

# Finns det ett orsakssamband mellan serotoninnivåer och obesitas?

Biologisk psykologi, 5 p, HT 2004  
Handledare Lennart Högman  
Psykologiska institutionen  
Stockholms universitet

Åsa-Helena Nilsson

Finns det ett orsakssamband mellan serotoninivåer och obesitas?

### **Abstract**

Fetma är ett växande folkhälsoproblem runt om i världen. En stor mängd orsaksförklaringar har presenterats under årens lopp och problematiken kring obesitas är komplex. I Sverige har antalet personer med fetma nästan fördubblats under de senaste 20 åren. Serotonin har visat sig vara betydelsefullt vid aptit och energireglering. Syftet med denna studie var att genom litteraturstudier söka efter orsakssamband mellan obesitas och serotonin och dess prekursor tryptofan ur ett neuropsykologiskt perspektiv. Resultaten visade att det finns orsakssamband mellan såväl obesitas och serotonin som insulinkänslighet och serotonin. Det metabola syndromet tycks också ha samband med de serotonerga systemen.

*Nyckelord:* Obesitas, serotonin, tryptofan.

### **Inledning**

Fetma, obesitas, är ett växande folkhälsoproblem runt om i världen. En stor mängd förklaringar till obesitas har presenterats under årens lopp. Intensiv forskning pågår såväl inom psykologiska, fysiologiska, medicinska m.fl. discipliner och orsakssambanden är sannolikt mycket komplexa. Obesitas och övervikt är starkt kopplad till många sjukdomstillstånd såsom typ 2 diabetes och hjärt - och kärlsjukdomar. I Sverige har antalet personer med fetma nästan fördubblats under de senaste tjugo åren och man räknar nu med att ca 500 000 lider av fetma. Trots detta är förekomsten i Sverige ändå låg i jämförelse med USA och England där drygt 20 % av befolkningen lider av fetma i jämförelse med Sverige där 8 % är drabbade av företeelsen.

Neurotransmittorsubstansen serotonin (5 hydroxytryptamine, 5-HT) är en substans som upptäcktes 1948. Serotonin spelar en viktig roll när det gäller beteende vid exempelvis aptitreglering, arousal, reproduktion, sömn, smärta, aggressivitet och stressresponser. Serotonin spelar också en viktig roll vid autonoma funktioner såsom termogenes, kardiovaskulär

Finns det ett orsakssamband mellan serotoninivåer och obesitas?

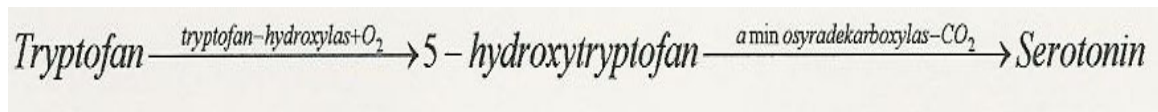
kontroll, cirkadisk rytm och pankreatisk funktion. Denna rapport studerar eventuella orsakssamband mellan obesitas vid det metabola syndromet och serotonin och tryptofan ur ett neuropsykologiskt perspektiv. Metoden är litteraturstudier med hjälp av biblioteks- och databassökningar.

## Obesitas

Obesitas är till ca 40 % ärftligt och det finns ingen specifik fetma-gen utan ett flertal gener tycks spela roll vid utvecklingen av fetma (Berger 2003). Studier på möss har visat att uttalad fetma uppstår om ett visst protein (leptin), som ger mättnadssignaler till hjärnan saknas eller när detta signalsystem är satt ur funktion. Hos människor bildas leptin framförallt i fettvävnaden och leptinerna har receptorer i hjärnan (Kjellström et al. 2002). En sällsynt ärftlig, som regel höggradig, fetma har kunnat hänföras till bristen på leptin pga. mutationer av dess gen (Kjellström et al.). Serotonin spelar liksom leptin en viktig roll när det gäller hunger och aptitreglering (Breum 2003).

## Serotonin

Serotonin är en sk. monoamin och hör tillsammans med histamin till undergruppen indolaminer. Syntetiseringen av serotonin i hjärnan är beroende av aminosyran tryptofan. Tryptofan är en prekursor, (ett förstadie), till serotonin och är en essentiell aminosyra vars koncentration varierar i plasman beroende på födointag.



Figur 1 Serotonin syntesen.

Serotonerga banor utgår från nuclei raphae i formatio reticularis nära pons och medulla i hjärnstammen och projicerar till flera områden i centrala nervsystemet. Det finns flera olika receptortyper såsom 5-HT<sub>1</sub> som fungerar inhibitoriskt men har många olika specifika funktioner inom sin grupp. Dessa finns främst som autoreceptorer i nuclei raphae (5HT<sub>1A</sub>), men finns även i limbiska systemet. Antidepressiva behandlingar riktar sig mot dessa.

Finns det ett orsakssamband mellan serotoninnivåer och obesitas?

5-HT<sub>2</sub> finns i cortex och limbiska systemet och fungerar postsynaptiskt och excitatoriskt. Hallucinogena droger tros påverka dessa receptorer som antagonister. De uppräknade receptorerna är metabotropa vilket innebär att de inte har någon kanal för att släppa in joner. 5-HT<sub>3</sub> är den enda av dessa receptorer som är jonotrop och alltså har jonkanaler och dessa receptorer finns i area postrema och är involverade i kräkreflexen.

Serotonin finns även i många celler som inte är neuroner och faktum är att endast ca 1-2 % av den totala mängden serotonin i människokroppen kommer från hjärnan. Men eftersom 5-HT inte kan passera blod-hjärnbarriären måste hjärnan syntetisera sitt eget 5-HT (Damberg 2002).

Nedsatt 5-HT funktion i hypotalamus är associerat med avsaknad av/nedsatta mättnadskänslor (Attenburrow 2003). I en studie av Breum et al. 2003 uppvisade en grupp obesa försöksdeltagare låga halter av tryptofan i plasma under en 24-timmarsperiod. Vid en ny testning under en 24-timmarsperiod då försökspersonerna hade uppnått en viktreduktion visade testerna på fortsatt låga tryptofannivåer i plasma. Detta menar forskarna är ett tecken på att biokemiska förklaringar kan ligga bakom obesitas.

### **Det metabola syndromet**

Den brittiske forskaren David Barker uppmärksammade med sina kollegor att barn födda underviktiga hade en större benägenhet att utveckla tecken på en sjukdom som innebär en störning i ämnesomsättningen med förhöjda socker och blodfettnivåer och fetma, kallad för det metabola syndromet (Währborg 2003). WHO har lagt fram en definition på det metabola syndromet och kriterierna är följande:

- Glukosintolerans och/eller
- Insulinresistens samt två av följande symptom
- Bukfetma midje /stusskvot >0,95 för män >0,85 för kvinnor eller BMI>30 kg/m<sup>2</sup>
- Förhöjt blodtryck >160/90 mm Hg
- Förhöjda nivåer av triglycerider <1,7 mmol/L
- Lågt HDL-kolesterol <0,9 mmol/l hos män <1,0 mmol/l hos kvinnor
- Mikroalbuminuri >20/minut (albumin i urinen kan vara tidigt tecken på njurskada vid diabetes och högt blodtryck, egen anm.)

Finns det ett orsakssamband mellan serotoninivåer och obesitas?

Ovanstående uppgifter är hämtade från Währborg 2003 men det finns även andra definitioner på det metabola syndromet där även fasteglukos och fasteinsulin tas med, se exempelvis (Hellénus 2001). Preliminära forskningsresultat visar på ett samband mellan nedsatt serotonerg funktion och det metabola syndromet (Muldoon et al. 2004).

### **Insulinresistens**

Fetma har länge sammankopplats med s.k. insulinresistens vilket innebär att kroppens mättnads- och energireglerande system blir tröga. Förhöjda insulinnivåer leder till hyperinsulinemi vilket i sin tur leder till insulinresistens. Övervikt i sig ger insulinresistens (Björck och Elmståhl 2000). Dieter som följer ett så kallad glykemiskt index och motion har visat sig ha gynnsamma effekter på insulinresistens. Glykemiskt index är ett index över hur snabbt livsmedel innehållande kolhydrater höjer blodsockret. Numera har låga serotoninivåer visat på samband med insulinresistens (Muldoon et al. 2004).

### **Tryptofan**

Låga nivåer av tryptofan i plasma har rapporterats hos obesa personer. Ju mer övervikt desto lägre tycks nivåerna bli (Roca et al. 1999). Nivåerna tycks också sjunka mer hos män (Roca et al. 1999). Tryptofannivåer i plasma predicerar hjärnans upptag av tryptofan och producerandet av serotonin (Breum et al. 2003). Ett problem för individer som går på diet är att tryptofannivåerna sjunker vilket i sin tur leder till en låg serotonin syntetisering. Detta medför att individerna får en försämrad mättnadskänsla eftersom en av serotoninets funktioner är att signalera mättnad.

### **Läkemedel.**

Läkemedlet Sibutramin som från början tillverkades i England som ett tänkbart medel mot depression visade sig vara ineffektivt mot detta men däremot befanns viktnedgång vara en av biverkningarna. Forskarna hade uppfattningen att medlet var en ny s.k. serotonin - noradrenalin- återupptagshämmare men de fick alltså revidera sin uppfattning. Läkemedlet utvärderades och visade sig ha en signifikant effekt vid viktnedgång. I tre oberoende studier erhöll 25 % av försökspersonerna en viktnedgång på 10 % av sin kroppsvikt under en

Finns det ett orsakssamband mellan serotoninivåer och obesitas?

tidsperiod på 1-1,5 år. Sibutramin godkändes i Sverige år 2001 under läkemedelsnamnet Reductil® (Kjellström et al.).

### **Avslutande diskussion**

De bakomliggande orsakerna till obesitas är många. Även begränsat till ett neuropsykologiskt perspektiv utkristalliserar sig ett flertal tänkbara orsaksfaktorer till obesitas. För många människor som lider av obesitas känns förmodligen andra orsaksförklaring än bara felaktigt livsstil som en välsignelse, och förhoppningsvis kan detta leda till en större förståelse för den oerhört komplexa problematik som ligger bakom obesitas. Jag har tittat närmare på serotonin och dess prekursor tryptofan för att se vilka samband man har funnit mellan dessa och obesitas och resultaten har varit tämligen entydiga: Serotonin har primärt och sekundärt betydelse för människans viktbalans. Låga nivåer av tryptofan i plasma har rapporterats hos obesa personer. Ju mer övervikt desto lägre tycks nivåerna bli (Roca et al. 1999). Nivåerna tycks också sjunka mer hos män (Roca et al. 1999). Numera har låga serotoninivåer också visat på samband med insulinresistens (Muldoon et al. 2004). Nedsatt 5-HT funktion i hypotalamus är associerat med avsaknad av/nedsatta mättnadskänslor (Attenburrow 2003) vilket sannolikt kan förklara varför vissa en del drabbas av obesitas.

Det kan också nämnas att frågeställningen kring serotoninet är kraftigt förenklad då det finns en rad olika processer kopplade till det serotonerga systemet vilka jag har bortsett ifrån. Svagheter med denna undersökning är förutom den ringa omfattningen att frågeställningen kring obesitas även skulle ha kunnat omfatta stress och depression eftersom det numera har kunnat påvisas kopplingar mellan dessa faktorer och obesitas och serotonin. Med en sådan utökad frågeställning skulle jag förmodligen ha täckt in fler aspekter på serotoninets påverkan på människans viktbalans.

Finns det ett orsakssamband mellan serotoninivåer och obesitas?

## Referenser

- Attenburrow M-J, Williams C, Odontiadis J, Powell J, Van de Oudeera F, Williams M and Cowen P.J. The effect of a nutritional source of tryptophan on dieting-induced changes in brain 5-HT function. *Psychological Medicine*, 2003, 33, 1381-1386.
- Berger K. *Enterostatin – target proteins and intra cellular mechanisms. Function in food intake and energy metabolism*. 2003, Lund
- Björck I, Elmståhl H, Glykemiskt index metabolism och mättnadsgrad. *Scandinavian Journal of Nutrition* Vol 44: 113-117, 2000.
- Breum L, Rasussen M.H, Hilsted J, Fernström J.D. Twenty-four-hour plasma tryptophan concentrations and ratios are below normal in obese subjects and are not normalized by substantial weight reduction. *American Journal of Clinical Nutrition* 2003;77:1112-8.
- Damberg M. Transcription Factor AP-2 in Relation to Seretonegic Functions in the Central Nervous System 2002, Uppsala.
- Hellénus M-L Motionens betydelse för det metabola syndromet. *Medikament* nr 1, 2001.
- Kjellström T m.fl. *Fetma – problem och åtgärder En systematisk litteraturöversikt*. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Rapport nr 160. Göteborg 2002.
- Muldoon F,M, Mackey H.R, Williams K.V, Korytkowski M.T, Flory J.D, Manuck S.B. Low central nervous system serotonergic responsivity is associated with the metabolic syndrome and physical inactivity. *The journal of clinical Endocrinology & metabolism* 89(1):266-271 © 2004
- Roca P, Proenza A.M, Palou A. Sex differences in the effect of obesity on human plasma tryptophan/large neutral amino acid ratio. *Annals of Nutrition & Metabolism* 1999; 43: 145-151.
- Währborg P. *Stress och den nya ohälsan*, Natur och kultur 2003.