

Monogenetiske adipositassyndromer

Dagfinn Aarskog¹, Robert Bjerknes

*Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklubben,
Haukeland Universitetssykehus, Bergen*

Innledning

Det er velkjent at det er en klar genetisk disposisjon for utvikling av overvekt og fedme. Fra tvillingstudier av eneggede og toeggede tvillinger som er oppvokst sammen, og eneggede tvillinger som er oppvokst i forskjellig familie ved adopsjon, er det anslått at ca 70 % av variasjonen i BMI kan forklares ut fra disponerende genetiske faktorer, mens de resterende 30 % må tilskrives miljøfaktorer. Når det gjelder en egenskap som fedme, blir det vanskelig å skille arvelige faktorer fra miljøfaktorer. Vi arver ikke bare gener fra våre foreldre, men også det vi kan kalle en tillært kulturell og sosial arv. I denne arven ligger også et mønster av kostvaner, spisevaner og holdning til fysisk aktivitet som i større eller mindre grad kan prege den enkelte familie.

En rekke undersøkelser fra 1920-årene og frem til i dag viser at det er en klar sammenheng mellom fedme hos foreldre og barn. En nyere amerikansk studie undersøkte risikoen for fedme hos unge voksne i forhold til om de hadde vært fete i barnealderen til forskjellig alder, og om en eller begge foreldre var fete (1). Av fete barn under 3 år uten fete foreldre var bare 8 % fete som unge voksne, men alt ved 6 års alder persisterte fed-

men i mer enn 50 % av tilfellene. Effekten av fedme hos en eller begge foreldre var størst hos barn under 10 år. Risikoen for å være fet som ung voksen hos fete 3-åringere økte fra 8 til 28 % dersom minst en av foreldrene var fet.

Det er her tale om multifaktoriell eller polygenetisk arv der miljøfaktorer i tilknytning til levestil og livsstil blir avgjørende for om samspillet mellom mange gener som hver for seg bare har moderat effekt, kan manifestere seg fra moderat overvekt til ekstrem fedme. Et fenomen som den verdensomspennende epidemiske utvikling av overvekt og fedme i løpet av noen tiår, lar seg bare forklare ved uheldige endringer i miljøfaktorer, for når det gjelder endringer i komplekse interaksjoner mellom mange gener, blir tidsperspektivet av en helt annen størrelsesorden.

På grunn av de mange gener som er involvert og kompleksiteten av interaksjonen mellom dem, er det vanskelig å identifisere de aktuelle kromosomavsnitt for disponerende kandidat gener ved hjelp av de vanlige metoder og teknikker for genetiske koblingsstudier i disponerte familier. På sikt kan resultatene av slike undersøkelser få stor betydning for forebygging og behandling av fedme både på individuell og populasjonsmessig basis, men til nå har de ikke fått praktisk klinisk betydning (2).

Det er beskrevet en rekke genetiske dysmorphe syndromer der fedme inngår sammen med et vidt spekter av dysmorphe trekk, organspesifikke misdannelser og mental retardasjon. Eksempler på slike syndromer er Prader-Willi syndrom, Bardet-Biedel syndrom, pseudohypoparathyroidisme og

¹: Korrespondanse til:
Professor Dagfinn Aarskog
Seksjon for pediatri, Institutt for klinisk medisin
Barneklubben
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen
Tlf. 55975200
Fax. 55975147
E-post: dagfinn.aarskog@pedi.uib.no

pseudopseudohypoparathyroidisme. Det dreier seg om sjeldne tilstander og ofte med komplekse genetiske mekanismer som tap av et paternelt segment på den lange arm av kromosom 15 ved Prader-Willi syndrom, forskjellig fenotype ved transmisjon av maternelle eller paternelle mutasjoner av G-proteinkoblede reseptorer ved henholdsvis pseudohypoparathyroidisme eller pseudopseudohypoparathyroidisme, og genetisk heterogenitet som ved Bardet-Biedel syndrom som til nå er knyttet til seks forskjellige kromosomale loci (2).

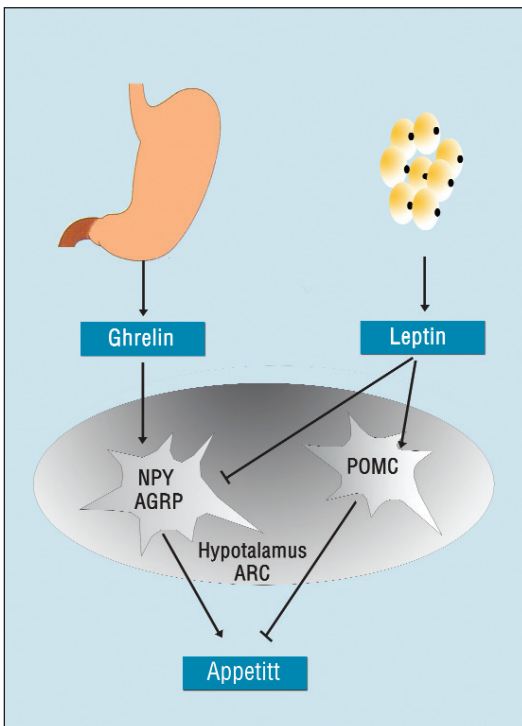
I de seneste 6-7 år er det beskrevet flere syndromer hos barn med tidlig debut av økt appetitt og svær fedme med basis i monogene mutasjoner som ved tilsvarende tidligere identifiserte gen-defekter hos mus med autosomal resessiv arvegang (ob/ob, db/db, fa/fa, tb/tb) eller autosomal dominant transmisjon (yellow, Ay/a). Disse nye monogene syndromer er ikke assosiert med de karakteristiske dysmorfe og andre pleiotrofiske effekter som ved tidligere beskrevne mer komplekse genetiske syndromer forbundet med fedme. Et felles klinisk trekk for disse nye syndromene er at den dominerende patofysiologiske

mekanisme er forstyrrelse i appetittreguleringen med økt energiinntak som følge.

Hensikten med denne artikkelen er å gi en kort oversikt over disse tilstander som til nå bare er beskrevet hos noen få familier. Den mest kjente er leptinmangelsyndromet, som ble omtalt i *Pediatrisk Endokrinologi* i 1998, året etter tilstanden ble beskrevet (3). Den viktigste kliniske betydning på sikt er at videre utforskning av disse tilstandene kan kaste lys over faktorer som regulerer appetitt og som dermed kan få betydning for utvikling av nye og hardt tiltrengte medikamenter og strategier for behandling av vanlig fedme.

Appetittregulering

Appetitten blir regulert av perifere signaler som blir integrert i hypothalamus og i første rekke av neuroner i nucleus arcuatus og den ventromediale nucleus (Figur 1) Korttidsvirkende signaler som induserer metthetsfølelse og avslutning av måltid, inkluderer afferente vagusimpulser og sekresjon av humorale substanser som cholecystin, peptid



Figur 1

Appetitten blir regulert av neuroner i hypothalamus. Leptin binder seg til spesifikke reseptorer i spesielle neuroner i nucleus arcuatus og stimulerer dannelsen av proopiomelanocortin (POMC) som ved påvirkning av prokonvertaser omdannes til melanocortinpeptider. Et av disse α -melanocytstimulerende hormon (α -MSH) bindes til den G-proteinkoblede melanocortinreseptor type 4 (MC4R) som reduserer appetitt (se også Figur 2). Ghrelin binder seg til reseptorer i andre spesifikke neuroner i nucleus arcuatus og stimulerer dannelsen av neuropeptid Y (NPY) og agouti-relatert protein (AgRP) som øker appetitt og energiinntak. Leptin hemmer frigjøringen av NPY og AgRP. I hypothalamus integreres samspillet mellom disse appetittregulerende hormoner, proteiner og peptider. Økt mengde fettvev og dermed leptin fører til at POMC-aktiviteten overstiger NPY/AgRP-aktiviteten med nedsatt appetitt og energiinntak. Når NPY/AgRP-aktiviteten overstiger POMC-aktiviteten, øker appetitt og energiinntak..

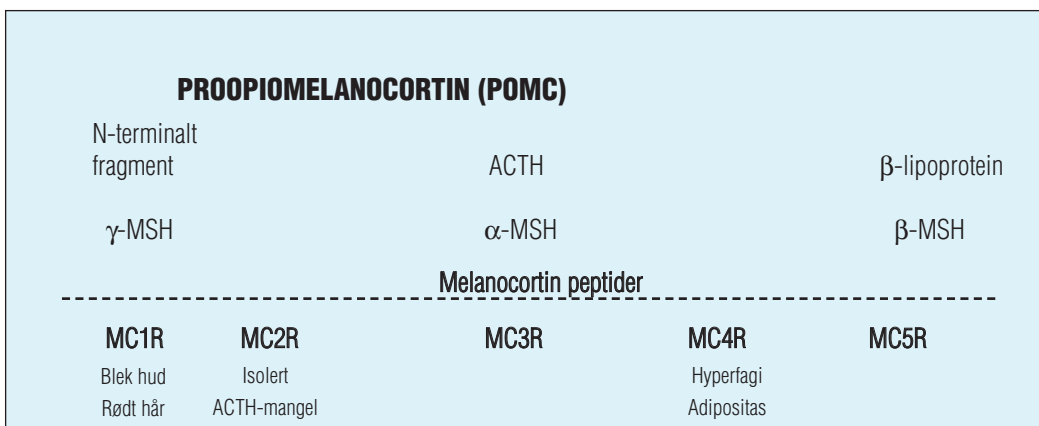
YY og pankreas polypeptid fra gastrointestinaltraktus i forbindelse med måltider (4). Ghrelin er et nytt peptidhormon som skilles ut i mavesekken og stimulerer appetitten ved å binde seg til en spesifikk G-protein koblede reseptorer i hypothalamus (4,5). Ghrelinkonsentrasjonen i blodet stiger raskt umiddelbart før et måltid og faller raskt etter. Dette sekresjonsmønsteret er forenlig med at ghrelin utløser sultfølelse og har ellers effekt på spisevaner ved å gi signal om avslutning av måltid. I den forbindelse er det interessant at serumnivået av ghrelin er markert forhøyet ved Prader-Willi syndrom, og kan derfor være en faktor som bidrar til den ofte problematiske hyperfagien hos barn med dette syndromet (4).

Leptin er prototypen på et langtidsvirkende appetittregulerende hormon som binder seg til en spesifikk leptinreseptor i nucleus arcuatus (Figur 1). Leptin produseres av fettceller og serumkonsentrasjonen er relatert til mengden av fettvev. Høyt serumnivå reduserer appetitt og energiinntak, og motsatt er et lavt nivå, som ved forskjellige former for lipodystrofi, forbundet med økt appetitt og inntak av mat (6). Integreerte serumkonsentrasjoner av ghrelin er inverst relatert til mengden av fettvev og faller ved vekttag i forbindelse med slanking (7). Leptin og ghrelin synes derfor å spille en komplementær rolle når det gjelder å endre energiinntaket for å kompensere for endringer i mengden av fettvev (Figur 1).

Både leptin og ghrelin binder seg til spesifikke reseptorer i to separate populasjoner av neuroner

i nucleus arcuatus. Leptin stimulerer dannelsen av proopiomelanocortin (POMC) som ved påvirkning av prohormonkonvertase 1 (PC1) blir omdannet til en rekke melanokortinpeptider som medierer sin effekt ved binding til 5 forskjellige G-proteinkoblede melanocortinreseptorer (Figur 2). Et av disse peptider, α -melanocytstimulerende hormon (α -MSH), bindes til melanocortinreseptor type 4 (MC4R) som ved aktivering og signaloverføring reduserer appetitt og energiinntak. I tillegg hemmer leptin frigjøring av det appetittstimulerende neuropeptid Y (NPY) og agouti-relatertprotein (AgRP). Motsatt stimulerer ghrelin frigjøringen av neuropeptid Y og AgRP fra den samme populasjon av neuroner og dermed øker appetitt og energiinntak (Figur 2). I en forenklet skisse av det integrerte samspill mellom disse forskjellige appetittregulerende hormoner, proteiner og peptider vil en økning av mengden fettvev, og dermed leptin, føre til at POMC-aktiviteten overstiger NPY/AgRP-aktiviteten med nedsatt appetitt og energiinntak som følge. Motsatt vil et fall i mengden av fettvev og leptin føre til at NPY/AgRP-aktiviteten overstiger POMC-aktiviteten og gir økt appetitt og energiinntak (8).

Påviste mutasjoner i noen av disse faktorer som alle har sin vesentligste effekt gjennom regulering av appetitten ved påvirkning av neuroner i hypothalamus, er årsak til de hittil erkjente monogenetiske adipositasyndromer. Et felles klinisk trekk ved disse syndromer er stor appetitt og utvikling av en svær adipositas fra tidlig spedbarnsalder.



Figur 2

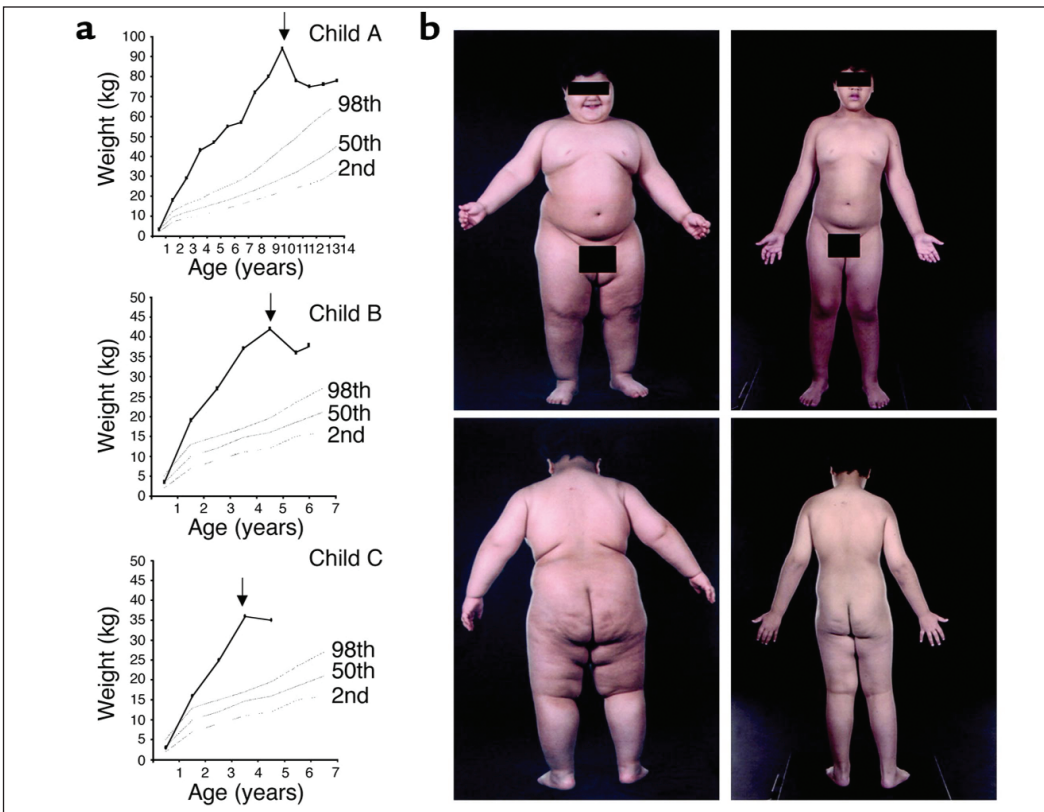
Proopiomelanocortin (POMC) frigjøres fra nucleus arcuatus i hypofysen. Ved suksessiv spalting ved hjelp av proteinkonvertaser blir POMC omdannet til ACTH, melanocortin stimulerende hormoner (MSH) og melanocortinpeptider som binder seg til de G-proteinkoblede melanocortinreseptorer (MCR) som finnes i fem ulike typer (MC1R-MC5R). Feil i aktivering og signaloverføring via de forskjellige reseptorer fører til spesifikke fenotypiske manifestasjoner.

Kongenitt leptinmangel-syndrom

Dette autosomalt resessive syndromet ble først beskrevet i 1997 hos to søskenbarn i en inngiftet pakistansk familie (9). Serum leptin var det ikke påvisbart, og begge var homozygote for samme mutasjon i ob genen som resulterte i et trunkert protein som ikke ble utskilt til blodbanen (10). Begge barna, en gutt og en jente, hadde normal fødselsvekt, men viste kraftig vektøkning fra tidlig spedbarnsalder. Begge hadde svært hyperfagi og var konstant sultne. Den eldste som var en jente, var ved 8 års alder 137 cm (75 percentilen), mens vekten var 86 kg (46 kg over 97,5 percentilen). Søskenbarnet var ved 2 års alder 89 cm (75 percentilen) og veide 29 kg (15 kg over 97,5 per-

centilen). Begge hadde problemer med å gå på grunn av ekstrem fedme.

Året etter ble det samme syndromet rapportert i en familie av tyrkisk opprinnelse (11). Også i denne familien forelå konsanguinitet, og det var tre affiserte familiemedlemmer i alderen 6, 22 og 34 år. De var alle homozygote for samme mutasjon i ob genen, og hadde svært lavt serumnivå av leptin til tross for svært adipositas. Begge de to voksne viste tegn på sentral hypogonadisme, med sparsom pubesbehåring, liten penis, små testikler og gynekomasti hos den 22 år gamle mannen og primær amenorrhea hos den 34 år gamle kvinnen (11). Disse fenotypiske manifestasjoner kan tyde på at leptingenet kan ha en rolle i den humane reproduktive funksjon slik som det er vist hos ob/ob musen.



Figur 3

Effekt av behandling med rekombinant leptin hos tre pasienter med kongenitt leptinmangel-syndrom. Vekten hos pasient A er sammenlignet med percentiler for normale jenter, og pasientene B og C med normale percentiler for gutter. Pilene markerer start på behandlingen. Foto tatt forfra og bakfra av pasient B viser den markerte kliniske effekt av 24 måneders behandling. Gjengitt med tillatelse fra referanse 12.

Respons på leptin behandling

I løpet av de siste par årene er det rapportert en markert effekt hos tre barn med kongenitt leptinmangel-syndrom som er behandlet opptil fire år med rekombinant leptin (10,12). Det mest dramatiske eksempel på leptineffekten var hos en 3 år gammel gutt med svær adipositas som viste et vekttfall fra 42 kg til 32 kg etter 48 mnd leptinbehandling (Figur 3). Den mest umiddelbare kliniske effekt var normalisering av appetitten med en reduksjon i energiinntaket på 45 til 84 %, mens det ikke kunne påvises noen endring i basalmetabolismen. Mer enn 98 % av vekttapet skrev seg fra reduksjon i fettmassen, mens muskelmassen økte i takt med veksten (12). Konsentrasjonen av insulin falt i takt med reduksjonen i fettmassen. Serumkonsentrasjonen av fritt thyroksin og TSH som i utgangspunktet var i normalområdet før behandlingen, økte ved starten av behandlingen og stabiliserte seg deretter på et høyere nivå. En prepubertal jente med skjelettalder på 12,5 år gikk inn i en normal pubertetsutvikling under behandling med leptin, noe som er i tråd med at leptin har en rolle i pubertetsutviklingen og for den reproduktive funksjon (12).

I en studie av heterozygote slektninger ble det funnet signifikant lavere serumnivå av leptin i forhold til det som var forventet ut fra massen av kroppsfett. De hadde også en høyere prevalens av fedme enn i en kontrollpopulasjon med samme alder, kjønn og etnisk bakgrunn. Det er imidlertid foreløpig ikke rapportert behandlingsforsøk hos disse heterozygoter (13).

Det har vært spekulert i om rekombinant leptinbehandling kunne være av verdi ved vanlig adipositas. I utgangspunktet er serumkonsentrasjonen av leptin relativt høy ved fedme med direkte relasjon til fettmassen slik at det måtte bli tale om behandling med rekombinant leptin i doser som gav suprafysiologiske serumkonsentrasjoner. Til nå har resultatene av slik behandling ikke vært noen suksess (14).

Bortsett fra orlistat som hemmer absorpsjonen av fett fra tarmen med opptil 30 % av fettinnholdet i kosten, er til nå ingen farmakologiske preparater til behandling av fedme godkjent for bruk hos barn. Nyere preparater som er aktuelle hos voksne, har vist seg bare å ha moderat og som oftest forbigående effekt. Det initiale vekttap har vært begrenset til om lag 10 % av vekten ved starten av behandlingen. Bare 20-30 % av use-

lekterte pasienter har oppnådd et vekttap i denne størrelsesorden, og hos de fleste begynner vekten å øke igjen 12-18 måneder etter seponering (8). Ved vekttap synker nivået av serum leptin i takt med tap av fettvev, og i denne situasjon har rekombinant leptin i relativt lav dose vist seg å kunne være nyttig for å vedlikeholde et vekttap i en størrelsesorden på 10 % etter en slankekur (15).

Kongenitt leptinreseptordefekt-syndrom

Kongenitt defekt av leptinreseptoren er til nå bare rapportert hos tre affiserte medlemmer i en inngiftet familie med en homozygot mutasjon i leptinreseptorgenet som førte til et brudd i reseptoren like utenfor det transmembrane domene. Det muterte ekstracellulære fragment blir skilt fra resten av reseptoren og sirkulerer i blodet bundet til leptin (10,16).

De kliniske manifestasjoner av reseptordefekten har likhetstrekk med leptinmangel-syndrom med normal fødselsvekt, men kraftig vektøkning i løpet av de første levemåneder og svær hyperfagi med aggressiv adferd når mat blir forsøkt begrenset. Likesom ved leptinmangel var basalmetabolismen normal. Individene med leptinreseptordefekt var normoglykemiske, men hadde lett forhøyet nivå av serum insulin.

I motsetning til leptinmangel-syndromet var det tegn til tidlig moderat vekstretardasjon. Hormonanalyser viste nedsatt basal og stimulert sekresjon av veksthormon og nedsatt serumkonsentrasjon av IGF-I og IGF-bindingsprotein-3.

Kongenitt proopiomelanocortinmangel-syndrom

Kongenitt POMC-mangelsyndrom er karakterisert ved tidlig og svær adipositas, økt appetitt, tegn til neonatal binyrebarksvikt, rødt hår og blek hud. Syndromet er til nå bare rapportert hos noen få barn og skyldes homozygote eller kombinert heterozygot mutasjon i genet for POMC med autosomal resessiv transmisjon av melanocortinfunksjonstap (17,18).

POMC blir produsert av neuroner i nucleus arcuatus i hypothalamus. Ved en enzymatisk opp-

oppsplitting ved hjelp av prokonvertase-1 blir POMC opphav til ACTH og en rekke melanocortinpeptider (Figur 2). Produksjonen av POMC blir stimulert av leptin. Mangel på ACTH forklarer tegnene på neonatal binyrebarksvikt. Melanocortinpeptidene bindes spesifikt til en familie på fem G-protinkoblede reseptorer (melanocortinreseptor type 1-5 (MC1R til MC5R)). Mangel på det anorektiske melanocortinpeptidet (α -MSH) som binder seg til MC4R og i mindre grad til MC3R fører til økt appetitt og tidlig innsettende svær adipositas. Manglende binding av spesifikt melanocortinpeptid til MC1R fører til rødt hår og blek hud som følge av manglende stimulasjon av melanocytter i hårfollikler og hud (Figur 2). Det er til nå ikke utviklet noe spesifikt behandlingstilbud for POMC-mangel-syndrom.

Melancortin 4 reseptordefekt-syndrom

I 1998 ble heterozygote mutasjoner i melanocortinreseptor type 4 (MC4R) rapportert i to familier med autosomal dominant svær, tidlig debuterende adiopsitas (19,20). MC4R tilhører også familien av G-proteinkoblede reseptorer og finnes uttrykt i nucleu arcuatus i hypothalamus. Det melanocortinstimulerende hormon α -MSH er den prinsipielle agonist for MC4R, og binding av agonisten fører til økt syntese av cAMP og ved videre nedstrøms signaloverføring aktivering av cAMP-responsiv gentranskripsjon (21). Produksjonen i nucleu arcatus i hypothalamus av POMC som er utgangspunktet for α -MSH, blir stimulert av leptin. I tillegg hemmer leptin syntesen i nucleu arcuatus av MC4R-antagonisten AgRP (Figur 2).

De kliniske manifestasjoner av mutasjoner i MC4R er sammenfallende med de øvrige monogene adipositas syndromer med tidlig innsettene svær fedme, hyperfagi og hyperinsulinisme. Til forskjell fra de andre er veksten akselerert med økt muskelmasse og bentetthet (2,10,22).

MC4R defekt er til nå den hyppigste beskrevne årsak til monogenetiske adipositas syndromer. Prevalensen hos barn og voksne med svær adipositas har vært noe varierende og ikke minst avhengig av om undersøkelsene har vært foretatt hos barn med tidlig adipositas eller voksne med juvenil adipositas, siden de kliniske man-

ifestasjoner blir mindre uttalt med årene (10,22). Kjønn har også en betydning siden kvinner tenderer til å ha høyere BMI enn menn med samme mutasjon (22). Prevalensen MC4R mutasjoner i studier av pasienter med svær fedme har variert mellom ca. 0,5 og ca. 6 % med høyest prevalens hos barn. Høyeste prevalens er funnet i en engelsk undersøkelse av 500 probander med svær adipositas (10). I en større tysk undersøkelse som omfattet 808 ekstremt fete barn og unge ble det funnet en MC4R mutasjon hos 1,9 %. (23). En undersøkelse av 750 danske menn med tidlig voksen svær adipositas avdekket en prevalens på 2,5 % (22). Etter en gjennomgang av alle rapporterte MC4R studier hos barn og voksne med svær adipositas inntil oktober 2000, ble det anslått en mutasjonsprevalens på 2,9 % (22).

MC4R-defekt-syndrom forekommer trolig med en frekvens på 2-3 % hos barn med tidlig debuterende svær adipositas og appetitt. Muligheten øker dersom veksten er akselerert og flere tilfeller i familien tyder på en autosomal dominant arvegang. Hos slike barn kan det derfor være aktuelt å utføre gentest med henblikk på å avdekke en mulig MC4R mutasjon. Foreløpig er det ikke utviklet spesifikk behandling ved MC4R-defekt-syndrom.

Oppsummering

De monogenetiske adipositas syndromer er i likhet med de mer tradisjonelle former for "inborn error of metabolism" sjeldne tilstander som de færreste vil støte på i sin kliniske hverdag. De tradisjonelle former for "inborn errors of metabolism" ble for 50-60 år siden oppfattet som naturens egne metabolske eksperimenter og ble nøkkel til forståelsen av basale fysiologiske prosesser og patofysiologien ved de enkelte tilstander. Dette ble igjen utgangspunktet for utvikling av stadig mer spesifikk diagnostikk og behandling.

Når det gjelder monogene adipositas syndromer finnes det korresponderende musemodeller med tilsvarende gendefekter for alle til nå påviste humane defekter. Det gir et godt utgangspunkt for basalforskning av genprodukter og virkningsmekanismer. Ved flere av de aktuelle syndromer blir effekten av mutasjoner overført gjennom G-koblede reseptorer med videre nedstrøms signaloverføring som muligens kan være

konvergerende ved disse syndromer. En klargjøring av hvilke molekulære mekanismer som er involvert i regulering av appetitt og energiomsättning, kan derfor gi utgangspunkt for utvikling av nye og mer spesifikke medikamenter til behandling av betydelig vanlig fedme med polygenetisk bakgrunn.

Referanser

- Whiteaker RC, Wright Ja, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood and parent obesity. *N Engl J Med* 1997;337:869-73.
- O'Rahilly S, Farooqi IS. The genetics of obesity in man. www.endotext.org/obesity
- Aarskog D, Bjerknes R. Leptin: Fettvevets hormon. *Pediatrik Endokrinologi* 1998;12:7-11.
- Bjerknes R, Aarskog D. Ghrelin: Et nytt peptidhormon som regulerer veksthormonutskillelsen og energimetabolisme. *Pediatrik Endokrinologi* 2002;16:34-41.
- Druce MR, Small CJ, Bloom SR. Minireview: gut peptides regulating satiety. *Endocrinology* 2004;145:2660-5.
- Ahima R, Osei SY. Leptin and appetite control in lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4254-7.
- Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;346:1625-30.
- Weigle D. Pharmacological therapy of obesity: past, present and future. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2462-9.
- Montague CT, Farooqi IS, Whitehead, JP, Soos AM, Rau H, Warehaus NJ et al. Congenital leptin deficiency associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997;387:903-8.
- Farooqi IS, O'Rahilly S. Monogen human obesity syndromes. *Rec Progress Horm Res* 2004;59:409-24.
- Strobel A, Isaad LC, Ozata M, Strosberg AD. Leptin missens mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nature Genet* 1998;18:213-5.
- Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness and neuroendocrine/ metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002;110:1093-1103.
- Farooqi IS, Keogh JM, Kamath S, Jones S, Gibson JT, Trussell R et al. Partial leptin deficiency and human adiposity. *Nature* 2001;414:34-5.
- Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean subjects: a randomized controlled dose-calculation trial. *JAMA* 1999;282:1568-75.
- Rosenbaum M, Murphy EM, Heymsfield SB, Matthews DE, Leibel RL. Low dose leptin administration reverses effects of sustained weight - reduction on energy expenditure and circulation concentration of thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2391-4.
- Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Carbol S, Pelloux C, Cassuto D et al. A mutation in the human leptin gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998;392:398-401.
- Krude H, Bibermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Grutens A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nature Genet* 1998;19:155-7.
- Coll AP, Farooqi IS, Challis BG, Giles, SHY, O'Rahilly S. Proopiomelanocortin and energy balance: insight from human and murine genetics. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2557-62.
- Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P. A frameshift mutation in human MC4R is associated with dominant form of obesity. *Nature Genet* 1998;20:113-4.
- Yeo DJ, Stanhope RG, O'Rahilly S. A frameshift mutation in MC4R associated with dominant inherited human obesity. *Nature Genet* 1998;20:111-2.

21. Aarskog D, Bjerknes R. Mutasjoner i gener for G-proteinkoblede reseptorer og G-proteiner som årsak til endokrine sykdommer. *Pediatrisk Endokrinologi* 2003;17:44-51.
22. Larsen LH, Echwald SM, Sørensen TIA, Andersen T, Wulff BS, Pedersen O. Prevalence and functional analysis of melanocortin 4 receptor variants identified among 750 men with juvenile-onset obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1219-24.
23. Hinney A, Hohman S, Geller F, Vogel C, Hess C, Wermenter AK et al. Melanocortin 4 receptor gene: case-control study and transmission disequilibrium test confirm that functionally relevant mutations are compatible with a major gene effect for extreme obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4258-67.