et al., 2006).

### **2.12.2 Reduksjon av leptinreseptorsignalet**

Det er vist at diettinduserte overvektige mus har redusert utskillelse av LEPRb i hypothalamus (Wilsey, Zolotukhin, Prima, & Scarpace, 2003). En reduksjon av signalet til LEPRb skyldes hovedsakelig to parallelle molekylære mekanismer som inkluderer oppreguleringen av suppressor of cytokine signaling (SOCS-3) i cytoplasma og protein tyrosine phosphatase-1b (PTP1B) i endoplasmatisk retikulum. Begge er involvert i reguleringen av signalveien til LEPRb (Pan et al., 2014). SOCS-3 er et protein som direkte hemmer leptinsignalet (Bjorbaek, Elmquist, Frantz, Shoelson, & Flier, 1998; Bjorbak et al., 2000). Fjerning av SOCS-3 i nevroner har medført en forsterket leptinsensitivitet og har videre ført til økt beskyttelse mot diettindusert overvekt hos mus (Howard et al., 2004). SOCS-3 er svært avgjørende for reduksjon av appetitten og energiforbruket, som leptin medierer gjennom STAT3, ved å øke POMC ekspresjonen og hemme aktiviteten til NPY og AgRP (Pan et al., 2014; Piper, Unger, Myers, & Xu, 2008). Mus med mutasjoner i SOCS-3 i hjernen er resistente mot diettindusert overvekt (Mori et al., 2004). Videre er en oppregulering av SOCS-3 i POMC nevroner alene nok til å skape leptinresistens og overvekt hos mus (Reed et al., 2010). Hos dyr som går i vinterdvale, her etter omtalt som hibernering, er manipulasjon av døgnrytmen med på å øke uttrykkelsen av SOCS-3 for å indusere leptinresistens og dermed en økning i

fettmasse (Krol et al., 2007). PTP1B er et protein som er festet til endoplasmatisk retikulum (Frangioni, Beahm, Shifrin, Jost, & Neel, 1992), hvor også leptinresponsive nevroner er lokalisert (Zabolotny et al., 2002). Fjerning av PTP1B forbedrer leptinsensitiviteten og beskytter mot diettindusert overvekt hos mus (Picardi et al., 2008; White et al., 2009). Videre er PTP1B en regulator for leptinproduksjonen i fettceller og er således trolig av betydning for utviklingen av leptinresistens (Bence et al., 2006). Den eksakte korrelasjonen mellom uttrykkelsen og aktiviteten til PTP1B og leptinresistens er fortsatt uklar (Pan et al., 2014).

### **2.12.3 Endoplasmatisk retikulum stress og andre faktorer**

Overvekt er assosiert med en kronisk grad av inflammatorisk respons i områder som er metabolsk aktive, herunder er fettvev mest betydningsfullt (Hotamisligil, 2006). Flere studier har vist at stressignaler kan svekke funksjonen til endoplasmatisk retikulum (Marciniak & Ron, 2006). Endoplasmatisk retikulum er et nettverk av membranavgrensede hulrom i cellen (Fossum, 2009). En slik svekkelse i endoplasmatisk retikulum fører til en opphopning av visse typer proteiner kalt utfoldede proteiner (Ron & Walter, 2007). Dette resulterer igjen til økt endoplasmatisk retikulum stress (Hotamisligil, 2010; Marciniak & Ron, 2006). En opphopning av utfoldede proteiner har en toksiske effekt på cellene, og hemmer den leptininduserte fosforyleringen av STAT3 (Hosoi & Ozawa, 2009). Dette hindrer aktiveringen av JAK2/STAT3 signalveien og bidrar dermed indirekte til leptinresistens (Hosoi & Ozawa, 2009; Hosoi et al., 2008). Ved å direkte eksponere hjernen til slanke mus for endoplasmatisk retikulum stress, medfører det en økning av NPY og AgRP, som indikerer leptinresistens (Ozcan et al., 2009). Det er også vist at fettstoffer direkte kan blokkere leptinsignalet eller aktivere en cellulær prosess, slik som stress og inflammasjoner i endoplasmatisk retikulum, som deretter svekker leptinresponsive nevroner (Milanski et al., 2009; Ozcan et al., 2009). Mekanismen bak endoplasmatisk retikulum stress og aktiveringen av utfoldede protein hos overvektige er ikke fullstendig kartlagt (Ozcan et al., 2009). Det spekuleres i om endoplasmatisk retikulum stress kan være en av årsakene til sammenhengen mellom utviklingen av overvekt og leptinresistens (Won et al., 2009).

Studier har også vist at C-reaktivt protein (CRP) muligens kan bidrar til økt leptinresistens (Martin, Qasim, & Reilly, 2008). CRP befinner seg i blodplasma og øker

ved inflammasjoner og overvekt, og er uavhengig assosiert med total fettmasse (Pannacciulli et al., 2001). I in vitro hemmer CRP direkte bindingen av leptin til leptinreseptoren og blokkerer deres egenskap til å signalisere videre til andre celler (Chen et al., 2006). Det er observert en økt leptinrestistens ved høye verdier av CRP (Hsuchou, Kastin, Mishra, & Pan, 2012). Videre er leptinkonsentrasjonen positivt korrelert med CRP, uavhengig av andre biomarkører (Hribal et al., 2014). Betydningen av CRP sett opp mot leptinresistens er omdiskutert, da andre bare har funnet en svak sammenheng mellom CRP og leptin (Rutter et al., 2013).

### **2.13 Effekten av kaloribegrensning og fysisk aktivitet på leptinresistens**

Et restriktivt kaloriinntak spiller en stor rolle i behandlingen av overvekt, som har flere likhetstrekk med behandlingen av leptinresistens (Zou & Liu, 2008). Diettinduserte overvektige mus reduserer sin leptinresistens ved å redusere energiinntaket (Berriel Diaz, Eiden, Daniel, Steinbruck, & Schmidt, 2006). Dette skjer blant annet ved at kalori restriksjonen reverserer underskuddet i LEPRb og forsterker signalkapasiteten til leptin (Wilsey & Scarpace, 2004). Diettinduserte overvektige mus reduserer leptinkonsentrasjonen og øker leptinsensitiviteten etter aerob trening (Patterson, Bouret, Dunn-Meynell, & Levin, 2009). Jevnlig fysisk aktivitet over lengre tid, senker både leptinkonsentrasjonen og utskillelsen av LEPRb i den ventromediale kjernen av hypothalamus, i tillegg til å aktivere STAT3 signalveier hos rotter (Kimura et al., 2004). Mus som ble foret en høy kaloridiett normaliserte leptinkonsentrasjonen og reverserte de patologiske forandringene av den høye kaloridietten, etter frivillig fysisk aktivitet uten reduksjon i kroppsvekt (Koga et al., 2014). Leptinreseptornevroner i den ventromediale kjernen i hypothalamus er involvert i den homeostatiske kontrollen av energibalansen (Krawczewski Carhuatanta et al., 2011). Krawczewski og medarbeidere (2011) observerte at mus som ble foret med en høy fettdiett hadde redusert aktivering av disse nevronene. En gruppe av musene ble eksponert for frivillig fysisk aktivitet, det resulterte i en økt aktivering av disse leptinreseptornevronene, uavhengig av deres kroppsvekt sammenlignet med de sedate musene. Det er demonstrert at aerob trening reduserer SOCS-3 mRNA utskillelse i hypothalamus hos rotter som blir foret en høy fettdiett, basert på dette er det foreslått at fysisk aktivitet kan motvirke leptinresistens (Pan et al., 2014). Tan og medarbeidere (2011) viste at en intervensjon bestående av

fysisk aktivitet og kalori restriksjon var betydelig mer effektiv for å redusere leptinresistensen enn fysisk aktivitet eller kalori restriksjon alene (Tan, Chen, Guo, & Sun, 2011). Den positive effekten fysisk aktivitet har på leptinresistens vedvarer i lengre tid etter at den fysiske aktiviteten har opphørt (Patterson et al., 2009).

## **2.14 Leptin – Sultsignal eller fettsignal**

Det ble tidlig vist at en høy leptinkonsentrasjon ikke førte til nedgang i kroppsvekt. Videre ble det vist at overvektige individer raskt blir leptinresistente (J. H. Lee, Reed, & Price, 2001). Denne observasjonen støttet opp under en alternativ teori vedrørende leptins fysiologiske rolle. Teorien var at den kraftige forekomsten av leptinresistens blant overvektige individer reflekterte det faktum at en manglende evne til å lagre energi i perioder med overflod vil være en evolusjonær ulempe (Flier, 1998). Det er gunstig å lagre fett når tilgjengeligheten er stor, for å kunne anvende når tilgangen på næring er mindre (Hukshorn & Saris, 2004). Gjennom menneskenes evolusjon har matmangel dominert over risikoen for å bli overvektig. Derfor har det vært vesentlig å ha et sett fysiologiske egenskaper som kan adapteres når en sulttilstand forekommer (Ahima et al., 1996). Videre viser studier at leptinkonsentrasjonen faller raskt og uproposjonalt med fallet i fettmassen under sultperioder. En vektreduksjon på ti prosent resulterte i et fall i leptinkonsentrasjonen på 53 prosent (Considine et al., 1996). Ut ifra dette ble det foreslått at leptin var med på å promotere overlevelse i perioder med utilstrekkelig energiinntak, gjennom å øke effektiviteten på kroppens energilagring (Hukshorn & Saris, 2004). Ut ifra disse teoriene ble det foreslått at leptin primært fungerer som et sultsignal, og ikke et overvektsignal (Ahima et al., 1996; Flier, 1998).

Andre har kommet med motargumenter vedrørende denne teorien (Verdich et al., 2001). Hos dyr som hibernerer, er det observert hyperfagi og kraftig vekt oppgang i forkant av hiberneringen. Hos disse dyrene øker leptinsekresjonen fra fettvev før økningen av fettmasse inntreffer, samtidig som basalmetabolismen faller. Dette tyder på en tilstand av leptinresistens inntreffer (Kronfeld-Schor, Richardson, Silvia, Kunz, & Widmaier, 2000). Det er også vist økt leptinresistens hos gravide, som støtter teorien om at leptin sensitivitet er biologisk regulert for å kontrollere kroppsvekten (Grattan, Ladyman, & Augustine, 2007). En studie viste at leptinkonsentrasjonen doblet seg under graviditeten, men leptinkonsentrasjonen i cerebrospinalvæsken forble uforandret.

Parallelt økte konsentrasjonen av LEPR<sub>e</sub>, som støtter teorien om at LEPR<sub>e</sub> hindrer leptintransport inn i cerebrospinalvæsken. Dermed kan en positiv energibalanse opprettholdes til tross for en økt leptinkonsentrasjon (Page-Wilson et al., 2013).

Morrison (2008), argumenterer for at om leptin kun er et sultsignal, ville en manipulasjon som forbedrer leptinsensitiviteten ikke ha noen effekt på den øvre grensen av kroppsvekten. Hos hibernerende dyr og gravide er hyperfagi og vektoppgang fysiologisk nødvendig (Grattan et al., 2007; Krol et al., 2007). Disse observasjoner tyder på at leptinresistens er biologisk programmert for å forenkle disse endringene. Dette kan tolkes dithen at leptins funksjon er å motvirke vektoppgang, ellers ville det ikke vært nødvendig for kroppen å inducere leptinresistens i disse tilfellene (Morrison, 2008).

## **2.15 Leptin og brune fettceller**

Hos flere dyr er det observert en sterk korrelasjon mellom aktiviteten til de brune fettcellene og kroppsvekten. Både *ob/ob*-mus, som mangler leptin, og *db/db*-mus, som mangler leptinreseptor, har en defekt i varmeproduksjon som skyldes en svekkelse i funksjonen i de brune fettcellene (Himms-Hagen, 1985; Trayhurn, Thurlby, & James, 1977). Brune fettcellers påvirkning på fettmassen hos mus har blitt demonstrert ved å kirurgisk fjerne det intraskapulære brune fettvevet. Redusert energiforbruk pga. inaktivitet i de brune fettcellene førte til økt fettmasse (Dulloo & Miller, 1984). Inntil for ca. ti år siden ble brune fettceller hos mennesker ansett som biologisk aktivt kun hos nyfødte og små barn (Nedergaard, Bengtsson, & Cannon, 2007). Den rådende oppfatning var at de brune fettcellene deretter ble omdannet til hvite fettceller, og ble ikke ansett som betydningsfulle i forhold til energimetabolismen (Cypess & Kahn, 2010). Nyere forskning viser derimot at brune fettceller har langt flere funksjoner enn tidligere antatt, og at voksne mennesker har en betydelig mengde brune fettceller (Sacks & Symonds, 2013). Det er en invers korrelasjon mellom aktiviteten til brune fettceller og KMI (van Marken Lichtenbelt et al., 2009). Videre er det funnet en sterk invers korrelasjon ( $r = 0,80$ ,  $r = 0,75$ ) mellom aktiviteten til brune fettceller og fettmasse (kg) og fettmasse (prosent) hos pasienter som lider av sykelig overvekt (Vijgen et al., 2011). En studie viser at andelen aktive brune fettceller øker etter vektnedgang hos sykelig overvektige (Vijgen et al., 2012).

Hos mennesker er det fortsatt debattert om den oksidative kapasiteten til de brune fettcellene er tilstrekkelige til å påvirke kroppsmassen. De brune fettcellen utgjør bare om lag 0,05 – 0,10 prosent av den totale kroppsvekten hos mennesker (Enerback, 2010). En undersøkelse av en pasient identifiserte 63 gram brune fettceller rundt kravebeinet. Ut ifra det målte energiforbruket når disse cellen var aktive, ble det estimert et energiforbruk som tilsvarer 4,1 kg fettvev i løpet av et år (Virtanen et al., 2009). Nyere studier støtter teorien om brune fettcellers høye oksidative kapasitet. Det ble estimert et kaloriforbruk på 250 kcal etter tre timers aktivering av 28 gram brune fettceller hos en gruppe pasienter (Ouellet et al., 2012). Hos tolv menn økte hvilemetabolismen med 203 kcal etter aktivering av brune fettceller. Videre var aktiviteten i de brune fettcellene en signifikant prediktor for forandringene i hvilemetabolismen (Cypess et al., 2015). Disse funnene indikerer at brune fettceller er involvert i en ikke-skjelvevende termogenese hos voksne mennesker (Haas, Schlinkert, Mayer, & Eckstein, 2012).

Brune fettceller er utelukkende innervert av sentralnervesystemet (Bartness, Vaughan, & Song, 2010). Aktivering av sentrale leptinreseptorer, øker aktiviteten i sentrale-nervesystemet, som stimulerer til økt energiforbruk i brune fettceller (Haynes, Morgan, Djalali, Sivitz, & Mark, 1999). Den økte varmeproduksjon i brune fettceller involverer uttrykning av uncoupling protein 1 (UCP1) i mitokondriene (Fedorenko, Lishko, & Kirichok, 2012). Leptin fører til økt uttrykkelse av UCP1 (Scarpace & Matheny, 1998). Ved å gi mus injeksjon av leptin direkte i hjernen økte temperaturen over en åtte timers periode, uten økt aktivitetsnivå. Dette så man både hos normale mus og diettinduserte overvektige mus. Effekten ble bekreftet av økt UCP1 uttrykkelse i brune fettceller etter leptininjeksjonen (Enriori, Sinnayah, Simonds, Garcia Rudaz, & Cowley, 2011). Ved å genetisk øke leptinkonsentrasjonen hos mus, medførte det økt oksygenopptak, økt uttrykkelse av UCP1 i brune fettceller og redusert kroppsfett (Okamatsu-Ogura et al., 2007). Resultater indikerer at UCP1 forsterker effekten av leptin i hypothalamus, og at UCP1 bidrar til kontroll av energibalansen, både ved regulering av energiforbruket, og gjennom kontroll av appetitten ved å modulere effekten av leptin (Okamatsu-Ogura et al., 2011). Aktivering av LEPRb nevroner i hypothalamus, har ført til økt temperatur og aktivitet i brune fettceller hos mus. Dette medførte en markant økning av energiforbruket og reduserte kroppsvekten (Rezai-Zadeh et al., 2014).



## 2.16 Leptinbehandling, nevralt aktivitet og metthetsfølelse

Restriktivt kaloriinntak er en effektiv strategi for å oppnå vektreduksjon, men kan ikke opprettholdes på lang sikt (Maclean et al., 2011). Dette skyldes delvis økte sultsignaler fra kroppen og en reduksjon i metabolismen, som fører til at kroppen blir mer energibesparende og jobber for å gjenvinne den tapte vekten (Ahima, 2008). Leptin kan påvirke metthetsfølelse og energiinntaket hos mennesker. Pasienter som gjennomgikk en intervensjon som resulterte i ti prosent vektneidgang, ble delt i to grupper. Den ene gruppen fikk placebo og den andre gruppen injeksjoner av leptin i subkutan fettvev, heretter omtalt som leptinbehandling. I vektneidgangsfasen foregikk det flere endringer i hjernen. Leptinbehandlingen resulterte i en reversering av flere av disse endringene. Spesielt områder i hjernen som responderer på et visuelt stimuli av mat ble endringene reversert av leptinbehandlingen (Rosenbaum, Sy, Pavlovich, Leibel, & Hirsch, 2008). Leptinbehandling av pasienter med en mutasjon på *ob* genet, som fører til leptinmangel, resulterer også i flere nevralt forandringer. Under visning av et matrelatert stimuli, førte leptinbehandlingen til redusert hjerneaktivitet i områder relatert til sultfølelse. Leptinbehandlingen førte videre til en økt aktivitet i områder knyttet til metthetsfølelse (Baicy et al., 2007). En lengre periode med leptinbehandling hos kvinner med lave leptinverdier resulterte i en lavere aktivering av områder i hjernen som er oppmerksomme på matstimuli. Videre førte leptinbehandlingen til en nedgang i den funksjonelle koblingen mellom hypothalamus og områder i hjernen relatert til matinntak (O. M. Farr et al., 2014). Overvektige pasienter som gjennomgikk en vektneidgangintervensjon, rapporterte om høyere grad av metthetsfølelse etter inntak av et måltid på 300 kcal etter leptinbehandling, enn uten behandlingen. Leptinbehandling resulterte også i et signifikant høyere energiforbruk hos pasientene (Kissileff et al., 2012). Hos overvektige pasienter som har fått leptinbehandling under en vektintervensjon, har behandlingen ført til økt energistoffskifte og økt fettoksidasjon sammenlignet med pasienter uten leptinbehandling (Galgani et al., 2010). I 2014 godkjente Amerikanske Food and Drug Administration leptin som terapeutisk behandling av alvorlig lipodystrofi med potensial for behandling av andre lidelser (U.S. Food and Drug Administration, 2014). Til tross for at leptin som monoterapi har vist seg å ha begrenset effekt overfor reduksjon av overvekt og fedme, indikerer flere studier at leptin kan fungere som en del av en kombinasjonsbehandling for å redusere disse lidelsene (J. Friedman, 2014).

## **2.17 Leptin og insulin**

Både leptin og insulin har blitt kalt fedmesignaler, da deres nivå generelt reflekterer fettmasse og formidler dette som signaler til hjernen ved energibalanse (Baskin et al., 1999; Benoit, Clegg, Seeley, & Woods, 2004). Begge hormonene er relatert til vektnedgang hos mennesker (Yip et al., 2001). Deres målreseptorer er ikke relatert og de er strukturelt avskilt, men de utøver en overlappende effekt i arcuate nucleus i hypothalamus (Niswender & Schwartz, 2003). Studier tyder på at insulin kan fungere som en regulator for leptinsekresjonen under en vektnedgangsperiode, og at det sirkulerende leptinnivået kan predikteres av insulinnivået (Yip et al., 2001). Dette er omdiskutert, blant annet er det ikke vist noen sammenheng mellom leptinkonsentrasjonen, leptinreseptoren og insulinresistens (Owecki, Nikisch, Miczke, Pupek-Musialik, & Sowinski, 2010). Fastende insulinverdier forklarer kun én prosent av variansen i leptinkonsentrasjonen (Toornvliet, Pijl, Frolich, Westendorp, & Meinders, 1997). Videre er det ingen korrelasjon mellom forandringen av insulinkonsentrasjonen og leptinkonsentrasjonen hos overvektige som går ned i vekt (Toornvliet et al., 1997). I tråd med dette er det vist at leptinkonsentrasjonen er en statistisk signifikant prediktor for vektnedgang uavhengig av insulin (Ramel et al., 2010; Torgerson et al., 1999).

## **2.18 Leptin og hvilemetabolisme**

Flere studier har rapportert en negativ sammenheng mellom leptinkonsentrasjonen og det totale energiforbruket. Hos overvektige kvinner er leptinkonsentrasjonen negativt relatert til energiforbruket i hvile. Dette ser man både når det er uttrykt i absolutte verdier og korrigert for variasjonen i fettfri masse. Kvinnene med høyest leptinkonsentrasjon har således lavest energiforbruk i hvile sett i forhold til deres fettfrie masse (Bobbioni-Harsch et al., 1999). Det er også funnet en negativ assosiasjon mellom leptinkonsentrasjon og energiforbruk i hvile, den respiratoriske kvotienten og karbohydratoksidationsraten hos overvektige menn og kvinner. Leptinkonsentrasjonen var da justert for fettmasse, alder og kjønn (L. Niskanen et al., 1997). Under en vektnedgangsintervensjon var leptin og fettmasse sterke bidragsyttere til endringen i hvilemetabolismen (McNeil et al., 2015). En annen vektnedgangsintervensjon avdekket at endring i leptinkonsentrasjon var den variabelen med mest konsis korrelasjon til endring i energiforbruket i hvile, fettoksidasjon og karbohydratoksidasjon.

Leptinkonsentrasjonen var da justert for fettmasse og fettfri masse (Doucet et al., 2000). Andre har derimot ikke funnet en assosiasjon mellom leptinkonsentrasjonen og basalmetabolismen (Deemer et al., 2010; Johnstone, Murison, Duncan, Rance, & Speakman, 2005).

## **2.19 Sammenheng mellom leptinkonsentrasjon og vektnedgang**

I årene etter oppdagelsen av leptin hersket det flere teorier angående leptins påvirkning på vektnedgang. En hypotese var at høye leptinkonsentrasjoner resulterte i størst vektnedgang under en intervensjon (Torgerson et al., 1999). Således var det interessant at individene med lavest baseline leptinkonsentrasjon opplevde størst vektnedgang (Torgerson et al., 1999). Det er så vidt meg bekjent ikke publisert en metaanalyse eller systematisk gjennomgang av studier som har undersøkt denne sammenhengen. Det er publisert en systematisk gjennomgang av prospektive studier som har undersøkt sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og fremtidig vektforandringer (Strohacker, McCaffery, MacLean, & Wing, 2014). En analyse av undersøkelsene er krevende pga. den store variasjonen i studiedesign. Med dette som bakgrunn, er alle studiene på området analysert individuelt. Det er funnet en negativ assosiasjon mellom leptinkonsentrasjon og vektnedgang hos menn (Naslund et al., 2000; Ramel et al., 2010; Verdich et al., 2001), kvinner (Labayen et al., 2011; Nakamura et al., 2000), og menn og kvinner (Sartorio, Agosti, Resnik, & Lafortuna, 2003; Shih et al., 2006). Disse funnene er omstridte, da andre studier ikke har kunnet vise en sammenheng mellom leptinkonsentrasjon og vektnedgang hos menn og kvinner (Erez et al., 2011; L. K. Niskanen et al., 1997; Polsky et al., 2013), eldre menn og kvinner (Nicklas et al., 1997), eller kvinner (Ramel et al., 2010; Wing, Sinha, Considine, Lang, & Caro, 1996). En mulig årsak til de ulike resultatene kan skyldes at studiene som har undersøkt assosiasjonen mellom leptin og vektnedgang under en intervensjon skiller seg fra hverandre på flere punkter (Siegrist et al., 2013). Som det fremkommer i tabell 1, er det store variasjoner mellom antall deltagere, KMI, alder og varighet på intervensjonen i studiene som har undersøkt baseline leptin og sammenhengen med vektnedgang. Ulik representativ kjønnsfordeling og ulik intervensjonstype kan også spille inn. Spesielt deltagernes baseline KMI varierer mye. Polsky og medarbeidere (2013) inkluderte forsøkspersoner med KMI mellom 27 – 30 kg/m<sup>2</sup>, mens forsøkspersonene i studien til

Sartorio og medarbeidere (2003) hadde gjennomsnittlig KMI verdi på 41,8 kg/m<sup>2</sup>. En gjennomgang av litteraturen vedrørende sammenhengen mellom leptinkonsentrasjonen og vektoppgang, konkluderte med at baseline leptinkonsentrasjon hadde ulik effekt på vektoppgang hos personer som var normalvektige, overvektig og som led av sykelig overvekt (Hivert, Langlois, & Carpentier, 2007), men det er usikkert om tilsvarende er gjeldende for sammenhengen mellom leptinkonsentrasjon og vektnedgang.

**Tabell 1.** Oversikt over tidligere studier som har undersøkt sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektmedgang.

Studie	Deltagere (N) K/M	Kjønn	KMI <sup>a</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	Alder <sup>a</sup> (år)	Intervensjons- varighet	Intervensjons- type	Assosiasjon mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektmedgang
Erez et al. (2011)	322 = 45/277	M & K	~ 30,9	~ 51,2	2 år	Diettintervensjon	Ingen sammenheng mellom baseline leptin og vektmedgang
Labayen et al. (2011)	78 K	K	Ukjent	~ 36,7	12 uker	Kalorirestriksjon	Negativ sammenheng mellom baseline leptin og vektmedgang hos kvinner
Nakamura et al. (2000)	100 K	K	~ 29,4	~ 42,5	12 uker	Kalorirestriksjon og FA	Negativ sammenheng mellom baseline leptin og vektmedgang hos kvinner
Naslund et al. (2000)	44 M	M	~ 37,1	~ 43	2 år	Kalorirestriksjon	Negativ sammenheng mellom baseline leptin og vektmedgang hos menn
Nicklas et al. (1997)	40 = 22/18	M & K	30 / 31	Eldre (uspes)	6 måneder	Kalorirestriksjon og anbefalt FA	Ingen sammenheng mellom baseline leptin og vektmedgang hos menn, positiv sammenheng hos kvinner
Niskanen et al. (1997)	45 = 35/10	M & K	~ 35,1	~ 42	57 uker	Kalorirestriksjon	Ingen sammenheng mellom baseline leptin og vektmedgang
Polsky et al. (2013)	61 = 56/5	M & K	~ 32	~ 36	16 uker	Kalorirestriksjon	Ingen sammenheng mellom baseline leptin og vektmedgang

Ramel et al. (2010)	324 = 186/138	M & K	(27,5 - 32,5)	(20 – 40)	8 uker	Kalorirestriksjon	Negativ sammenheng mellom baseline leptin og vektnedgang hos menn, ingen sammenheng hos kvinner
Sartorio et al. (2003)	54 = 38/16	M & K	~ 41,8	~ 30	3 uker	Kalorirestriksjon og FA	Negativ sammenheng mellom baseline leptin og vektnedgang hos menn og kvinner
Shih et al. (2006)	62 = 43/19	M & K	~ 31,5	~ 36	8 uker	Kalorirestriksjon og FA	Negativ sammenheng mellom baseline leptin og vektnedgang hos menn og kvinner
Torgerson et al. (1999)	69 = 45/24	M & K	39,1 / 37,8	~ 44	48 uker	Kalorirestriksjon	Negativ sammenheng mellom baseline leptin og vektnedgang hos menn og kvinner
Verdich et al. (2001)	21 M	M	~ 38,6	~ 35	16 uker	Kalorirestriksjon	Negativ sammenheng mellom baseline leptin og vektnedgang hos menn.
Wing et al. (1996)	52 K	K	~ 31,3	~ 41,6	4 måneder	Kalorirestriksjon og anbefalt FA	Ingen sammenheng mellom baseline leptin og vektnedgang

Forkortelser: KMI, Kroppsmasseindeks; M, menn; K, kvinner; P, persentil; FA, fysisk aktivitet. <sup>a</sup>data ved baseline; Uvalgetts spredning er presentert når denne informasjonen var tilgjengelig, ved fravær er gjennomsnittsverdier presentert.

### 3. Metode

#### 3.1 Design

Studien er en kvasi-eksperimentell studie med et pretest-posttest design med en intervensjonsgruppe bestående av 41 pasienter. Det skilte ti uker mellom baseline- og posttest. Intervensjonsgruppen gjennomførte en ti ukers livsstilsintervensjon på NIMI Ringerike. Testene ble gjennomført i perioden april 2014 – juni 2014.

#### 3.2 Utvalg

Deltagerne i denne studien var personer med sykkelig overvekt, henvist til behandling ved NIMI Ringerike. Pasienter som hadde behov for rehabiliteringsopphold i spesialisthelsetjenesten ble først utredet for overvektspromblematikk ved sitt lokale sykehus. Om nødvendig henviste sykehuset pasienten til et overvektsenter. Etter utredning kan Senter for sykkelig overvekt henvise pasienten til NIMI Ringerike. Inklusjons og eksklusjonskriteriene for behandling ved NIMI Ringerike fremkommer i tabell 2. Intervensjonsgruppe ble rekruttert fra en pasientgruppe på 65 personer. Alle deltagerne ble kontaktet per telefon og informert om studiet før oppholdet på NIMI Ringerike. De av pasientene som var positiv til å delta i studien fikk tilsendt informasjon og samtykkeskjema som de signerte. Under introduksjonsdagen på NIMI Ringerike ble også noen pasienter rekruttert etter at prosjektet ble presentert i plenum foran alle deltagerne.

*Tabell 2: Inklusjons og eksklusjonskriterier for deltagelse i behandling av sykkelig overvekt ved NIMI Ringerike.*

Inklusjon	Eksklusjon
18-65 år med vektrelaterte følgesykdommer	Manglende BMI >35, oppmøte ved baseline- eller post test
BMI > 40, uten tilleggs sykdommer	
BMI > 35, med tilleggs sykdommer	
I stand til å utføre daglige aktiviteter	
I stand til å gå i 20 min	
Lese og skrive norsk	

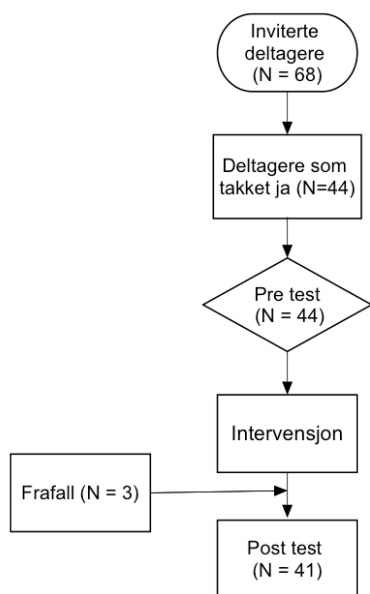
Det ble inkludert 44 antall deltagere. Av disse gjennomført 41 baseline- og posttest. Alle deltagerne bodde i Sørøst-Norge.

### **3.3 Intervensjon**

Under inneliggende intervensjon bodde deltagerne på NIMI Ringerike i ti uker. Det var undervisning og fysisk aktivitet fra mandag til fredag, mellom klokken 08.30 til 15.30 (Vedlegg 5). Deltagerne ble anbefalt å ikke reise vekk fra senteret de første tre helgene av oppholdet.

Behandlingen bestod av tre hovedelementer: fysisk aktivitet, kosthold- og ernæringsrådgivning, og motivasjon- og mestringskurs. Deltagerne fikk oppfølging av et tverrfaglig team bestående av idrettspedagoger, fysioterapeuter, sykepleiere, ernæringsfysiologer, psykologer og leger. Målsetningen for intervensjonen var å øke pasientenes aktivitetsnivå, samt fysiske form, justere energiinntaket og endre kostholdet. Intervensjonen baserte seg på at livsstilsendring i form av endring av kosthold og fysisk aktivitet er effektivt og gir varig resultat på kroppssammensetning. Det var også et mål at deltagerne skulle lære seg mestringsstrategier for å kunne tilegne seg og opprettholde en sunn livsstil. Ukedagene bestod av minimum to økter fysisk aktivitet, minimum 45 min varighet og én time teoretisk undervisning. Deltagerne ble informert om betydningen av egeninnsats og oppmøte til aktivitetene, og det var obligatorisk fremmøte til alle aktiviteter. Behandlingen foregikk hovedsakelig i grupper, med mulighet for individuell tilpasning. Behandlingsmålet var ti prosent vektreduksjon.





*Figur 2. Viser et flytskjema over inklusjon av deltagere i studien.*

### 3.4 Målemetoder

#### 3.4.1 Antropometriske målinger

Alle antropometriske målinger ble utført i lett treningstøy, uten sko. Høyden ble målt to ganger av samme testperson til nærmeste 0,5 cm. Høyeste måling ble notert, og ved avvik på > 0,5 cm ble det gjennomført ny måling. Midjeomkrets ble målt av samme testperson etter standardiserte metoder ved naturlig innsving rett på huden. Hvis det ikke fantes en naturlig innsving, ble punktet midt mellom hoftekam og nederste ribbe benyttet, etter standardisert prosedyre (Marfell-Jones, 2006).

Kroppssammensetning ble målt ved direkte segmental multifrekvens bioelektrisk impedanseanalyse (DSM-BIA) ved apparatet Inbody 720 (body composition analyzer, Biospace, Co Ltd, Seoul, Sør Korea), og utført etter standardiserte testprosedyrer ("Bodyanalyse," 2008). Analysen bruker en vekselstrøm på 250mA med en multifrekvens på 1, 5, 50, 250, 500 og 1000 kHz som ble sendt gjennom fire par elektroder, hvor to par befinner seg på vektoverflaten (Ett par der fotballen befinner seg og ett par der hælen befinner seg) og to par i håndanalysatoren (Ett par der håndflaten har kontakt og ett par der tommelen har kontakt) (Gibson, Holmes, Desautels, Edmonds, & Nuudi, 2008). Forsøkspersonene ble målt barføttes og plasserte føttene på de fire elektrodene på vekten, og sto i ro til kroppsvekten ble registrert. Deretter grep

forsøkspersonen de to elektrodekablene og holdt hånden og tommelen mot hånd- og tommelelektrodene. Forsøkspersonene inntok deretter en posisjon hvor armene hadde en ca. 15 ° vinkel ut fra kroppen. Testpersonalet startet målingene og forsøkspersonene holdt denne posisjonen inntil målingen var registrert. Analysatoren måler segmental impedans i høyre arm, venstre arm, høyre ben, venstre ben og trunkus på alle frekvenser (Demura, Sato, & Kitabayashi, 2004). Den totale kroppsimpedansen brukes til å estimere fettfri masse og prosent kroppsfett fra summeringen av intracellulær og ekstracellulær væske (Gibson et al., 2008). Forsøkspersonene ble instruert til å avstå fra nærings- og væskeinntaket etter kl 22.00 dagen før måling av kroppssammensetning. Målingene foregikk mellom kl 06.00 – 08.30 ved både baseline og posttest, og målingene ble foretatt i tilnærmet lik rekkefølge, med noen små avvik, slik at forsøkspersonene gjennomførte målingen til tilnærmet lik tidspunkt ved baseline og posttest. Forsøkspersonene ble målt barføttes og i treningsklær eller lett hverdagsbekledning.

### **3.4.2 Akselerometermålinger**

Aktivitetsnivået til deltagerne ble målt med aktivitetsmåleren ActiGraph GT1M (ActiGraph, LLC, Pensacola, Florida, USA), tidligere kjent som ”CSA” og ”MTI”-aktivitetsmåler. Dette er et éndimensjonalt akselerometer som måler vertikal bevegelse. All aktivitet som er utenfor normal menneskelig bevegelse filtreres bort av måleren. Instrumentet er lite og lett, noe som medfører at brukeren kan ha på seg måleren over lengre tid uten at det forstyrrer vedkommendes naturlige bevegelsesmønster. Aktivitetsmåleren er validert (Ekelund et al., 2001), og reliabilitetstestet (Brage, Wedderkopp, Franks, Andersen, & Froberg, 2003; Trost, 2001). Aktivitetsnivået er kategorisert etter tellinger per minutt (CPM), som er et uttrykk for gjennomsnittlig aktivitetsnivå. Tallet er summen av all akselerasjon aktivitetsmåleren har blitt utsatt for, delt på antall minutter måleren har vært i bruk.

### **3.4.3 Leptinmålinger**

Prøvematerialet av leptin ble samlet inn ved blodprøver fra serum av pasientene. Blodprøvetakingen foregikk mellom kl 07.00 - 08.00 fordelt over tre dager i uke én og uke ti av oppholdet på NIMI Ringerike. Tidspunktet blodprøven ble tatt ble skrevet ned. Blodprøvetakingen ble gjennomført av en helsesekretær på behandlingsstedet. Pasientene ankom fastende og ble instruert til å avstå fra næringsinntaket etter kl 22.00

dagen før blodprøvetakingen. Prøvene ble tatt på gelrør, og tiden for koagulering er satt til minimum 30 minutter og maksimum to timer. Røret ble plassert stående i et stativ i koaguleringsstiden. Deretter ble blodprøvene sentrifugert for å separere blodlegemer fra serum og plasma. Sentrifugeringen ble gjennomført i en Heraeus™ Labofuge™ 300 sentrifuge med sentrifugeringskraft på 3600 G. Sentrifugen var utadroterende. Serum ble avpipettert med en transferpipette av plastikk over til transferplastrør med skrukork. Deretter ble de satt direkte i en fryser med en temperatur på -20 °C. Prøvene ble fraktet på tørris til Oslo Universitetssykehus, avdeling Hormonlaboratoriet. Hormonlaboratoriet foretok selve analysen på oppdrag fra Norges Idrettshøgskole. De anvendte metoden hvor merket reagens er <sup>125</sup>I-leptin. Separering av antistoffbundet og fritt merket leptin skjer ved hjelp av geit anti-kanin IgG og polyetylenglykol. Analyseverktøyet er levert fra Millipore Corporation, Billarica, Ma, USA. Hormonlaboratoriet sendte resultatene fra analysen via elektronisk post til undertegnede. Leptinkonsentrasjonen ble presentert med benevnningen pmol/L i resultatmaterialet fra hormonlaboratoriet. I oppgaven er leptinkonsentrasjonen presentert som ng/ml. Dette er den vanlige benevnningen å presentere leptinkonsentrasjon på i litteraturen, og den metriske benevnningen skyldes at man lenge ikke viste den presise molare massen til leptin (Muy-Rivera et al., 2005). I dag er konvertering av pmol/L til ng/ml basert på leptins molare masse på 16 000 per gram (Maymo et al., 2009). Benevnningen ng/ml har en konverteringsfaktor på 1.0 sammenlignet med µg/ml som er benevnningen fra Système international d'unités (Young & Huth, 1998). Analysene av prøvematerialet ble oppbevart i en fryser med temperatur ≤-16 i to måneder etter svarrapportering og deretter destruert.

### **3.5 Etikk**

Prosjektet ble godkjent av Regional etisk komité for medisinsk forskningsetikk (Vedlegg 1). Videre ble de etiske retningslinjene for forskning på mennesker i henholdt til Helsinkideklarasjonen fulgt ("World Medical Association declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects," 1997). Studien er en utvidelse av doktorgradsprosjektet "Livsstilsendring for personer med sykelig overvekt" som ledes av Kjersti Karoline Danielsen. Prosjektet er i regi av Norges idrettshøgskole og NIMI Ringerike og ble igangsatt i 2010 (Kjersti Karoline Danielsen, Svendsen, Mæhlum, & Sundgot-Borgen, 2013). Deltagerne ble

kontakten per telefon i rekrutteringsprosessen og skrev deretter under på et samtykkeskjema (vedlegg 2). Deltagerne fikk informasjon om at studien var frivillig, og at de når som helst kunne trekke seg uten å oppgi en årsak. Datamaterialet ble anonymisert og oppbevart med identitetsnummer på et sikkert område etter Datatilsynets retningslinjer (Datatilsynet, 2011). NIMI Ringerike ble opplyst om, og godkjente, at resultatene vil bli offentliggjort uavhengig av om intervensjonen har effekt eller ikke.

### **3.6 Statistikk**

De statistiske analysene ble gjennomført med ”Statistical Package of Social Science” versjon 21.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL). Resultatene er oppgitt gruppevis som aritmetisk gjennomsnitt med 95 % konfidensintervall og signifikansnivå på 0,05. Skewness, Shapiro-Wilk test og histogram ble benyttet for å vurdere om data var normalfordelt. Q-Q plot ble benyttet for å avdekke en lineær relasjon mellom variablene. På bakgrunn av dette ble parametriske tester anvendt. Ved tvilstilfeller overfor uteliggere ble Cook's distance anvendt for å estimere påvirkningen på analysen. Lineær regresjonsanalyse ble brukt for å undersøke sammenhengen mellom leptinkonsentrasjon og antropometriske variabler ved baseline. Klassifisering av styrken på sammenhengen mellom variabler er kategorisert følgende, for de absolutte verdiene til r; 0-0,19 er ansett som veldig svak, 0,2-0,39 som svak, 0,40-0,59 som moderat, 0,6-0,79 som sterk og 0,8-1 som en veldig sterk sammenheng (British Medical Journal, 2015). Paret t-test ble anvendt for å avdekke om variablene hadde signifikante endringer mellom baseline og posttest. Sammenhengen mellom leptinkonsentrasjon ved baseline og forandring i kroppsvekt (kg, %) og fettmasse (kg, %) etter ti uker ble analysert med generell lineær modell (GLM). I GLM analysen ble kjønn, alder (år), baseline fettmasse (kg, %) og baseline kroppsvekt (kg) inkludert som kovariater. Tabeller og diagram er laget i Microsoft excel versjon 14.0.0 for Macintosh (Microsoft Excel, 2011, Ink, USA).

## 4. Resultater

### 4.1 Presentasjon av utvalget

Av totalt 44 deltagerne som takket ja til å delta i studien, var det 41, derav 13 menn (31,7 %) og 28 kvinner (68,3 %) som gjennomførte samtlige målinger og ble inkludert i den videre analysen.

**Tabell 3:** Beskrivelse av deltagernes antropometriske mål ved baseline og posttest.

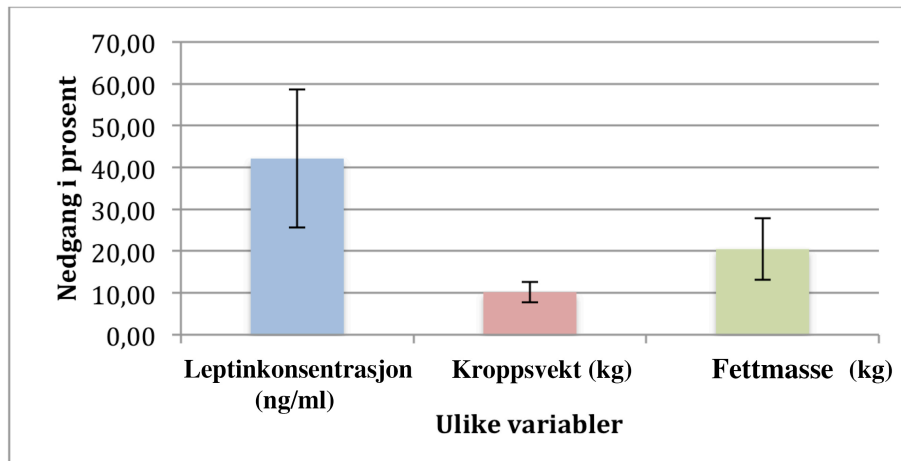
Data er vist som gjennomsnitt og  $\pm$  standardavvik (SD). Signifikante forskjell mellom baseline- og posttest er illustrert ved \*,  $p < 0,05$

Variabel	Baseline	Posttest	Endring
N	44	41	
Menn	13	13	
Kvinner	31	28	
Alder	43,8 $\pm$ 12,7	43,8 $\pm$ 12,7	
Høyde (cm)	1,72 $\pm$ 9,0	1,72 $\pm$ 9,0	
Kroppsvekt (kg)	119,0 $\pm$ 20,5	106,8 $\pm$ 18,1	-12,3 $\pm$ 4,0*
Leptinkonsentrasjon (ng/ml)	35,2 $\pm$ 20,1	20,7 $\pm$ 14,1	-14,5 $\pm$ 10,1*
KMI (kg/m <sup>2</sup> )	39,9 $\pm$ 4,8	35,8 $\pm$ 4,4	-4,1 $\pm$ 1,1*
Kroppsfett (kg)	54,6 $\pm$ 13,0	43,8 $\pm$ 12,7	-10,9 $\pm$ 3,7*
Kroppsfett (%)	45,8 $\pm$ 6,7	40,8 $\pm$ 8,1	-5,1 $\pm$ 2,3*
Muskelmasse (kg)	36,2 $\pm$ 7,6	35,3 $\pm$ 7,2	-0,9 $\pm$ 1,0*
Midjemål (cm)	125,6 $\pm$ 14,1	109,8 $\pm$ 11,4	-16,0 $\pm$ 7,0*
Midje-/hoftemål ratio	1,03 $\pm$ 0,1	0,96 $\pm$ 0,1	-0,07 $\pm$ 0,05*
Triglyserid (mmol/L) (N=36)	1,43 $\pm$ 0,9	1,27 $\pm$ 0,5	-0,15 $\pm$ 0,59*

*KMI= Kroppsmasseindeks.*

## 4.2 Endring i antropometri og kroppssammensetning

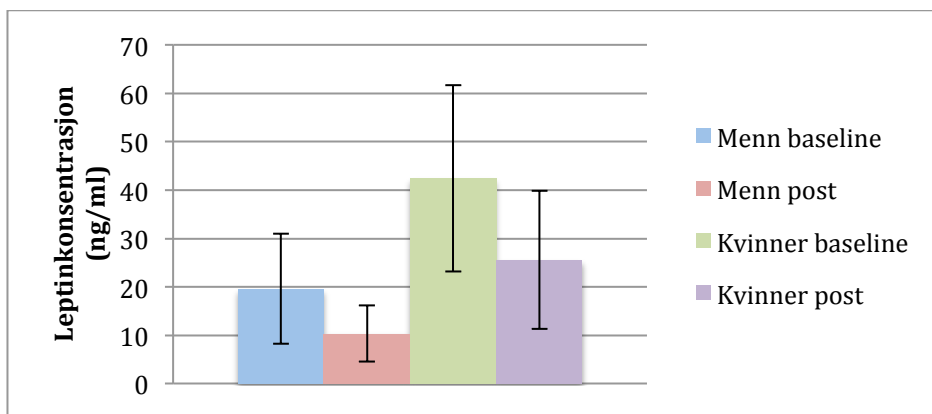
Gjennomsnittsverdier av deltageres endringer i antropometri og kroppssammensetning er presentert i tabell 3. Alle variablene som omfavner deltageres antropometriske mål, hadde en signifikant endring fra baseline til posttest. Som det fremkommer i figur 3, hadde hovedvariablene leptinkonsentrasjon (ng/ml), kroppsvekt (kg) og fettmasse (kg) ulik prosentvis nedgang under intervensjonen.



**Figur 3:** Viser prosentvis nedgang i variablene leptinkonsentrasjon (ng/ml), kroppsvekt (kg) og fettmasse (kg) mellom baseline- og posttest  $\pm SD$  ( $n = 41$ )

## 4.3 Kjønnforskjeller

Det var signifikante forskjeller i leptinkonsentrasjonen mellom baseline- og posttest hos menn og kvinner (Figur 4). Forskjellen vedvarer når leptinkonsentrasjonen ble delt på fettmasse (kg), fettmasse (%) og KMI (Vedlegg 4). På tross av disse forskjellene hadde menn og kvinner en tilsvarende prosentvis nedgang i leptinkonsentrasjonen, med henholdsvis 43,6% for menn og 41,4% for kvinner mellom baseline- og posttest.



**Figur 4:** Viser baseline- og postverdier av leptinkonsentrasjon (ng/ml) for menn ( $n = 13$ ) og kvinner ( $n = 28$ )  $\pm$  SD

#### 4.4 Leptinkonsentrasjon og sammenheng med andre variabler

##### 4.4.1 Baselineverdier

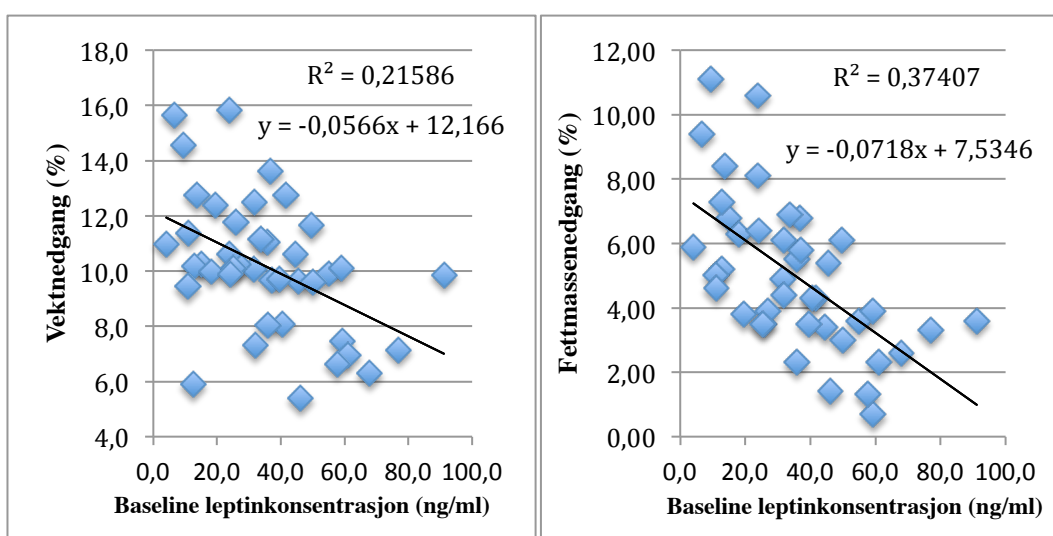
Ved baseline var det ingen signifikant sammenheng mellom leptinkonsentrasjon (ng/ml), kroppsvekt (kg) ( $r = 0,09$ ), midjemål (cm) ( $r = 0,29$ ) eller alder (år) ( $r = -0,19$ ). Det var en svak sammenheng mellom KMI og leptinkonsentrasjon (ng/ml) ( $r = 0,39$ ) ( $p = 0,013$ ). Videre så man en moderat sammenheng mellom fettmasse (kg) og leptinkonsentrasjon (ng/ml) ( $r = 0,50$ ) ( $p = 0,001$ ). Det var en sterk sammenheng mellom fettmasse (%) og leptinkonsentrasjon (ng/ml) ( $r = 0,72$ ) ( $p < 0,001$ ). For menn var det en moderat sammenheng mellom leptinkonsentrasjon (ng/ml) og triglyseridnivå i blodet, men det var ikke signifikant (mmol/L) ( $r = 0,55$ ). Hos kvinner var det ingen sammenheng mellom disse variablene ( $r = 0,09$ )

##### 4.4.2 Postverdier

Resultatene fra posttest viste ingen signifikant sammenheng mellom leptinkonsentrasjon (ng/ml) og kroppsvekt (kg) ( $r = 0,24$ ), midjemål (cm) ( $r = 0,29$ ) eller alder (år) ( $r = -0,10$ ). Det var en moderat sammenheng mellom leptinkonsentrasjon (ng/ml) og KMI ( $r = 0,50$ ) ( $p = 0,001$ ). Videre var det en sterk sammenheng mellom fettmasse (kg) og leptinkonsentrasjon (ng/ml) ( $r = 0,66$ ) ( $p = 0,001$ ) ved posttest. Sammenhengen var også sterk mellom leptinkonsentrasjon (ng/ml) og fettmasse ved posttest (%) ( $r = 0,75$ ) ( $p < 0,001$ ).

#### 4.5 Sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og endring i antropometriske variabler

En lineær regresjonsanalyse viste at baseline leptinkonsentrasjon har en statistisk signifikant sammenheng med nedgang i følgende antropometriske variabler; Baseline leptinkonsentrasjon forklarte 21,6% av variasjonen i vektnedgang (%) ( $p = 0,002$ ). Baseline leptinkonsentrasjon forklarte 37,4% av variasjonen i kroppsfettmassenedgang (heretter omtalt som fettmassenedgang) (%) ( $p = <0,001$ ). De grafisk fremstillingen i figur 5a og 5b viser spredningen i datasettet sett opp mot sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og nedgang i kroppsmasse.



**Figur 5a:** Viser sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon (ng/ml) og vektnedgang (%) under intervensjonen. ( $n=41$ )

**Figur 5b:** Viser sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon (ng/ml) og fettmassenedgang (%) under intervensjonen. ( $n=41$ )

En GLM ble gjennomført for å avdekke sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjonen og variablene vektnedgang (kg, %) og kroppsfettnedgang (kg, %) når variablene kjønn, baseline fettmasse (kg, %), baseline kroppsvekt (kg) og alder (år) ble inkludert som kovariater. Sammenhengen mellom nedgang i fettmasse (%, kg) og baseline leptinkonsentrasjon er presentert i tabell 4 og 5. Som det fremkommer i tabellene er det en signifikant sammenheng mellom både fettmassenedgang (kg) og fettmassenedgang (%) med baseline leptinkonsentrasjon når de øvrige variablene er inkludert som kovariater. Tabell 6 og 7 viser at det ikke var signifikant sammenheng mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektnedgang (%), (kg).



**Tabell 4:** Viser en GLM analyse av sammenhengen mellom nedgang i fettmasse (%), baseline leptin (ng/ml), kjønn, baseline fettmasse (%) og alder (år).

Fettmassenedgang (%)	B	Std.feil	p	95% KI
Baseline leptin (ng/ml)	-0,071	0,023	0,003	-0,117 ; -0,025
Kjønn	-0,700	0,803	0,389	-2,328 ; 0,929
Baseline fettmasse (%)	-0,041	0,068	0,548	-0,180 ; 0,097
Alder (år)	-0,025	0,024	0,319	-0,074 ; 0,025

**Tabell 5:** Viser en GLM analyse av sammenhengen mellom nedgang i fettmasse (kg), baseline leptin (ng/ml), kjønn, baseline fettmasse (kg) og alder (år).

Fettmassenedgang (kg)	B	Std.feil	p	95% KI
Baseline leptin (ng/ml)	-0,090	0,033	0,010	-0,158 ; -0,023
Kjønn	1,575	1,235	0,210	-0,930 ; 4,079
Baseline fettmasse (kg)	0,125	0,045	0,009	0,034 ; 0,216
Alder (år)	-0,039	0,038	0,311	0,038 ; 0,029

**Tabell 6:** Viser en GLM analyse av sammenhengen mellom vekt nedgang (%), baseline leptin (ng/ml), kjønn, baseline kroppsvekt (kg) og alder (år).

Vekt nedgang (%)	B	Std.feil	p	95% KI
Baseline leptin (ng/ml)	-0,040	0,023	0,086	-0,086 – 0,006
Kjønn	1,418	1,096	0,204	-0,806 – 3,641
Baseline kroppsvekt (kg)	0,008	0,023	0,724	-0,039 – 0,055
Alder (år)	-0,016	0,030	-0,603	-0,075 – 0,044

**Tabell 7:** Viser en GLM analyse av sammenhengen mellom vekt nedgang (kg), baseline leptin (ng/ml), kjønn, baseline kroppsvekt (kg) og alder (år).

Vekt nedgang (kg)	B	Std.feil	p	95% KI
Baseline leptin (ng/ml)	-0,044	0,027	0,103	-0,098 ; 0,009
Kjønn	2,128	1,289	0,107	-0,486 ; 4,743
Baseline kroppsvekt (kg)	0,107	0,027	0,000	0,052 ; 0,163
Alder (år)	-0,008	0,035	0,830	-0,078 ; 0,063

## **5. Diskusjon**

### **5.1 Hovedfunn**

Hovedresultatet i denne studien er at det er en signifikant negativ sammenheng mellom baseline leptinkonsentrasjon og nedgangen i fettmasse hos en gruppe pasienter som lider av sykkelig overvekt, som har gjennomgått en inneliggende ti ukers livsstilsintervensjon bestående av kalori restriksjon og fysisk aktivitet med vektnedgang som målsetning. Sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og nedgangen i kroppsvekt er negativ, men ikke signifikant.

### **5.2 Klinisk betydningen av resultatene**

I tråd med retningslinjene til medisinske tidsskrifter, er det viktig å sette medisinske resultater inn i en klinisk betydning (Bretthauer, 2008). Resultatene fra GLM analysen er presentert i tabell 4-7. Tabell 4 & 5, som omhandler nedgang i fettmasse (% , kg), er mest interessante pga. signifikansnivå. For hver økning av enheten til baseline leptinkonsentrasjon (ng/ml), vil det være en nedgang i reduksjonen av fettmasse (%) på 0,07 prosent når de andre variablene blir holdt konstante (tabell 4). I denne studien er standardavviket til leptinkonsentrasjonen 20,1 ng/ml, og således vil ett standardavviks økning av leptinkonsentrasjonen (ng/ml) tilsvare 1,43 prosent mindre reduksjon i fettmasse (%) under intervensjonen. Den gjennomsnittlige nedgangen i fettmasse (%) under intervensjonen var 5,1 prosent. Tabell 5 viser tilsvarende resultat for nedgangen i fettmasse (kg). For hver økning av enheten til baseline leptinkonsentrasjon (ng/ml), vil det være en nedgang i reduksjonen av fettmasse (kg) på 0,09 kg når de andre variablene blir holdt konstante. Således vil ett standardavviks økning av leptinkonsentrasjonen (ng/ml) tilsvare 1,81 kg mindre reduksjon i fettmasse (kg) under intervensjonen. Den gjennomsnittlige reduksjonen av fettmasse (kg) under intervensjonen var 10,9 kg. Disse resultatene viser at leptinkonsentrasjonen var en betydelig variabel sett opp mot nedgang i fettmasse (% , kg) under intervensjonen.

### **5.3 Sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og nedgang i kroppsvekt**

I litteraturen er det ingen konsensus vedrørende sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og nedgang i kroppsmasse under en vektnedgangsintervensjon. Studier med vektnedgangsintervensjoner som har undersøkt denne sammenhengen, har funnet en negativ assosiasjon mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektnedgang hos overvektige menn (Naslund et al., 2000; Verdich et al., 2001), kvinner (Labayen et al., 2011; Nakamura et al., 2000), og overvektige menn og kvinner (Sartorio et al., 2003; Shih et al., 2006; Torgerson et al., 1999). Det er også funnet en negativ assosiasjon mellom leptinkonsentrasjon og vektnedgang hos overvektige menn, men ikke hos kvinner (Ramel et al., 2010). Andre studier har ikke funnet en sammenheng mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektnedgang hos overvektige menn og kvinner (Erez et al., 2011; L. K. Niskanen et al., 1997; Polsky et al., 2013), eller overvektige kvinner (Wing et al., 1996). En studie fant en positiv sammenheng mellom baseline leptinkonsentrasjon og nedgang i fettmasse hos kvinner, men ikke hos menn (Nicklas et al., 1997). Disse kontroversielle resultatene kan skyldes at studiene av sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektnedgang har stor variasjon i studiedesign. Intervensjonstype, varighet på intervensjonen, grad av overvekt, grad av vektnedgang, alder og fordeling av kjønn, kan være med på å forklare disse forskjellene (Siegrist et al., 2013). Videre kan konfundere som er vanlige hos voksne overvektige pasienter påvirke resultatet, slik som røyking, alkoholbruk, medisiner og komorbiditet (Hivert et al., 2007; Murer et al., 2011).

Det er gjennomført flere studier som har undersøkt sammenheng mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektnedgang under en intervensjon hos barn og unge (Murer et al., 2011; Reinehr, Kleber, de Sousa, & Andler, 2009; Siegrist et al., 2013). Høye leptinverdier hos barn og unge betyr nødvendigvis ikke at de er leptinresistente. Leptinsensitiviteten hos barn og unge kan fortsatt være bevart, til tross for høye leptinverdier (Murer et al., 2011). På bakgrunn av den ulike mekanismer vedrørende leptinkonsentrasjon og leptinsensitivitet hos barn og unge sammenlignet med voksne, er ikke disse studiene inkludert i denne diskusjonen.

## 5.4 Kjønnforskjeller

I den foreliggende studien var leptinkonsentrasjonen høyere hos kvinner enn hos menn. Denne forskjellen vedvarte også når det ble justert for KMI og fettmasse (Vedlegg 4). Baseline leptinkonsentrasjon opphøyd i fettmassen (kg) var 2,3 ganger høyere hos kvinnene enn hos mennene. Dette er i tråd med tidligere studier som har rapportert at kvinner har et 2-3 ganger høyere leptinkonsentrasjon opphøyd i fettmassen (kg) enn menn (Couillard et al., 1997) og videre at 33 prosent av variansen i leptinkonsentrasjon kan forklares av kjønn (Olstad et al., 2011). Til tross for denne ulikheten, rapporterte kun to studier en signifikant forskjell i sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektnedgang mellom menn og kvinner (Nicklas et al., 1997; Ramel et al., 2010). De resterende studiene rapporterte ingen forskjell mellom kjønnene. I den foreliggende studien er det en svak tendens til en noe sterkere assosiasjon mellom baseline leptinverdier og fettmassenedgang hos mennene enn kvinnene. Men utvalget er for lite til å trekke en konklusjon basert på dette.

Flertallet av deltagerne i vektnedgangsintervensjoner er kvinner (Pagoto et al., 2012). Denne tendensen er også gjeldene for studiene som omhandler sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektnedgang, hvor majoriteten av deltagerne er kvinner i alle studiene, med ett unntak. Eksempelvis inkluderte Polsky og medarbeidere (2013) 61 forsøkspersoner, hvorav fem var menn. Skjevfordelingen vanskeliggjør analysen om hvorvidt kjønn er av betydning for sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektnedgang. Fysiologiske ulikheter mellom kjønnene kan være av betydning. Det er vist at høy leptinkonsentrasjon hos overvektige kvinner er assosiert med lav hvilemetabolisme, med påfølgende reduksjon i hvilemetabolismen ved vektnedgang under en diett bestående av lavt kaloriinntak (Bobbioni-Harsch et al., 1999). En studie viste at leptinkonsentrasjonen faller signifikant hos kvinner når de går ned ca. ti prosent kroppsvekt, uavhengig av fettmassen, det samme fallet ble ikke registrert hos menn ved tilsvarende vektnedgang (Rosenbaum, Hirsch, Murphy, & Leibel, 2000). I min studie ble det ikke tatt hensyn til hvilken fase av menstruasjonssyklusen deltagerne befant seg i da det ble tatt blodprøver. Leptinkonsentrasjonen hos kvinner endres i de ulike fasene av menstruasjonssyklusen (Ahrens et al., 2014). Informasjon vedrørende dette kommer heller ikke frem i de andre studiene på dette området med kvinnelige deltagere. Nicklas og medarbeidere (1997) inkluderte kvinner som hadde gjennomgått menopause og fant en positiv assosiasjon mellom baseline leptinkonsentrasjon og fettmassenedgang hos

kvinner, men ikke hos menn. Det motstridende resultatet, sammenlignet med andre studier, kan skyldes at forsøkspersonene i studien til Nicklas og medarbeidere (1997) hadde en høyere gjennomsnittsalder, det var ingen inneliggende intervensjon, og stort frafall underveis. Nakamura og medarbeidere (2000), fant derimot ingen signifikant forskjell i assosiasjonen mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektnedgang hos premenopausale og postmenopausale kvinner. Således er det usikkert i hvilken grad endringene i leptinkonsentrasjonen under menstruasjonssyklusen påvirker denne sammenhengen. Det kan ikke utelukkes at fraværet av informasjon vedrørende menstruasjonssyklus hos de kvinnelige deltagerne i denne, og de resterende studiene, kan være en faktor som bidrar til å svekke validiteten av sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og kroppsmassenedgang for kvinner.

## **5.5 Fysisk aktivitetsnivå**

Studiene som har undersøkt sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektnedgang har hovedsakelig hatt intervensjoner som består av et restriktivt energiinntak, og skiller seg fra den foreliggende studien hvor intervensjonen bestod både av restriktivt energiinntak og mye fysisk aktivitet. Unntaket er studien til Shih og medarbeidere (2006), Nakamura og medarbeidere (2000) og Sartorio og medarbeidere (2003) som alle inneholdt både restriktivt kaloriinntak og fysisk aktivitet. I likhet med min studie, så man i de tre studiene hvor fysisk aktivitet var en del av intervensjoner, en negativ sammenheng mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektnedgang. Om dette skyldes tilfeldigheter, eller om det er en årsakssammenheng er umulig å kvantifisere med de målemetodene som har blitt anvendt i disse studiene. I den foreliggende studien brukte deltagerne akselerometer for å måle det fysiske aktivitetsnivået. Det var ingen sammenheng mellom fysisk aktivitetsnivå og sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektnedgang, verken før eller under intervensjonen (Vedlegg 3, tabell 8 & 9). Det var heller ingen sammenheng mellom fysisk aktivitetsnivå og vektnedgang under intervensjonsperioden (Vedlegg 3, figur 8a & 8b). Det kan være flere årsaker til dette, akselerometermålingene ble gjennomført over en periode på ca. en uke. Målinger over en lengre periode kunne ha avdekket en sammenheng mellom fysisk aktivitetsnivå og vektnedgang. Videre var det kun 29 forsøkspersoner som fikk valide data fra akselerometermålingene, hvilket kan være bidragsytende til at det ikke ble avdekket en sammenheng mellom fysisk aktivitetsnivå og vektnedgang. Manglende

resultater fra de øvrige forsøkspersonene svekker resultatene fra disse testene. Det er dokumentert i litteraturen at økt fysisk aktivitetsnivå medfører større vekttap under en vektnedgangsintervensjon (Jeffery, Wing, Sherwood, & Tate, 2003). Det fysiske aktivitetsnivået til forsøkspersonene under oppholdet var imidlertid relativt homogent, da de fulgte et treningsregime som i stor grad var likt for alle. Det kan således drøftes om andre faktorer har påvirket vektnedgangen i større grad enn de relativt små forskjellene i fysisk aktivitetsnivå under intervensjonen.

## **5.6 Varighet på intervensjonen**

Den foreliggende studien hadde en ti uker lang intervensjon, det skilte også ca. ti uker mellom baseline- og posttest. Studiene som har undersøkt sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektnedgang har en stor variasjon i varighet. Dette gjelder både intervensjonsperiode og tidspunktet for oppfølgingstester. Varigheten på studiene er varierer fra tre uker til to år. Majoriteten av studiene som har funnet en negativ assosiasjon mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektnedgang har hatt korte intervensjonsperioder. Alle studiene som har undersøkt denne sammenhengen, hvor intervensjonens varighet har vært tolv uker eller kortere, har funnet en negativ sammenheng mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektnedgang. Både Labayen og medarbeidere (2011) og Nakamura og medarbeidere (2000) fant en signifikant negativ sammenheng mellom leptinkonsentrasjon og vektnedgang etter en tolv ukers lang intervensjon. Shih og medarbeidere (2006) observerte samme resultat etter en åtte ukers lang intervensjon. Det samme fant Ramel og medarbeidere (2010) etter en tilsvarende intervensjonslengde, men bare hos menn. Sartorio og medarbeidere (2003) fant en signifikant negativ sammenheng mellom leptinkonsentrasjon og vektnedgang etter en intervensjon med tre ukers varighet. Ved lengre intervensjoner er resultatet i større grad sprikende. Det er usikkert hvorfor det er en tendens til sterkere assosiasjon mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektnedgang under korte intervensjoner sammenlignet med lengre intervensjoner. Gjentatte studier viser at pasienter som gjennomgår en vektnedgangsintervensjon har betydelig størst vekttap i starten av intervensjonen, for deretter å ha en regresjon mot gjennomsnittet (Look, 2014). En hypotese kan være at ved intervensjoner med lengre varighet (>1 år), vil flere faktorer påvirke resultatet enn intervensjoner med kort varighet (<12 uker). Flere av intervensjonene med kort varighet er også inneliggende opphold hvor det i større grad er kontrollert for ytre faktorer.

## **5.7 Sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og nedgang i fettmasse**

Flertallet av studiene som har undersøkt sammenhengen mellom baseline leptin og vekt nedgang, har også målt kroppsfett hos deltagerne. Av disse er det bare et fåtall som har rapportert sammenheng mellom baseline leptinkonsentrasjon og nedgang i fettmasse. Labayen og medarbeidere (2011) fant en sterkere sammenheng mellom baseline leptinkonsentrasjon og fettmassenedgang sammenlignet med vekt nedgang. Nicklas og medarbeidere (1997) fikk motsatt resultat hos eldre kvinner etter seks måneder, men ikke hos menn. Den foreliggende oppgaven har fokusert på de samlede resultatene fra begge kjønnene i intervensjonen, grunnet ulik representasjon av kjønnene. Til tross for indikasjoner i litteraturen om at dette kan være en svakhet (Nicklas et al., 1997). Med dette i betraktning, så viser resultatene fra min studie en markant sterkere negativ assosiasjon mellom baseline leptinkonsentrasjon og fettmassenedgang, sammenlignet med baseline leptinkonsentrasjon og vekt nedgang.

Det er gjort mange undersøkelser på hvordan fettmassen og muskelmassen forandrer seg under en intervensjon som består av energiunderskudd og fysisk aktivitet. I en gjennomgang av litteraturen konkluderer forfatterne med at intervensjoner som bestod av fysisk aktivitet og energiunderskudd førte til større reduksjon i fettmasse, og bidro til å opprettholde den fettfrie massen sammenlignet med intervensjoner som bare bestod av energiunderskudd (Miller et al., 2013). Dette tatt i betraktning, kan noen av resultatene fra studier som har undersøkt sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og vekt nedgang være mindre presise da det ikke ble målt fettfri masse. Noe av nedgang i den fettfrie massen kan være maskert som vekt nedgang. Da leptin hovedsakelig skilles ut fra hvitt fettvev (Maffei et al., 1995), kan en nedgang i den fettfrie massen påvirke sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og vekt nedgang. I likhet med resultatene fra den foreliggende studien er det i litteraturen også vist en sterkere sammenheng mellom leptinkonsentrasjonen og fettmassen enn kroppsvekten (Peterson, 2012). Ut ifra disse premissene, vil det være mer nøyaktig å måle sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og fettmassenedgang, enn vekt nedgang når man ønsker å undersøke denne sammenhengen under en vekt nedgangsintervensjon. Videre kan det spekuleres i om flere av studiene som undersøker denne sammenhengen hadde funnet en negativ assosiasjon mellom baseline leptinkonsentrasjon og nedgang i kroppsmasse hvis nedgang i fettmasse hadde vært inkludert i analysen.

## 5.8 Ulik KMI ved baseline

Studiene som har undersøkt sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektnedgang har store variasjoner i forsøkspersonenes KMI ved baseline. Den gjennomsnittlige KMI verdien til forsøkspersonene i studiene varierer fra 29,4 kg/m<sup>2</sup> til 41,8 kg/m<sup>2</sup> (Nakamura et al., 2000; Sartorio et al., 2003). En gjennomgang av litteraturen som omfavner leptinkonsentrasjonen og prediksjon av vekttoppgang, konkluderte med at leptinkonsentrasjonen hadde ulik effekt på prediksjon av vekttoppgang, avhengig om personen var normalvektig, overvektig eller led av sykkelig overvekt (Hivert et al., 2007). En tilsvarende analyse av hvordan kroppsvekt påvirker sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektnedgang er så vidt jeg vet kjenner til ikke gjennomført. Det vil ikke være utenkelig å anta at en slik analyse ville avdekket lignende funn. Rent spekulativt kan denne påstanden underbygges med at alle intervensjoner, inkludert min studie, hvor pasientene har hatt en gjennomsnittlig KMI >36 kg/m<sup>2</sup>, har funnet en negativ sammenheng mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektnedgang (Naslund et al., 2000; Sartorio et al., 2003; Torgerson et al., 1999; Verdich et al., 2001).

## 5.9 Leptinkonsentrasjon og triglyseridnivå

Baseline leptinkonsentrasjonen (ng/ml) var moderat positivt korrelert til triglyseridnivået (mmol/L) hos menn ( $r = 0,55$ ). Resultatene var ikke signifikante ( $p = 0,053$ ). Hos kvinner var det ingen signifikant sammenheng ( $r = 0,09$ ,  $p = 0,697$ ). Det lave antallet menn i studien ( $N = 13$ ), kan være grunnen til at resultatene ikke når tilfredsstillende signifikansnivå. Resultatet kan således ikke tilskrives stor betydning. Det er likevel interessant at en annen intervensjon fant samme resultat vedrørende sammenhengen mellom leptinkonsentrasjonen og triglyseridnivået hos menn og ikke hos kvinner (Ramel et al., 2010). Forfatterne av studien trakk frem resultatene til Banks og medarbeider (2004), som viste at triglyserider er delaktig i styringen av leptintransporten over blod-hjernebarrieren. Et økt nivå av triglyserider kan føre til at denne transporten blir hemmet og igjen bidrar til leptinresistens (Banks et al., 2004). Andre har også funnet en positiv assosiasjon mellom leptinkonsentrasjon og triglyserider hos normalvektige menn (Oh et al., 2005).



## **5.10 Mulige fysiologiske mekanismer for sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektnedgang**

Mekanismene bak den mulige sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektnedgang er foreløpig ukjente (Ramel et al., 2010), således baserer dette avsnittet seg på spekulasjon. Det ble tidlig vist at leptinkonsentrasjonen er høyere hos overvektige enn normalvektige (Schwartz et al., 1996). Det har blitt foreslått at en relativt høy leptinkonsentrasjon hos individer som i mindre grad opplever vektnedgang under en vektnedgangsintervensjon, indikerer redusert binding av leptin til leptinreseptoren eller redusert transport av leptin over blod-hjernebarrieren (Verdich et al., 2001). Videre viser studier at forskjellen mellom leptinkonsentrasjonen i cerebrospinalvæsken hos overvektige og normalvektige er langt mindre enn i serum. Caro og medarbeidere (1996) viste at en gruppe overvektige ( $KMI = 31,7 \text{ kg/m}^2$ ) hadde en leptinkonsentrasjon som var 318 prosent høyere enn en gruppe slanke individer ( $KMI = 21,8 \text{ kg/m}^2$ ). Forskjellen på leptinkonsentrasjonen i cerebrospinalvæsken var kun på 30 prosent mellom disse gruppene. Det er også vist at leptinkonsentrasjonen i cerebrospinalvæsken har en større nedgang enn leptinkonsentrasjonen i serum ved vektnedgang. En gruppe overvektige individer som gjennomgikk en vektnedgangsintervensjon hadde et fall i leptinkonsentrasjonen i serum på 40 prosent sammenlignet med leptinkonsentrasjonen i cerebrospinalvæsken som falt med 51 prosent (Nam et al., 2001). Studien til Nam og medarbeidere (2001) inkluderte både normalvektige og overvektige. Det ble funnet en signifikant negativ sammenheng mellom KMI og cerebrospinalvæsken/plasma-leptin-ratio ( $r = 0,86$ ), for hele gruppen. Individer med svært høy leptinkonsentrasjon, kan således få en lavere cerebrospinalvæsken/plasma-leptin-ratio enn individer med lavere leptinkonsentrasjon under en vektnedgang.

Alle individene i den foreliggende var sykkelig overvektige. Til tross for dette var det stor variasjon i leptinkonsentrasjonen. Individene med lave leptinkonsentrasjoner, som opplevde størst fettmassenedgang kan således ha en høyere cerebrospinalvæsken/plasma-leptin-ratio, og videre kan disse individene i større grad oppleve de anorektiske effektene av leptin. Eventuelt i mindre grad oppleve de fysiologiske energibesparende tilpasningene som inntreffer ved et restriktivt kaloriinntak over en lengre periode (Ahima, 2008). Dette kan underbygges med at leptinbehandling av pasienter som har gjennomgått en vektnedgangsintervensjon har medført reverseringen av flere prosesser relatert til metabolismen. Blant disse er økt

energiforbruk, økt energistoffskifte og økt fettoksidasjon sammenlignet med pasienter som ikke fikk leptinbehandling (Galgani et al., 2010; Kissileff et al., 2012). Individene med lavest leptinkonsentrasjon, er trolig de minst leptinresistente, og således vil de i større grad bli påvirket av effektene av leptin.

## **5.11 Sammenheng mellom leptinkonsentrasjon og kroppsvariabler**

I den foreliggende studien ble sammenhengen mellom leptinkonsentrasjon (ng/ml), kroppsvekt (kg) og fettmassen (kg, prosent) sterkere ved posttest enn ved baseline. Dette fenomenet ble tidlig observert hos pasienter som går ned i kroppsvekt pga. restriktivt kaloriinntak (Doucet et al., 2000; Wadden et al., 1998). De samme resultatene ser man når intervensjonen består av et restriktivt kaloriinntak og fysisk aktivitet (Sartorio et al., 2003). Tidligere studier som har observert denne effekten har ikke kunnet gi en forklaring på dette fenomenet (Sartorio et al., 2003). Det er foreslått at uoverensstemmelse mellom prosent endringer av KMI og fettmasse i forhold til endring av leptinkonsentrasjonen tyder på at forholdet mellom antropometriske og biokjemiske parametere fluktuerer noe og ikke har en direkte sammenheng. Trolig involverer årsakssammenhengen blant annet endring i fettmassedistribusjon, endringer i insulinkonsentrasjonen, forandringer i produksjon av leptin og forbedring av leptinresistensen (Sartorio et al., 2003) Det er foreslått at det kraftige fallet i leptinkonsentrasjonen sammenlignet med fallet i fettmasse under en vektnedgangsintervensjon, inntreffer slik at kroppen kan iverksette energibesparende tiltak før energilagrene er tomme (Schwartz, Woods, Porte, Seeley, & Baskin, 2000). I min studie var denne tendensen svært tydelig hos kvinnene. Hos mennene viste resultatene at sammenhengen ble noe svakere. Det begrensede utvalget av menn, kombinert med den allerede høye sammenhengen mellom leptinkonsentrasjonen og både kroppsvekt (kg) og kroppsfett (kg) kan være hovedårsaken til denne effekten.

## **5.12 Metodiske betraktninger**

### **5.12.1 Representativitet**

Førtien forsøkspersoner ble inkludert i denne studien. Utvalgsstørrelsen er tilsvarende majoriteten av studiene som har undersøkt sammenhengen mellom baseline

leptinkonsentrasjon og vektnedgang. Til tross for dette er utvalgsstørrelsen lavere enn det som er anbefalt for å sikre valide og reliable resultater når man gjennomfører en intervensjon (Frost et al., 2007). Utvalget har en majoritet av kvinner, med 28 deltagere, hvor de resterende 13 er menn. Skjervfordelingen i kjønn, kombinert med et relativt lite utvalg, vanskeliggjør analyser mellom kjønnene. I kontekst av oppgaven er dette relevant da menn og kvinner har ulikt leptinkonsentrasjon justert for fettmasse. På tross av dette finner flertallet av studiene i litteraturen ingen forskjell vedrørende sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektnedgang, mellom kjønnene. Således er det usikkert i hvilken grad generaliserbarheten av analysene svekkes av dette. Majoriteten av livsstilsintervensjoner består av kvinner (Sodlerlund, Fischer, & Johansson, 2009). I en stor gjennomgang av 244 vektnedgangsintervensjoner, ble det observert at 27 prosent av deltagerne var menn (Pagoto et al., 2012). Den foreliggende studien har dermed større andel av menn enn gjennomsnittet. Den store majoriteten av kvinner i vektnedgangsintervensjoner vanskeliggjør arbeidet med å avdekke potensielle forskjeller mellom kjønnene (Williams et al., 2015). Den kvinnelige majoriteten kan skyldes at kvinner i større grad opplever sin overvekt som et problem og er mer tilbørlige til å søke hjelp for å redusere overvekten (Rissanen, 1998; Sarlio-Lähteenkorva, 1998). Utvalget har en stor variasjon i alder, men da alder er justert for i hovedanalysen skal ikke dette påvirke resultatet. Videre var majoriteten av utvalget av den kaukasiske folkerasen. Dette medfører at resultatene fra denne studien har en størst generaliserbarhet til denne folkerasen. Til tross for at ulike folkeraser har ulike leptinkonsentrasjoner uavhengig av fettmasse hos kvinner (Azrad, Gower, Hunter, & Nagy, 2013), men ikke hos menn (Ruhl et al., 2004), er det uklart om sammenhengen mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektnedgang varierer mellom folkerasene.

En av de største utfordringene til intervensjoner som fokuserer på vektnedgang, er frafall av pasienter underveis i programmet. En gjennomgang av 80 studier viste gjennomsnittlig 29 prosent frafall etter et år (Franz et al., 2007). Min studie hadde syv prosent frafall under intervensjonsperioden. Hvis intervensjonen hadde hatt en varighet på ett år, og frafallet hadde fortsatt lineært, ville frafallstørrelsen vært tilsvarende det Franz og medarbeidere (2007) beskriver, og skiller seg således ikke fra normalen.

### 5.12.2 Reliabiliteten og validiteten av bioimperdans analysen

Målingene av kroppssammensetning ble målt ved DSM-BIA med apparatet Inbody 720. For å sikre validiteten til resultatene i denne studien er det vesentlig at dette apparatet gir reliable målinger. Dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) regnes sammen med undervannsveiling som gullstandard for måling av kroppssammensetning (Dempster & Aitkens, 1995; Fowke & Matthews, 2010). I litteraturen er det ingen konsensus vedrørende hvor valide målinger Inbody 720 gir. Flere studier har sammenlignet apparatet Inbody 720 med DXA. Det er rapportert at resultater fra Inbody 720 underestimerer kroppsfett med ca. 2-6 prosent, og overestimerer fettfri masse noe sammenlignet med DXA (Esco et al., 2014; Volgyi et al., 2008). Det er også vist at Inbody 720 overestimerer fettfrimasse hos kvinner, og overestimerer fettmasse hos menn, sammenlignet med DXA (Anderson, Erceg, & Schroeder, 2012). Videre konkluderer studier som har sammenlignet DXA og DSM-BIA, både med at DSM-BIA er et gyldig verktøy for vurdering av hele kroppen og segmental kroppssammensetning (Ling et al., 2011), og at det er uegnet for evaluering av abdominal fettmengde (E. J. Lee, Kim, Yoo, Kim, & Lee, 2010). Resultatene fra min studie kan således avvike noe fra det objektive reelle resultatet. Av praktiske og økonomiske årsaker ble Inbody 720 ansett som det foretrukne apparatet for kroppsanalyse i denne studien.

I den foreliggende studien er baseline og post målingene gjennomført med Inbody 720 med ti ukers mellomrom. Om apparatet gir reliable resultater ved gjentatte målinger er dermed viktig. En studie som gjennomførte en test-retest måling av Inbody 720, viste at apparatet gir en sterk intraklassekorrelasjon (0,9995) mellom test og retest.

Intraklassekorrelasjon er et mål på reproduserbarheten ved gjentatte målinger (Bartko, 1966). Til tross for dette, er det avdekket at apparatet målte 0,10 prosent variasjon i kroppsfettprosent mellom test og retest. Denne forskjellen kunne skyldes en liten endring i kraften deltagerne holder i håndtakene eller hvilken vinkel deltagerne holder armene, når de holder håndtakene ut ifra kroppen (Gibson et al., 2008). Deltagernes armvinkel under DSM-BIA ble ikke registrert i min studie. Testpersonalet instruerte deltageren til å holde armene med ca. en 15 ° vinkel ut fra kroppen. Vinkelen ble estimert med øyemål. I retrospekt kan det nevnes at et goniometer kunne vært anvendt for å standardisere dette.

## **6. Konklusjon**

Det var en signifikant negativ sammenheng mellom baseline leptinkonsentrasjon i serum og nedgang i kroppsfettmasse hos sykkelig overvektige individer som gjennomgikk en ti uker lang livsstilsintervensjon med vektnedgang som målsetning. Tilsvarende sammenheng mellom baseline leptinkonsentrasjon og vektnedgang var negativ, men ikke signifikant.

## 7. Referanser

- Ahima, R. S. (2008). Revisiting leptin's role in obesity and weight loss. *J Clin Invest*, 118(7), 2380-2383. doi: 10.1172/JCI36284
- Ahima, R. S., Prabakaran, D., Mantzoros, C., Qu, D., Lowell, B., Maratos-Flier, E., & Flier, J. S. (1996). Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*, 382(6588), 250-252. doi: 10.1038/382250a0
- Ahrens, K., Mumford, S. L., Schliep, K. C., Kissell, K. A., Perkins, N. J., Wactawski-Wende, J., & Schisterman, E. F. (2014). Serum leptin levels and reproductive function during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol*, 210(3), 248 e241-249. doi: 10.1016/j.ajog.2013.11.009
- Akira, S., Nishio, Y., Inoue, M., Wang, X. J., Wei, S., Matsusaka, T., . . . Kishimoto, T. (1994). Molecular cloning of APRF, a novel IFN-stimulated gene factor 3 p91-related transcription factor involved in the gp130-mediated signaling pathway. *Cell*, 77(1), 63-71.
- Al Maskari, M. Y., & Alnaqdy, A. A. (2006). Correlation between Serum Leptin Levels, Body Mass Index and Obesity in Omanis. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 6(2), 27-31.
- Anderson, L. J., Erceg, D. N., & Schroeder, E. T. (2012). Utility of multifrequency bioelectrical impedance compared with dual-energy x-ray absorptiometry for assessment of total and regional body composition varies between men and women. *Nutr Res*, 32(7), 479-485. doi: 10.1016/j.nutres.2012.05.009
- Ara, I., Perez-Gomez, J., Vicente-Rodriguez, G., Chavarren, J., Dorado, C., & Calbet, J. A. (2006). Serum free testosterone, leptin and soluble leptin receptor changes in a 6-week strength-training programme. *Br J Nutr*, 96(6), 1053-1059.
- Azrad, M., Gower, B. A., Hunter, G. R., & Nagy, T. R. (2013). Racial differences in adiponectin and leptin in healthy premenopausal women. *Endocrine*, 43(3), 586-592. doi: 10.1007/s12020-012-9797-6
- Baicy, K., London, E. D., Monterosso, J., Wong, M. L., Delibasi, T., Sharma, A., & Licinio, J. (2007). Leptin replacement alters brain response to food cues in genetically leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(46), 18276-18279. doi: 10.1073/pnas.0706481104
- Banks, W. A., Coon, A. B., Robinson, S. M., Moinuddin, A., Shultz, J. M., Nakaoka, R., & Morley, J. E. (2004). Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier. *Diabetes*, 53(5), 1253-1260.
- Banks, W. A., Farr, S. A., & Morley, J. E. (2006). The effects of high fat diets on the blood-brain barrier transport of leptin: failure or adaptation? *Physiol Behav*, 88(3), 244-248. doi: 10.1016/j.physbeh.2006.05.037
- Banks, W. A., & Farrell, C. L. (2003). Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity is acquired and reversible. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 285(1), E10-15. doi: 10.1152/ajpendo.00468.2002
- Banks, W. A., Kastin, A. J., Huang, W., Jaspan, J. B., & Maness, L. M. (1996). Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides*, 17(2), 305-311.
- Banks, W. A., Phillips-Conroy, J. E., Jolly, C. J., & Morley, J. E. (2001). Serum leptin levels in wild and captive populations of baboons (*papio*): implications for the ancestral role of leptin. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(9), 4315-4320. doi: 10.1210/jcem.86.9.7874

- Barr, V. A., Lane, K., & Taylor, S. I. (1999). Subcellular localization and internalization of the four human leptin receptor isoforms. *J Biol Chem*, 274(30), 21416-21424.
- Bartko, J. J. (1966). The intraclass correlation coefficient as a measure of reliability. *Psychol Rep*, 19(1), 3-11. doi: 10.2466/pr0.1966.19.1.3
- Bartness, T. J., Vaughan, C. H., & Song, C. K. (2010). Sympathetic and sensory innervation of brown adipose tissue. *Int J Obes (Lond)*, 34 Suppl 1, S36-42. doi: 10.1038/ijo.2010.182
- Baskin, D. G., Figlewicz Lattemann, D., Seeley, R. J., Woods, S. C., Porte, D., Jr., & Schwartz, M. W. (1999). Insulin and leptin: dual adiposity signals to the brain for the regulation of food intake and body weight. *Brain Res*, 848(1-2), 114-123.
- Bates, S. H., Stearns, W. H., Dundon, T. A., Schubert, M., Tso, A. W., Wang, Y., . . . Myers, M. G., Jr. (2003). STAT3 signalling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction. *Nature*, 421(6925), 856-859. doi: 10.1038/nature01388
- Baumgartner, R. N., Stauber, P. M., McHugh, D., Koehler, K. M., & Garry, P. J. (1995). Cross-sectional age differences in body composition in persons 60+ years of age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 50(6), M307-316.
- Baylor, L. S., & Hackney, A. C. (2003). Resting thyroid and leptin hormone changes in women following intense, prolonged exercise training. *Eur J Appl Physiol*, 88(4-5), 480-484. doi: 10.1007/s00421-002-0737-7
- Bence, K. K., Delibegovic, M., Xue, B., Gorgun, C. Z., Hotamisligil, G. S., Neel, B. G., & Kahn, B. B. (2006). Neuronal PTP1B regulates body weight, adiposity and leptin action. *Nat Med*, 12(8), 917-924. doi: 10.1038/nm1435
- Benoit, S. C., Clegg, D. J., Seeley, R. J., & Woods, S. C. (2004). Insulin and leptin as adiposity signals. *Recent Prog Horm Res*, 59, 267-285.
- Berriel Diaz, M., Eiden, S., Daniel, C., Steinbruck, A., & Schmidt, I. (2006). Effects of periodic intake of a high-caloric diet on body mass and leptin resistance. *Physiol Behav*, 88(1-2), 191-200. doi: 10.1016/j.physbeh.2006.03.028
- Bjorbaek, C., Elmquist, J. K., Frantz, J. D., Shoelson, S. E., & Flier, J. S. (1998). Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance. *Mol Cell*, 1(4), 619-625.
- Bjorbak, C., Lavery, H. J., Bates, S. H., Olson, R. K., Davis, S. M., Flier, J. S., & Myers, M. G., Jr. (2000). SOCS3 mediates feedback inhibition of the leptin receptor via Tyr985. *J Biol Chem*, 275(51), 40649-40657. doi: 10.1074/jbc.M007577200
- Bobbioni-Harsch, E., Assimakopoulos-Jeannet, F., Lehmann, T., Munger, R., Allaz, A. F., & Golay, A. (1999). Leptin plasma levels as a marker of sparing-energy mechanisms in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 23(5), 470-475.
- Bodyanalyse. (2008). Retrieved 02.09.2014, 2014, from <http://www.bodyanalyse.no/Testforberedelser>
- Bonda, D. J., Stone, J. G., Torres, S. L., Siedlak, S. L., Perry, G., Kryscio, R., . . . Lee, H. G. (2014). Dysregulation of leptin signaling in Alzheimer disease: evidence for neuronal leptin resistance. *J Neurochem*, 128(1), 162-172. doi: 10.1111/jnc.12380
- Bouassida, A., Chamari, K., Zaouali, M., Feki, Y., Zbidi, A., & Tabka, Z. (2010). Review on leptin and adiponectin responses and adaptations to acute and chronic exercise. *Br J Sports Med*, 44(9), 620-630. doi: 10.1136/bjism.2008.046151

- Bouassida, A., Zalleg, D., Bouassida, S., Zaouali, M., Feki, Y., Zbidi, A., & Tabka, Z. (2006). Leptin, its implication in physical exercise and training: a short review. *J Sports Sci Med*, 5(2), 172-181.
- Brage, S., Wedderkopp, N., Franks, P. W., Andersen, L. B., & Froberg, K. (2003). Reexamination of validity and reliability of the CSA monitor in walking and running. *Med Sci Sports Exerc*, 35(8), 1447-1454. doi: 10.1249/01.MSS.0000079078.62035.EC
- Bretthauer, M. (2008). Statistisk signifikans og klinisk relevans. *Tidsskrift for Den norske legeforsening*, 3(128), 279.
- British Medical Journal. (2015). Correlation and regression. Retrieved 16.04.2015, 2015
- Brøgger, A. (2014). Delesjon. 2014, from <https://sml.snl.no/delesjon>
- Cammisotto, P. G., & Bendayan, M. (2007). Leptin secretion by white adipose tissue and gastric mucosa. *Histol Histopathol*, 22(2), 199-210.
- Campfield, L. A., Smith, F. J., Guisez, Y., Devos, R., & Burn, P. (1995). Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*, 269(5223), 546-549.
- Caro, J. F., Kolaczynski, J. W., Nyce, M. R., Ohannesian, J. P., Opentanova, I., Goldman, W. H., . . . Considine, R. V. (1996). Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*, 348(9021), 159-161.
- Carter, S., Caron, A., Richard, D., & Picard, F. (2013). Role of leptin resistance in the development of obesity in older patients. *Clin Interv Aging*, 8, 829-844. doi: 10.2147/CIA.S36367
- Cartwright, M. J., Tchkonina, T., & Kirkland, J. L. (2007). Aging in adipocytes: potential impact of inherent, depot-specific mechanisms. *Exp Gerontol*, 42(6), 463-471. doi: 10.1016/j.exger.2007.03.003
- Castracane, V. D., & Henson, M. C. (2007). *Leptin*: Springer US.
- Chen, K., Li, F., Li, J., Cai, H., Strom, S., Bisello, A., . . . Zhao, A. Z. (2006). Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin. *Nat Med*, 12(4), 425-432. doi: 10.1038/nm1372
- Chmurzynska, A., Zajac, M., & Switonski, M. (2003). Molecular evolution of the leptin exon 3 in some species of the family Canidae. *Genet Sel Evol*, 35(5), 573-580. doi: 10.1051/gse:2003040
- Chou, S. H., Chamberland, J. P., Liu, X., Matarese, G., Gao, C., Stefanakis, R., . . . Mantzoros, C. S. (2011). Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(16), 6585-6590. doi: 10.1073/pnas.1015674108
- Chua, S. C., Jr., Koutras, I. K., Han, L., Liu, S. M., Kay, J., Young, S. J., . . . Leibel, R. L. (1997). Fine structure of the murine leptin receptor gene: splice site suppression is required to form two alternatively spliced transcripts. *Genomics*, 45(2), 264-270. doi: 10.1006/geno.1997.4962
- Cioffi, J. A., Shafer, A. W., Zupancic, T. J., Smith-Gbur, J., Mikhail, A., Platika, D., & Snodgrass, H. R. (1996). Novel B219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nat Med*, 2(5), 585-589.
- Coleman, D. L. (1973). Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia*, 9(4), 294-298.
- Coll, A. P., Farooqi, I. S., & O'Rahilly, S. (2007). The hormonal control of food intake. *Cell*, 129(2), 251-262. doi: 10.1016/j.cell.2007.04.001



- Considine, R. V. (1997). Invited editorial on "Acute and chronic effects of exercise on leptin levels in humans". *J Appl Physiol* (1985), 83(1), 3-4.
- Considine, R. V., Sinha, M. K., Heiman, M. L., Kriauciunas, A., Stephens, T. W., Nyce, M. R., . . . et al. (1996). Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*, 334(5), 292-295. doi: 10.1056/NEJM199602013340503
- Coppari, R., Ichinose, M., Lee, C. E., Pullen, A. E., Kenny, C. D., McGovern, R. A., . . . Elmquist, J. K. (2005). The hypothalamic arcuate nucleus: a key site for mediating leptin's effects on glucose homeostasis and locomotor activity. *Cell Metab*, 1(1), 63-72. doi: 10.1016/j.cmet.2004.12.004
- Couillard, C., Mauriege, P., Prud'homme, D., Nadeau, A., Tremblay, A., Bouchard, C., & Despres, J. P. (1997). Plasma leptin concentrations: gender differences and associations with metabolic risk factors for cardiovascular disease. *Diabetologia*, 40(10), 1178-1184. doi: 10.1007/s001250050804
- Couturier, C., & Jockers, R. (2003). Activation of the leptin receptor by a ligand-induced conformational change of constitutive receptor dimers. *J Biol Chem*, 278(29), 26604-26611. doi: 10.1074/jbc.M302002200
- Cowley, M. A., Smart, J. L., Rubinstein, M., Cerdan, M. G., Diano, S., Horvath, T. L., . . . Low, M. J. (2001). Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature*, 411(6836), 480-484. doi: 10.1038/35078085
- Cypess, A. M., & Kahn, C. R. (2010). Brown fat as a therapy for obesity and diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 17(2), 143-149. doi: 10.1097/MED.0b013e328337a81f
- Cypess, A. M., Weiner, L. S., Roberts-Toler, C., Elia, E. F., Kessler, S. H., Kahn, P. A., . . . Kolodny, G. M. (2015). Activation of human brown adipose tissue by a beta3-adrenergic receptor agonist. *Cell Metab*, 21(1), 33-38. doi: 10.1016/j.cmet.2014.12.009
- Dam, J., & Jockers, R. (2013). Hunting for the functions of short leptin receptor isoforms. *Mol Metab*, 2(4), 327-328. doi: 10.1016/j.molmet.2013.09.001
- Danielsen, K. K., Sundgot-Borgen, J., Maehlum, S., & Svendsen, M. (2014). Beyond weight reduction: improvements in quality of life after an intensive lifestyle intervention in subjects with severe obesity. *Ann Med*, 46(5), 273-282. doi: 10.3109/07853890.2013.874660
- Danielsen, K. K., Svendsen, M., Maehlum, S., & Sundgot-Borgen, J. (2013). Changes in body composition, cardiovascular disease risk factors, and eating behavior after an intensive lifestyle intervention with high volume of physical activity in severely obese subjects: a prospective clinical controlled trial. *J Obes*, 2013, 325464. doi: 10.1155/2013/325464
- Danielsen, K. K., Svendsen, M., Mæhlum, S., & Sundgot-Borgen, J. (2013). Risk factors, and eating behavior after an intensive lifestyle intervention with high volume of physical activity in severely obese subjects: a prospective clinical controlled trial. *Journal of obesity*.
- Datatilynet. (2011). Veileder i sikkerhetsarkitektur - For virksomheter som behandler personopplysninger og sensitive personopplysninger. [http://www.datatilynet.no/Global/04\\_veiledere/sikkerhetsarkitektur\\_veil.pdf](http://www.datatilynet.no/Global/04_veiledere/sikkerhetsarkitektur_veil.pdf)
- Davson, H., & Segal, M. B. (1995). *Physiology of the CSF and Blood-Brain Barriers*.

- Deemer, S. E., King, G. A., Dorgo, S., Vella, C. A., Tomaka, J. W., & Thompson, D. L. (2010). Relationship of leptin, resting metabolic rate, and body composition in premenopausal hispanic and non-Hispanic White women. *Endocr Res*, *35*(3), 95-105. doi: 10.3109/07435800.2010.496088
- Dempster, P., & Aitkens, S. (1995). A new air displacement method for the determination of human body composition. *Med Sci Sports Exerc*, *27*(12), 1692-1697.
- Demura, S., Sato, S., & Kitabayashi, T. (2004). Percentage of total body fat as estimated by three automatic bioelectrical impedance analyzers. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci*, *23*(3), 93-99.
- Desgorges, F. D., Chennaoui, M., Gomez-Merino, D., Drogou, C., Bonneau, D., & Guezennec, C. Y. (2004). Leptin, catecholamines and free fatty acids related to reduced recovery delays after training. *Eur J Appl Physiol*, *93*(1-2), 153-158. doi: 10.1007/s00421-004-1190-6
- Devos, R., Guisez, Y., Van der Heyden, J., White, D. W., Kalai, M., Fountoulakis, M., & Plaetinck, G. (1997). Ligand-independent dimerization of the extracellular domain of the leptin receptor and determination of the stoichiometry of leptin binding. *J Biol Chem*, *272*(29), 18304-18310.
- Dirlewanger, M., di Vetta, V., Guenat, E., Battilana, P., Seematter, G., Schneiter, P., . . . Tappy, L. (2000). Effects of short-term carbohydrate or fat overfeeding on energy expenditure and plasma leptin concentrations in healthy female subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*, *24*(11), 1413-1418.
- Dokken, B., B., & Tsao, T. (2007). The Physiology of Body Weight Regulation: Are We Too Efficient for Our Own Good? *Diabetes Spectrum*, *20*(3).
- Donato, J., Jr., Cravo, R. M., Frazao, R., & Elias, C. F. (2011). Hypothalamic sites of leptin action linking metabolism and reproduction. *Neuroendocrinology*, *93*(1), 9-18. doi: 10.1159/000322472
- Doucet, E., St Pierre, S., Almeras, N., Mauriege, P., Richard, D., & Tremblay, A. (2000). Changes in energy expenditure and substrate oxidation resulting from weight loss in obese men and women: is there an important contribution of leptin? *J Clin Endocrinol Metab*, *85*(4), 1550-1556. doi: 10.1210/jcem.85.4.6500
- Dulloo, A. G., & Miller, D. S. (1984). Energy balance following sympathetic denervation of brown adipose tissue. *Can J Physiol Pharmacol*, *62*(2), 235-240.
- Dunbar, J. C., & Lu, H. (1999). Leptin-induced increase in sympathetic nervous and cardiovascular tone is mediated by proopiomelanocortin (POMC) products. *Brain Res Bull*, *50*(3), 215-221.
- Eckel, R. H., Grundy, S. M., & Zimmet, P. Z. (2005). The metabolic syndrome. *Lancet*, *365*(9468), 1415-1428. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66378-7
- Einollahi, N., Dashti, N., & Nabatchian, F. (2010). Serum leptin concentrations during the menstrual cycle in Iranian healthy women. *Acta Med Iran*, *48*(5), 300-303.
- Ekelund, U., Sjostrom, M., Yngve, A., Poortvliet, E., Nilsson, A., Froberg, K., . . . Westerterp, K. (2001). Physical activity assessed by activity monitor and doubly labeled water in children. *Med Sci Sports Exerc*, *33*(2), 275-281.
- El-Haschimi, K., Pierroz, D. D., Hileman, S. M., Bjorbaek, C., & Flier, J. S. (2000). Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest*, *105*(12), 1827-1832. doi: 10.1172/JCI9842

- Elias, C. F., Aschkenasi, C., Lee, C., Kelly, J., Ahima, R. S., Bjorbaek, C., . . . Elmquist, J. K. (1999). Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area. *Neuron*, *23*(4), 775-786.
- Emilsson, V., Liu, Y. L., Cawthorne, M. A., Morton, N. M., & Davenport, M. (1997). Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes*, *46*(2), 313-316.
- Enerback, S. (2010). Human brown adipose tissue. *Cell Metab*, *11*(4), 248-252. doi: 10.1016/j.cmet.2010.03.008
- Enriori, P. J., Evans, A. E., Sinnayah, P., Jobst, E. E., Tonelli-Lemos, L., Billes, S. K., . . . Cowley, M. A. (2007). Diet-induced obesity causes severe but reversible leptin resistance in arcuate melanocortin neurons. *Cell Metab*, *5*(3), 181-194. doi: 10.1016/j.cmet.2007.02.004
- Enriori, P. J., Sinnayah, P., Simonds, S. E., Garcia Rudaz, C., & Cowley, M. A. (2011). Leptin action in the dorsomedial hypothalamus increases sympathetic tone to brown adipose tissue in spite of systemic leptin resistance. *J Neurosci*, *31*(34), 12189-12197. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2336-11.2011
- Erez, G., Tirosh, A., Rudich, A., Meiner, V., Schwarzfuchs, D., Sharon, N., . . . Shai, I. (2011). Phenotypic and genetic variation in leptin as determinants of weight regain. *Int J Obes (Lond)*, *35*(6), 785-792. doi: 10.1038/ijo.2010.217
- Esco, M. R., Snarr, R. L., Leatherwood, M. D., Chamberlain, N., Redding, M., Flatt, A. A., . . . Williford, H. N. (2014). Comparison of total and segmental body composition using DXA and multi-frequency bioimpedance in collegiate female athletes. *J Strength Cond Res*. doi: 10.1519/JSC.0000000000000732
- Farr, O. M., Fiorenza, C., Papageorgiou, P., Brinkoetter, M., Ziemke, F., Koo, B. B., . . . S, M. C. (2014). Leptin therapy alters appetite and neural responses to food stimuli in brain areas of leptin sensitive subjects without altering brain structure. *J Clin Endocrinol Metab*.
- Farr, S. A., Banks, W. A., & Morley, J. E. (2006). Effects of leptin on memory processing. *Peptides*, *27*(6), 1420-1425. doi: 10.1016/j.peptides.2005.10.006
- Fatouros, I. G., Tournis, S., Leontsini, D., Jamurtas, A. Z., Sxina, M., Thomakos, P., . . . Mitrakou, A. (2005). Leptin and adiponectin responses in overweight inactive elderly following resistance training and detraining are intensity related. *J Clin Endocrinol Metab*, *90*(11), 5970-5977. doi: 10.1210/jc.2005-0261
- Fedorenko, A., Lishko, P. V., & Kirichok, Y. (2012). Mechanism of fatty-acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria. *Cell*, *151*(2), 400-413. doi: 10.1016/j.cell.2012.09.010
- Fei, H., Okano, H. J., Li, C., Lee, G. H., Zhao, C., Darnell, R., & Friedman, J. M. (1997). Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *94*(13), 7001-7005.
- Flier, J. S. (1998). Clinical review 94: What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab*, *83*(5), 1407-1413. doi: 10.1210/jcem.83.5.4779
- Fossum, S. (2009). Endoplasmatisk retikulum. Retrieved 12.05.2015, 2015
- Foster, G. D., Wadden, T. A., Vogt, R. A., & Brewer, G. (1997). What is a reasonable weight loss? Patients' expectations and evaluations of obesity treatment outcomes. *J Consult Clin Psychol*, *65*(1), 79-85.

- Fowke, J. H., & Matthews, C. E. (2010). PSA and body composition by dual X-ray absorptiometry (DXA) in NHANES. *Prostate*, *70*(2), 120-125. doi: 10.1002/pros.21039
- Frangioni, J. V., Beahm, P. H., Shifrin, V., Jost, C. A., & Neel, B. G. (1992). The nontransmembrane tyrosine phosphatase PTP-1B localizes to the endoplasmic reticulum via its 35 amino acid C-terminal sequence. *Cell*, *68*(3), 545-560.
- Franz, M. J., VanWormer, J. J., Crain, A. L., Boucher, J. L., Histon, T., Caplan, W., . . . Pronk, N. P. (2007). Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *J Am Diet Assoc*, *107*(10), 1755-1767. doi: 10.1016/j.jada.2007.07.017
- Frederich, R. C., Hamann, A., Anderson, S., Lollmann, B., Lowell, B. B., & Flier, J. S. (1995). Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med*, *1*(12), 1311-1314.
- Friedman, J. (2014). 20 years of leptin: leptin at 20: an overview. *J Endocrinol*, *223*(1), T1-8. doi: 10.1530/JOE-14-0405
- Friedman, J. M. (2004). Modern science versus the stigma of obesity. *Nat Med*, *10*(6), 563-569. doi: 10.1038/nm0604-563
- Friedman, J. M. (2010). A tale of two hormones. *Nat Med*, *16*(10), 1100-1106. doi: 10.1038/nm1010-1100
- Frost, M. H., Reeve, B. B., Liepa, A. M., Stauffer, J. W., Hays, R. D., & Mayo, F. D. A. P.-R. O. C. M. G. (2007). What is sufficient evidence for the reliability and validity of patient-reported outcome measures? *Value Health*, *10 Suppl 2*, S94-S105. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00272.x
- Galgani, J. E., Greenway, F. L., Caglayan, S., Wong, M. L., Licinio, J., & Ravussin, E. (2010). Leptin replacement prevents weight loss-induced metabolic adaptation in congenital leptin-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab*, *95*(2), 851-855. doi: 10.1210/jc.2009-1739
- Galusca, B., Prevost, G., Germain, N., Dubuc, I., Ling, Y., Anouar, Y., . . . Chartrel, N. (2015). Neuropeptide Y and alpha-MSH circadian levels in two populations with low body weight: anorexia nervosa and constitutional thinness. *PLoS One*, *10*(3), e0122040. doi: 10.1371/journal.pone.0122040
- Gao, Q., Wolfgang, M. J., Neschen, S., Morino, K., Horvath, T. L., Shulman, G. I., & Fu, X. Y. (2004). Disruption of neural signal transducer and activator of transcription 3 causes obesity, diabetes, infertility, and thermal dysregulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *101*(13), 4661-4666. doi: 10.1073/pnas.0303992101
- Gibson, A. L., Holmes, J. C., Desautels, R. L., Edmonds, L. B., & Nuudi, L. (2008). Ability of new octapolar bioimpedance spectroscopy analyzers to predict 4-component-model percentage body fat in Hispanic, black, and white adults. *Am J Clin Nutr*, *87*(2), 332-338.
- Grattan, D. R., Ladyman, S. R., & Augustine, R. A. (2007). Hormonal induction of leptin resistance during pregnancy. *Physiol Behav*, *91*(4), 366-374. doi: 10.1016/j.physbeh.2007.04.005
- Halaas, J. L., Gajiwala, K. S., Maffei, M., Cohen, S. L., Chait, B. T., Rabinowitz, D., . . . Friedman, J. M. (1995). Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*, *269*(5223), 543-546.
- Hamrick, M. W., Herberg, S., Arounleut, P., He, H. Z., Shiver, A., Qi, R. Q., . . . Mi, Q. S. (2010). The adipokine leptin increases skeletal muscle mass and

- significantly alters skeletal muscle miRNA expression profile in aged mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 400(3), 379-383. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.08.079
- Harvey, J. (2010). Leptin: the missing link in Alzheimer disease? *Clin Chem*, 56(5), 696-697. doi: 10.1373/clinchem.2010.144006
- Hauge, J. G. (2009). Fosforlyring. 2014
- Hawkins, R. A., O'Kane, R. L., Simpson, I. A., & Vina, J. R. (2006). Structure of the blood-brain barrier and its role in the transport of amino acids. *J Nutr*, 136(1 Suppl), 218S-226S.
- Haynes, W. G., Morgan, D. A., Djalali, A., Sivitz, W. I., & Mark, A. L. (1999). Interactions between the melanocortin system and leptin in control of sympathetic nerve traffic. *Hypertension*, 33(1 Pt 2), 542-547.
- Hebebrand, J., Muller, T. D., Holtkamp, K., & Herpertz-Dahlmann, B. (2007). The role of leptin in anorexia nervosa: clinical implications. *Mol Psychiatry*, 12(1), 23-35. doi: 10.1038/sj.mp.4001909
- Hellstrom, L., Wahrenberg, H., Hruska, K., Reynisdottir, S., & Arner, P. (2000). Mechanisms behind gender differences in circulating leptin levels. *J Intern Med*, 247(4), 457-462.
- Hervey, G. R. (1959). The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J Physiol*, 145(2), 336-352.
- Hetherington, A. W., & Ranson, S. W. (1942). The spontaneous activity and food intake of rats with hypothalamic lesions. *Am. J. Physiol.*, 136, 609-617.
- Hileman, S. M., Tornoe, J., Flier, J. S., & Bjorbaek, C. (2000). Transcellular transport of leptin by the short leptin receptor isoform ObRa in Madin-Darby Canine Kidney cells. *Endocrinology*, 141(6), 1955-1961. doi: 10.1210/endo.141.6.7450
- Himms-Hagen, J. (1985). Defective brown adipose tissue thermogenesis in obese mice. *Int J Obes*, 9 Suppl 2, 17-24.
- Hivert, M. F., Langlois, M. F., & Carpentier, A. C. (2007). The entero-insular axis and adipose tissue-related factors in the prediction of weight gain in humans. *Int J Obes (Lond)*, 31(5), 731-742. doi: 10.1038/sj.ijo.0803500
- Hjelmesæth, J., & Sandbu, R. (2010). Sykelig overvekt - ulike behandlingstilbud. *Tidsskrift for Den norske legeförening*, 130, 1808.
- Hollis, J. F., Gullion, C. M., Stevens, V. J., Brantley, P. J., Appel, L. J., Ard, J. D., . . . Weight Loss Maintenance Trial Research, G. (2008). Weight loss during the intensive intervention phase of the weight-loss maintenance trial. *Am J Prev Med*, 35(2), 118-126. doi: 10.1016/j.amepre.2008.04.013
- Hosoi, T., & Ozawa, K. (2009). Possible involvement of endoplasmic reticulum stress in obesity associated with leptin resistance. *J Med Invest*, 56 Suppl, 296-298.
- Hosoi, T., Sasaki, M., Miyahara, T., Hashimoto, C., Matsuo, S., Yoshii, M., & Ozawa, K. (2008). Endoplasmic reticulum stress induces leptin resistance. *Mol Pharmacol*, 74(6), 1610-1619. doi: 10.1124/mol.108.050070
- Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860-867. doi: 10.1038/nature05485
- Hotamisligil, G. S. (2010). Endoplasmic reticulum stress and atherosclerosis. *Nat Med*, 16(4), 396-399. doi: 10.1038/nm0410-396
- Howard, J. K., Cave, B. J., Oksanen, L. J., Tzamelis, I., Bjorbaek, C., & Flier, J. S. (2004). Enhanced leptin sensitivity and attenuation of diet-induced obesity in mice

- with haploinsufficiency of Socs3. *Nat Med*, *10*(7), 734-738. doi: 10.1038/nm1072
- Hribal, M. L., Fiorentino, T. V., & Sesti, G. (2014). Role of C reactive protein (CRP) in leptin resistance. *Curr Pharm Des*, *20*(4), 609-615.
- Hsuchou, H., Kastin, A. J., Mishra, P. K., & Pan, W. (2012). C-reactive protein increases BBB permeability: implications for obesity and neuroinflammation. *Cell Physiol Biochem*, *30*(5), 1109-1119. doi: 10.1159/000343302
- Hughes, V. A., Roubenoff, R., Wood, M., Frontera, W. R., Evans, W. J., & Fiatarone Singh, M. A. (2004). Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in the elderly. *Am J Clin Nutr*, *80*(2), 475-482.
- Hukshorn, C. J., & Saris, W. H. (2004). Leptin and energy expenditure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, *7*(6), 629-633.
- Hummel, K. P., Dickie, M. M., & Coleman, D. L. (1966). Diabetes, a new mutation in the mouse. *Science*, *153*(3740), 1127-1128.
- Hwa, J. J., Ghibaudi, L., Compton, D., Fawzi, A. B., & Strader, C. D. (1996). Intracerebroventricular injection of leptin increases thermogenesis and mobilizes fat metabolism in ob/ob mice. *Horm Metab Res*, *28*(12), 659-663. doi: 10.1055/s-2007-979873
- Haas, B., Schlinkert, P., Mayer, P., & Eckstein, N. (2012). Targeting adipose tissue. *Diabetol Metab Syndr*, *4*(1), 43. doi: 10.1186/1758-5996-4-43
- Ingalls, A. M., Dickie, M. M., & Snell, G. D. (1950). Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered*, *41*(12), 317-318.
- Ishigaki, T., Koyama, K., Tsujita, J., Tanaka, N., Hori, S., & Oku, Y. (2005). Plasma leptin levels of elite endurance runners after heavy endurance training. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci*, *24*(6), 573-578.
- Ishii, T., Yamakita, T., Yamagami, K., Yamamoto, T., Miyamoto, M., Kawasaki, K., . . . Fujii, S. (2001). Effect of exercise training on serum leptin levels in type 2 diabetic patients. *Metabolism*, *50*(10), 1136-1140. doi: 10.1053/meta.2001.26745
- Isidori, A. M., Strollo, F., More, M., Caprio, M., Aversa, A., Moretti, C., . . . Fabbri, A. (2000). Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. *J Clin Endocrinol Metab*, *85*(5), 1954-1962. doi: 10.1210/jcem.85.5.6572
- Jeffery, R. W., Wing, R. R., Sherwood, N. E., & Tate, D. F. (2003). Physical activity and weight loss: does prescribing higher physical activity goals improve outcome? *Am J Clin Nutr*, *78*(4), 684-689.
- Jiang, L., Wang, Q., Yu, Y., Zhao, F., Huang, P., Zeng, R., . . . Liu, Y. (2009). Leptin contributes to the adaptive responses of mice to high-fat diet intake through suppressing the lipogenic pathway. *PLoS One*, *4*(9), e6884. doi: 10.1371/journal.pone.0006884
- Johnstone, A. M., Murison, S. D., Duncan, J. S., Rance, K. A., & Speakman, J. R. (2005). Factors influencing variation in basal metabolic rate include fat-free mass, fat mass, age, and circulating thyroxine but not sex, circulating leptin, or triiodothyronine. *Am J Clin Nutr*, *82*(5), 941-948.
- Jurimae, J., Maestu, J., & Jurimae, T. (2003). Leptin as a marker of training stress in highly trained male rowers? *Eur J Appl Physiol*, *90*(5-6), 533-538. doi: 10.1007/s00421-003-0879-2

- Kanaley, J. A., Fenicchia, L. M., Miller, C. S., Ploutz-Synder, L. L., Weinstock, R. S., Carhart, R., & Azevedo, J. L., Jr. (2001). Resting leptin responses to acute and chronic resistance training in type 2 diabetic men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord*, *25*(10), 1474-1480. doi: 10.1038/sj.ijo.0801797
- Kang, S. M., Kwon, H. M., Hong, B. K., Kim, D., Kim, I. J., Choi, E. Y., . . . Kwon, H. C. (2000). Expression of leptin receptor (Ob-R) in human atherosclerotic lesions: potential role in intimal neovascularization. *Yonsei Med J*, *41*(1), 68-75.
- Karastergiou, K., Smith, S. R., Greenberg, A. S., & Fried, S. K. (2012). Sex differences in human adipose tissues - the biology of pear shape. *Biol Sex Differ*, *3*(1), 13. doi: 10.1186/2042-6410-3-13
- Kastin, A. J., & Akerstrom, V. (2000). Fasting, but not adrenalectomy, reduces transport of leptin into the brain. *Peptides*, *21*(5), 679-682.
- Kazmi, A., Sattar, A., Hashim, R., Khan, S. P., Younus, M., & Khan, F. A. (2013). Serum leptin values in the healthy obese and non-obese subjects of Rawalpindi. *J Pak Med Assoc*, *63*(2), 245-248.
- Kelesidis, T., Kelesidis, I., Chou, S., & Mantzoros, C. S. (2010). Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med*, *152*(2), 93-100. doi: 10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00008
- Kennedy, G. C. (1953). The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, *140*(901), 578-596.
- Kimura, M., Tateishi, N., Shiota, T., Yoshie, F., Yamauchi, H., Suzuki, M., & Shibasaki, T. (2004). Long-term exercise down-regulates leptin receptor mRNA in the arcuate nucleus. *Neuroreport*, *15*(4), 713-716.
- Kissileff, H. R., Thornton, J. C., Torres, M. I., Pavlovich, K., Mayer, L. S., Kalari, V., . . . Rosenbaum, M. (2012). Leptin reverses declines in satiation in weight-reduced obese humans. *Am J Clin Nutr*, *95*(2), 309-317. doi: 10.3945/ajcn.111.012385
- Klemm, J. D., Schreiber, S. L., & Crabtree, G. R. (1998). Dimerization as a regulatory mechanism in signal transduction. *Annu Rev Immunol*, *16*, 569-592. doi: 10.1146/annurev.immunol.16.1.569
- Koga, S., Kojima, A., Ishikawa, C., Kuwabara, S., Arai, K., & Yoshiyama, Y. (2014). Effects of diet-induced obesity and voluntary exercise in a tauopathy mouse model: Implications of persistent hyperleptinemia and enhanced astrocytic leptin receptor expression. *Neurobiol Dis*, *71*, 180-192. doi: 10.1016/j.nbd.2014.08.015
- Kolaczynski, J. W., Considine, R. V., Ohannesian, J., Marco, C., Opentanova, I., Nyce, M. R., . . . Caro, J. F. (1996). Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans: a link with ketogenesis but not ketones themselves. *Diabetes*, *45*(11), 1511-1515.
- Kolaczynski, J. W., Ohannesian, J. P., Considine, R. V., Marco, C. C., & Caro, J. F. (1996). Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, *81*(11), 4162-4165. doi: 10.1210/jcem.81.11.8923877
- Konner, A. C., & Bruning, J. C. (2012). Selective insulin and leptin resistance in metabolic disorders. *Cell Metab*, *16*(2), 144-152. doi: 10.1016/j.cmet.2012.07.004

- Korbonits, M., Trainer, P. J., Little, J. A., Edwards, R., Kopelman, P. G., Besser, G. M., . . . Grossman, A. B. (1997). Leptin levels do not change acutely with food administration in normal or obese subjects, but are negatively correlated with pituitary-adrenal activity. *Clin Endocrinol (Oxf)*, *46*(6), 751-757.
- Korner, J., Savontaus, E., Chua, S. C., Jr., Leibel, R. L., & Wardlaw, S. L. (2001). Leptin regulation of Agrp and Npy mRNA in the rat hypothalamus. *J Neuroendocrinol*, *13*(11), 959-966.
- Kraemer, R. R., Chu, H., & Castracane, V. D. (2002). Leptin and exercise. *Exp Biol Med (Maywood)*, *227*(9), 701-708.
- Krawczewski Carhuatanta, K. A., Demuro, G., Tschop, M. H., Pfluger, P. T., Benoit, S. C., & Obici, S. (2011). Voluntary exercise improves high-fat diet-induced leptin resistance independent of adiposity. *Endocrinology*, *152*(7), 2655-2664. doi: 10.1210/en.2010-1340
- Krol, E., Tups, A., Archer, Z. A., Ross, A. W., Moar, K. M., Bell, L. M., . . . Speakman, J. R. (2007). Altered expression of SOCS3 in the hypothalamic arcuate nucleus during seasonal body mass changes in the field vole, *Microtus agrestis*. *J Neuroendocrinol*, *19*(2), 83-94. doi: 10.1111/j.1365-2826.2006.01507.x
- Kronfeld-Schor, N., Richardson, C., Silvia, B. A., Kunz, T. H., & Widmaier, E. P. (2000). Dissociation of leptin secretion and adiposity during prehibernatory fattening in little brown bats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, *279*(4), R1277-1281.
- Kubler, P. (2014). Janus kinase inhibitors  
Mechanisms of action. *Australian Prescriber*, *37*(5), 154-157.
- Labayen, I., Ortega, F. B., Ruiz, J. R., Lasa, A., Simon, E., & Margareto, J. (2011). Role of baseline leptin and ghrelin levels on body weight and fat mass changes after an energy-restricted diet intervention in obese women: effects on energy metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*, *96*(6), E996-1000. doi: 10.1210/jc.2010-3006
- Ladyman, S. R., & Grattan, D. R. (2005). Suppression of leptin receptor messenger ribonucleic acid and leptin responsiveness in the ventromedial nucleus of the hypothalamus during pregnancy in the rat. *Endocrinology*, *146*(9), 3868-3874. doi: 10.1210/en.2005-0194
- Lamberts, S. W., van den Beld, A. W., & van der Lely, A. J. (1997). The endocrinology of aging. *Science*, *278*(5337), 419-424.
- Lang, A., & Froelicher, E. S. (2006). Management of overweight and obesity in adults: behavioral intervention for long-term weight loss and maintenance. *Eur J Cardiovasc Nurs*, *5*(2), 102-114. doi: 10.1016/j.ejcnurse.2005.11.002
- Latchman, D. S. (1993). Transcription factors: an overview. *Int J Exp Pathol*, *74*(5), 417-422.
- Lau, P. W. C., Kong, Z., Choi, C., C.W., C., D.F.Y., C., Sung, R. Y. T., & Leung, B. W. C. (2010). Effects of short-term resistance training on serum leptin levels in obese adolescents. *J Exerc Sci Fit*, *8*(1), 54-60.
- Lee, E. J., Kim, D. K., Yoo, S., Kim, K. N., & Lee, S. Y. (2010). Association of Visceral Fat Area Measured by InBody 720 with the Results Measured by CT, DEXA and Anthropometric Measurement. *Korean J Fam Med*, *31*(3), 190-197.
- Lee, J. H., Reed, D. R., & Price, R. A. (2001). Leptin resistance is associated with extreme obesity and aggregates in families. *Int J Obes Relat Metab Disord*, *25*(10), 1471-1473. doi: 10.1038/sj.ijo.0801736



- Leenen, R., van der Kooy, K., Deurenberg, P., Seidell, J. C., Weststrate, J. A., Schouten, F. J., & Hautvast, J. G. (1992). Visceral fat accumulation in obese subjects: relation to energy expenditure and response to weight loss. *Am J Physiol*, *263*(5 Pt 1), E913-919.
- Leininger, G. M., & Myers, M. G., Jr. (2008). LRb signals act within a distributed network of leptin-responsive neurones to mediate leptin action. *Acta Physiol (Oxf)*, *192*(1), 49-59. doi: 10.1111/j.1748-1716.2007.01784.x
- Levin, B. E., Dunn-Meynell, A. A., & Banks, W. A. (2004). Obesity-prone rats have normal blood-brain barrier transport but defective central leptin signaling before obesity onset. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, *286*(1), R143-150. doi: 10.1152/ajpregu.00393.2003
- Li, M. D. (2011). Leptin and beyond: an odyssey to the central control of body weight. *Yale J Biol Med*, *84*(1), 1-7.
- Licinio, J., Mantzoros, C., Negrao, A. B., Cizza, G., Wong, M. L., Bongiorno, P. B., . . . Gold, P. W. (1997). Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med*, *3*(5), 575-579.
- Lin, S., & Huang, X. F. (1999). Altered hypothalamic c-Fos-like immunoreactivity in diet-induced obese mice. *Brain Res Bull*, *49*(3), 215-219.
- Lin, S., Thomas, T. C., Storlien, L. H., & Huang, X. F. (2000). Development of high fat diet-induced obesity and leptin resistance in C57Bl/6J mice. *Int J Obes Relat Metab Disord*, *24*(5), 639-646.
- Lin, Y., & Li, Q. (2007). Expression and function of leptin and its receptor in mouse mammary gland. *Sci China C Life Sci*, *50*(5), 669-675. doi: 10.1007/s11427-007-0077-2
- Ling, C. H., de Craen, A. J., Slagboom, P. E., Gunn, D. A., Stokkel, M. P., Westendorp, R. G., & Maier, A. B. (2011). Accuracy of direct segmental multi-frequency bioimpedance analysis in the assessment of total body and segmental body composition in middle-aged adult population. *Clin Nutr*, *30*(5), 610-615. doi: 10.1016/j.clnu.2011.04.001
- Lonnqvist, F., Nordfors, L., Jansson, M., Thorne, A., Schalling, M., & Arner, P. (1997). Leptin secretion from adipose tissue in women. Relationship to plasma levels and gene expression. *J Clin Invest*, *99*(10), 2398-2404. doi: 10.1172/JCI119422
- Look, A. R. G. (2014). Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)*, *22*(1), 5-13. doi: 10.1002/oby.20662
- Luukkaa, V., Pesonen, U., Huhtaniemi, I., Lehtonen, A., Tilvis, R., Tuomilehto, J., . . . Huupponen, R. (1998). Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men. *J Clin Endocrinol Metab*, *83*(9), 3243-3246. doi: 10.1210/jcem.83.9.5134
- Maclean, P. S., Bergouignan, A., Cornier, M. A., & Jackman, M. R. (2011). Biology's response to dieting: the impetus for weight regain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, *301*(3), R581-600. doi: 10.1152/ajpregu.00755.2010
- Maehlum, S., Danielsen, K. K., Heggebo, L. K., & Schioll, J. (2012). The Hjelp24 NIMI Ringerike obesity clinic: an inpatient programme to address morbid obesity in adults. *Br J Sports Med*, *46*(2), 91-94. doi: 10.1136/bjsm.2010.071894
- Maffei, M., Halaas, J., Ravussin, E., Pratley, R. E., Lee, G. H., Zhang, Y., . . . et al. (1995). Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*, *1*(11), 1155-1161.

- Marciniak, S. J., & Ron, D. (2006). Endoplasmic reticulum stress signaling in disease. *Physiol Rev*, *86*(4), 1133-1149. doi: 10.1152/physrev.00015.2006
- Marfell-Jones, M., Olds, T., Stewart, A., & Carter, L. (2006). International standards for anthropometric assessment. *International society for the advancement of kinanthropometry*(2nd edition).
- Margetic, S., Gazzola, C., Pegg, G. G., & Hill, R. A. (2002). Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord*, *26*(11), 1407-1433. doi: 10.1038/sj.ijo.0802142
- Martin, S. S., Qasim, A., & Reilly, M. P. (2008). Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, *52*(15), 1201-1210. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.060
- Maymo, J. L., Perez Perez, A., Sanchez-Margalet, V., Duenas, J. L., Calvo, J. C., & Varone, C. L. (2009). Up-regulation of placental leptin by human chorionic gonadotropin. *Endocrinology*, *150*(1), 304-313. doi: 10.1210/en.2008-0522
- McNeil, J., Schwartz, A., Rabasa-Lhoret, R., Lavoie, J. M., Brochu, M., & Doucet, E. (2015). Changes in Leptin and Peptide YY Do Not Explain the Greater-Than-Predicted Decreases in Resting Energy Expenditure After Weight Loss. *J Clin Endocrinol Metab*, *100*(3), E443-452. doi: 10.1210/jc.2014-2210
- Mercer, J. G., Moar, K. M., Rayner, D. V., Trayhurn, P., & Hoggard, N. (1997). Regulation of leptin receptor and NPY gene expression in hypothalamus of leptin-treated obese (ob/ob) and cold-exposed lean mice. *FEBS Lett*, *402*(2-3), 185-188.
- Milanski, M., Degasperis, G., Coope, A., Morari, J., Denis, R., Cintra, D. E., . . . Velloso, L. A. (2009). Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. *J Neurosci*, *29*(2), 359-370. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2760-08.2009
- Miller, C. T., Fraser, S. F., Levinger, I., Straznicki, N. E., Dixon, J. B., Reynolds, J., & Selig, S. E. (2013). The effects of exercise training in addition to energy restriction on functional capacities and body composition in obese adults during weight loss: a systematic review. *PLoS One*, *8*(11), e81692. doi: 10.1371/journal.pone.0081692
- Millington, G. W. (2007). The role of proopiomelanocortin (POMC) neurones in feeding behaviour. *Nutr Metab (Lond)*, *4*, 18. doi: 10.1186/1743-7075-4-18
- Minocci, A., Savia, G., Lucantoni, R., Berselli, M. E., Tagliaferri, M., Calo, G., . . . Liuzzi, A. (2000). Leptin plasma concentrations are dependent on body fat distribution in obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*, *24*(9), 1139-1144.
- Mistrik, P., Moreau, F., & Allen, J. M. (2004). BiaCore analysis of leptin-leptin receptor interaction: evidence for 1:1 stoichiometry. *Anal Biochem*, *327*(2), 271-277. doi: 10.1016/j.ab.2004.01.022
- Miyatake, N., Takahashi, K., Wada, J., Nishikawa, H., Morishita, A., Suzuki, H., . . . Fujii, M. (2004). Changes in serum leptin concentrations in overweight Japanese men after exercise. *Diabetes Obes Metab*, *6*(5), 332-337. doi: 10.1111/j.1462-8902.2004.00351.x
- Mizuno, T. M., Kleopoulos, S. P., Bergen, H. T., Roberts, J. L., Priest, C. A., & Mobbs, C. V. (1998). Hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA is reduced by fasting and [corrected] in ob/ob and db/db mice, but is stimulated by leptin. *Diabetes*, *47*(2), 294-297.

- Moller, N., O'Brien, P., & Nair, K. S. (1998). Disruption of the relationship between fat content and leptin levels with aging in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(3), 931-934. doi: 10.1210/jcem.83.3.4620
- Montague, C. T., Farooqi, I. S., Whitehead, J. P., Soos, M. A., Rau, H., Wareham, N. J., . . . O'Rahilly, S. (1997). Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*, 387(6636), 903-908. doi: 10.1038/43185
- Montague, C. T., Prins, J. B., Sanders, L., Digby, J. E., & O'Rahilly, S. (1997). Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes*, 46(3), 342-347.
- Mori, H., Hanada, R., Hanada, T., Aki, D., Mashima, R., Nishinakamura, H., . . . Yoshimura, A. (2004). Socs3 deficiency in the brain elevates leptin sensitivity and confers resistance to diet-induced obesity. *Nat Med*, 10(7), 739-743. doi: 10.1038/nm1071
- Morrison, C. D. (2008). Leptin resistance and the response to positive energy balance. *Physiol Behav*, 94(5), 660-663. doi: 10.1016/j.physbeh.2008.04.009
- Morton, G. J., & Schwartz, M. W. (2001). The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25 Suppl 5, S56-62. doi: 10.1038/sj.ijo.0801915
- Munzberg, H., Bjornholm, M., Bates, S. H., & Myers, M. G., Jr. (2005). Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance. *Cell Mol Life Sci*, 62(6), 642-652. doi: 10.1007/s00018-004-4432-1
- Munzberg, H., Flier, J. S., & Bjorbaek, C. (2004). Region-specific leptin resistance within the hypothalamus of diet-induced obese mice. *Endocrinology*, 145(11), 4880-4889. doi: 10.1210/en.2004-0726
- Munzberg, H., & Myers, M. G., Jr. (2005). Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nat Neurosci*, 8(5), 566-570. doi: 10.1038/nn1454
- Murer, S. B., Knopfli, B. H., Aeberli, I., Jung, A., Wildhaber, J., Wildhaber-Brooks, J., & Zimmermann, M. B. (2011). Baseline leptin and leptin reduction predict improvements in metabolic variables and long-term fat loss in obese children and adolescents: a prospective study of an inpatient weight-loss program. *Am J Clin Nutr*, 93(4), 695-702. doi: 10.3945/ajcn.110.002212
- Muy-Rivera, M., Ning, Y., Frederic, I. O., Vadachkoria, S., Luthy, D. A., & Williams, M. A. (2005). Leptin, soluble leptin receptor and leptin gene polymorphism in relation to preeclampsia risk. *Physiol Res*, 54(2), 167-174.
- Myers, M. G., Cowley, M. A., & Munzberg, H. (2008). Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol*, 70, 537-556. doi: 10.1146/annurev.physiol.70.113006.100707
- Myers, M. G., Jr. (2004). Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. *Recent Prog Horm Res*, 59, 287-304.
- Myers, M. G., Jr., Heymsfield, S. B., Haft, C., Kahn, B. B., Laughlin, M., Leibel, R. L., . . . Yanovski, J. A. (2012). Challenges and opportunities of defining clinical leptin resistance. *Cell Metab*, 15(2), 150-156. doi: 10.1016/j.cmet.2012.01.002
- Myers, M. G., Jr., Leibel, R. L., Seeley, R. J., & Schwartz, M. W. (2010). Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab*, 21(11), 643-651. doi: 10.1016/j.tem.2010.08.002
- Nakamura, M., Tanaka, M., Kinukawa, N., Abe, S., Itoh, K., Imai, K., . . . Nakao, H. (2000). Association between basal serum and leptin levels and changes in

- abdominal fat distribution during weight loss. *J Atheroscler Thromb*, 6(1), 28-32.
- Nam, S. Y., Kratzsch, J., Kim, K. W., Kim, K. R., Lim, S. K., & Marcus, C. (2001). Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of leptin, NPY, and alpha-MSH in obese women and their relationship to negative energy balance. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(10), 4849-4853. doi: 10.1210/jcem.86.10.7939
- Naslund, E., Andersson, I., Degerblad, M., Kogner, P., Kral, J. G., Rossner, S., & Hellstrom, P. M. (2000). Associations of leptin, insulin resistance and thyroid function with long-term weight loss in dieting obese men. *J Intern Med*, 248(4), 299-308.
- Nedergaard, J., Bengtsson, T., & Cannon, B. (2007). Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 293(2), E444-452. doi: 10.1152/ajpendo.00691.2006
- Neuhauser-Berthold, M., Herbert, B. M., Luhrmann, P. M., Sultemeier, A. A., Blum, W. F., Frey, J., & Hebebrand, J. (2000). Resting metabolic rate, body composition, and serum leptin concentrations in a free-living elderly population. *Eur J Endocrinol*, 142(5), 486-492.
- Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., . . . Gakidou, E. (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 384(9945), 766-781. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8
- Nicklas, B. J., Katznel, L. I., Ryan, A. S., Dennis, K. E., & Goldberg, A. P. (1997). Gender differences in the response of plasma leptin concentrations to weight loss in obese older individuals. *Obes Res*, 5(1), 62-68.
- Nindl, B. C., Kraemer, W. J., Arciero, P. J., Samatallee, N., Leone, C. D., Mayo, M. F., & Hafeman, D. L. (2002). Leptin concentrations experience a delayed reduction after resistance exercise in men. *Med Sci Sports Exerc*, 34(4), 608-613.
- Niskanen, L., Haffner, S., Karhunen, L. J., Turpeinen, A. K., Miettinen, H., & Uusitupa, M. I. (1997). Serum leptin in relation to resting energy expenditure and fuel metabolism in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 21(4), 309-313.
- Niskanen, L. K., Haffner, S., Karhunen, L. J., Turpeinen, A. K., Miettinen, H., & Uusitupa, M. I. (1997). Serum leptin in obesity is related to gender and body fat topography but does not predict successful weight loss. *Eur J Endocrinol*, 137(1), 61-67.
- Niswender, K. D., & Schwartz, M. W. (2003). Insulin and leptin revisited: adiposity signals with overlapping physiological and intracellular signaling capabilities. *Front Neuroendocrinol*, 24(1), 1-10.
- Oh, K. W., Lee, W. Y., Rhee, E. J., Baek, K. H., Yoon, K. H., Kang, M. I., . . . Park, S. W. (2005). The relationship between serum resistin, leptin, adiponectin, ghrelin levels and bone mineral density in middle-aged men. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 63(2), 131-138. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02312.x
- Okamatsu-Ogura, Y., Nio-Kobayashi, J., Iwanaga, T., Terao, A., Kimura, K., & Saito, M. (2011). Possible involvement of uncoupling protein 1 in appetite control by leptin. *Exp Biol Med (Maywood)*, 236(11), 1274-1281. doi: 10.1258/ebm.2011.011143

- Okamatsu-Ogura, Y., Uozumi, A., Toda, C., Kimura, K., Yamashita, H., & Saito, M. (2007). Uncoupling protein 1 contributes to fat-reducing effect of leptin. *Obes Res Clin Pract*, *1*(4), 223-290. doi: 10.1016/j.orcp.2007.08.001
- Olshansky, S. J., Passaro, D. J., Hershow, R. C., Layden, J., Carnes, B. A., Brody, J., . . . Ludwig, D. S. (2005). A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med*, *352*(11), 1138-1145. doi: 10.1056/NEJMSr043743
- Olstad, R., Florholmen, J., Svartberg, J., Rosenvinge, J. H., & Birketvedt, G. S. (2011). Leptin in the General Population, Differences in Sex Hormones, Blood Lipids, Gender and Life Style Characteristics. *The Open Behavioral Science Journal*, *5*, 8-15.
- Ouellet, V., Labbe, S. M., Blondin, D. P., Phoenix, S., Guerin, B., Haman, F., . . . Carpentier, A. C. (2012). Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *J Clin Invest*, *122*(2), 545-552. doi: 10.1172/JCI60433
- Owecki, M., Nikisch, E., Miczke, A., Pupek-Musialik, D., & Sowinski, J. (2010). Leptin, soluble leptin receptors, free leptin index, and their relationship with insulin resistance and BMI: high normal BMI is the threshold for serum leptin increase in humans. *Horm Metab Res*, *42*(8), 585-589. doi: 10.1055/s-0030-1253422
- Ozcan, L., Ergin, A. S., Lu, A., Chung, J., Sarkar, S., Nie, D., . . . Ozcan, U. (2009). Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance. *Cell Metab*, *9*(1), 35-51. doi: 10.1016/j.cmet.2008.12.004
- Page-Wilson, G., Reitman-Ivashkov, E., Meece, K., White, A., Rosenbaum, M., Smiley, R. M., & Wardlaw, S. L. (2013). Cerebrospinal fluid levels of leptin, proopiomelanocortin, and agouti-related protein in human pregnancy: evidence for leptin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, *98*(1), 264-271. doi: 10.1210/jc.2012-2309
- Pagoto, S. L., Schneider, K. L., Oleski, J. L., Luciani, J. M., Bodenlos, J. S., & Whited, M. C. (2012). Male inclusion in randomized controlled trials of lifestyle weight loss interventions. *Obesity (Silver Spring)*, *20*(6), 1234-1239. doi: 10.1038/oby.2011.140
- Pan, H., Guo, J., & Su, Z. (2014). Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity. *Physiol Behav*, *130*, 157-169. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.04.003
- Pannacciulli, N., Cantatore, F. P., Minenna, A., Bellacicco, M., Giorgino, R., & De Pergola, G. (2001). C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women. *Int J Obes Relat Metab Disord*, *25*(10), 1416-1420. doi: 10.1038/sj.ijo.0801719
- Pasman, W. J., Westerterp-Plantenga, M. S., & Saris, W. H. (1998). The effect of exercise training on leptin levels in obese males. *Am J Physiol*, *274*(2 Pt 1), E280-286.
- Patel, S. B., Reams, G. P., Spear, R. M., Freeman, R. H., & Villarreal, D. (2008). Leptin: linking obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep*, *10*(2), 131-137.
- Patterson, C. M., Bouret, S. G., Dunn-Meynell, A. A., & Levin, B. E. (2009). Three weeks of postweaning exercise in DIO rats produces prolonged increases in central leptin sensitivity and signaling. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, *296*(3), R537-548. doi: 10.1152/ajpregu.90859.2008

- Perez-Perez, A., Sanchez-Jimenez, F., Maymo, J., Duenas, J. L., Varone, C., & Sanchez-Margalet, V. (2014). Role of leptin in female reproduction. *Clin Chem Lab Med*. doi: 10.1515/cclm-2014-0387
- Petersen, K. F., Oral, E. A., Dufour, S., Befroy, D., Ariyan, C., Yu, C., . . . Shulman, G. I. (2002). Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest*, 109(10), 1345-1350. doi: 10.1172/JCI15001
- Peterson, R. M. (2012). *Concentrations of Adiponectin, Leptin and Ghrelin and Interrelationships with Body Fatness and Glycemic Control Before and After a Culturally Sensitive Diabetes Education Program for Hispanic Community Patients with Type 2 Diabetes*.
- Picardi, P. K., Calegari, V. C., Prada, P. O., Moraes, J. C., Araujo, E., Marcondes, M. C., . . . Saad, M. J. (2008). Reduction of hypothalamic protein tyrosine phosphatase improves insulin and leptin resistance in diet-induced obese rats. *Endocrinology*, 149(8), 3870-3880. doi: 10.1210/en.2007-1506
- Piper, M. L., Unger, E. K., Myers, M. G., Jr., & Xu, A. W. (2008). Specific physiological roles for signal transducer and activator of transcription 3 in leptin receptor-expressing neurons. *Mol Endocrinol*, 22(3), 751-759. doi: 10.1210/me.2007-0389
- Polsky, S., Garratt Ogden, L., Scown Maclean, P., Danielle Giles, E., Brill, C., & Roxanna Wyatt, H. (2013). Biomarker Profile Does Not Predict Weight Loss Success in Successful and Unsuccessful Diet-Reduced Obese Individuals: a Prospective Study. *ISRN Obes*, 2013. doi: 10.1155/2013/804129
- Popkin, B. M., Adair, L. S., & Ng, S. W. (2012). Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr Rev*, 70(1), 3-21. doi: 10.1111/j.1753-4887.2011.00456.x
- Ramel, A., Arnarson, A., Parra, D., Kiely, M., Bandarra, N. M., Martinez, J. A., & Thorsdottir, I. (2010). Gender difference in the prediction of weight loss by leptin among overweight adults. *Ann Nutr Metab*, 56(3), 190-197. doi: 10.1159/000281833
- Reed, A. S., Unger, E. K., Olofsson, L. E., Piper, M. L., Myers, M. G., Jr., & Xu, A. W. (2010). Functional role of suppressor of cytokine signaling 3 upregulation in hypothalamic leptin resistance and long-term energy homeostasis. *Diabetes*, 59(4), 894-906. doi: 10.2337/db09-1024
- Reinehr, T., Kleber, M., de Sousa, G., & Andler, W. (2009). Leptin concentrations are a predictor of overweight reduction in a lifestyle intervention. *Int J Pediatr Obes*, 4(4), 215-223. doi: 10.3109/17477160902952464
- Rezai-Zadeh, K., Yu, S., Jiang, Y., Laque, A., Schwartzburg, C., Morrison, C. D., . . . Munzberg, H. (2014). Leptin receptor neurons in the dorsomedial hypothalamus are key regulators of energy expenditure and body weight, but not food intake. *Mol Metab*, 3(7), 681-693. doi: 10.1016/j.molmet.2014.07.008
- Rissanen, A. (1998). Psychological aspects in eating disorder. *A northern teaching book about obesit*. Lund: Studentlitteratur.
- Roald, B. (2009). lesjon. Retrieved 18.05.2015, 2015
- Ron, D., & Walter, P. (2007). Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 8(7), 519-529. doi: 10.1038/nrm2199

- Rosenbaum, M., Hirsch, J., Murphy, E., & Leibel, R. L. (2000). Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function. *Am J Clin Nutr*, 71(6), 1421-1432.
- Rosenbaum, M., Pietrobelli, A., Vasselli, J. R., Heymsfield, S. B., & Leibel, R. L. (2001). Sexual dimorphism in circulating leptin concentrations is not accounted for by differences in adipose tissue distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25(9), 1365-1371. doi: 10.1038/sj.ijo.0801730
- Rosenbaum, M., Sy, M., Pavlovich, K., Leibel, R. L., & Hirsch, J. (2008). Leptin reverses weight loss-induced changes in regional neural activity responses to visual food stimuli. *J Clin Invest*, 118(7), 2583-2591. doi: 10.1172/JCI35055
- Ruhl, C. E., & Everhart, J. E. (2001). Leptin concentrations in the United States: relations with demographic and anthropometric measures. *Am J Clin Nutr*, 74(3), 295-301.
- Ruhl, C. E., Everhart, J. E., Ding, J., Goodpaster, B. H., Kanaya, A. M., Simonsick, E. M., . . . Body Composition, S. (2004). Serum leptin concentrations and body adipose measures in older black and white adults. *Am J Clin Nutr*, 80(3), 576-583.
- Ruhl, C. E., Harris, T. B., Ding, J., Goodpaster, B. H., Kanaya, A. M., Kritchevsky, S. B., . . . Everhart, J. E. (2007). Body mass index and serum leptin concentration independently estimate percentage body fat in older adults. *Am J Clin Nutr*, 85(4), 1121-1126.
- Rutter, M. K., Sattar, N., Tajar, A., O'Neill, T. W., Lee, D. M., Bartfai, G., . . . Groups, E. S. (2013). Epidemiological evidence against a role for C-reactive protein causing leptin resistance. *Eur J Endocrinol*, 168(1), 101-106. doi: 10.1530/EJE-12-0348
- Sacks, H., & Symonds, M. E. (2013). Anatomical locations of human brown adipose tissue: functional relevance and implications in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*, 62(6), 1783-1790. doi: 10.2337/db12-1430
- Sahu, A. (2003). Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Front Neuroendocrinol*, 24(4), 225-253.
- Sanchez-Rodriguez, M., Garcia-Sanchez, A., Retana-Ugalde, R., & Mendoza-Nunez, V. M. (2000). Serum leptin levels and blood pressure in the overweight elderly. *Arch Med Res*, 31(4), 425-428.
- Sandowski, Y., Raver, N., Gussakovsky, E. E., Shochat, S., Dym, O., Livnah, O., . . . Gertler, A. (2002). Subcloning, expression, purification, and characterization of recombinant human leptin-binding domain. *J Biol Chem*, 277(48), 46304-46309. doi: 10.1074/jbc.M207556200
- Sarlio-Lähteenkorva, S. (1998). How does society feel about obese people? *A northern teaching book about obesity*. Lund: Studentlitteratur.
- Sartorio, A., Agosti, F., Resnik, M., & Lafortuna, C. L. (2003). Effects of a 3-week integrated body weight reduction program on leptin levels and body composition in severe obese subjects. *J Endocrinol Invest*, 26(3), 250-256.
- Scarpace, P. J., & Matheny, M. (1998). Leptin induction of UCP1 gene expression is dependent on sympathetic innervation. *Am J Physiol*, 275(2 Pt 1), E259-264.
- Scarpace, P. J., & Zhang, Y. (2009). Leptin resistance: a predisposing factor for diet-induced obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 296(3), R493-500. doi: 10.1152/ajpregu.90669.2008

- Schoeller, D. A., Cella, L. K., Sinha, M. K., & Caro, J. F. (1997). Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. *J Clin Invest*, *100*(7), 1882-1887. doi: 10.1172/JCI119717
- Schwartz, M. W., Peskind, E., Raskind, M., Boyko, E. J., & Porte, D., Jr. (1996). Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med*, *2*(5), 589-593.
- Schwartz, M. W., Seeley, R. J., Woods, S. C., Weigle, D. S., Campfield, L. A., Burn, P., & Baskin, D. G. (1997). Leptin increases hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA expression in the rostral arcuate nucleus. *Diabetes*, *46*(12), 2119-2123.
- Schwartz, M. W., Woods, S. C., Porte, D., Jr., Seeley, R. J., & Baskin, D. G. (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*, *404*(6778), 661-671. doi: 10.1038/35007534
- Shalitin, S., & Phillip, M. (2003). Role of obesity and leptin in the pubertal process and pubertal growth--a review. *Int J Obes Relat Metab Disord*, *27*(8), 869-874. doi: 10.1038/sj.ijo.0802328
- Shih, L. Y., Liou, T. H., Chao, J. C., Kau, H. N., Wu, Y. J., Shieh, M. J., . . . Han, B. C. (2006). Leptin, superoxide dismutase, and weight loss: initial leptin predicts weight loss. *Obesity (Silver Spring)*, *14*(12), 2184-2192. doi: 10.1038/oby.2006.256
- Shimizu, H., Shimomura, Y., Hayashi, R., Ohtani, K., Sato, N., Futawatari, T., & Mori, M. (1997). Serum leptin concentration is associated with total body fat mass, but not abdominal fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*, *21*(7), 536-541.
- Siegrist, M., Rank, M., Wolfarth, B., Langhof, H., Haller, B., Koenig, W., & Halle, M. (2013). Leptin, adiponectin, and short-term and long-term weight loss after a lifestyle intervention in obese children. *Nutrition*, *29*(6), 851-857. doi: 10.1016/j.nut.2012.12.011
- Simopoulou, T., Malizos, K. N., Iliopoulos, D., Stefanou, N., Papatheodorou, L., Ioannou, M., & Tsezou, A. (2007). Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-Rb) mRNA between advanced and minimally affected osteoarthritic cartilage; effect on cartilage metabolism. *Osteoarthritis Cartilage*, *15*(8), 872-883. doi: 10.1016/j.joca.2007.01.018
- Sinha, M. K., Ohannesian, J. P., Heiman, M. L., Kriauciunas, A., Stephens, T. W., Magosin, S., . . . Caro, J. F. (1996). Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest*, *97*(5), 1344-1347. doi: 10.1172/JCI118551
- Sinha, M. K., Opentanova, I., Ohannesian, J. P., Kolaczynski, J. W., Heiman, M. L., Hale, J., . . . Caro, J. F. (1996). Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest*, *98*(6), 1277-1282. doi: 10.1172/JCI118913
- Slåtsve, K. B. (2004). Effekt av fysisk aktivitet på sirkulerende leptin-nivå.
- Sodlerlund, A., Fischer, A., & Johansson, T. (2009). Physical activity, diet and behaviour modification in the treatment of overweight and obese adults: a systematic review. *Perspect Public Health*, *129*(3), 132-142.
- Sone, M., & Osamura, R. Y. (2001). Leptin and the pituitary. *Pituitary*, *4*(1-2), 15-23.
- St-Pierre, J., & Tremblay, M. L. (2012). Modulation of leptin resistance by protein tyrosine phosphatases. *Cell Metab*, *15*(3), 292-297. doi: 10.1016/j.cmet.2012.02.004



- Strohacker, K., McCaffery, J. M., MacLean, P. S., & Wing, R. R. (2014). Adaptations of leptin, ghrelin or insulin during weight loss as predictors of weight regain: a review of current literature. *Int J Obes (Lond)*, *38*(3), 388-396. doi: 10.1038/ijo.2013.118
- Sturm, R., & Hattori, A. (2013). Morbid obesity rates continue to rise rapidly in the United States. *Int J Obes (Lond)*, *37*(6), 889-891. doi: 10.1038/ijo.2012.159
- Stylianou, C., Galli-Tsinopoulou, A., Farmakiotis, D., Rousso, I., Karamouzis, M., Koliakos, G., & Nousia-Arvanitakis, S. (2007). Ghrelin and leptin levels in obese adolescents. Relationship with body fat and insulin resistance. *Hormones (Athens)*, *6*(4), 295-303.
- Swinburn, B. A., Sacks, G., Hall, K. D., McPherson, K., Finegood, D. T., Moodie, M. L., & Gortmaker, S. L. (2011). The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet*, *378*(9793), 804-814. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60813-1
- Tan, Y., Chen, W., Guo, L., & Sun, Q. (2011). Mechanism of exercise and diet interventions on central posterior receptor signaling of leptin resistance rats. *China Sports Sci*, *31*((4)), 57-66.
- Toornvliet, A. C., Pijl, H., Frolich, M., Westendorp, R. G., & Meinders, A. E. (1997). Insulin and leptin concentrations in obese humans during long-term weight loss. *Neth J Med*, *51*(3), 96-102.
- Torgerson, J. S., Carlsson, B., Stenlof, K., Carlsson, L. M., Bringman, E., & Sjostrom, L. (1999). A low serum leptin level at baseline and a large early decline in leptin predict a large 1-year weight reduction in energy-restricted obese humans. *J Clin Endocrinol Metab*, *84*(11), 4197-4203. doi: 10.1210/jcem.84.11.6089
- Trayhurn, P., Thurlby, P. L., & James, W. P. (1977). Thermogenic defect in pre-obese ob/ob mice. *Nature*, *266*(5597), 60-62.
- Trost, S. G. (2001). Objective measurement of physical activity in youth: current issues, future directions. *Exerc Sport Sci Rev*, *29*(1), 32-36.
- Tu, H., Hsueh, H., Kastin, A. J., Wu, X., & Pan, W. (2010). Unique leptin trafficking by a tailless receptor. *FASEB J*, *24*(7), 2281-2291. doi: 10.1096/fj.09-143487
- Tu, H., Kastin, A. J., Hsueh, H., & Pan, W. (2008). Soluble receptor inhibits leptin transport. *J Cell Physiol*, *214*(2), 301-305. doi: 10.1002/jcp.21195
- U.S. Food and Drug Administration. (2014). FDA approves Myalept to treat rare metabolic disease. Retrieved 21.03.2015, 2015
- Ulset, E., Undheim, R., & Malterud, K. (2007). Er fedmeepidemien kommer til Norge? *Tidsskr Nor Lægeforen*, *127*, 34-37.
- van Aggel-Leijssen, D. P., van Baak, M. A., Tenenbaum, R., Campfield, L. A., & Saris, W. H. (1999). Regulation of average 24h human plasma leptin level; the influence of exercise and physiological changes in energy balance. *Int J Obes Relat Metab Disord*, *23*(2), 151-158.
- Van Den Saffele, J. K., Goemaere, S., De Bacquer, D., & Kaufman, J. M. (1999). Serum leptin levels in healthy ageing men: are decreased serum testosterone and increased adiposity in elderly men the consequence of leptin deficiency? *Clin Endocrinol (Oxf)*, *51*(1), 81-88.
- Van Harmelen, V., Reynisdottir, S., Eriksson, P., Thorne, A., Hoffstedt, J., Lonnqvist, F., & Arner, P. (1998). Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes*, *47*(6), 913-917.

- van Marken Lichtenbelt, W. D., Vanhommelrig, J. W., Smulders, N. M., Drossaerts, J. M., Kemerink, G. J., Bouvy, N. D., . . . Teule, G. J. (2009). Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med*, *360*(15), 1500-1508. doi: 10.1056/NEJMoa0808718
- Varela, L., & Horvath, T. L. (2012). Leptin and insulin pathways in POMC and AgRP neurons that modulate energy balance and glucose homeostasis. *EMBO Rep*, *13*(12), 1079-1086. doi: 10.1038/embor.2012.174
- Verdich, C., Toubro, S., Buemann, B., Holst, J. J., Bulow, J., Simonsen, L., . . . Astrup, A. (2001). Leptin levels are associated with fat oxidation and dietary-induced weight loss in obesity. *Obes Res*, *9*(8), 452-461. doi: 10.1038/oby.2001.59
- Vijgen, G. H., Bouvy, N. D., Teule, G. J., Brans, B., Hoeks, J., Schrauwen, P., & van Marken Lichtenbelt, W. D. (2012). Increase in brown adipose tissue activity after weight loss in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, *97*(7), E1229-1233. doi: 10.1210/jc.2012-1289
- Vijgen, G. H., Bouvy, N. D., Teule, G. J., Brans, B., Schrauwen, P., & van Marken Lichtenbelt, W. D. (2011). Brown adipose tissue in morbidly obese subjects. *PLoS One*, *6*(2), e17247. doi: 10.1371/journal.pone.0017247
- Virtanen, K. A., Lidell, M. E., Orava, J., Heglind, M., Westergren, R., Niemi, T., . . . Nuutila, P. (2009). Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med*, *360*(15), 1518-1525. doi: 10.1056/NEJMoa0808949
- Volgyi, E., Tylavsky, F. A., Lyytikainen, A., Suominen, H., Alen, M., & Cheng, S. (2008). Assessing body composition with DXA and bioimpedance: effects of obesity, physical activity, and age. *Obesity (Silver Spring)*, *16*(3), 700-705. doi: 10.1038/oby.2007.94
- Wada, N., Hirako, S., Takenoya, F., Kageyama, H., Okabe, M., & Shioda, S. (2014). Leptin and its receptors. *J Chem Neuroanat*. doi: 10.1016/j.jchemneu.2014.09.002
- Wadden, T. A., Considine, R. V., Foster, G. D., Anderson, D. A., Sarwer, D. B., & Caro, J. S. (1998). Short- and long-term changes in serum leptin dieting obese women: effects of caloric restriction and weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*, *83*(1), 214-218. doi: 10.1210/jcem.83.1.4494
- Wahlen, K., Sjolín, E., & Lofgren, P. (2011). Role of fat cell size for plasma leptin in a large population based sample. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, *119*(5), 291-294. doi: 10.1055/s-0031-1273738
- Wang, M. Y., Lee, Y., & Unger, R. H. (1999). Novel form of lipolysis induced by leptin. *J Biol Chem*, *274*(25), 17541-17544.
- Wauman, J., & Tavernier, J. (2011). Leptin receptor signaling: pathways to leptin resistance. *Front Biosci (Landmark Ed)*, *16*, 2771-2793.
- White, C. L., Whittington, A., Barnes, M. J., Wang, Z., Bray, G. A., & Morrison, C. D. (2009). HF diets increase hypothalamic PTP1B and induce leptin resistance through both leptin-dependent and -independent mechanisms. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, *296*(2), E291-299. doi: 10.1152/ajpendo.90513.2008
- Williams, R. L., Wood, L. G., Collins, C. E., & Callister, R. (2015). Effectiveness of weight loss interventions - is there a difference between men and women: a systematic review. *Obes Rev*, *16*(2), 171-186. doi: 10.1111/obr.12241
- Wilsey, J., & Scarpace, P. J. (2004). Caloric restriction reverses the deficits in leptin receptor protein and leptin signaling capacity associated with diet-induced obesity: role of leptin in the regulation of hypothalamic long-form leptin receptor expression. *J Endocrinol*, *181*(2), 297-306.

- Wilsey, J., Zolotukhin, S., Prima, V., & Scarpace, P. J. (2003). Central leptin gene therapy fails to overcome leptin resistance associated with diet-induced obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, *285*(5), R1011-1020. doi: 10.1152/ajpregu.00193.2003
- Wing, R. R., Sinha, M. K., Considine, R. V., Lang, W., & Caro, J. F. (1996). Relationship between weight loss maintenance and changes in serum leptin levels. *Horm Metab Res*, *28*(12), 698-703. doi: 10.1055/s-2007-979881
- Wolsk, E., Mygind, H., Grondahl, T. S., Pedersen, B. K., & van Hall, G. (2012). Human skeletal muscle releases leptin in vivo. *Cytokine*, *60*(3), 667-673. doi: 10.1016/j.cyto.2012.08.021
- Won, J. C., Jang, P. G., Namkoong, C., Koh, E. H., Kim, S. K., Park, J. Y., . . . Kim, M. S. (2009). Central administration of an endoplasmic reticulum stress inducer inhibits the anorexigenic effects of leptin and insulin. *Obesity (Silver Spring)*, *17*(10), 1861-1865. doi: 10.1038/oby.2009.194
- Wong, I. P., Nguyen, A. D., Khor, E. C., Enriquez, R. F., Eisman, J. A., Sainsbury, A., . . . Baldock, P. A. (2013). Neuropeptide Y is a critical modulator of leptin's regulation of cortical bone. *J Bone Miner Res*, *28*(4), 886-898. doi: 10.1002/jbmr.1786
- World Health Organization. (2015a). Obesity and overweight. In W. H. Organization (Ed.). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>: World Health Organization.
- World Health Organization. (2015b). Obesity and overweight. *Fact sheet N°311*. 2015
- World health Organization. (2015c). Obesity and overweight fact sheet.
- World Medical Association declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. (1997). *JAMA*, *277*(11), 925-926.
- Yip, I., Go, V. L., Hershman, J. M., Wang, H. J., Elashoff, R., DeShields, S., . . . Heber, D. (2001). Insulin-leptin-visceral fat relation during weight loss. *Pancreas*, *23*(2), 197-203.
- Young, S. Y., & Huth, J. E. (1998). *SI Units for Clinical Measurement*. Philadelphia: BMJ Publishing Group.
- Zabolotny, J. M., Bence-Hanulec, K. K., Stricker-Krongrad, A., Haj, F., Wang, Y., Minokoshi, Y., . . . Neel, B. G. (2002). PTP1B regulates leptin signal transduction in vivo. *Dev Cell*, *2*(4), 489-495.
- Zafeiridis, A., Smilios, I., Considine, R. V., & Tokmakidis, S. P. (2003). Serum leptin responses after acute resistance exercise protocols. *J Appl Physiol (1985)*, *94*(2), 591-597. doi: 10.1152/jappphysiol.00330.2002
- Zarrow, M. X. (1964). *Experimental Endocrinology: A Sourcebook of Basic Techniques*.
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, *372*(6505), 425-432. doi: 10.1038/372425a0
- Zou, N., & Liu, Z. (2008). Progress in leptin resistance and solution strategy. *International Journal of Pediatrics*, *35-6*, 586-588.

## **8. Vedlegg**

Vedlegg 1. Godkjenning fra REK, s. 74

Vedlegg 2. Invitasjon og samtykke skjema s. 76

Vedlegg 3. Resultater knyttet til akselerometer målinger s. 79

Vedlegg 4. Leptinkonsentrasjon relatert til kroppsvariabler s. 81

Vedlegg 5. Ukeplan NIMI Ringerike s. 82

## Vedlegg 1. Godkjenning av søknad fra REK.



---

<b>Region:</b> REK sør-øst	<b>Saksbehandler:</b> Hege Holde Andersson	<b>Telefon:</b> 22845514	<b>Vår dato:</b> 17.03.2014	<b>Vår referanse:</b> 2009/1699/REK sør-øst B
			<b>Deres dato:</b> 20.02.2014	<b>Deres referanse:</b>

Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser

Til Sverre Mæhlum

### 2009/1699 Livsstilsendring for personer med sykkelig overvekt

**Forskningsansvarlig:** Norges Idrettshøgskole  
**Prosjektleder:** Sverre Mæhlum

Vi viser til søknad om prosjektendring datert 20.02.2014 for ovennevnte forskningsprosjekt. Søknaden er behandlet av leder for REK sør-øst på fullmakt, med hjemmel i helseforskningsloven § 11.

De omsøkte endringene er beskrevet i skjema for prosjektendringer og dreier seg om en forlengelse av prosjektperioden til 01.01.2020. I tillegg søkes det om å utvide antall forskningsdeltagere med 60 personer, 30 i intervensjonsgruppen og 30 i kontrollgruppen. Man ønsker å gjennomføre et utvidet testbatteri av nye deltagere fra samme populasjon. Det er lagt ved revidert informasjonsskriv og samtykkeerklæring.

#### Komiteens vurdering

Komiteen har ingen innvendinger til endringene som sådan, men har en merknad til det reviderte informasjonsskrivet. Slik samtykkeerklæringen nå er utformet kan det se ut til at deltagerne samtykker til at data benyttes til forskning og statistiske fremstillinger ift behandlingsresultat generelt. Dette må derfor endres slik at det tydelig kommer frem at deltagerne kun samtykker til at data kan benyttes i denne studien. Det reviderte informasjonsskrivet og samtykkeerklæringen må sendes komiteen til orientering.

Ut fra dette setter komiteen følgende vilkår for prosjektet:

1) Informasjonsskriv revideres i tråd med det ovennevnte.

#### Vedtak

Komiteen har vurdert endringsmeldingen og godkjenner prosjektet slik det nå foreligger med hjemmel i helseforskningsloven § 11 under forutsetning av at ovennevnte vilkår oppfylles.

I tillegg til ovennevnte vilkår, er godkjenningen gitt under forutsetning av at prosjektet gjennomføres slik det er beskrevet i endringsmeldingen.

#### Klageadgang

Du kan klage på komiteens vedtak, jf. forvaltningslovens § 28 flg. Klagen sendes til REK sør-øst.

Klagefristen er tre uker fra du mottar dette brevet. Dersom vedtaket opprettholdes av REK sør-øst, sendes klagen videre til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag for endelig vurdering.

Vi ber om at alle henvendelser sendes inn med korrekt skjema via vår saksportal:

<http://helseforskning.etikk.no>. Dersom det ikke finnes passende skjema kan henvendelsen rettes på e-post til: [post@helseforskning.etikk.no](mailto:post@helseforskning.etikk.no).

---

**Besøksadresse:**  
Gullhaugveien 1-3, 0484 Oslo

**Telefon:** 22845511  
**E-post:** [post@helseforskning.etikk.no](mailto:post@helseforskning.etikk.no)  
**Web:** <http://helseforskning.etikk.no/>

All post og e-post som inngår i saksbehandlingen, bes adressert til REK sør-øst og ikke til enkelte personer

Kindly address all mail and e-mails to the Regional Ethics Committee, REK sør-øst, not to individual staff

Med vennlig hilsen

Grete Dyb  
dr med  
seksjonsleder

Hege Holde Andersson  
komitésekretær

**Kopi til:** *hans.andresen@nih.no*

## Vedlegg 2. Invitasjon og samtykkeskjema

# FORESPØRSEL OM DELTAGELSE I FYSISKE TESTER OG BRUK AV DATA TIL FORSKNINGSPROSJEKTET

## Livsstilsendring for personer med sykkelig overvekt

### BAKGRUNN OG HENSIKT

Dette er en forespørsel til deg om å delta i en forskningsstudie hvor formålet er å evaluere effekten av behandlingsopplegget ved NIMI Ringerike i forhold til endring i vekt, følgesykdommer og ulike fysiske og psykiske helsevariabler akutt og over tid.

Det finnes i dag ulike behandlingsopplegg og kurstilbud for pasienter med sykkelig overvekt. For å bidra til at pasientene får et best mulig tilpasset opplegg, er det nødvendig at tilbudene blir evaluert og videreutviklet. Ved hvert opphold ved NIMI Ringerike ber vi derfor deltakerne våre om å utføre ulike tester og besvare spørreskjemaer. I tillegg tas det også blodprøver og antropometriske målinger av deltakerne. For å vurdere suksessen av behandlingstilbudet ved NIMI Ringerike er det ønskelig at deltakerne gir oss tillatelse til å bruke de dataene vi får gjennom fysiske/fysiologiske tester, blodprøver og spørreskjemaer til dette forskningsprosjektet.

Formålet med prosjektet er å undersøke effekten av et 10 ukers behandlingsopplegg for mennesker med sykkelig overvekt på fysisk og psykisk helse, samt øke kunnskapen om viktige og/eller avgjørende faktorer for vellykket behandling og hva som kjennetegner de som har effekt av programmet. Målet er å øke kunnskapen om effekt av livsstilsendring for mennesker med sykkelig overvekt. Prosjektet er et samarbeid mellom NIMI Ringerike og Norges idrettshøgskole (NIH), med NIMI Ringerike som ansvarlig.

### HVA INNEBÆRER STUDIEN

Resultater fra prøver, målinger, spørreskjemaer og tester som er samlet inn til dette prosjektet under ditt opphold ved NIMI Ringerike vil bli registrert i din medisinske journal, og vi spør nå om vi kan bruke disse opplysningene for å gjennomføre denne studien.

### MULIGE FORDELER OG ULEMPER

Du vil få en grundig test av ditt fysiske aktivitetsnivå og fysisk form ved måling av fysisk aktivitet, maksimalt oksygenopptak, testing av muskelstyrke, måling av kroppssammensetning og lungefunksjon.

Alle tester som blir gjennomført i studien vil dekkes av prosjektet. Prosjektet vil bli utført av tre masterstudenter ved NIH under veiledning av professor Ulf Ekelund og førsteamanuensis Trine Stensrud og i samarbeid med ansvarlig lege ved NIMI Ringerike. Du vil motta samme behandlingstilbud uavhengig om du deltar i undersøkelsen eller ikke. Testing av maksimalt oksygenopptak (VO<sub>2</sub> maks) kan medføre en viss risiko for skader og følelse av sårhet/stølheth i muskulaturen. I tillegg kreves det at du må ta deg fysisk helt ut under testen og noen føler det ubehagelig. Skaderisikoen reduseres ved at du kun skal gå i bratt bakke på tredemøllen og ikke løpe. Måling av melkesyre etter

VO2max testen krever at man samler blod via et lite stikk i fingeren. Det er ingen risiko forbundet med dette, men noen kan føle stikket

ubehagelig. Måling av fysisk aktivitet, muskelstyrke, lungefunksjon og kroppssammensetning medfører ingen risiko eller ubehag. Erfaringer fra studien vil senere kunne hjelpe andre med samme diagnose.

### **HVA SKJER MED PRØVENE OG INFORMASJONEN OM DEG?**

Informasjonen som er registrert om deg og prøvene som er tatt skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med denne studien. Alle opplysningene og prøvene vil bli behandlet uten navn, fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennerende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger gjennom en navneliste. Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg. Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres. Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigeret eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien, kan du kreve å få slettet innsamlede opplysninger. Opplysningene blir senest slettet 2020.

### **FRIVILLIG DELTAKELSE**

Det er frivillig å delta i studien. Dersom du ikke ønsker å delta, trenger du ikke å oppgi noen grunn, og det får ingen konsekvenser for den videre behandlingen du får ved sykehuset. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på denne siden. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling på sykehuset. Dersom du senere ønsker å trekke deg, kan du kontakte førsteamanuensis Trine Stensrud, tlf. 23262346 eller prosjektleder Prof/Dr Sverre Mæhlum telefon 48 11 67 06.

### **HVIS DU GODTAR AT DINE DATA BENYTTES**

Dersom du godtar at dine data som er samlet inn til dette prosjektet under ditt behandlingsopphold ved NIMI Ringerike kan brukes i denne undersøkelsen ber vi deg fylle ut svararket under og returnere til oss ved innleggelse. Etter at prosjektet er avsluttet vil opplysningene bli anonymisert. Det er imidlertid mulig at det vil bli aktuelt å gjennomføre en oppfølgingsundersøkelse ved en senere anledning. I så fall vil du motta ny informasjon og ny forespørsel om å delta. Prosjektet er godkjent av Regional etisk komite.

Har du spørsmål i forbindelse med denne henvendelsen, eller ønsker å bli informert om resultatene fra undersøkelsen når de foreligger, kan du gjerne ta kontakt med oss på adressen under.

Med vennlig hilsen  
Trine Stensrud, førsteamanuensis NIH  
e-post: trine.stensrud@nih.no  
Tlf.: 23 26 23 46 (jobb), 412 23 979(mob.)

Kjersti Karoline Danielsen, stipendiat NIH



## Samtykke til deltakelse i studien

**JEG GODTAR Å DELTA i TESTING/MÅLING AV:**

- **FYSISK FORM**
- **FYSISK AKTIVITET**
- **FYSISK STYRKE**
- **LUNGEFUNKSJONSMÅLINGER**
- **KROPPSSAMMENSETNING**

**OG TILLATER AT MINE TESTRESULTATER OG ANDRE DATA SOM ER SAMLET INN KAN BENYTTES I DETTE FORSKNINGSPROSJEKTET**

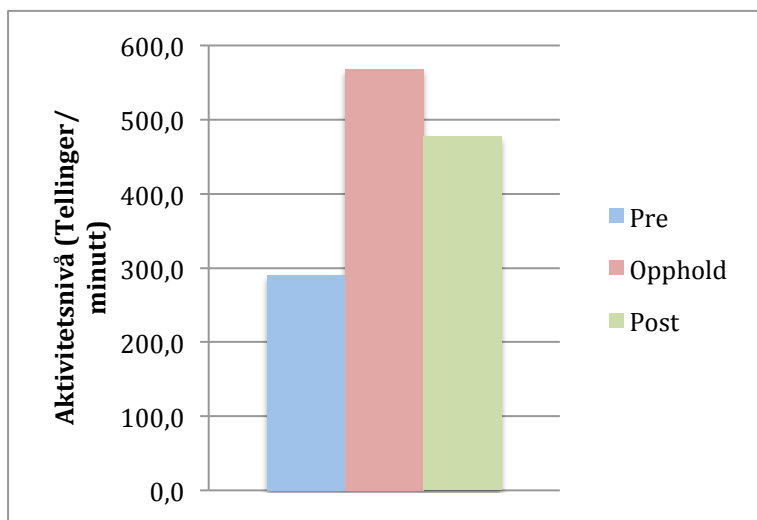
Jeg har mottatt skriftlig informasjon og **godtar at mine data som er samlet inn i forbindelse med denne undersøkelsen benyttes** i dette forskningsprosjektet og i statistiske fremstillinger ift behandlingsresultat

NAVN (med blokkbokstaver): \_\_\_\_\_

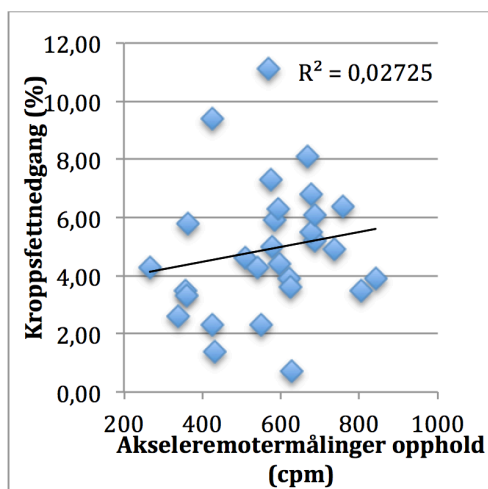
-----  
Dato

Underskrift

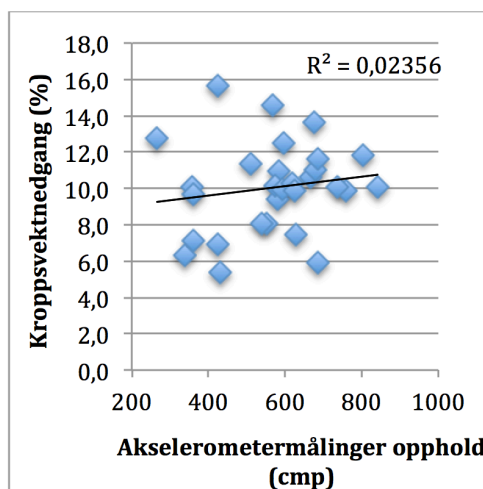
### Vedlegg 3. Resultater knyttet til akselerometer målinger



**Figur 7:** Viser det gjennomsnittlige fysiske aktivitetsnivået før, under og etter intervensjonen.



**Figur 8a:** Viser assosiasjonen mellom akselerometer målinger (cpm) fra intervensjonen og kropps fett nedgang (%) under intervensjonen.



**Figur 8b:** Viser assosiasjonen mellom akselerometer målinger (cmp) fra intervensjonen og kropps vekt nedgang (%) under intervensjonen.

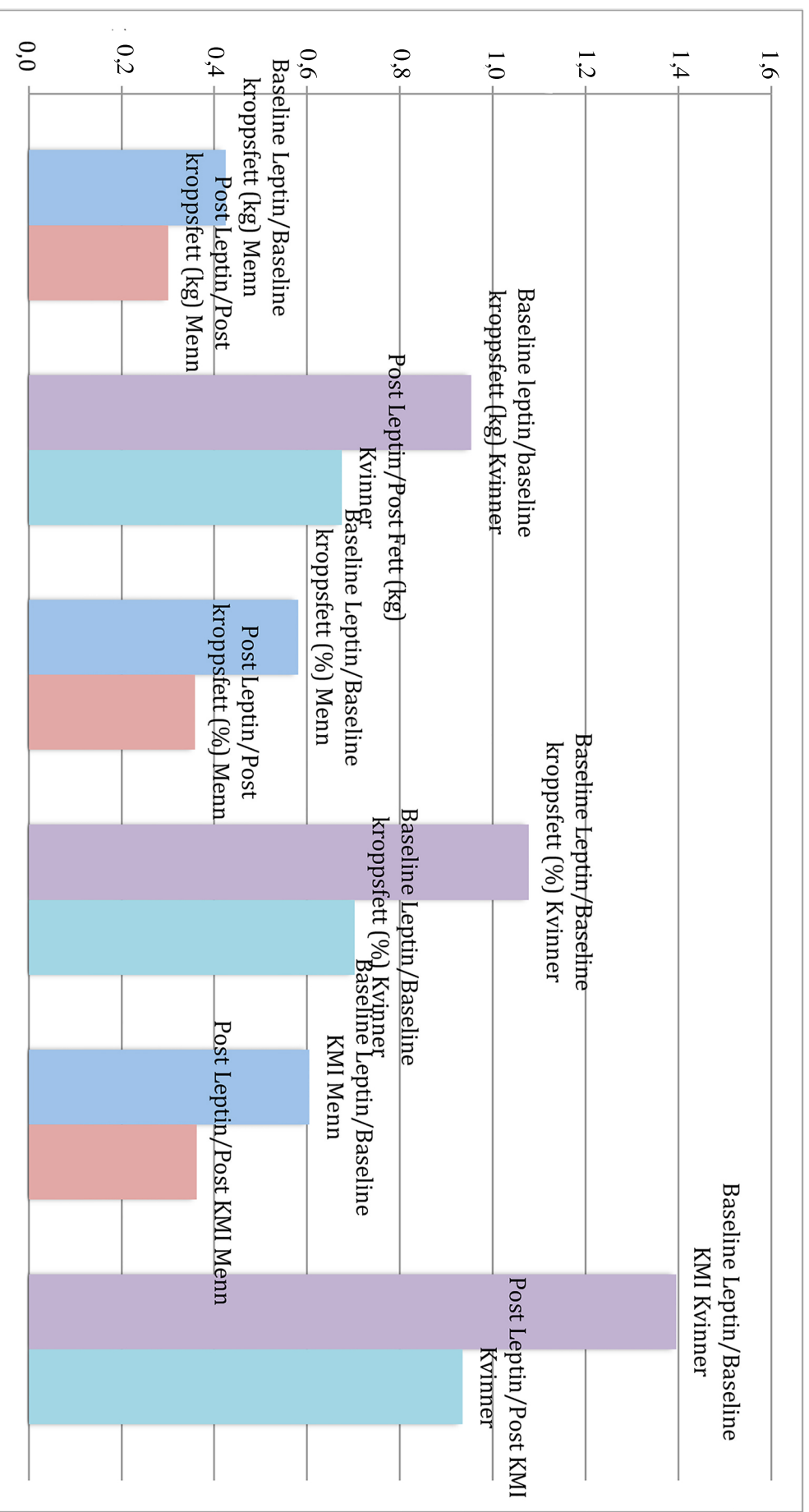
**Tabell 8:** Viser en GLM analyse av sammenhengen mellom fettmassenedgang (%), baseline leptinkonsentrasjon (ng/ml) og baseline akselerometerverdier (cpm)

Fettmassenedgang (%)	B	Std.feil	P	95% KI
Baseline Leptin (ng/ml)	-0.062	0.020	0.004	-0.102 ; -0.021
Baseline akselerometer (cpm)	0.001	0.003	0.586	-0.004 ; 0.007

**Tabell 9:** Viser en GLM analyse av sammenhengen mellom fettmassenedgang (%), baseline leptinkonsentrasjon (ng/ml) og opphold akselerometerverdier (cpm)

Fettmassenedgang (%)	B	Std.feil	P	95% KI
Baseline leptin (ng/ml)	-0.062	0.020	0.004	-0.102 ; -0.021
Akselerometer opphold (cpm)	0.001	0.003	0.679	-0.004 ; 0.006

#### Vedlegg 4. Leptinkonsentrasjon opphøyd i ulike kroppsvariabler.



**Figur 8:** Viser baseline- og postverdier av leptinkonsentrasjon / kroppsfett (kg), leptinkonsentrasjon / kroppsfett (%) og leptinkonsentrasjon / KMI for menn og kvinner.

### Vedlegg 5: Ukeplan NIMI Ringerike.

Ukeplan						
Tidspunkt	Mandag	Tirsdag	Onsdag	Torsdag	Fredag	
07.30 – 08.30	Frokost	Frokost	Frokost	Frokost	Frokost	
08.40 – 08.50	Morgenmøte	Morgenmøte	Morgenmøte	Morgenmøte	Morgenmøte	
09.00 – 10.00	Stor ball <sup>1</sup>	Bevegelighetstrening <sup>1</sup>	Motivasjon og mestring	Kondisjonstrening <sup>2</sup>	Valgfri; Sykkel, ski, kondisjonstrening <sup>2</sup>	
10.00 – 10.30	Mellommåltid	Mellommåltid	Mellommåltid	Mellommåltid	Mellommåltid	
11.00 – 12.00	Sykkel <sup>3</sup>	10.30 Kjøkken	Styrke <sup>2</sup>	Pilates <sup>1</sup>	Valgfri; Dans, Styrke med vekter <sup>2</sup>	
12.30 – 13.15	Lunsj	Lunsj	Lunsj	Lunsj	Lunsj	
14.00 – 15.00	Stavgang/tur <sup>1</sup>	Stavgang med styrke <sup>2</sup>	Sykkel <sup>2</sup>	Stavang intervall <sup>3</sup>	Stavgang/tur <sup>1</sup>	
15.00 – 15.30	Mellommåltid	Mellommåltid	Mellommåltid	Mellommåltid	Mellommåltid	
17.00 – 17.45	Middag	Middag	Middag	Middag	Middag	
19.30 – 20.00	Mellommåltid	Mellommåltid	Mellommåltid	Mellommåltid	Mellommåltid	

