

Ingvild Brabrand, Silje Martine Svenes

Appetittregulering under fedmebehandling for barn/unge; hvilken betydning har alder?

Hovedoppgave i Profesjonsstudiet i medisin

Veileder: Rønnaug Astri Ødegård

Juni 2021

Ingvild Brabrand, Silje Martine Svenes

Appetittregulering under fedmebehandling for barn/unge; hvilken betydning har alder?

Hovedoppgave i Profesjonsstudiet i medisin
Veileder: Rønnaug Astri Ødegård
Juni 2021

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap
Institutt for klinisk og molekylær medisin



Kunnskap for en bedre verden

Forord

Vi vil rette en stor takk til vår veileder som alltid har tatt seg tid til digitale møter og besvarelse av spørsmål, og som har bidratt med gode innspill og faglig støtte underveis i oppgaveskrivingen. Vi vil også takke statistiker Øyvind Salvesen og Kasper Schei for behandling av og tilgang til datamateriale.

Sammendrag

Bakgrunn: Livsstilsbehandling har kun moderat effekt på vektreduksjon, og har av ukjente årsaker betydelig bedre effekt hos barn under 10-12 års alder enn senere i livet. Appetitt (sult- og metthetsfølelse) påvirkes av både hedoniske og homeostatiske komponenter, der blant annet sult- og metthetshormoner står sentralt. Etter vektnedgang ses endringer i kroppens produksjon av disse hormonene, men om endringene er aldersavhengige og kan forklare forskjellene i behandlingsrespons er ikke kjent. Målet med denne studien er derfor å undersøke om hormonell appetittrespons hos barn og unge med fedme er avhengig av alder.

Materiale og metode: 58 barn med BMI \geq isoBMI 30 i alderen 7-17 år ble inkludert i studien. Deltakerne gjennomgikk et to ukers langt rehabiliteringsopphold med fokus på å etablere og opprettholde en sunn livsstil. Før og etter rehabiliteringsoppholdet ble det gjort målinger av antropometri, samt fastende og postprandial (for beregning av Area Under the Curve, AUC) aktivt ghrelin, aktivt glucagon-like peptide 1 (GLP-1), total peptide YY (PYY), cholecystokinin (CCK) og insulin. I tillegg ble det målt fastende og postprandial subjektiv sult- og metthetsfølelse, ønske om å spise og forventet matinntak.

Resultater: Rehabiliteringsoppholdet førte til en signifikant nedgang i fastende GLP-1 (-14.8 pg/ml, 95%CI -28.7, -1.0, $p=0.036$), insulin (-625.4 pg/ml, 95%CI -1041.5, -209.3, $p=0.020$) og CCK (-0.4 pmol/l, 95%CI -0.7, -0.1, $p=0.021$). Det tilkom også en nedgang i AUC for insulin (-338303.8 pg/ml, 95%CI -458505.3, -218102.3, $p<0.001$) og CCK (-73.3 pmol/l, 95%CI -110.5, -36.1, $p<0.001$). I tillegg ble det funnet en økning i AUC for subjektiv sultfølelse (832.3 mm, 95%CI 139.9, 1524.8, $p=0.020$), men ikke for de andre komponentene av subjektiv appetitt. Regresjonsanalysene viste at det var en negativ alderseffekt for fastende ghrelin både før og etter rehabiliteringsoppholdet, og en positiv alderseffekt for fastende GLP-1 og insulin etter oppholdet. Estimaten endret seg lite etter justering for fettprosent og kjønn. I tillegg fant man en tydelig alderseffekt for ghrelin uavhengig av behandling, med en tendens til lavere konsentrasjoner og mindre spredning fra 14 års alder.

Konklusjon: Den hormonelle appetittresponsen i dette materialet indikerer lavere nivå av sulthormoner og høyere nivå av metthetshormoner for ungdom i fedmebehandling sammenlignet med yngre barn. Dette burde gjøre vektnedgang enklere for eldre enn for yngre barn, og funnene i denne studien kan dermed ikke forklare de utfordringene ungdom har med å stå i en kostholdsending sammenlignet med yngre barn. Det er fortsatt lite kunnskap om

appetittregulering hos barn og unge med fedme, og ytterligere studier trengs for å bekrefte disse resultatene.

Innholdsfortegnelse

Introduksjon	5
<i>Formål og hypotese</i>	7
Materiale og metode	7
<i>Studiedesign og setting</i>	7
<i>Rekruttering til studien</i>	8
<i>Intervensjonen</i>	8
<i>Målinger</i>	8
Mål på overvekt og fedme hos barn	9
Måltidsprovokasjon	9
Biokjemiske analyser	9
Subjektiv appetitt.....	10
<i>Utvalgsstørrelse</i>	10
<i>Deltakere</i>	10
<i>Statistiske analyser</i>	12
Resultater	13
<i>Subjektiv appetitt</i>	14
<i>Appetitthormonrespons på behandlingstiltak</i>	15
<i>Hormonverdier i henhold til alder</i>	16
<i>Korrelasjon mellom appetitthormoner, vekt og kroppssammensetning</i>	17
<i>Alder og kroppssammensetning</i>	18
<i>Alder og endring i hormonverdier</i>	18
Diskusjon	20
<i>Styrker og svakheter</i>	23
Konklusjon	25
Referanseliste	26
Vedlegg	31

Introduksjon

Barnefedme er et av de mest alvorlige globale folkehelseproblemene i det 21. århundre, og prevalensen stiger i en alarmerende hastighet(1). I 2016 falt omtrent 124 millioner barn i verden inn under kategorien fedme(2). Overvekt er et sammensatt og komplekst problem, og årsaken multifaktoriell(3). Hovedprinsippet er en ubalanse mellom kaloriinntak og kaloriforbruk(1), og studier har vist at redusert kaloriinntak er mest effektivt for vektnedgang(4). Appetitt (sult- og metthetsfølelse) påvirkes av det homeostatiske og hedoniske systemet(5), hvor både hormonelle og nevralt mekanismer spiller en rolle. Man har sett at kroppens produksjon av sult- og metthetshormoner kan påvirkes av vektnedgang(6), og for mer effektiv forebygging og behandling av overvekt hos barn er derfor økt innsikt i appetittregulering viktig. Livsstilsintervensjon, som inkluderer blant annet økt fysisk aktivitet og endring av kostholdet, er den anbefalte behandlingsmetoden i henhold til norske retningslinjer(3), men effekten er moderat(7). Dessuten er effekten av ukjente årsaker betydelig dårligere fra 12-års alder(8). I denne studien skal man derfor undersøke om hormonell appetittrespons hos barn og unge med fedme i et behandlingsforløp er avhengig av alder.

Overvekt i barnealder er en viktig prediktor for overvekt og sykkelighet som voksen(1), og fordi etablert overvekt er vanskelig å behandle er forebygging viktig(9). Individuer med fedme har økt risiko for tilstander som diabetes mellitus type 2, kreft (bryst, endometrie og colon), kardiovaskulære sykdommer, hypertensjon og muskel- og skjelettsykdommer(1, 10). I tillegg er fedme forbundet med redusert levealder, og minst 2,6 millioner mennesker dør hvert år som følge av overvekt og fedme(1). I barnealder er fedme assosiert med redusert livskvalitet, økt forekomst av psykiske plager (deriblant depresjon), suicid, lærevansker, sosiale utfordringer og større frafall i videregående skole(11, 12). Hos voksne er behandlingstilbudene mange; alt fra enkle dietter og livsstilsintervensjoner til intensive lavkarbodiesetter, medikamenter og kirurgi. Behandlingstilbudet hos barn og unge er derimot mer begrenset, og i Norge benyttes de tre sistnevnte metodene kun for utvalgte ungdommer(3). Flere studier har vist at lavere alder predikerer bedre resultater etter behandling for overvekt hos barn, noe som tyder på at behandlingseffekten er spesielt dårlig hos de eldste barna(8, 13, 14). Dagens behandling er utfordrende både for helsetjenesten og for pasienten selv, og effekten utilstrekkelig(3, 7).

For å kunne forebygge og behandle fedme er det viktig å forstå mekanismene som regulerer energibalansen i kroppen. Matinntak styres i hovedsak av to system; det homeostatiske og det hedoniske. Det homeostatiske systemet øker motivasjonen for matinntak basert på det biologiske behovet for å opprettholde kroppens energilagere(15). Det hedoniske system er derimot knyttet til menneskets belønningssenter, og aktiveres av tanken på eller synet og lukten av mat. Den hedoniske sulten kan overstyre de homeostatiske mekanismene og føre til et ønske om å spise basert på lyst i stedet for sult/behov for mat(5, 15). Ved matinntak sendes både hormonelle og nevralt signaler til hjernen som gir informasjon om mengde og sammensetning av inntatt mat. Hjernen tolker disse signalene og bidrar til kroppens appetittregulering(5), og hypothalamus har en sentral rolle i dette neuroendokrine feedback-systemet(16). Viktige perifere hormoner i appetittreguleringen er det orexogene hormonet ghrelin, de korttidsvirkende anorexogene hormonene glucagon-like-peptide-1 (GLP-1), peptid YY (PYY) og cholecystokinin (CCK), og de langtidsvirkende anorexogene hormonene leptin og insulin(17). Ghrelin skiller hovedsakelig ut fra ventrikkelen, virker på ghrelinreseptorer i hypothalamus og gir økt sultfølelse og nedsatt energiforbruk. GLP-1 og PYY skiller ut postprandialt fra L-celler, hovedsakelig i distale tynntarm, og virker som metthetssignaler(17). Når det gjelder den nevralt reguleringen er nervus vagus, som er lokalisert i store deler av tarmkanalen, viktig(5). Flere av de nevnte hormonene virker via denne nerven, i tillegg til at den sender signaler om mekanisk strekk i magesekken som følge av matinntak(18, 19).

Ved overvekt er det observert endringer i konsentrasjonen av og følsomhet for appetittregulerende hormoner. Overvekt er assosiert med ghrelinresistens, lavere ghrelinkonsentrasjoner og mindre fall i ghrelin postprandialt, slik at sultfølelse fortsatt kan være til stede etter matinntak(20). Leptin og insulin er hormoner som hos normalvektige gir metthetsfølelse(21). De fleste overvektige har høyere verdier av disse hormonene, og man tror derfor at de har utviklet resistens mot den appetittsupprimerende effekten av leptin og insulin(17). Denne resistensen, som er til stede i både perifere vev og sentralnervesystemet, fører blant annet til overspising og vektøkning(22). Under pubertet skjer det store endringer i det endokrine systemet. Ved pubertetsstart øker både konsentrasjonen og aktiviteten av kjønnshormoner. Disse kan i seg selv påvirke appetitt, og gjennom interaksjoner gi økt aktivitet av andre hormoner som er involvert i appetittreguleringen(23). Pubertetseffekten på appetitthormoner er lite studert, og resultatene sprikende(24-28). Dessuten er det usikkert om pubertet i seg selv påvirker appetittreguleringen, eller om det er alder og vekst som er av

betydning. En studie av Cheng et al. viste at ghrelinkonsentrasjonen hverken var assosiert med Tanner stadium eller gonadale hormoner, men at den hadde sammenheng med alder, Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) og vekst. Den samme studien fant heller ingen sammenheng mellom PYY og Tanner stadium(27).

Kroppens produksjon av sult- og metthetshormoner kan påvirkes av vekttap, og flere studier har sett på denne sammenhengen(28-34). Det er blant annet observert en økning i ghrelin og en nedgang i PYY, CCK og insulin som følge av vekt nedgang etter ulike livsstilsintervensjoner(31, 33, 34). På grunn av etiske problemstillinger, dårlig etterlevelse og frafall underveis i studiene er det forsket mindre på barn og unge sammenlignet med voksne(8, 30). Studiene på barn er dessuten inkonklusive og resultatene motstridende, og mer kunnskap om vektreduksjon og påvirkning på appetittregulerende hormoner hos barn er derfor nødvendig.

Formål og hypotese

Livsstilsbehandling ved barnefedme har betydelig dårligere effekt fra 12-års alder(8), men om forskjellen i behandlingsrespons kan forklares ut fra ulik appetittregulering hos barn i ulike aldre vites ikke. Økt kunnskap om denne sammenhengen kan potensielt bidra til utvikling av bedre og mer persontilpasset behandling av fedme hos unge. Målet med denne studien er derfor å undersøke om hormonell appetittrespons hos barn og unge under behandling for fedme er avhengig av alder. På bakgrunn av tidligere funn, som viser at eldre barn har dårligere effekt av livsstilsbehandling, er hypotesen at de eldste barna har en hormonrespons som enten gir økt sult eller redusert metthetsfølelse når de er i kalori restriksjon sammenlignet med yngre barn.

Materiale og metode

Studiedesign og setting

Studien er en multisenter observasjonsstudie, hvor rekruttering av deltakere startet i mai 2014 og datainnsamling var ferdig i 2017. Studien varte i ett år, og det ble tatt gjentatte målinger i denne tidsperioden. Deltakerne fikk tilbud om familiebasert livsstilsbehandling, og det var ingen kontrollgruppe. Rehabiliteringsoppholdene ble avholdt ved tre ulike sentre; Røros, MuritUNET og Evjeklinikken, og data samlet inn ved sykehusene St. Olavs hospital, Ålesund og Tønsberg. Materialet som presenteres her bygger på målingene fra denne ettårs-studien.

Rekruttering til studien

Barn og ungdom i alderen 7-17 år med fedme, BMI \geq isoBMI 30 basert på referanseverdier fra International Obesity Task Force (IOTF)(35), ble rekruttert til studien. Rekrutteringen skjedde blant behandlingssøkende barn og unge med alvorlig fedme i spesialisthelsetjenesten, som var henvist fra primærhelsetjenesten i tråd med nasjonale retningslinjer(3). For å bli inkludert måtte vekten ha vært stabil i to måneder før studiestart. Pasienter med endokrine sykdommer, syndromer som disponerer for overvekt, regelmessig medikamentbruk og pasienter som allerede var på diett eller som ikke var i stand til å gjennomføre studien, ble ekskludert. Skriftlig samtykke ble innhentet fra både barna og deres foreldre. Studien ble godkjent av Regional Etisk Komite Midt-Norge (REK) (REK-nummer 22784).

Intervensjonen

Barna som ble inkludert i studien og deres familier gjennomførte et to ukers langt rehabiliteringsopphold. Målinger ble gjort ved oppstart (heretter benevnt før) og etter rehabiliteringsoppholdet (heretter benevnt etter). Under oppholdet ble det lagt fokus på familien som en helhet, foreldrenes rolle, ernæring og fysisk aktivitet, og man ønsket å hjelpe foreldrene med å videreføre en sunn livsstil. Barna gjennomførte lek- og aktivitetsbasert ernæringslære i grupper, der målet var at de skulle bli i stand til å ta informerte valg rundt matinntak og fysisk aktivitet. Man ville gi barna en forståelse av deres kroppslige reaksjoner i forbindelse med fysisk aktivitet, utforsking av sult- og metthetsfølelse, samt tanker og følelser knyttet til ernæring. I tillegg fikk familiene tilbud om fire oppfølgingshelger ved rehabiliteringssentrene som fant sted hvert halvår i de påfølgende to årene ved Røros og Evjeklínikken, og hvert halvår i ett år ved Muritunet. Ytterligere detaljer rundt intervensjonen er beskrevet tidligere(36).

Målinger

Alle målinger ble gjennomført før rehabiliteringsoppholdet (før-verdier), og etter det to ukers lange oppholdet (etter-verdier), og ble gjort ved de tre ulike sykehusene som var ansvarlig for datainnsamling. Det ble tatt antropometriske mål, blodtrykk og blodprøver, i tillegg til registrering av subjektiv opplevelse av sult/metthet, pubertetsstadium (Tanner) og innhentet registrering av fysisk aktivitet de siste 7 dagene ved hjelp av Actigraph(37). Høyde ble målt til nærmeste 0.1 cm ved hjelp av et fastmontert stadiometer, og vekt til nærmeste 0.1 kg med en digital vekt kalibrert i henhold til retningslinjene ved de ulike klinikkene.

Kroppssammensetning ble målt med en «bioimpedance body composition analyser» (BC-418,

Tanita, Tokyo, Japan). Egenrapportering ved hjelp av bilder ble benyttet for å bestemme Tanner stadium, hvor vurderingene hovedsakelig går ut på grad av kjønnsbehåring hos gutter og brystutvikling hos jenter(38).

Mål på overvekt og fedme hos barn

Definisjonen av overvekt og fedme baseres på body mass index (BMI); vekt i kilogram dividert med kvadratet av høyden i meter. Hos barn i alderen 2 til 18 år anbefales BMI-grenser som er justert for kjønn og alder(39), da BMI for barn i vekst endres i henhold til disse variablene(3). IOTF har utarbeidet egne grenseverdier for overvekt og fedme hos barn, kjent som iso-BMI 25 (overvekt) og iso-BMI 30 (fedme)(35). Prosentvis avvik fra isoBMI25 (%IOTF25), som er differansen mellom den enkeltes BMI og iso-BMI 25, ble funnet(40). For å ta hensyn til kjønn og alder ble i tillegg BMI konvertert til BMI standardavviksskår (BMI SDS) ved bruk av referanseverdier fra IOTF(35).

Måltidsprovokasjon

For å undersøke deltakernes hormonelle appetittregulering ble det tatt blodprøver for å analysere konsentrasjonen av aktivt ghrelin, aktivt glucagon-like peptide 1 (GLP-1), total peptide YY (PYY), cholecystokinin (CCK) og insulin. Fastende konsentrasjonsnivå av hormonene ble målt etter minst 12 timers faste og minst 24 timer etter siste treningsøkt (for å unngå at effektene av trening påvirket resultatene). Prøvene ble tatt med en intravenøs kanyle fra en vene antecubitalt. Etter at den fastende blodprøven var tatt skulle deltakerne konsumere en standardisert frokost (tid= 0) i løpet av 10 minutter. Denne bestod av 450 kcal, hvorav 17% protein, 35% fett og 48% karbohydrater. Det samme måltidet ble gitt før og etter rehabiliteringsoppholdet, og ble ikke justert for antropometriske data. For å bestemme postprandiale konsentrasjoner av hormonene ble det de neste 2.5 timene tatt blodprøver med 30 minutters intervall.

Biokjemiske analyser

Konsentrasjonen av aktivt ghrelin, aktivt GLP-1, total PYY og insulin i plasma ble analysert ved hjelp av Human Metabolic Hormone Magnetic Bead Panel (LINCoplex Kit; Millipore, St. Louis, Missouri). CCK ble analysert ved hjelp av "in-house" radioimmunoassay (RIA) metoden(41).

Subjektiv appetitt

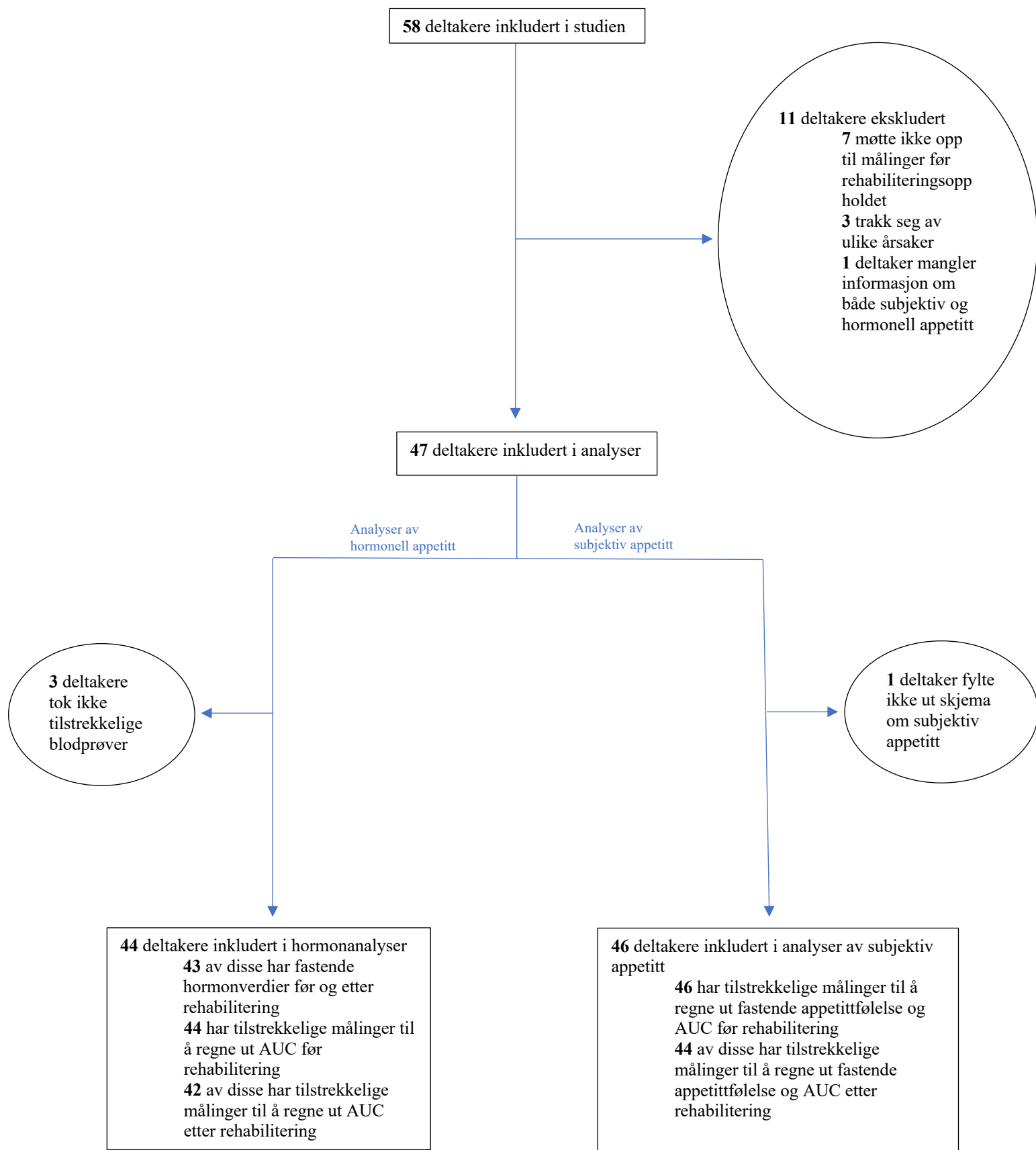
Deltakernes subjektive appetittfølelse ble vurdert gjennom selvrapportering ved bruk av en 10 cm visual analogue scale (VAS) fastende og hvert 30. minutt frem til 2.5 time postprandialt (Vedleggsskjema 1). Skjemaet bestod av 4 spørsmål som omhandlet sult (Hvor sulten føler du deg?), ønske om å spise (Hvor mye har du lyst til å spise?), metthet (Hvor mett føler du deg?) og potensielt matinntak (Hvor mye tror du at du kan spise?). Spørsmål om sult kodes senere som «VAS1», ønske om å spise som «VAS2», metthet som «VAS3» og potensielt matinntak som «VAS4».

Utvalgsstørrelse

Utvalgsstørrelsen var basert på forventet variasjon i postprandial frigjøring av PYY (Area Under the Curve, AUC) fra starten til slutten av intervensjonen. Tallene var basert på data fra Sumithran et al.(31). For å finne gjennomsnittlig reduksjon i PYY AUC på 10 enheter, med et standardavvik på 5 enheter, teststyrke på 90% og statistisk signifikans på 5%, trengte man 14 deltakere. For å ta høyde for frafall og måleusikkerhet måtte det inkluderes minst 40 pasienter i studien.

Deltakere

58 deltakere ble inkludert i studien. Syv av disse møtte ikke opp til rehabiliteringsoppholdet, og ytterligere tre trakk seg av ulike årsaker. En deltaker fullførte ikke nok målinger, hverken av hormonell eller subjektiv appetitt, til å bli inkludert i videre analyser. Dette resulterte i 47 deltakere som ble inkludert i utregning av karakteristika før oppholdet (Figur 1). Ytterligere tre deltakere tok ikke blodprøver (men gjennomførte måling av subjektiv appetitt), og 44 deltakere ble derfor med i hormonanalysene. En av disse 44 manglet fastende blodprøver ved oppstart, derfor n=43 for fastende hormoner før oppholdet. Denne deltakeren hadde derimot fire av fem resterende målinger før og alle målinger etter oppholdet, og ble derfor tatt med i AUC-utregningene. To andre deltakere hadde ikke nok målinger etter oppholdet til å regne ut AUC, derfor n=42 ved AUC etter. En av disse tok derimot fastende blodprøver etter, og derfor er n=43. 46 deltakere fylte ut VAS-skjema, hvorav to falt ut ved målinger etter oppholdet. Alle disse detaljene er beskrevet i Figur 1. Studien hadde en oppfølgingstid på ett år, men denne delstudien analyserer kun data innhentet før og etter de to ukene på rehabiliteringsoppholdet.



Figur 1: Oversikt over inklusjon og eksklusjon av deltakere til studien og analyser av hormonelle og subjektive appetittendringer

Statistiske analyser

Statistiske analyser ble gjennomført ved hjelp av IBM SPSS Statistics versjon 27. Data er presentert som gjennomsnitt med 95% konfidensintervall (CI) hvis annet ikke er oppgitt. Statistisk signifikans ble satt til $p < 0.05$ for endring i antropometriske data, VAS-skår og hormonkonsentrasjon. Endring/delta ble definert som endring fra start av rehabiliteringsoppholdet (før) til slutten av oppholdet (etter). Som mål på hormonkonsentrasjon og subjektiv appetitt (målt med VAS-skår) benyttes Area Under the Curve (AUC), beregnet med trapezoid-regelen fra 0 til 150 minutter postprandialt(6). One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test ble brukt for å undersøke normalfordeling, signifikansnivå satt til $p < 0.001$. For normalfordelte, kontinuerlige variabler ble det brukt parett T-test for å teste om endringene var statistisk signifikante. Data som ikke var normalfordelt ble log-transformert før parett T-test, korrelasjons- og regresjonsanalyser. Grafer ble utformet i Excel versjon 2102, med \pm Standard error (SE) som mål på variasjon.

Aldersavhengige konsentrasjonsforskjeller i hormonnivåer ble vurdert visuelt i scatter plots. I tillegg ble scatter plot anvendt for å se på sammenhengen mellom alder og henholdsvis fettmasse og fettprosent. Det ble laget en two-tailed bivariat korrelasjonsmatrise hvor man utforsket sammenhengen mellom hormonkonsentrasjoner, alder, kjønn og antropometriske data. Pearson korrelasjonskoeffisient ble beregnet for alle variablene, signifikansnivå satt til $p < 0.05$. Hormonene som var korrelert med alder inngikk i hovedanalysen; endring i sult- og metthetshormoner i henhold til alder beregnet med multippel lineær regresjonsanalyse. I regresjonsanalysene var fastende hormonkonsentrasjon før og etter rehabiliteringsopphold, samt delta AUC for postprandiale verdier, avhengige variabler, og alder, fettprosent før/etter og kjønn uavhengige variabler. Analysene ble gjort i to trinn der man først brukte alder som eneste forklaringsvariabel, og deretter ble det justert for fettprosent og kjønn. Signifikansnivå ble satt til $p < 0.05$ og resultatene oppgitt i beta-verdier. På grunn av studiens eksplorerende natur ble det ikke gjort korreksjon for multiple analyser.

Resultater

Karakteristika for deltakerne som deltok i studiens analyser er vist i tabell 1.

Gjennomsnittsalderen var 12.2 (95%CI 11.3, 13.0) år, 59.6% jenter. Deltakerne gikk i gjennomsnitt ned 2.2 kg (95%CI -2.6, -1.8, $p < 0.001$) i løpet av de to ukene, mens en deltaker gikk opp i vekt (+1.5 kg). Gjennomsnittlig BMI SDS var 6.8 (95%CI 6.3, 7.2) før oppholdet, det vil si betydelig overvekt. Nedgangen i BMI SDS på -0.4 (95%CI -0.5, -0.4, $p < 0.001$) viste et klinisk signifikant tap av overvekt på gruppenivå. Endring i avvik isoBMI 25% var -4.3 prosentpoeng (95%CI -5.0, -3.6, $p < 0.001$). Gjennomsnittlig endring i fettprosent var -1.7 (95%CI -2.1, -1.3, $p < 0.001$) prosentpoeng, mens 6 deltakere ikke gikk ned i fettprosent. Til tross for dette lå de fleste hormonverdiene deres innenfor gjennomsnittet og 95%CI for deltakerne som hadde gått ned i fettprosent, og de ble derfor ikke ekskludert i videre analyser. 24 (51.1%) av deltakerne egenrapporterte pubertetsstadium, og av disse var 6 prepubertale (Tanner stadium 1) og 18 pubertale (>Tanner stadium 1). Hos de 16 deltakerne som gjennomførte skrittmålinger både før og etter oppholdet ble det ikke funnet noen statistisk signifikant økning i aktivitetsnivå.

Karakteristika	Antall (n)	Gjennomsnittsverdi (95%CI)	p-verdi*
Alder	47	12.2 (11.3, 13.0)	
Kjønn (%)			
Jenter	28	59.6	
Gutter	19	40.4	
Høyde (cm)	47	158.9 (154.5, 163.3)	
Blodtrykk (mmHg)	30		
Systolisk		113.8 (109.3, 118.3)	
Diastolisk		66.7 (63.9, 69.4)	
Vekt (kg)	47		
Før		87.5 (79.4, 95.6)	
Etter		85.3 (77.4, 93.2)	
Endring		-2.2 (-2.6, -1.8)	<0.001
BMI^a	47		
Før		33.6 (32.0, 35.2)	
Etter		32.7 (31.1, 34.2)	
Endring		-0.9 (-1.1, -0.8)	<0.001
BMI SDS	47		
Før		6.8 (6.3, 7.2)	
Etter		6.4 (5.9, 6.8)	
Endring		-0.4 (-0.5, -0.4)	<0.001
Avvik isoBMI 25	47		
Før (%)		156.1 (151.4, 161.0)	
Etter (%)		151.8 (147.1, 156.6)	
Endring (prosentpoeng)		-4.3 (-5.0, -3.6)	<0.001
Fettprosent	47		
Før (%)		45.3 (43.6, 47.0)	
Etter (%)		43.6 (41.9, 45.3)	
Endring (prosentpoeng)		-1.7 (-2.1, -1.3)	<0.001
Fettfri masse (kg)	47		
Før		47.3 (43.0, 51.5)	
Etter		47.5 (43.2, 51.8)	
Endring		0.2 (-0.1, 0.6)	0.213
Pubertetsstadium (%)			
Prepubertal (Tanner I)	6	12.8	
Pubertal (> Tanner I)	18	38.3	
Antall skritt			
Før	26	9154.4 (7435.4, 10873.5)	
Etter	23	9317.7 (8485.2, 10150.3)	
Endring	16	1103.1 (-1031.6, 3237.7)	0.288

Verdier er oppgitt som gjennomsnitt og 95%CI eller prosentandel.

^aBody mass index (BMI) = (vekt i kg)/(høyde i meter)²

* P-verdi regnet ut med Paired Samples T-test sammenligner verdier før og etter rehabiliteringsoppholdet. Signifikansnivå satt til $p < 0.05$

Subjektiv appetitt

Resultatene fra visual analogue scale (VAS) skjemaet vedrørende subjektiv appetitt hos deltakerne er vist i Tabell 2. 46 deltakere fylte ut VAS-skjemaet før rehabiliteringsoppholdet, 44 etter. Den eneste statistisk signifikante endringen som ble funnet var økning i postprandial sultfølelse, AUC VAS1 ($p=0.020$). For fastende sultfølelse (VAS1), ønske om å spise (VAS2), metthetsfølelse (VAS3) og tanker om potensielt matinntak (VAS4), og for de øvrige AUC-verdiene (VAS 2-4), ble det ikke funnet statistisk signifikante endringer etter oppholdet. Hva gjelder alder, var det negativt korrelert med fastende sultfølelse (VAS1) (før rehabiliteringsopphold: Pearson -0.431 , $p=0.003$, etter: Pearson -0.304 , $p=0.045$). Alder var ikke korrelert med de andre subjektive appetittmålingene (data ikke vist).

Tabell 2: Subjektiv appetitt målt med VAS ved måltidsprovokasjon før og etter rehabiliteringsopphold

	Antall (n)	Fastende (mm)	Δ fastende	p-verdi*	0 - 2,5 timer postprandial AUC	Δ AUC	p-verdi*
Sult (VAS1)							
Før	46	52.9 (45.9, 59.9)			4114.2 (3255.1, 4973.4)		
Etter	44	59.8 (51.4, 68.2)	6.8 (-0.6, 14.1)	0.069	4968.2 (4006.4, 5930.1)	832.3 (139.9, 1524.8)	0.020
Ønske om å spise (VAS2)							
Før	46	39.2 (31.4, 47.2)			6196.9 (5093.2, 7300.5)		
Etter	44	39.1 (28.9, 49.3)	0.7 (-9.0, 10.4)	0.880	6741.6 (5588.0, 7895.3)	383.8 (-519.9, 1287.5)	0.397
Metthet (VAS3)							
Før	46	37.9 (29.4, 46.3)			6475.4 (5387.0, 7563.9)		
Etter	44	39.4 (30.4, 48.5)	1.1 (-7.9, 10.1)	0.812	6271.2 (5172.1, 7370.3)	-116.1 (-1179.0, 946.9)	0.827
Potensielt matinntak (VAS4)							
Før	46	56.3 (49.4, 63.2)			5042.8 (4123.5, 5962.0)		
Etter	44	55.6 (47.1, 64.1)	-0.7 (-8.9, 7.6)	0.872	5662.5 (4571.2, 6753.8)	530.3 (-185.2, 1245.8)	0.142

Subjektiv appetitt ble målt ved hjelp av en visual analogue scale fra 0 til 100 mm, der høyere tall indikerer økt sult, ønske om å spise, metthet og potensielt matinntak. Verdier oppgitt som gjennomsnitt og 95%CI.

AUC: Area Under the Curve.

*P-verdi regnet ut med Paired Samples T-test sammenligner verdier før og etter rehabiliteringsoppholdet. Signifikansnivå satt til $p<0.05$.

Appetitthormonrespons på behandlingstiltak

Endringer i hormonkonsentrasjon etter 14 dagers rehabiliteringsopphold med kostrestriksjon er vist i Tabell 3. 44 deltakere ble inkludert i analysene. Disse hadde en gjennomsnittsalder på 12.1 år (95%CI 11.2, 13.0), 26 var jenter (59.1%). Etter oppholdet ble det observert en tendens til økte konsentrasjoner av sulthormonet ghrelin, både fastende verdier og AUC, men disse var ikke statistisk signifikante ($p > 0.05$). Det ble funnet en statistisk signifikant nedgang i fastende verdier av metthetshormonene GLP-1 ($p = 0.036$), insulin ($p = 0.020$) og CCK ($p = 0.021$). I tillegg ble det observert en endring i hormonell respons på måltidsprovokasjon, målt som AUC; utskillelsen av både insulin ($p < 0.001$) og CCK ($p < 0.001$) gikk ned for gruppen som helhet. For GLP-1 og PYY var det ingen statistisk signifikant endring i AUC.

Tabell 3: Hormonmålinger (fastende og AUC) ved måltidsprovokasjon før og etter rehabiliteringsopphold

	Antall (n)	Fastende	Δ fastende	p- verdi*	Antall (n)	0 - 2,5 timer postprandial AUC	Δ AUC	p- verdi*
Ghrelin (pg/ml)	Før	43 171.9 (132.1, 211.7)			44 20553.8 (16765.2, 24342.3)			
	Etter	43 187.0 (142.2, 231.7)	20.4 (-11.0, 51.8)	0.196	42 22832.0 (17694.3, 27969.8)	2434.9 (-640.2, 5510.0)	0.117	
GLP-1 (pg/ml)	Før	43 127.1 (112.0, 142.2)			44 25625.9 (23702.8, 27549.1)			
	Etter	43 114.9 (102.8, 126.9)	-14.8 (-28.7, -1.0)	0.036	42 25978.0 (23871.9, 28084.1)	219.9 (-1377.7, 1817.5)	0.782	
Insulin (pg/ml)	Før	43 2203.3 (1735.0, 2671.5)			44 1023076.8 (881742.4, 1164411.2)			
	Etter	43 1719.6 (1322.4, 2116.7)	-625.4 (-1041.5, -209.3)	0.020 ^a	42 685164.0 (579213.0, 791114.9)	-338303.8 (-458505.3, -218102.3)	<0.001	
PYY (pg/ml)	Før	43 134.7 (99.5, 169.9)			44 22210.6 (17358.2, 27063.0)			
	Etter	43 136.6 (103.3, 169.9)	0.1 (-42.0, 42.2)	0.900 ^a	42 23607.8 (19303.7, 27912.0)	1373.5 (-860.6, 3607.5)	0.221	
CCK (pmol/l)	Før	43 1.6 (1.3, 1.9)			44 562.6 (502.0, 623.1)			
	Etter	43 1.3 (1.0, 1.6)	-0.4 (-0.7, -0.1)	0.021	42 493.0 (435.5, 550.5)	-73.3 (-110.5, -36.1)	<0.001	

Verdier oppgitt som gjennomsnitt og 95%CI.

GLP-1: Glucagon-like peptide 1, PYY: peptide YY, CCK: cholecystokinin

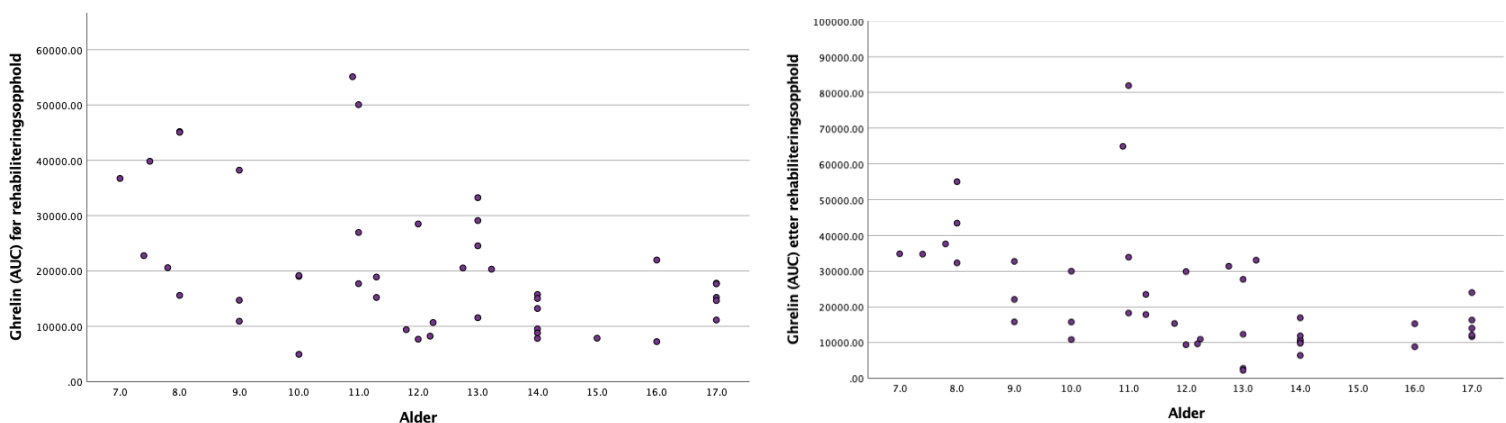
^a Regnet ut med log-transformerte verdier

* P-verdi regnet ut med Paired Samples T-test sammenligner verdier før og etter rehabiliteringsoppholdet. Signifikansnivå satt til $p < 0.05$.

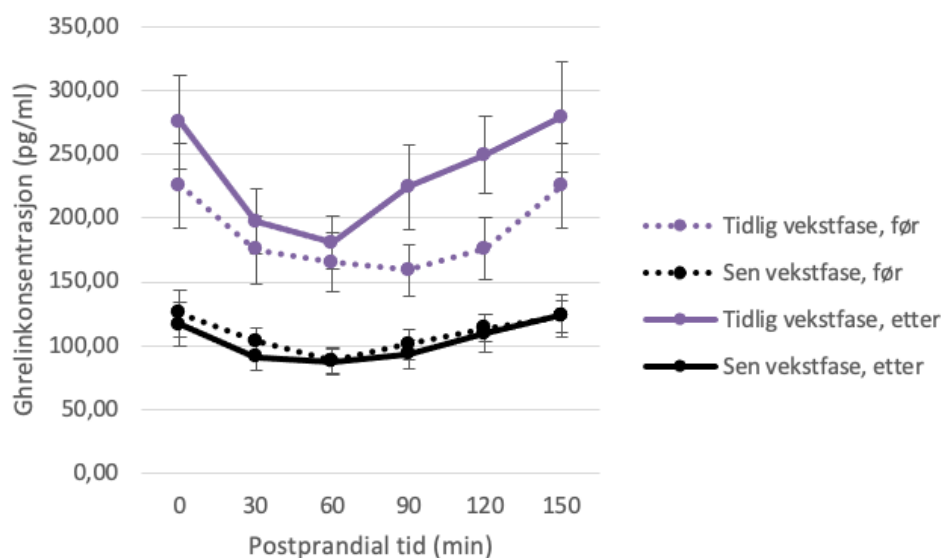
Hormonverdier i henhold til alder

Betydning av alder for de undersøkte hormonene, vurdert visuelt med scatter plot, viste ingen klar tendens til alderseffekt for AUC-målinger hverken før eller etter rehabiliteringsopphold for GLP-1, insulin, PYY og CCK (Vedleggsfigur 1). Ghrelin viste derimot et tydelig mønster med lavere konsentrasjoner og mindre spredning fra 14 års alder (heretter benevnt som sen vekstfase), både for AUC (Figur 2) og fastende verdier før og etter rehabiliteringsoppholdet (Vedleggsfigur 2). Etter måltidsprovokasjon så man at barn i sen vekstfase hadde lavere ghrelinkonsentrasjoner og flatere konsentrasjonskurve enn barn i tidlig vekstfase (Figur 3). Grafer for resterende hormoner viste ikke den samme trenden (Vedleggsfigur 3). Scatter plot for hormoner (ghrelin, GLP-1, insulin og PYY) og Tanner stadium viste ingen tydelig pubertetseffekt (Vedleggsfigur 4). Da den tydelige alderseffekten kun gjaldt for ghrelin, og man ikke så noen klar effekt av pubertet, ble alder brukt som kontinuerlig variabel i de videre analysene.

I korrelasjonsanalysene ble det som forventet ut fra scatter plot funnet en negativ korrelasjon mellom fastende ghrelin før rehabiliteringsoppholdet og alder (Pearson -0.332 , $p=0.032$), stigende til etter oppholdet (Pearson -0.459 , $p=0.002$) (Vedleggstabell 1a-b). For fastende GLP-1 og insulin ble det funnet en ikke-signifikant positiv korrelasjon med alder før oppholdet. Denne korrelasjonen hadde, i likhet med ghrelin, også økt og blitt statistisk signifikant etter rehabiliteringsoppholdet (GLP-1: Pearson 0.368 , $p=0.015$, insulin: Pearson 0.497 , $p=0.001$). Fastende PYY og CCK var ikke signifikant korrelert med alder. For delta AUC ghrelin ble det funnet en negativ assosiasjon med alder (Pearson -0.327 , $p=0.034$), mens delta AUC for de resterende hormonene ikke viste noen alderskorrelasjon.



Figur 2: Scatter plot som viser sammenhengen mellom alder og henholdsvis AUC ghrelin før (venstre) og etter (høyre) rehabiliteringsoppholdet



Figur 3: Ghrelinkonsentrasjon etter måltidsprovokasjon før og etter rehabiliteringsopphold for henholdsvis barn i tidlig og sen vekstfase. Spredning angitt som \pm SE

Korrelasjon mellom appetitthormoner, vekt og kroppssammensetning

Sammenhengen mellom appetitthormoner, vekt og ulike mål på kroppssammensetning (fettprosent og fettmasse) ble undersøkt ved hjelp av korrelasjonsanalyser (Vedleggstabell 1a-c). Fastende ghrelin var negativt korrelert med vekt og kroppssammensetning før rehabiliteringsoppholdet, og etter hadde samtlige korrelasjoner blitt sterkere. For fastende GLP-1 og insulin var det en positiv korrelasjon med vekt og kroppssammensetning før oppholdet. PYY var korrelert med fettprosent etter rehabiliteringsoppholdet, men ikke med de øvrige variablene. CCK hadde ingen korrelasjon med hverken vekt eller antropometriske mål. Ingen av de fastende hormonverdiene før eller etter oppholdet var korrelert med endring i fettprosent. For delta AUC hormoner var de eneste funnene en negativ korrelasjon mellom ghrelin og fettmasse, og en positiv korrelasjon mellom PYY, kjønn og vekt.

Alder og kroppssammensetning

Alder var sterkt korrelert til kroppssammensetning (vekt, BMI, fettmasse, fettprosent) (Vedleggstabell 2). Det ble funnet en sterkere korrelasjon mellom alder og fettmasse (Pearson 0.751, $p < 0.001$) enn alder og fettprosent (Pearson 0.312, $p = 0.039$) (Vedleggsfigur 5a-b). Da økning i fettmasse (kg) er naturlig knyttet til vekst, og fettprosent derimot er en relativ andel av kroppsmassen, ble det mest korrekt å justere for fettprosent i de videre analysene av alderseffekter. I tillegg til fettprosent, ble det også valgt å justere for kjønn. Dette på bakgrunn av at kroppssammensetningen hos jenter og gutter er ulik; under puberteten får jenter økende fettmasse og gutter økende fettfri masse (42).

Alder og endring i hormonverdier

Ved hjelp av multippel lineær regresjonsanalyse fant man at alder forklarer 13.0% av variasjonen i log-transformert fastende ghrelinkonsentrasjon før rehabiliteringsoppholdet, og 21.1% etter. Både før og etter oppholdet sank beta-verdien for alder i liten grad etter justering for fettprosent og kjønn, og forble en signifikant prediktor for fastende ghrelinkonsentrasjon. For de resterende fastende hormonverdiene (GLP-1, insulin og PYY) før oppholdet var det ingen signifikant alderseffekt. For fastende GLP-1- og insulinverdier etter rehabiliteringsoppholdet var alder derimot en signifikant prediktor, også etter justering for fettprosent og kjønn. For delta AUC viste regresjonsanalysen ingen signifikant sammenheng med alder for noen av hormonene etter justering for fettprosent og kjønn (Tabell 4c).

Tabell 4a: Regresjonsanalyse for fastende hormonverdier før rehabiliteringsopphold, alder, fettprosent og kjønn

	Modell 1				Modell 2			
	Ghrelin ^a	GLP-1	Insulin ^a	PYY ^a	Ghrelin ^a	GLP-1	Insulin ^a	PYY ^a
Alder	-0.361*	0.264	0.270	-0.217	-0.330*	0.169	0.149	-0.196
Fettprosent					-0.066	0.242	0.341*	-0.088
Kjønn					0.033	-0.024	0.043	-0.076

I modell 1 er kun alder lagt inn som forklaringsvariabel, mens man i modell 2 i tillegg har justert for fettprosent og kjønn. Beta-verdier for alder, fettprosent og kjønn er oppgitt

**Signifikante funn, $p < 0.05$, ^aLog-transformerte data brukt ved utregning*

Tabell 4b: Regresjonsanalyse for fastende hormonverdier etter rehabiliteringsopphold, alder, fettprosent og kjønn

	Modell 1				Modell 2			
	Ghrelin ^a	GLP-1	Insulin ^a	PYY ^a	Ghrelin ^a	GLP-1	Insulin ^a	PYY ^a
Alder	-0.459*	0.368*	0.497*	-0.121	-0.362*	0.424*	0.525*	-0.009
Fettprosent					-0.268	-0.127	-0.032	-0.292
Kjønn					0.027	0.069	0.107	0.178

I modell 1 er kun alder lagt inn som forklaringsvariabel, mens man i modell 2 i tillegg har justert for fettprosent og kjønn. Beta-verdier for alder, fettprosent og kjønn er oppgitt

**Signifikante funn, $p < 0.05$, ^aLog-transformerte data brukt ved utregning*

Tabell 4c: Regresjonsanalyse for endring i AUC for de ulike hormonene, alder, fettprosent og kjønn

	Modell 1				Modell 2			
	Ghrelin	GLP-1	Insulin	PYY	Ghrelin	GLP-1	Insulin	PYY
Alder	-0.327*	-0.278	0.008	0.144	-0.260	-0.226	0.104	0.241
Fettprosent					-0.188	-0.141	-0.266	-0.057
Kjønn					0.059	0.052	0.081	0.414*

I modell 1 er kun alder lagt inn som forklaringsvariabel, mens man i modell 2 i tillegg har justert for fettprosent og kjønn. Beta-verdier for alder, fettprosent og kjønn er oppgitt

**Signifikante funn, $p < 0.05$*

Diskusjon

I denne studien ble det observert en endring i hormonrespons etter 14 dagers rehabiliteringsopphold med kostrestriksjon, og noen av disse endringene kunne knyttes opp mot alder. Det ble funnet en negativ korrelasjon mellom alder og ghrelin, både fastende og delta AUC, i tillegg til en positiv korrelasjon mellom alder og fastende GLP-1 og insulin etter rehabiliteringsoppholdet. Man fant en tydelig alderseffekt for ghrelin med en tendens til lavere konsentrasjoner og mindre spredning fra 14 års alder, men ikke for de resterende hormonene. I tillegg ble det funnet en signifikant økning i fastende subjektiv sultfølelse, målt med visual analogue scale (VAS), etter oppholdet, og sultfølelsen var sterkere ved lavere alder. I denne studien kan derfor hverken objektiv (appetitthormoner) eller subjektiv appetittregistrering forklare at eldre barn med fedme har vanskeligere enn yngre barn for å gå ned i vekt med livsstilsintervensjon.

For sulthormonet ghrelin ble det i vår studie sett en tendens til økning i både fastende verdier og AUC etter rehabiliteringsoppholdet, men endringene var ikke statistisk signifikante. Studier på voksne har vist at ghrelinkonsentrasjonen øker ved vektnedgang(31, 34), mens studier på barn har noe motstridende resultater. To ulike studier fant i likhet med oss ingen signifikante endringer i ghrelinkonsentrasjon etter vektnedgang hos overvektige barn(29, 30). Kelishadi et al., som studerte overvektige barn i alderen 7-9 år, og Gueugnon et al. som så på overvektige ungdommer, fant derimot en økning i ghrelin etter vektnedgang(32, 33). Kelishadi et al. hadde unge deltakere og et smalt aldersspenn sammenlignet med oss, noe som kan forklare de motstridende resultatene. Gueugnon et al. oppgir ikke aldersspenn, og det er derfor vanskelig å sammenligne deres resultater med vår studie. Ut fra våre funn kan vi ikke sikkert konkludere med at ghrelinkonsentrasjonen øker ved vektnedgang hos barn, men en økning ville ha gitt økt sultfølelse og utfordringer med videre vektnedgang.

Når det gjelder korrelasjon mellom ghrelin og alder er våre funn derimot mer samstemte med andre studier, og den negative korrelasjonen vi fant er beskrevet tidligere(26, 43, 44). Alder hadde fortsatt betydning for fastende ghrelin (før og etter rehabiliteringsoppholdet) etter justering for fettprosent og kjønn. Dette indikerer at jo eldre barna blir, dess lavere ghrelinkonsentrasjon får de. Ut fra disse funnene er det nærliggende å tro at de eldste barna har mindre sultfølelse enn de yngste, da de har mindre av det orexogene hormonet ghrelin.

Vi fant videre en terskel for ghrelinverdier ved 14 års alder, og konsentrasjonene tenderte til å være lavere og mer samlet for de eldste. Så langt vi vet er det ikke tidligere gjort tilsvarende studier, men funnene våre sammenfaller til en viss grad med fysiologiske prosesser i barns vekst og utvikling. På bakgrunn av at gjennomsnittlig debutalder for pubertet er 11 år for jenter og 12 år for gutter(45), samt at overvektige barn ofte kommer tidligere i pubertet enn normalvektige(46), kan man anta at deltakerne over 14 år allerede hadde kommet langt i pubertetsutviklingen. Det er derfor lite trolig at terskelområdet kan knyttes opp mot pubertetsstart. Pubertet styres av hormoner, inkludert høye verdier av veksthormon (GH), som regulerer vekstspurten(47). Flere studier beskriver at ghrelin er en GH-stimulator(48), men om GH regulerer ghrelin-utskillelsen er usikkert. Overvektige barn har høyere veksthastighet sammenlignet med normalvektige før pubertet, og noe lavere pubertal vekstspurt med redusert GH-sekresjon(49). Våre funn er forenlig med at ghrelin er en komponent i reguleringen av unges vekst, men detaljer i reguleringen av dette, og særlig hos svært overvektige barn, er fortsatt lite forklart.

Grafene med postprandial ghrelinkonsentrasjon viser en trend mot at de eldste har lavere konsentrasjon og flatere kurve enn de yngste. Mønsteret hos de eldste barna, som er i sen vekstfase, ligner mer på den postprandiale ghrelinkurven som kan ses hos overvektige voksne(34). Det ser altså ut til at jo eldre barna blir, jo mer vil ghrelin-profilen deres ligne de overvektige voksnes profil, som er preget av lave verdier og samtidig ghrelin-resistens(20). Vi vet at vektnedgang og det å holde vekten nede er en utfordring for voksne(50), og at de eldste barna har et voksent ghrelinmønster kan kanskje forklare hvorfor de har vansker med å gå ned i vekt.

GLP-1, PYY og CCK er metthetshormoner som skilles ut postprandialt. Etter rehabiliteringsoppholdet ble det funnet en signifikant nedgang i fastende verdier av GLP-1 og CCK. Reinehr et al. støtter funnet av nedgang i GLP-1 hos overvektige barn og unge(28), mens Jensen et al. ikke påviste endringer hos deltakere i alderen 10-17 år(30). Så langt vi vet foreligger det ikke studier som omhandler CCK hos overvektige barn, men hos voksne er det i likhet med våre resultater funnet en nedgang etter livsstilsintervensjon(31, 34). Vi fant ingen endringer i PYY, noe som støttes av andre studier(30, 32). Ut fra våre funn, med en nedgang i GLP-1 og CCK og tendens til økt ghrelin, vil man forvente lavere metthetsfølelse og økt sultfølelse for barn og unge under behandling. Dette kan forstås som en hormonell barriere for videre vektnedgang.

Sammenhengen mellom metthetshormoner og alder er lite utforsket hos barn. Vi fant en positiv korrelasjon mellom alder og fastende GLP-1 etter rehabiliteringsoppholdet, i motsetning til Reinehr et al. som ikke fant noen sammenheng(28). I Reinehr sin studie var det oppgitt en gjennomsnittsalder på 11 år, noe som ligger nokså tett opp mot vårt gjennomsnitt på 12.2 år. Aldersspennet var derimot ikke oppgitt, noe som vanskeliggjør sammenligning med våre resultater. Den positive korrelasjonen mellom GLP-1 og alder påvist i vår studie tilsier at jo eldre man blir, dess høyere GLP-1 konsentrasjoner får man, og i teorien dermed mer metthetsfølelse. For de to resterende metthetshormonene, PYY og CCK, ble det ikke funnet noen alderseffekt.

Overvekt er assosiert med hyperinsulinemi og insulinresistens(51). Etter rehabiliteringsoppholdet, hvor deltakerne hadde gått ned i vekt, ble det som forventet funnet en nedgang i insulin. Tidligere studier har også rapportert det samme(29, 30, 32), og denne nedgangen kan skyldes en bedring av insulinfølsomheten. I tillegg kan nedgangen til en viss grad forklares av økt ghrelin, da dette sulthormonet nedregulerer insulinsekresjonen(52). Hva gjelder alder var det en positiv assosiasjon med fastende insulinverdier også etter justering for fettprosent og kjønn, men kun etter rehabiliteringsoppholdet. Aldersassosiasjonen kan blant annet forklares av hyperinsulinemi og økt insulinresistens som man ser i puberteten og vekst, også hos normalvektige(53, 54).

GLP-1 er et viktig inkretin som stimulerer sekresjonen av insulin via GLP-1 reseptorer uttrykt på beta-celler i pankreas(55). Det er derfor naturlig at GLP-1 og insulin samvarierer, noe som støttes av våre funn. Både fastende insulin og GLP-1 hadde en statistisk signifikant nedgang etter rehabiliteringsoppholdet, og hormonene er korrelert med mange av de samme antropometriske målene. I tillegg ble det funnet en alderseffekt som kun var til stede etter rehabiliteringsoppholdet for både GLP-1 og insulin. Hvorfor vi fant en alderseffekt kun etter oppholdet er vanskelig å forklare, men at man får de samme resultatene for begge hormonene bekrefter at de samvarierer.

Oppsummert fant vi en tendens til økning i sulthormon (ghrelin) og nedgang i metthetshormoner (GLP-1 og CCK) og insulin etter rehabiliteringsoppholdet. Tendensen til økt ghrelin kan forklare funnet av en signifikant økning i postprandial subjektiv sultfølelse (AUC VAS1) etter oppholdet, som også støttes av en studie gjort på voksne(31). For subjektiv metthetsfølelse (VAS3) ble det derimot ikke funnet noen signifikante endringer, til tross for nedgangen i metthetshormonene GLP-1 og CCK. Både ghrelin og subjektiv sultfølelse (VAS1) var negativt korrelert med alder, som vil si at de eldste barna har mindre sulthormoner og mindre sultfølelse enn de yngste. Ut fra dette, i tillegg til at de eldste barna har økte verdier av insulin og metthetshormonet GLP-1, skulle man tro at det var enklere for eldre å gå ned i vekt. Dette stemmer ikke overens med vår hypotese om at de eldste barna har en hormonrespons som enten gir økt sult eller redusert metthetsfølelse når de er i kalori restriksjon. Det at eldre barn har vanskeligere for å gå ned i vekt(8) må dermed ha en annen forklaring enn hormonell appetittregulering, for eksempel hedoniske mekanismer eller fenomener som «eating in absence of hunger» (EAH). EAH er et fenomen hvor man spiser i fravær av fysiologisk sult, og tidligere studier har vist at graden av EAH øker med alderen(56, 57). Fisher et al. studerte barn i alderen 5-18 år, og fant en lineær trend som indikerte økt kaloriinntak som følge av EAH frem til 13 års alder(57). Dette kan muligens bidra til at eldre barn har vanskeligere for å lykkes med vekt nedgang enn yngre barn. Videre forskning innenfor flere domener av appetittkontrollen er nødvendig for å forstå fysiologien bak den dårlige behandlingseffekten hos ungdom, og for å utarbeide individuelle behandlingsplaner som gir gode langsiktige resultater.

Styrker og svakheter

Studien har flere styrker. Først og fremst er den utført på en reell pasientpopulasjon som ikke har respondert på fedmebehandling i primærhelsetjenesten. Det var en nokså jevn alders- og kjønnsfordeling mellom deltakerne som ble inkludert i studien. Det ble samlet inn et bredt spekter av data for hver enkelt deltaker for å få mest mulig informasjon om kroppssammensetning, hormonregulering og kroppens respons på vekt nedgang. I tillegg var det få deltakere som falt ut av studien; 11 falt ut før oppstart, og av de resterende 47 fullførte alle rehabiliteringsoppholdet.

Studien har også noen svakheter. Generaliserbarheten svekkes av at de inkluderte deltakerne hovedsakelig var fra europeiske, kaukasiske familier, og at det ikke ble innhentet informasjon om sosioøkonomisk status. En annen faktor som også senker generaliserbarheten er at deltakerne var svært overvektige, noe som gjør det vanskeligere å sammenligne våre resultater med andre publiserte studier. Når det gjelder måltidsprovokasjon ble det valgt å gi alle deltakerne det samme standardiserte måltidet, uavhengig av både vekt og alder. Det vil si at det samme måltidet ga mer energi per kilogram kroppsvekt hos deltakerne som veide minst. I tillegg ble det samme måltidet gitt både før og etter rehabiliteringsoppholdet, til tross for at de hadde gått ned i vekt. Ved å gi ulik størrelse på måltidet ville man gitt ulik stimulus, da utskillelsen av metthetshormoner stimuleres av næringsstoffer (aminozyrer, fettsyrer og karbohydrater) i ventrikel- og tarmlumen(58). For å kunne sammenligne hvilken effekt alder har på hormonskonsentrasjonene ønsket man å gi alle den samme stimulusen, og det ble derfor valgt å gi alle like store måltid. Hos voksne brukes 600 kcal som måltidsprovokasjon, i motsetning til 450 kcal i denne studien. Man kan dermed ikke utelukke at stimulusen var for lav for de eldste barna, og at noen av aldersfunnene våre kan være relatert til dette. De fleste statistisk signifikante funnene våre gjaldt derimot fastende verdier, hvor måltidsprovokasjon ikke har noen betydning. Pubertetsstadium ble i denne studien bestemt ut fra egenrapportering basert på ytre kliniske tegn. Få deltakere gjennomførte rapporteringen (51.1%), barnas egne vurderinger er en usikker metode for å stadfeste Tanner stadium og vurdering av ytre kjønnskarakteristika kan være ekstra utfordrende hos barn med overvekt eller fedme. I tillegg ble bestemmelse av pubertetsdebut basert på ytre karakteristika, til tross for at hormonelle endringer inntreffer før kliniske tegn kommer til syne(53). For å bestemme pubertetsstart mer nøyaktig kunne man derfor ha benyttet hormonomålinger i stedet for kliniske karakteristika. Man vet at pubertet er sterkt knyttet opp mot alder, men da bestemmelsen av pubertetsstadium var såpass usikker, og terskel-verdien for ghrelin så ut til å være sterkere knyttet opp mot alder enn pubertet, ble det i de videre analysene valgt å fokusere på sammenhengen med alder. Vi kan ikke utelukke at pubertet kan ha påvirket de hormonelle endringene, men fant ikke holdepunkter for det i vår studie. Det kan også nevnes at data ble samlet inn ved tre ulike lokalisasjoner, som selv under standardiserte forhold kan føre til unøyaktighet og dermed mulig introduksjon av type II feil, hvor man ikke klarer å påvise eksisterende forskjeller. Avslutningsvis er det ikke tatt hensyn til at vekttap kan påvirke den sentrale sensitiviteten for sirkulerende hormoner.

Konklusjon

Både subjektiv og hormonell appetittrespons endret seg etter et 14 dagers rehabiliteringsopphold hvor deltakerne var i energiunderskudd. En del av hormorkonsentrasjonene etter oppholdet var assosiert med alder, med lavere nivå av sult- og høyere nivå av metthetshormoner hos de eldste barna. Våre funn forklarer derfor ikke utfordringene ungdom har med å stå i en kostholdsending. Vi fant også en tydelig terskel ved 14-års alder for ghrelinkonsentrasjon, og de eldste barna hadde en postprandial ghrelinkurve som tilsvarer et voksent fedmemønster. Mer kunnskap om appetittregulering hos barn og unge med fedme er nødvendig, og ytterligere studier trengs for å bekrefte våre resultater.

Referanseliste

1. World Health Organization. Noncommunicable diseases: Childhood overweight and obesity [Internett]. Genève: World Health Organization; 2020 [cited 2021 23.02.]. Available from: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/noncommunicable-diseases-childhood-overweight-and-obesity>.
2. Collaboration NRF. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-42.
3. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer for primærhelse- tjenesten. Forebygging og behandling av overvekt og fedme hos barn og unge [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet; 2010 [cited 2021 11.3.]. Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/forebygging-utredning-og-behandling-av-overvekt-og-fedme-hos-barn-og-unge/Forebygging,%20utredning%20og%20behandling%20av%20overvekt%20og%20fedme%20hos%20barn%20og%20unge%20-%20Nasjonal%20faglig%20retningslinje.pdf/_/attachment/inline/4f5ecadd-82dd-49cf-9db9-4e5d818b3c15:6a50fcb2fa16e3628ea241a92821aeaeb40716ef/Forebygging,%20utredning%20og%20behandling%20av%20overvekt%20og%20fedme%20hos%20barn%20og%20unge%20-%20Nasjonal%20faglig%20retningslinje.pdf.
4. Steinsbekk S, Wichstrøm L, Odegård R, Mehus I. Change in body fat during a family-based treatment of obesity in children: the relative importance of energy intake and physical activity. *Obes Facts*. 2012;5(4):515-26.
5. Kulseng B, Chen D. Fedmebehandling målrettet mot mat-tarm-hjerne-aksen [Internett]. Norsk gastroenterologisk forening; 2016 [updated 14.01.2016; cited 2021 12.3.]. Available from: <https://gastroenterologen.no/2016/01/fedmebehandling-malrettet-mot-mat-tarm-hjerne-aksen/>.
6. Nymo S, Coutinho SR, Rehfeld JF, Truby H, Kulseng B, Martins C. Physiological Predictors of Weight Regain at 1-Year Follow-Up in Weight-Reduced Adults with Obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27(6):925-31.
7. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(2):251-65.
8. Reinehr T, Widhalm K, l'Allemand D, Wiegand S, Wabitsch M, Holl RW. Two-year follow-up in 21,784 overweight children and adolescents with lifestyle intervention. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(6):1196-9.
9. Júlíusson PB, Eide GE, Roelants M, Waaler PE, Hauspie R, Bjerknes R. Overweight and obesity in Norwegian children: prevalence and socio-demographic risk factors. *Acta Paediatr*. 2010;99(6):900-5.
10. Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will? *Fertil Steril*. 2017;107(4):833-9.
11. Kelly KP, Kirschenbaum DS. Immersion treatment of childhood and adolescent obesity: the first review of a promising intervention. *Obes Rev*. 2011;12(1):37-49.
12. Steinsbekk S, Jozefiak T, Ødegård R, Wichstrøm L. Impaired parent-reported quality of life in treatment-seeking children with obesity is mediated by high levels of psychopathology. *Qual Life Res*. 2009;18(9):1159-67.
13. Dalby S, Vahlkvist S, Østergaard I, Park Jørgensen J, Bogh Juhl C. Two-year treatment programme showed that younger age and initial weight loss predicted better results in overweight and obese children aged 2-16 years. *Acta Paediatr*. 2020;109(8):1649-55.

14. Dalla Valle M, Laatikainen T, Lehtikainen M, Nykänen P, Jääskeläinen J. Paediatric obesity treatment had better outcomes when children were younger, well motivated and did not have acanthosis nigricans. *Acta Paediatr.* 2017;106(11):1842-50.
15. Freitas A, Albuquerque G, Silva C, Oliveira A. Appetite-Related Eating Behaviours: An Overview of Assessment Methods, Determinants and Effects on Children's Weight. *Ann Nutr Metab.* 2018;73(1):19-29.
16. Lutter M, Nestler EJ. Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *J Nutr.* 2009;139(3):629-32.
17. Horner K, Lee S. Appetite-related peptides in childhood and adolescence: role of ghrelin, PYY, and GLP-1. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2015;40(11):1089-99.
18. Berthoud HR. The vagus nerve, food intake and obesity. *Regul Pept.* 2008;149(1-3):15-25.
19. Berthoud HR, Lynn PA, Blackshaw LA. Vagal and spinal mechanosensors in the rat stomach and colon have multiple receptive fields. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;280(5):R1371-81.
20. Cui H, López M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(6):338-51.
21. Flint A, Gregersen NT, Gluud LL, Møller BK, Raben A, Tetens I, et al. Associations between postprandial insulin and blood glucose responses, appetite sensations and energy intake in normal weight and overweight individuals: a meta-analysis of test meal studies. *Br J Nutr.* 2007;98(1):17-25.
22. Timper K, Brüning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis Model Mech.* 2017;10(6):679-89.
23. Anderson GH, Hunschede S, Akilen R, Kubant R. Physiology of Food Intake Control in Children. *Adv Nutr.* 2016;7(1):232s-40s.
24. Lloyd B, Ravi P, Mendes N, Klibanski A, Misra M. Peptide YY levels across pubertal stages and associations with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2957-62.
25. Roth CL, Enriori PJ, Harz K, Woelfle J, Cowley MA, Reinehr T. Peptide YY is a regulator of energy homeostasis in obese children before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6386-91.
26. Whatmore AJ, Hall CM, Jones J, Westwood M, Clayton PE. Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59(5):649-54.
27. Cheng HL, Sainsbury A, Garden F, Sritharan M, Paxton K, Luscombe G, et al. Ghrelin and Peptide YY Change During Puberty: Relationships With Adolescent Growth, Development, and Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(8):2851-60.
28. Reinehr T, de Sousa G, Roth CL. Fasting glucagon-like peptide-1 and its relation to insulin in obese children before and after weight loss. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44(5):608-12.
29. Reinehr T, Roth CL, Alexy U, Kersting M, Kiess W, Andler W. Ghrelin levels before and after reduction of overweight due to a low-fat high-carbohydrate diet in obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2005;29(4):362-8.
30. Jensen DE, Nguo K, Baxter KA, Cardinal JW, King NA, Ware RS, et al. Fasting gut hormone levels change with modest weight loss in obese adolescents. *Pediatr Obes.* 2015;10(5):380-7.
31. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med.* 2011;365(17):1597-604.
32. Gueugnon C, Mougain F, Nguyen NU, Bouhaddi M, Nicolet-Guénat M, Dumoulin G. Ghrelin and PYY levels in adolescents with severe obesity: effects of weight loss induced by

- long-term exercise training and modified food habits. *Eur J Appl Physiol*. 2012;112(5):1797-805.
33. Kelishadi R, Hashemipour M, Mohammadifard N, Alikhassy H, Adeli K. Short- and long-term relationships of serum ghrelin with changes in body composition and the metabolic syndrome in prepubescent obese children following two different weight loss programmes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(5):721-9.
34. Nymo S, Coutinho SR, Eknes PH, Vestbostad I, Rehfeld JF, Truby H, et al. Investigation of the long-term sustainability of changes in appetite after weight loss. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(8):1489-99.
35. Júliusson PB, Hjelmesæth J, Bjercknes R, Roelants M. Nye kurver for kroppsmasseindeks blant barn og unge 2017 [cited 2021 31.05.21]. Available from: <https://tidsskriftet.no/2017/10/debatt/nye-kurver-kroppsmasseindeks-blant-barn-og-unge>.
36. Benestad B, Lekhal S, Småstuen MC, Hertel JK, Halsteinli V, Ødegård RA, et al. Camp-based family treatment of childhood obesity: randomised controlled trial. *Arch Dis Child*. 2017;102(4):303-10.
37. John D, Freedson P. ActiGraph and Actical physical activity monitors: a peek under the hood. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(1 Suppl 1):S86-9.
38. Biro FM, Chan Y. Normal puberty [Internet]. UpToDate; [updated 16.06.20; cited 2021 04.06.21]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/normal-puberty?source=search_result&search=puberty.
39. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320(7244):1240-3.
40. Cole TJ, Faith MS, Pietrobelli A, Heo M. What is the best measure of adiposity change in growing children: BMI, BMI %, BMI z-score or BMI centile? *Eur J Clin Nutr*. 2005;59(3):419-25.
41. Rehfeld JF. Accurate measurement of cholecystokinin in plasma. *Clin Chem*. 1998;44(5):991-1001.
42. Ahmed ML, Ong KK, Morrell DJ, Cox L, Drayer N, Perry L, et al. Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: sex differences and relationship to changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(3):899-905.
43. Park HS, Lee KU, Kim YS, Park CY. Relationships between fasting plasma ghrelin levels and metabolic parameters in children and adolescents. *Metabolism*. 2005;54(7):925-9.
44. Soriano-Guillén L, Barrios V, Chowen JA, Sánchez I, Vila S, Quero J, et al. Ghrelin levels from fetal life through early adulthood: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *J Pediatr*. 2004;144(1):30-5.
45. Juul A, Teilmann G, Scheike T, Hertel NT, Holm K, Laursen EM, et al. Pubertal development in Danish children: comparison of recent European and US data. *Int J Androl*. 2006;29(1):247-55; discussion 86-90.
46. He Q, Karlberg J. Bmi in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. *Pediatr Res*. 2001;49(2):244-51.
47. Delemarre-van de Waal HA, van Coeverden SC, Rotteveel J. Hormonal determinants of pubertal growth. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14 Suppl 6:1521-6.
48. Garin MC, Burns CM, Kaul S, Cappola AR. Clinical review: The human experience with ghrelin administration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):1826-37.
49. Marcovecchio ML, Chiarelli F. Obesity and growth during childhood and puberty. *World Rev Nutr Diet*. 2013;106:135-41.
50. Wing RR, Hill JO. Successful weight loss maintenance. *Annu Rev Nutr*. 2001;21:323-41.
51. Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Ragni M, Nisoli E. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disord*. 2018;23(2):149-57.

52. Poher AL, Tschöp MH, Müller TD. Ghrelin regulation of glucose metabolism. *Peptides*. 2018;100:236-42.
53. Jeffery AN, Metcalf BS, Hosking J, Streeter AJ, Voss LD, Wilkin TJ. Age before stage: insulin resistance rises before the onset of puberty: a 9-year longitudinal study (EarlyBird 26). *Diabetes Care*. 2012;35(3):536-41.
54. Ballerini MG, Bergadá I, Rodríguez ME, Keselman A, Bengolea VS, Pipman V, et al. Insulin level and insulin sensitivity indices among healthy children and adolescents. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(4):329-36.
55. Jones B, Bloom SR, Buenaventura T, Tomas A, Rutter GA. Control of insulin secretion by GLP-1. *Peptides*. 2018;100:75-84.
56. Birch LL, Fisher JO, Davison KK. Learning to overeat: maternal use of restrictive feeding practices promotes girls' eating in the absence of hunger. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(2):215-20.
57. Fisher JO, Cai G, Jaramillo SJ, Cole SA, Comuzzie AG, Butte NF. Heritability of hyperphagic eating behavior and appetite-related hormones among Hispanic children. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(6):1484-95.
58. Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, Horowitz M, Beglinger C, Geary N. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3-36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB. *Physiol Rev*. 2017;97(1):411-63.

Vedlegg

Vedlegg til: Brabrand I, Svenes SM, Ødegård RA. Appetittregulering under fedmebehandling for barn/unge; hvilken betydning har alder?

Innhold:

Materiale og metode

Vedleggsskjema 1: Visual Analogue Scale spørreskjema angående subjektiv appetitt

Resultater

Vedleggsfigur 1: Scatter plot for alder og AUC før (venstre) og etter (høyre) rehabiliteringsopphold for hhv. GLP-1, insulin, PYY og CCK

Vedleggsfigur 2: Scatter plot for alder og fastende ghrelin før (øverst) og etter (nederst) rehabiliteringsopphold

Vedleggsfigur 3: Hormonkonsentrasjon etter måltidsprovokasjon før og etter rehabiliteringsopphold for barn i tidlig og sen vekstfase for hhv. GLP-1, insulin, PYY og CCK

Vedleggsfigur 4: Scatter plot for Tanner-stadium og hhv. ghrelin, GLP-1, insulin og PYY før (venstre) og etter (høyre) rehabiliteringsopphold

Vedleggstabell 1a: Korrelasjonsmatrise fastende hormonverdier før rehabiliteringsopphold og antropometriske mål

Vedleggstabell 1b: Korrelasjonsmatrise fastende hormonverdier etter rehabiliteringsopphold og antropometriske mål

Vedleggstabell 1c: Korrelasjonsmatrise delta AUC hormoner og antropometriske mål

Vedleggsfigur 5a: Scatter plot for alder og fettmasse før rehabiliteringsopphold

Vedleggsfigur 5b: Scatter plot for alder og fettprosent før rehabiliteringsopphold

Vedleggstabell 2: Korrelasjonsmatrise alder, fettprosent og fettmasse

Materiale og metode

Deltakerkode _____

Tidspunkt _____

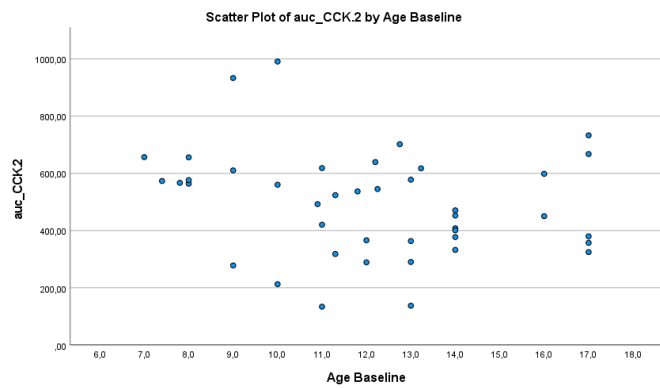
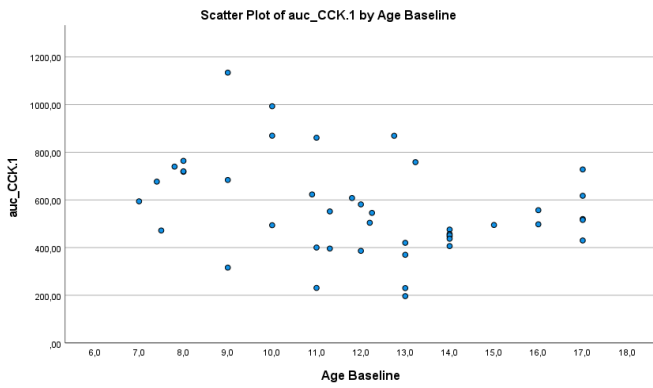
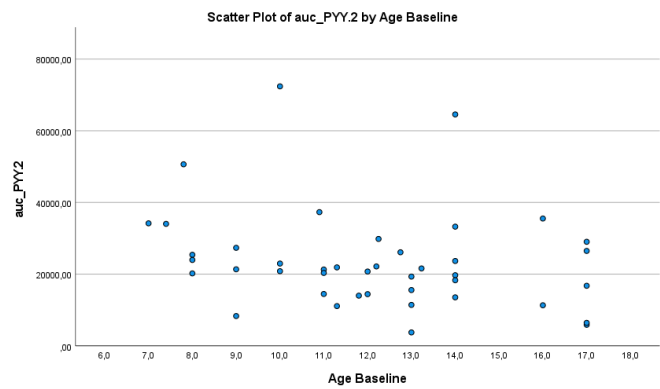
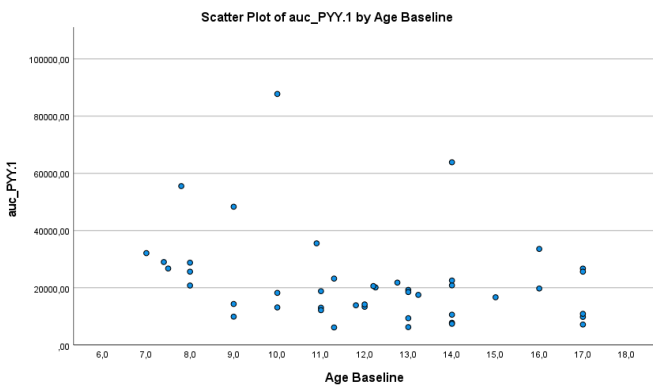
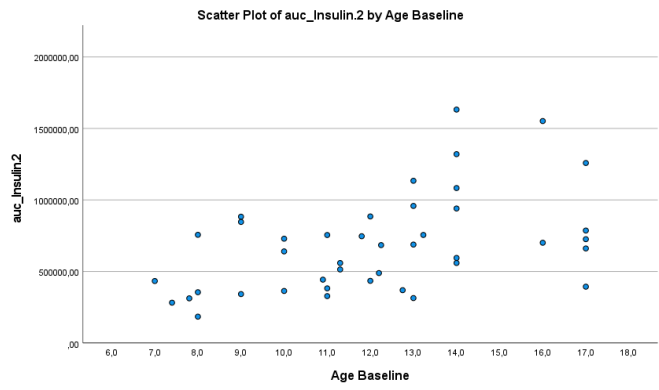
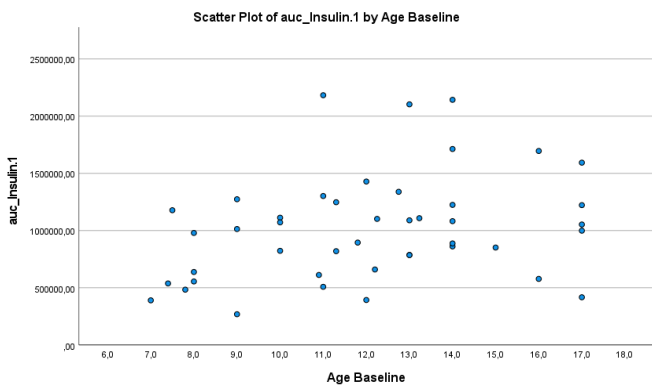
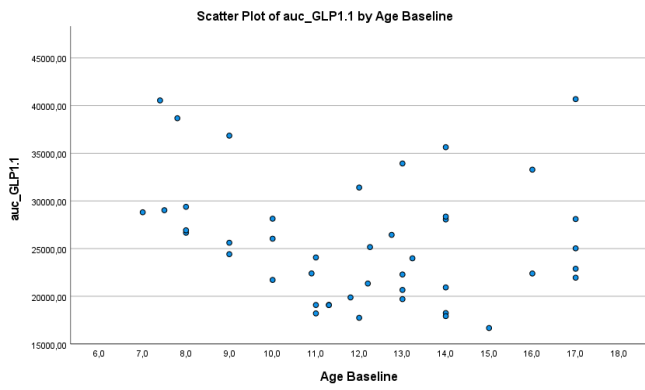
Dato ___ / ___ / ___

Svar på de følgende spørsmålene ved å sette et vertikalt merke gjennom den horisontale linja for hvert spørsmål. Sett merket på linja etter hvordan du **føler deg akkurat nå**. Tenk deg at endene på hver linje indikerer **de mest ekstreme følelsene du noen gang har kjent**.

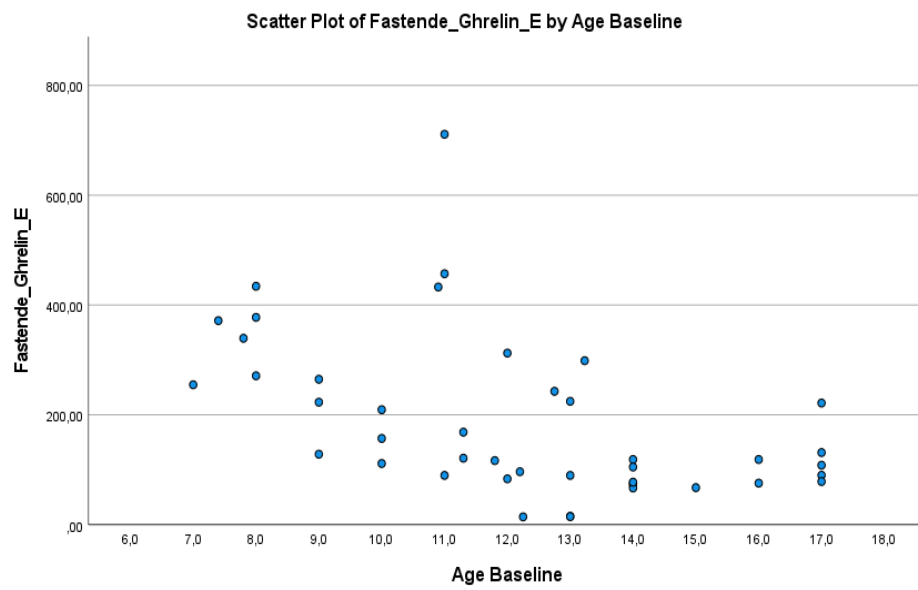
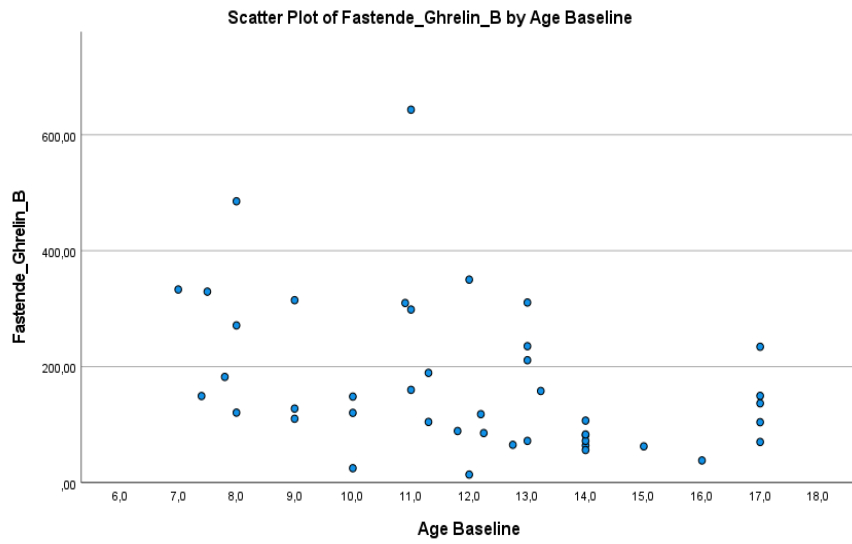
Jeg er ikke sulten i det hele tatt	Hvor sulten føler du deg?	Jeg har aldri vært mer sulten
Ingenting	Hvor mye har du lyst til å spise?	Masse
Ikke mett i det hele tatt	Hvor mett føler du deg?	Ekstremt mett
Ingenting	Hvor mye tror du at du kan spise?	Masse

Vedleggsskjema 1: Visual Analogue Scale spørreskjema angående subjektiv appetitt

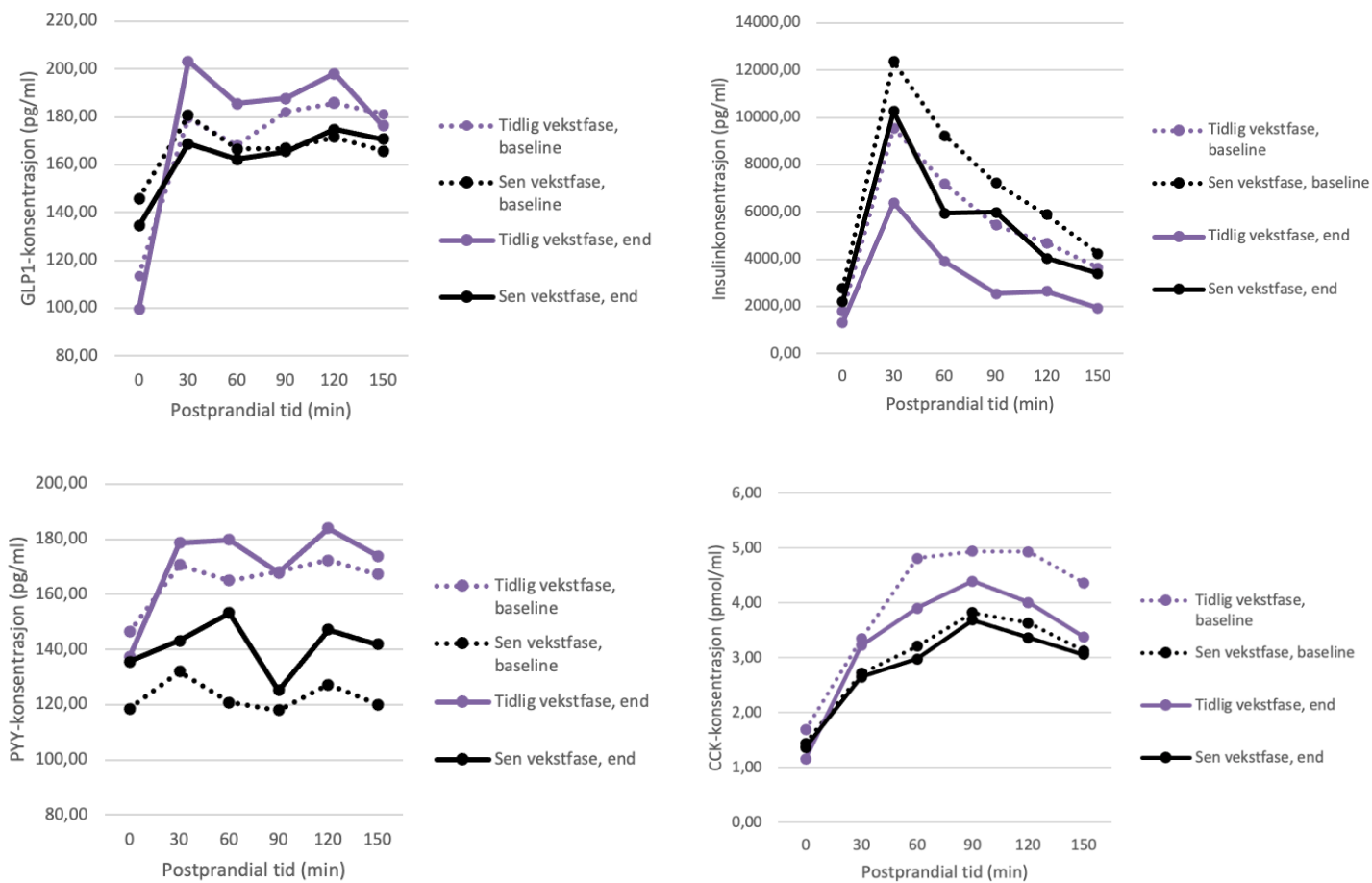
Resultater



Vedleggsfigur 1: Scatter plot for alder og AUC før (venstre) og etter (høyre) rehabiliteringsopphold for hhv. GLP-1, insulin, PYY og CCK

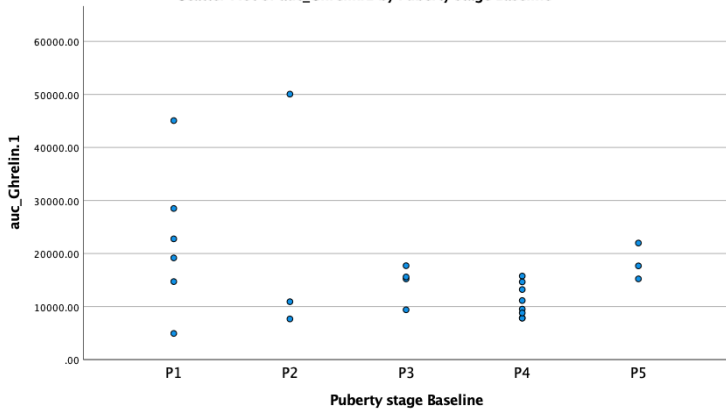


Vedleggsfigur 2: Scatter plot for alder og fastende ghreltin før (øverst) og etter (nederst) rehabiliteringsopphold

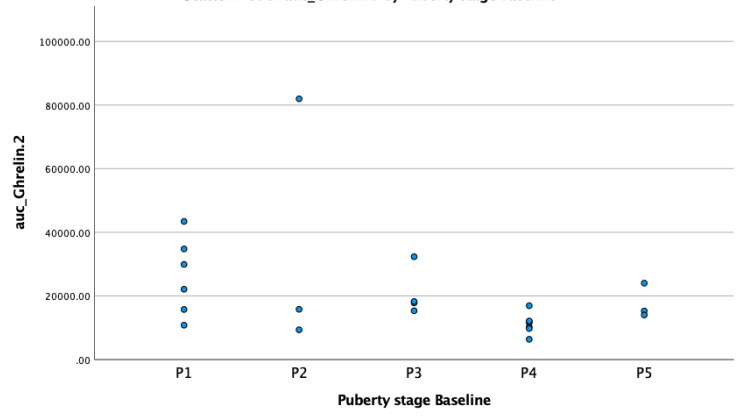


Vedleggsfigur 3: Hormonkonsentrasjon etter måltidsprovokasjon før og etter rehabiliteringsopphold for barn i tidlig og sen vekstfase for hhv. GLP-1, insulin, PYY og CCK

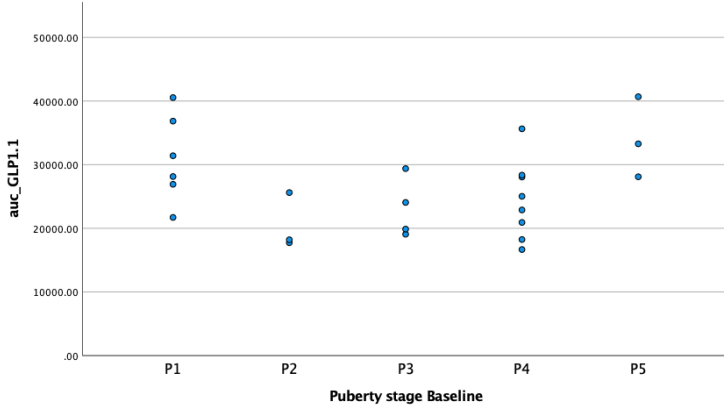
Scatter Plot of auc_GhrelIn.1 by Puberty stage Baseline



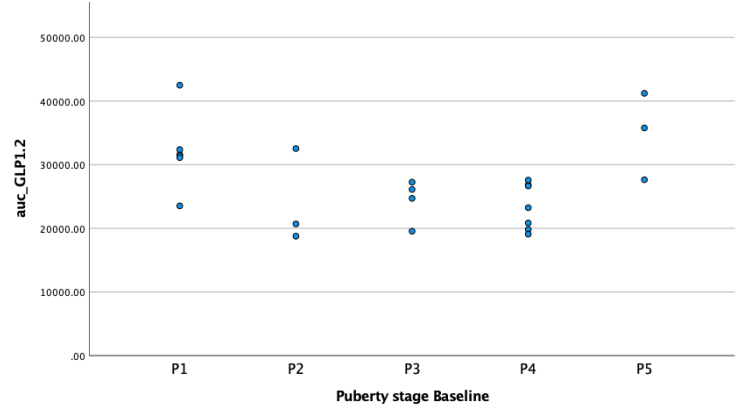
Scatter Plot of auc_GhrelIn.2 by Puberty stage Baseline



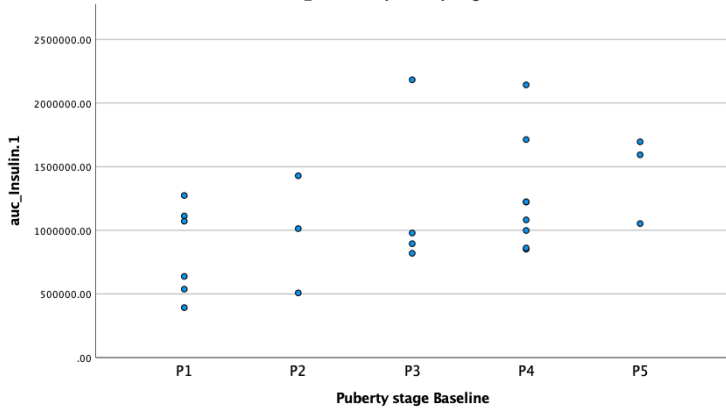
Scatter Plot of auc_GLP1.1 by Puberty stage Baseline



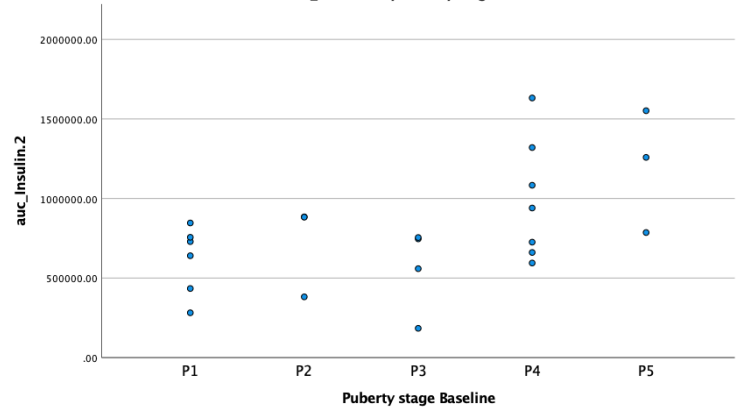
Scatter Plot of auc_GLP1.2 by Puberty stage Baseline



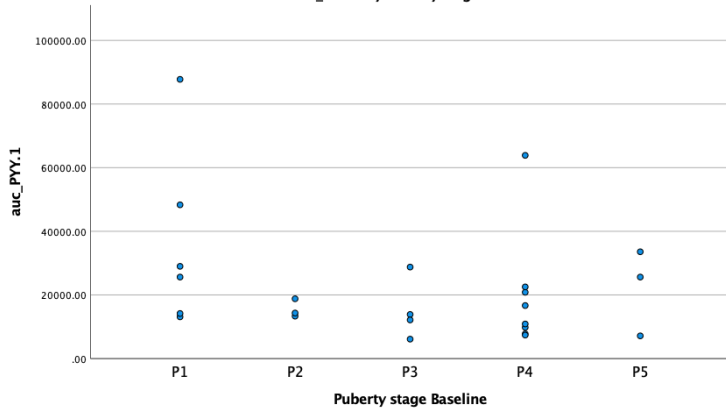
Scatter Plot of auc_Insulin.1 by Puberty stage Baseline



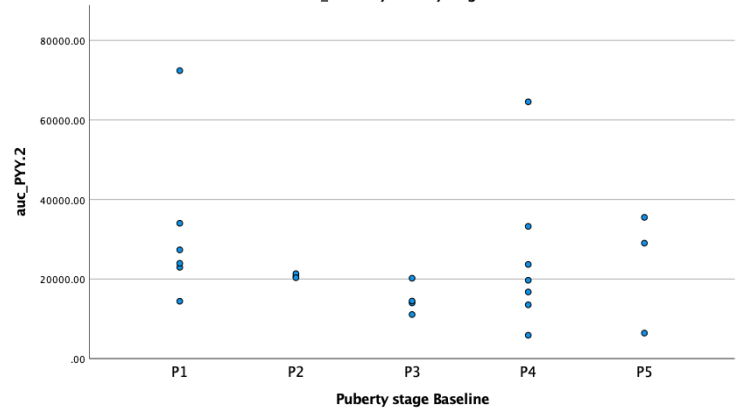
Scatter Plot of auc_Insulin.2 by Puberty stage Baseline



Scatter Plot of auc_PYY.1 by Puberty stage Baseline



Scatter Plot of auc_PYY.2 by Puberty stage Baseline



Vedleggsfigur 4: Scatter plot for Tanner-stadium og hhv. ghrelIn, GLP-1, insulin og PYY før (venstre) og etter (høyre) rehabiliteringsopphold

Vedleggstabell 1a: Korrelasjonsmatrise fastende hormonverdier før rehabiliteringsopphold og antropometriske mål

	Ghrelin ^a		GLP-1		Insulin ^a		PYY ^a		CCK	
	Pearson	p-verdi	Pearson	p-verdi	Pearson	p-verdi	Pearson	p-verdi	Pearson	p-verdi
Alder	-0,332*	0,032	0,296	0,057	0,294	0,059	-0,194	0,218	-0,102	0,522
Kjønn	0,132	0,404	-0,107	0,499	-0,067	0,674	-0,004	0,980	-0,159	0,313
Fettprosent F	-0,191	0,225	0,320*	0,039	0,391*	0,011	-0,134	0,396	-0,113	0,476
Fettprosent E	-0,214	0,174	0,271	0,083	0,341*	0,027	-0,155	0,329	-0,155	0,328
Delta fettprosent	-0,119	0,447	-0,252	0,103	-0,256	0,098	-0,012	0,940	-0,131	0,403
Fettmasse F	-0,395*	0,010	0,417*	0,006	0,490*	0,001	-0,271	0,083	-0,091	0,566
Fettmasse E	-0,403*	0,008	0,384*	0,012	0,460*	0,002	-0,291	0,061	-0,103	0,515
Vekt F	-0,430*	0,004	0,363*	0,018	0,445*	0,003	-0,295	0,058	-0,047	0,766
Vekt E	-0,433*	0,004	0,352*	0,022	0,433*	0,004	-0,313*	0,044	-0,049	0,756

^a Logtransformerte verdier brukt, * signifikant korrelasjon, p<0.05 (uthevede ruter), F=før, E=etter

Vedleggstabell 1b: Korrelasjonsmatrise fastende hormonverdier etter rehabiliteringsopphold og antropometriske mål

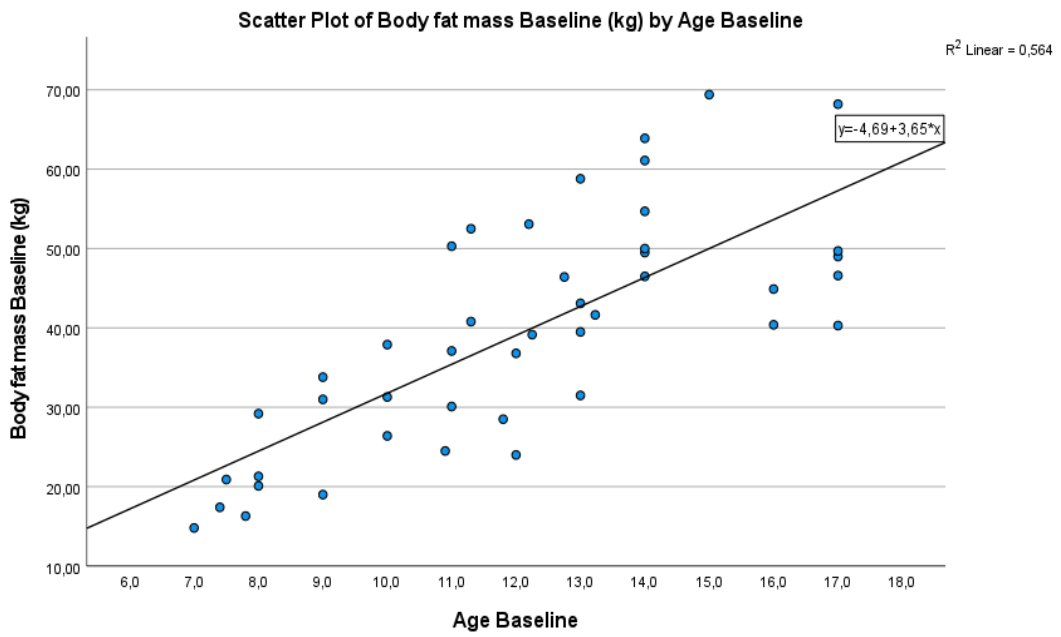
	Ghrelin ^a		GLP-1		Insulin ^a		PYY ^a		CCK	
	Pearson	p-verdi	Pearson	p-verdi	Pearson	p-verdi	Pearson	p-verdi	Pearson	p-verdi
Alder	-0,459*	0,002	0,368*	0,015	0,497*	0,001	-0,121	0,439	0,058	0,713
Kjønn	0,169	0,279	0,042	0,791	0,034	0,831	0,268	0,082	-0,047	0,764
Fettprosent F	-0,434*	0,004	0,006	0,970	0,109	0,486	-0,339*	0,026	-0,037	0,812
Fettprosent E	-0,402*	0,008	-0,002	0,992	0,117	0,453	-0,345*	0,024	-0,073	0,644
Delta fettprosent	0,170	0,277	-0,036	0,821	0,033	0,832	-0,012	0,940	-0,162	0,298
Fettmasse F	-0,543*	0,000	0,253	0,102	0,511*	0,000	-0,222	0,152	0,042	0,791
Fettmasse E	-0,528*	0,000	0,250	0,106	0,513*	0,000	-0,232	0,134	0,027	0,865
Vekt F	-0,481*	0,001	0,318*	0,038	0,616*	0,000	-0,096	0,541	0,060	0,702
Vekt E	-0,479*	0,001	0,329*	0,031	0,622*	0,000	-0,106	0,497	0,058	0,713

^a Logtransformerte verdier brukt, * signifikant korrelasjon, p<0.05 (uthevede ruter), F=før, E=etter

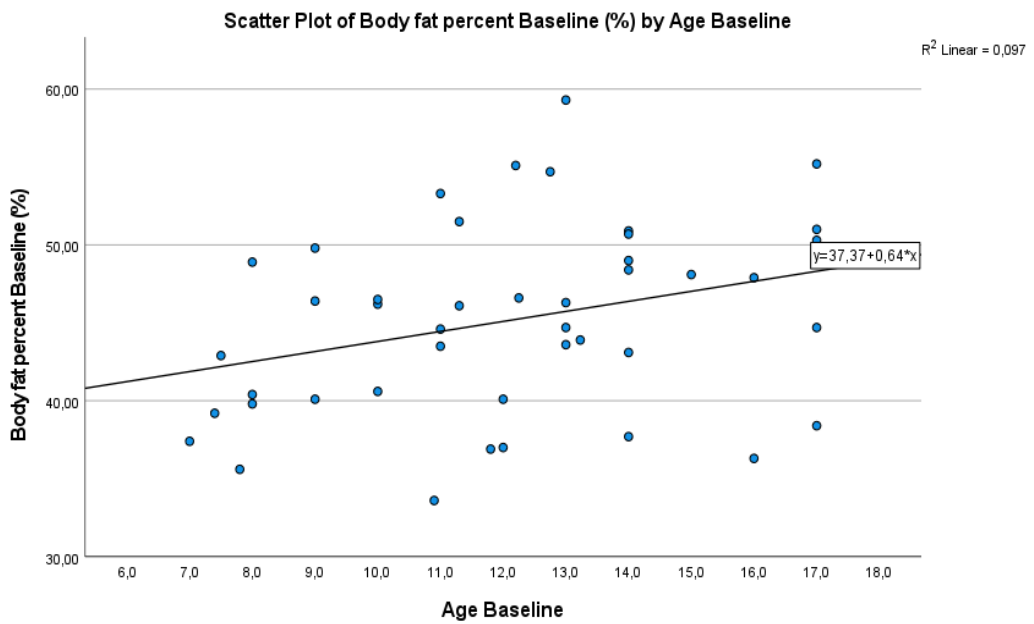
Vedleggstabell 1c: Korrelasjonsmatrise delta AUC hormoner og antropometriske mål

	Ghrelin		GLP-1		Insulin		PYY		CCK	
	Pearson	p-verdi	Pearson	p-verdi	Pearson	p-verdi	Pearson	p-verdi	Pearson	p-verdi
Alder	-0,327*	0,034	-0,278	0,074	0,008	0,958	0,144	0,363	0,225	0,151
Kjønn	0,171	0,279	0,142	0,368	0,149	0,346	0,386*	0,012	0,150	0,344
Fettprosent F	-0,285	0,067	-0,226	0,149	-0,262	0,094	-0,121	0,447	-0,013	0,934
Fettprosent E	-0,274	0,079	-0,205	0,192	-0,233	0,137	-0,136	0,391	0,014	0,931
Delta fettprosent	0,066	0,678	0,109	0,493	0,144	0,362	-0,066	0,678	0,127	0,424
Fettmasse F	-0,324*	0,037	-0,266	0,089	-0,144	0,362	0,177	0,262	0,087	0,583
Fettmasse E	-0,311*	0,045	-0,251	0,109	-0,116	0,464	0,171	0,280	0,098	0,535
Vekt F	-0,265	0,090	-0,208	0,187	-0,069	0,664	0,323*	0,037	0,131	0,408
Vekt E	-0,262	0,093	-0,201	0,202	-0,050	0,752	0,320*	0,039	0,138	0,384

* signifikant korrelasjon, p<0.05 (uthevede ruter), F=før, E=etter



Vedleggsfigur 5a: Scatter plot for alder og fettmasse før rehabiliteringsopphold



Vedleggsfigur 5b: Scatter plot for alder og fettprosent før rehabiliteringsopphold

Vedleggstabell 2: Korrelasjonsmatrise alder, fettprosent og fettmasse

	Fettprosent før (%)		Fettprosent etter (%)		Fettmasse før (kg)		Fettmasse etter (kg)	
	Pearson	p-verdi	Pearson	p-verdi	Pearson	p-verdi	Pearson	p-verdi
Alder	0,312*	0,039	0,359*	0,017	0,751*	0,000	0,769*	0,000

* signifikant korrelasjon, $p < 0.05$ (uthevede ruter)

