

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

funktion kontrolleres. Udvikling og vækst af nyrecyster kan efter individuelt skøn monitoreres med billeddiagnostik, lettest ultralyd, i fremtiden måske MR. Ønsker anlægslægerne ikke hospitalskontrol, anbefales kontrol af blodtryk og nyrefunktion hos den praktiserende læge.

Fosterdiagnostik og præimplantationsdiagnostik tilbydes i samarbejde med den regionale kliniske genetiske afdeling.

I ADPKD-familier, hvor et eller flere familiemedlemmer har haft aneurismeblødning, tilbydes der hvert femte år fra 20-årsalderen screening for intrakranielle aneurismer med MR-angiografi. Dette bør foregå i et samarbejde mellem den enkelte nefrologiske afdeling og den regionale neurokirurgiske afdeling, der stiller operationsindikationen for påviste ikke-bristede aneurismer. Aneurismescreening tilbydes primært til ADPKD-patienter og disses børn og søskende. I nogle tilfælde bør aneurismescreening tilbydes fjernere slægtninge, hvor diagnosen hos »mellemliggende« slægtninge er uafklaret.

Korrespondance: *Svend Strandgaard*, Nefrologisk Afdeling B, Amtssygehuset i Herlev, DK-2730 Herlev. E-mail: svst@herlevhosp.kbhamt.dk

Antaget: 10. juni 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

\* *Lone Sunde*, overlæge, ph.d., klinisk genetisk afdeling, Århus Sygehus, *Marianne Schwartz*, lic.scient., klinisk genetisk afdeling, H:S Rigshospitalet, *Bo Voldby*, overlæge, dr.med., neurokirurgisk afdeling, Århus Sygehus, *Søren Schwartz Sørensen*, overlæge, dr.med., nefrologisk afdeling P, H:S Rigshospitalet, *Svend Strandgaard*, overlæge, dr.med., nefrologisk afdeling B, Amtssygehuset i Herlev.

## Litteratur

- Demetriou K, Tziakouri C, Anninou K et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease – type 2. Ultrasound, genetic and clinical correlations. *Nephrol Dial Transpl* 2000;15: 205-11.

- Nicolau C, Torra R, Badenas C et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease type 1 and 2: assessment of US sensitivity for diagnosis. *Radiology* 1999;213:273-6.
- Koptides M, Deltas CC. Autosomal dominant polycystic kidney disease; molecular genetics and molecular pathogenesis. *Hum Genet* 2000;107:115-26.
- <http://www.ncbi.nlm.gov/Omin>
- Persu A, Stouenou MS, Messiaen T et al. Modifier effect of eNOS in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet* 2002;11:229-41.
- Lov om ændring af lov om forsikringsaftaler og lov om tilsyn med firmapensionskasser (forbud mod anvendelse af visse helbredsrelevante oplysninger ved tegning m. v. af forsikringer og pensioner). 10. juni 1997.
- Gaist D, Væth M, Tsiropoulos I et al. Risk of subarachnoid haemorrhage: follow up study based on national registries in Denmark. *Brit Med J* 2000;320:141-5.
- Schievink WI. Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1997;40:651-63.
- Ronkainen A, Hernesniemi I, Puranen M et al. Familial intracranial aneurysms. *Lancet* 1997;349:380-4.
- Belz MM, Hughes RL, Kaehny WD et al. Familial clustering of ruptured intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2001;38:770-6.
- Butler WE, Barker FG, Crowell RM. Patients with polycystic kidney disease would benefit from routine magnetic resonance angiographic screening for intracerebral aneurysms: A decision analysis. *Neurosurgery* 1996;38:506-16.
- ISUIA investigators. Unruptured intracranial aneurysm – risk of rupture and risks of surgical intervention. *New Eng J Med* 1998;339:1725-33.
- King JT, Berlin JA, Flamm ES. Morbidity and mortality from elective surgery for asymptomatic, unruptured, intracranial aneurysms: a meta-analysis. *J Neurosurg* 1994;81:837-42.
- Bederson JB. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms. *Circulation* 2000;102:2300-8.
- Brilstra EH, Rinkel GJE, van der Graaf Y et al. Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils. *Stroke* 1999;30:470-6.
- Crawley F, Clifton A, Brown MM. Should we screen for familial intracranial aneurysms? *Stroke* 1999;30:312-6.
- The Magnetic Resonance Angiography in Relatives of Patients with Subarachnoid Hemorrhage Study Group: Risks and benefits of screening for intracranial aneurysms in first-degree relatives of patients with sporadic subarachnoid haemorrhage. *New Eng J Med* 1999;341:1344-50.

## Monogene former for fedme med speciel fokus på melanocortin 4 receptor-mutationer

Læge Jens Meldgaard Bruun,  
1. reservelæge Steen Bønløkke Pedersen &  
professor Bjørn Richelsen

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,  
Medicinsk Endokrinologisk Afdeling C

Den stigende prævalens af fedme nationalt såvel som internationalt har gennem de seneste år øget det forskningsmæssige fokus og forsøg på at identificere genetiske, prædisponerende faktorer for fedmeudviklingen. Fedme er et velkendt element i syndromer som Prader-Willi og Bardet-Biedl, uden

at man ved disse syndromer kender hele den genetiske baggrund og de specifikke biokemiske *pathways*, der er involveret i disse syndromer.

Siden påvisning af det fedtvævsderiverede mæthedshormon leptin [1] er der kommet meget fokus på den centrale appetitregulering, og der er i de senere år kommet et gennembrud i forståelsen af denne. I første omgang er dette gennembrud primært sket på baggrund af undersøgelser i forskellige dyremodeller; men i mange tilfælde har de mekanismer, der har vist sig at spille en rolle i dyremodellerne, efterfølgende kunnet genfindes som værende af betydning også hos mennesker. Dette har medført, at flere monogene former for fedme, primært identificeret hos mus og rotter, efterfølgende

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

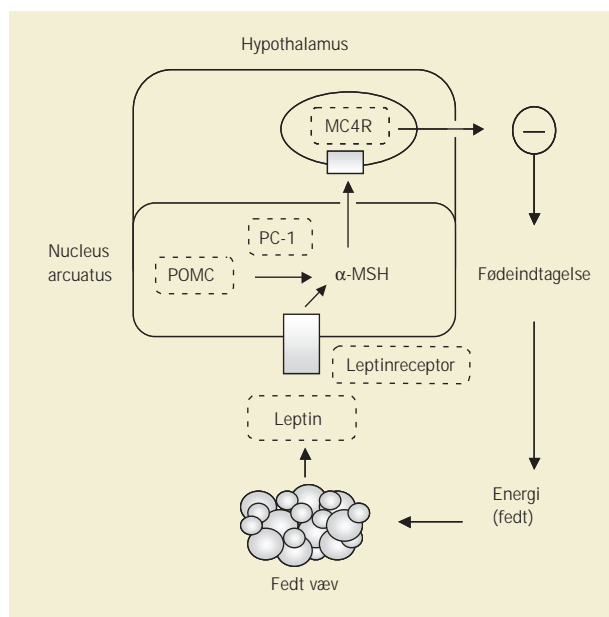
også har vist sig at kunne være årsag til fedme hos mennesker, og da virkningen af disse mutationer viser sig tidligt i livet, er de specielt fundet hos børn med svær fedme [2].

### Appetitregulering

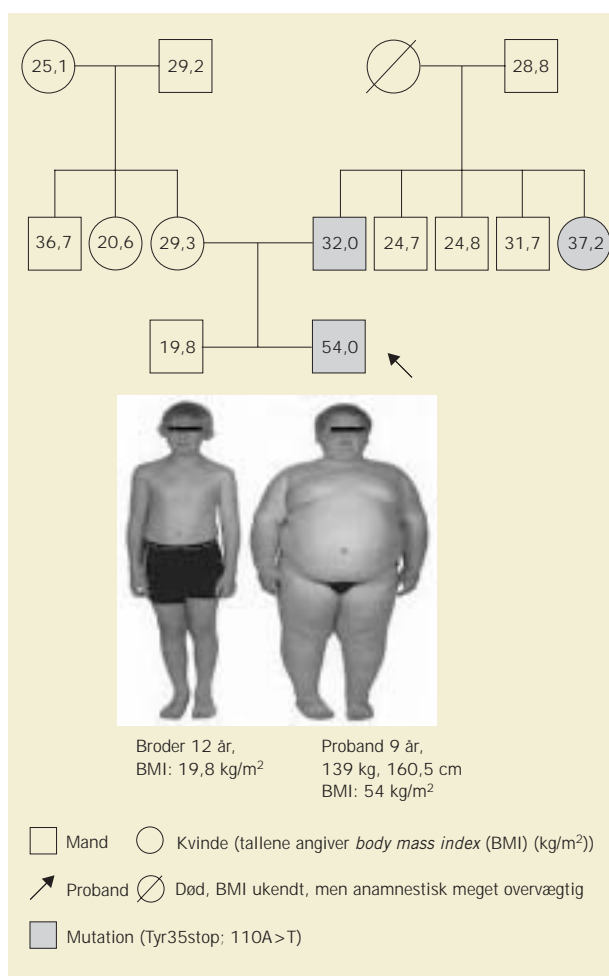
I forenklet form vises i **Figur 1** nogle af de centre i hjernen, der er vigtige for appetitreguleringen. Selv om stimulation af forskellige hypothalamiske kerner er vist at kunne henholdsvis stimulere og hæmme fødeindtagelsen, synes nucleus arcuatus at være helt central for integrationen af de perifere signaler, der regulerer appetitten [3]. Den overordnede perifere regulator synes at være leptin. Leptin produceres i fedtvævet og er forhøjet i blodbanen ved overvægt og fedme. Højt leptinniveau stimulerer mæthedfølelsen (den anorektiske *pathway*) og hæmmer samtidig sultfølelsen (den oreksigene *pathway*) i nucleus arcuatus. Det integrerede respons fra nucleus arcuatus overføres til hypothalamus specielt via melanocortin 4 receptoren (MC4R) (**Figur 1**). De væsentligste mediatorer for det integrerede leptinrespons er  $\alpha$ -melanocyststimulerende hormon (MSH) (inducere mæthed ved at binde sig til MC4R), agouti-relateret peptid (inducere sult ved at blokere MC4R), ghrelin (et oreksigent hormon derivet fra ventriklen) og neuropeptid Y (stimulerer sultfølelsen via interaktion med egne receptorer) [3]. MC4R spiller således en central rolle i forbindelse med at mediere og integrere perifere signaler, primært fra leptin, til appetitregulering i hypothalamus. I relation til ovennævnte system, er der i **Figur 1** angivet de gener, i hvilke mutationer er vist at forårsage fedme.

### MC4R-mutationer

Den almindeligste monogenetiske årsag til svær fedme med debut i barndommen synes at være mutationer i *MC4R*-genet (prævalens ~ 2-6%) [4, 5], hvilket også er fundet i et dansk materiale (prævalens 2,8%) [6]. I **Figur 2** vises et dansk eksempel på en mutation i *MC4R*-genet. Probanden er en dreng på ni år, henvist for svær fedme, der havde været til stede siden den tidligste barndom. Vægten på henvisningstidspunktet var 139 kg, svarende til et *body mass index* (BMI) på 54 kg/m<sup>2</sup>. Probanden var født til tiden med en vægt på 3.550 g, men moderen bemærkede kort efter fødslen, at barnet virkede meget sultent, betydelig mere end storebroderen havde været. Barnet græd meget og blev uroligt, så snart han blevet taget fra brystet. Selv om drengens udvikling og intelligens var inden for det normale for aldersgruppen, blev han dog på baggrund af den svære overvægt flere gange i den tidlige barndom undersøgt for Prader-Willi-syndrom, uden at der på noget tidspunkt blev påvist kromosomforandringer. På baggrund af mistanken om en monogenetisk årsag til drengens svære overvægt blev han undersøgt for mutationer i *MC4R*-genet. Ved genetisk screening af probanden blev der fundet følgende mutation i *MC4R*-genet: Tyr35stop; 110A>T. Den efterfølgende familiescreening viste, at såvel faderen som en af den-



**Figur 1.** Mutationer i gener, der er involveret i appetitreguleringen. Inden for de stiplede linjer er der angivet kendte gener, hvori der er identificeret mutationer, som er vist at give fedme hos mennesker på baggrund af hyperfagi. POMC: pro-opiomelanocortin, PC-1: prohormonconvertase-1,  $\alpha$ -MSH:  $\alpha$ -melanocyststimulerende hormon, MC4R: melanocortin 4-receptor.



**Figur 2.** Melanocortin 4-receptor-mutation Tyr35stop; 110A>T.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

nes søskende også havde den samme mutation. Disse personer led alle af fedme, men i meget varierende grad, som det fremgår af Figur 2. Faderen havde således et BMI på 32,8 kg/m<sup>2</sup>, og faderens søster med samme mutation havde et BMI på 37,8 kg/m<sup>2</sup>. Probandens farmoder var død, men familien kunne oplyse, at farmoderen havde været svært overvægtig hele livet, og hendes søskende havde ligeledes været særdeles overvægtige, hvilket lader formode, at mutationen kommer fra farmoderens familie. Alle med mutationen i familien var heterozygote.

Arvegangen for mutationer i *MC4R*-genet beskrives som værende kodominant, og graden af fedme, der er relateret til disse mutationer, angives at være et resultat af haploinsufficiens [4, 5]. Der er netop blevet publiceret et større engelsk materiale, der inkluderer flere familier med forskellige mutationer i *MC4R*-genet [4]. Her fandt man, at mutationerne i dette gen har varierende indvirkning på receptorens funktion – fra delvist nedsat til helt ophævet funktion (undersøgt i transfektionsstudier). Det har på den baggrund været muligt at beskrive fænotypen af mutationerne i *MC4R*-genet mere præcist. Af 29 probander var tre fjerdedele heterozygote og en fjerdedel homozygote, og der fandtes en gen-dosis-effekt på fænotypen (fedme) [4]. Således var de homozygote mere overvægtige end de heterozygote. Kun 68% af de heterozygote led af egentlig fedme, hvilket viser, at ikke alle mutationer i receptoren er lige biologisk betydningsfulde, og at penetranzen er forskellig [4]. De personer, hos hvem der var ophørt funktion af receptoren, var mere overvægtige end dem, der havde bevaret en delvis funktion [4]. I vores case var probanden heterozygot med en mutation i *MC4R*-genet, således at probandens muterede allel kodede for en receptor med ophævet funktion, og det raske allel kodede for en normalt fungerende receptor.

*Farooqi et al* fandt, at personer, som var heterozygote for mutationer i *MC4R*-genet, var karakteriseret ved betydelig hyperfagi, dog ikke så udtalt som hos personer med leptinmangel (mutationer i *leptin*-genet med umålelige niveauer af leptin i plasma) [4]. I modsætning til simpel børnefedme er fedme forårsaget af mutationer i *MC4R*-genet forbundet med øget højdevækst, sandsynligvis betinget af den ledsagende hyperinsulinæmi, hvorfor disse børn ender med at blive højere end gennemsnittet. Ved sammenligning af voksne med »almindelig« fedme og en ikkemuteret *MC4R* og voksne med fedme på baggrund af en muteret *MC4R* er der ikke fundet forskelle i antallet af personer med nedsat glukosetolerans og type 2-diabetes [5].

### Andre mutationer, der medfører fedme

Som angivet synes mutationerne i *MC4R*-genet at være de almindeligste i forbindelse med svær børnefedme, og de øvrige monogene former for fedme er meget sjældne.

Efter at *Zhang et al* i 1994 påviste, at den ekstreme fedmeudvikling i *ob/ob*-musen skyldtes en mutation i *leptin*-genet

[1], begyndte man at undersøge, om denne mutation også kunne spille en rolle for fedme hos mennesker. Der er endnu kun på baggrund af en mutation i *leptin*-genet identificeret ganske få familier på verdensplan, hos hvem fedmen skyldes leptinmangel [7]. Det interessante ved denne form for fedme er dog, at den kan behandles med eksogent tilført leptin, der nedsætter sultfølelsen hos de afficerede børn og inducerer ganske betydelige væggtab [8]. Ud over de fedmefremkaldende mutationer i *leptin*-genet er der også påvist mutationer i *leptinreceptor*-genet, mutationer i *pro-opiomelanocortin* (POMC)-genet og i *prohormonconvertase-1* (PC-1)-genet, et enzym, der spiller en rolle for normal processering af POMC, der bl.a. fører til dannelse af  $\alpha$ -MSH [3].

### Perspektiver

Fra set mutationerne i *MC4R*-genet er de beskrevne monogene former for fedme meget sjældne, men de giver vigtig ny viden om, hvilke faktorer der regulerer appetitten hos mennesker. Ved den meget sjældne leptinmangel kan den svære fedme behandles med god effekt ved at give daglige injektioner med leptin. Mutationer i *MC4R*-genet kan endnu ikke behandles specifikt, og man må forsøge med livsstilsændringer som behandlingsprincipperne ved Prader-Willi-syndrom [9]. Der er imidlertid håb om, at det vil være muligt at udvikle agonister, der evt. kan aktivere receptoren uden om det muterede område. En udvikling af sådanne agonister vil specielt være af betydning hos de heterozygote mutationsbærere, da disse vil have 50% normale receptorer udtrykt.

Der, hvor den nye forståelse af appetitreguleringen potentielt kan være af stor betydning, er i forbindelse med udvikling af nye farmakologisk stoffer til behandling af den udbredte »almindelige« form for fedme, da den relativt ringe succes i behandlingen af fedme ikke skyldes, at patienterne ikke ved, hvad de skal spise, men snarere at de bliver for »sultne« til at kunne opretholde de gode intentioner over længere tid. Ved brug af den nye viden om appetitreguleringen i nucleus arcuatus og hypothalamus vil de nye behandlingsmuligheder komme til at bygge på mere fysiologiske principper, end det hidtil har været tilfældet. Et sådant fysiologisk baseret behandlingsprincip er netop blevet beskrevet af *Batterham et al*, hvor infusion af det tarmderiverede hormon: peptide YY (PYY), som hæmmer fødeindtagelsen via en blokering af NPY's receptorer i hypothalamus, medførte en 30% reduktion i fødeindtagelsen hos fede såvel som hos slanke forsøgspersoner [10].

Korrespondance: *Jens M. Bruun*, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling C, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C.  
E-mail: [Jens.Bruun@ki.au.dk](mailto:Jens.Bruun@ki.au.dk)

Antaget: 4. maj 2004  
Interessekonflikter: Ingen angivet

Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens ti numre. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

## Litteratur

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32. Erratum, 1995;374:479.
2. Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000;404:644-51.
3. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr et al. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661-71.
4. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003;348:1085-95.
5. Vaisse C, Clement K, Durand E et al. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest* 2000;106:253-62.
6. Echwald SM, Larsen LH, Sørensen TIA et al. Melanocortin 4 receptor mutations – a cause of common obesity. Abstract: European Human Genetics Conference 2002. [www.medacad.org/eshg/abstracts/posters9.htm](http://www.medacad.org/eshg/abstracts/posters9.htm) /april 2004.
7. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997;387:903-8.
8. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999;341:879-84.
9. Couper R. Prader-Willi syndrome. *J Paediatr Child Health* 1999;354:331-4.
10. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* 2003;349:941-8.

## Farmakologisk behandling af fedme

Overlæge Ole Lander Svendsen

Dokumentation for lægemidler til behandling af fedme kommer ofte fra korttidsstudier. Fedme er kronisk, hvorfor farmakologisk behandling skal kunne gives langvarigt/livslangt uden risiko.

I denne artikel beskrives det nylig publicerede Cochrane-review: »Long term pharmacotherapy for obesity and overweight« [1], der havde som formål at undersøge effekt og sikkerhed af lægemidler godkendt til behandling af overvægt og fedme vurderet ud fra dobbeltblindede, randomiserede kliniske interventionsundersøgelser (RCT) af mindst et års varighed.

### Cochrane-analysen

Forsøgsdeltagerne skulle være >18 år, med et *body mass index* (BMI) >30 kg/m<sup>2</sup>, eller BMI >27 kg/m<sup>2</sup> plus mindst en komorbiditet. Lægemidlerne sibutramin, phentermine, mazindol, diethylpropion, benzphetamin, phendimetrazin, benzocain og orlistat blev inkluderet, men ikke lægemidler, som ikke var godkendt til behandling af overvægt (fluoxetin, sertralin, bupropion, topiramid og metformin), lægemidler, der ved brug medførte høj risiko for afhængighed/misbrug (amfetamin, dexamfetamin og methamfetamin), urtepræparater, eksperimentelle midler eller alternative midler samt lægemidler, som var trukket tilbage fra markedet pga. uacceptabel bivirkningsprofil (fenfluramin, dexfenfluramin og phenylpropionolamin). Artikler frem til december 2002 blev vurderet iht. Verhagen Delphi List [1].

### Resultat af Cochrane-analysen

Seksten RCT med enten orlistat eller sibutramin, men ingen med andre lægemidler, opfyldte kriterierne. Ingen havde undersøgt effekt på morbiditet eller mortalitet.

Alle havde diæt- og motionsintervention i både aktivgrup-

perne og placebo-grupperne samt en indkøringsperiode, hvor kun personer med god kompliance blev randomiseret, hvilket for orlistats vedkommende drejede sig om 86% (varierende fra 75% til 93%), mens tallet ikke er angivet i artiklerne for sibutramin. Ingen af undersøgelserne opfyldte definitionen af *intention-to-treat*-analyse, men var belastet med højt frafald, for orlistats vedkommende drejede det sig om 33% (varierende fra 14% til 52%) og for sibutramins vedkommende om 43% (varierende fra 32% til 47%). Forfatterne havde forsøgt at korrigere for dette ved *last-observation-carried-forward intention-to-treat*-analyse, hvor den sidste observation bruges som surrogat for slutværdien.

### Orlistat

Orlistat inhiberer pancreaslipase og dermed intestinal fedtabsorption. I de elleve RCT med orlistat var der inkluderet 6.021 overvægtige med gennemsnitlig BMI på 36 kg/m<sup>2</sup>, alder 49 år, 71% kvinder og 80% kaukasider. Behandling med orlistat medførte et vægttab, der var 2,7 kg (95% konfidensinterval (CI): 2,3-3,1 kg), større end ved placebo. Orlistat medførte, at 21% flere tabte mindst 5% i vægt, og at 12% flere tabte mindst 10% i vægt.

I øvrigt medførte behandling med orlistat, i forhold til placebo-behandling, en signifikant større reduktion i taljeomkreds på 0,7-3,4 cm, i totalt kolesterol på 0,33 mmol/l, i *low-density lipoprotein* (LDL)-kolesterol på 0,27 mmol/l, i *high-density lipoprotein* (HDL)-kolesterol på 0,02 mmol/l og i triglycerider på 0,05 mmol/l, i systolisk blodtryk (BT) på 1,8 mmHg og i diastolisk BT på 1,6 mmHg, i fasteplasmaglukose på 0,1-1,3 mmol/l, samt i HbA1c på 0,2%. Der var stort set samme effekt hos personer med »lav risiko«, som hos personer med »høj risiko«, for sygdom. Hos type 2-diabetes-patienter (tre RCT) medførte behandling med orlistat et vægttab, der var 2,6% større end i placebo-gruppen, og et fald i fasteplasmaglukose på 0,6-1,3 mmol/l.