

## STAND VAN ZAKEN

# Obesitas door melanocortine-4-receptormutaties

Linda van den Berg, Miriam Glorie-Docter, Erica van den Akker en Henriette A. Delemarre-van de Waal

Gerelateerd artikel: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A4679

- Obesitas is meestal het gevolg van een combinatie van genetische factoren en omgevingsfactoren.
- Monogenetische obesitas ontstaat door een mutatie in 1 gen.
- De meest voorkomende monogenetische vorm van obesitas wordt veroorzaakt door mutaties in het gen dat codeert voor de melanocortine-4-receptor (*MC4R*-gen).
- Ongeveer 2% van de Nederlandse kinderen met obesitas heeft een mutatie in het *MC4R*-gen.
- Kinderen met homozygote en samengesteld ('compound') heterozygote *MC4R*-mutaties hebben een fenotype dat gekenmerkt wordt door extreem overgewicht op zeer jonge leeftijd en een onverzagbare eetlust.
- Kinderen met heterozygote *MC4R*-mutaties hebben een subtieler fenotype en zijn moeilijk te onderscheiden van kinderen met obesitas zonder een dergelijke mutatie.
- Een *MC4R*-mutatie kan met DNA-diagnostiek aangetoond worden.
- Er is op dit moment nog geen medicamenteuze behandeling voor deze aandoening.

Artsen worden steeds vaker geconfronteerd met patiënten die te dik zijn. Erfelijke aanleg speelt een belangrijke rol bij het dik worden; obesitas is meestal het gevolg van een combinatie van genetische factoren en omgevingsfactoren. In sommige families blijkt echter dat obesitas het gevolg is van mutaties in 1 gen. De meest voorkomende monogenetische vorm van obesitas wordt veroorzaakt door mutaties in het gen dat codeert voor de melanocortine-4(MC4)-receptor (*MC4R*-gen). In dit artikel bespreken wij de relevantie van deze mutaties voor de klinische praktijk.

## OBESITASPROBLEMATIEK

Bij volwassenen wordt de 'body mass index' (BMI; het gewicht gedeeld door de lengte in het kwadraat) vaak gebruikt als indicator voor overgewicht. We spreken van overgewicht bij een BMI van 25-30 kg/m<sup>2</sup> en van obesitas bij een BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>. Voor kinderen zijn leeftijds- en geslachtsspecifieke afkapwaardes vastgesteld.<sup>1</sup> Overgewicht brengt al op jonge leeftijd grote gezondheidsrisico's met zich mee. De verhoogde kans op insulineresistentie en op diabetes mellitus type 2 zijn hier voorbeelden van.<sup>2</sup> De prevalentie van obesitas neemt toe in Nederland: ruim 15% van onze kinderen en bijna de helft van de volwassenen heeft overgewicht.<sup>3,4</sup> Momenteel wordt 10% van het budget voor de gezondheidszorg besteed aan ziekten die gerelateerd zijn aan obesitas. De beschikbare therapieën zijn voornamelijk gericht op leefstijlveranderingen. Ze zijn op lange termijn weinig succesvol.<sup>5</sup>

Leids Universitair Medisch Centrum,  
afd. Kindergeneeskunde, Leiden.

Dr. L. van den Berg, onderzoeker (tevens:  
afd. Humane genetica); drs. M. Glorie-Docter,  
medisch student; prof. dr. H.A. Delemarre-van de  
Waal, kinderarts-endocrinoloog.

Erasmus Medisch Centrum,  
afd. Kindergeneeskunde, Rotterdam.

Dr. E. van den Akker, kinderarts-endocrinoloog.

Contactpersoon: dr. E. van den Akker  
(e.l.t.vandenakker@erasmusmc.nl).

## FYSIOLOGIE VAN EETGEDRAG

Obesitas lijkt simpelweg het gevolg van een verstoorde balans tussen energie-inname en energieverbruik, maar de factoren die energie-inname en -verbruik bepalen, zijn complex. De maatschappij stapt soms makkelijk over deze complexiteit heen en ook artsen hebben deze neiging. Veel van de kennis over de balans tussen eetlust- en energieregulatie is gebaseerd op dierexperimenteel onderzoek, en niet alles hiervan is echter te vertalen naar de mens.

Neuro-endocriene en neuronale systemen in de hersenen reguleren de voedselinname, het verzadigingsgevoel en het energieverbruik blijkt uit dierexperimenteel onderzoek.<sup>6,7</sup> Een van de centrale regulatiegebieden in de hersenen is de hypothalamus (figuur 1). De hypothalamus krijgt elders uit het lichaam signalen over recente voedselinname en energiereserves, bijvoorbeeld via hormonen uit het spijsverteringskanaal, zoals insuline, ghreline en peptide-YY, en via hormonen uit vetweefsel, zoals leptine. Deze hormonen stimuleren peptidevorming in de hypothalamus, wat leidt tot een orexigeeffect (bevordert de eetlust en remt het energieverbruik) (bijvoorbeeld door neuropeptide Y (NPY) en agouti-gerelateerde peptide (AGRP)) of een anorexigeeffect (bijvoorbeeld door pro-opiomelanocortine (POMC) en melanocytenstimulerend hormoon (MSH)).

De neuronen in de nucleus arcuatus van de hypothalamus bevatten receptoren voor deze hormonen en integreren de endocriene signalen. Vervolgens worden deze signalen doorgegeven aan andere hypothalamische kernen, zoals de nucleus paraventricularis, het laterale gebied van de hypothalamus en de autonome neuronen in de hersenstam. In deze kernen speelt de MC<sub>4</sub>-receptor een belangrijke rol.<sup>9</sup> Activatie van deze receptor leidt tot een verzadigingsgevoel en daardoor tot vermindering van voedselinname; daarnaast zorgt het voor verhoging van het energieverbruik.<sup>7</sup>

Ook signalen uit hogere hersengebieden beïnvloeden het homeostatische systeem. Eetgedrag wordt immers ook bepaald door hedonische invloeden (bijvoorbeeld iets lekker vinden) en cognitieve invloeden (bijvoorbeeld aan de lijn doen).<sup>7</sup> Het mesolimbische dopaminesysteem en de prefrontale cortex spelen hierin een rol. Deze systemen zijn ook betrokken bij verslaving aan alcohol, nicotine en drugs. Tot slot bepalen gewoonten, sociale factoren en de beschikbaarheid van eten ons eetgedrag.

## GENETISCHE BASIS VAN OBESITAS

De intrinsieke systemen die voor ons eetgedrag van belang zijn, worden vroeg in het leven aangelegd.<sup>10</sup> Het genetisch materiaal dat een kind van zijn ouders erft, heeft een aanzienlijke invloed op deze systemen. Bij tweelingstudies varieerde de erfelijkheidsgraad van BMI

van 40-75%.<sup>11</sup> Dat betekent dat 75% van de verschillen in BMI van mensen in een bepaalde populatie door genetische factoren kan worden verklaard. Het verschil in BMI tussen mensen uit hetzelfde sociale milieu is dus voor een groot deel genetisch bepaald. Het verschil in BMI tussen Nederlanders van nu en Nederlanders van 30 jaar geleden is vooral het gevolg van omgevingsfactoren zoals het aanbod van energierijk voedsel en de afname van lichaamsbeweging. Bij de meeste patiënten is obesitas het gevolg van een combinatie van vele genetische factoren en het huidige obesogene milieu. De genetische risicofactoren voor obesitas dragen per gen maar weinig bij aan het totale risico op overgewicht. In sommige families kan obesitas echter verklaard worden door een mutatie in 1 bepaald gen; dit is zogenoemde monogenetische obesitas.<sup>12</sup>

### MELANOCORTINE-4-RECEPTORGENMUTATIES

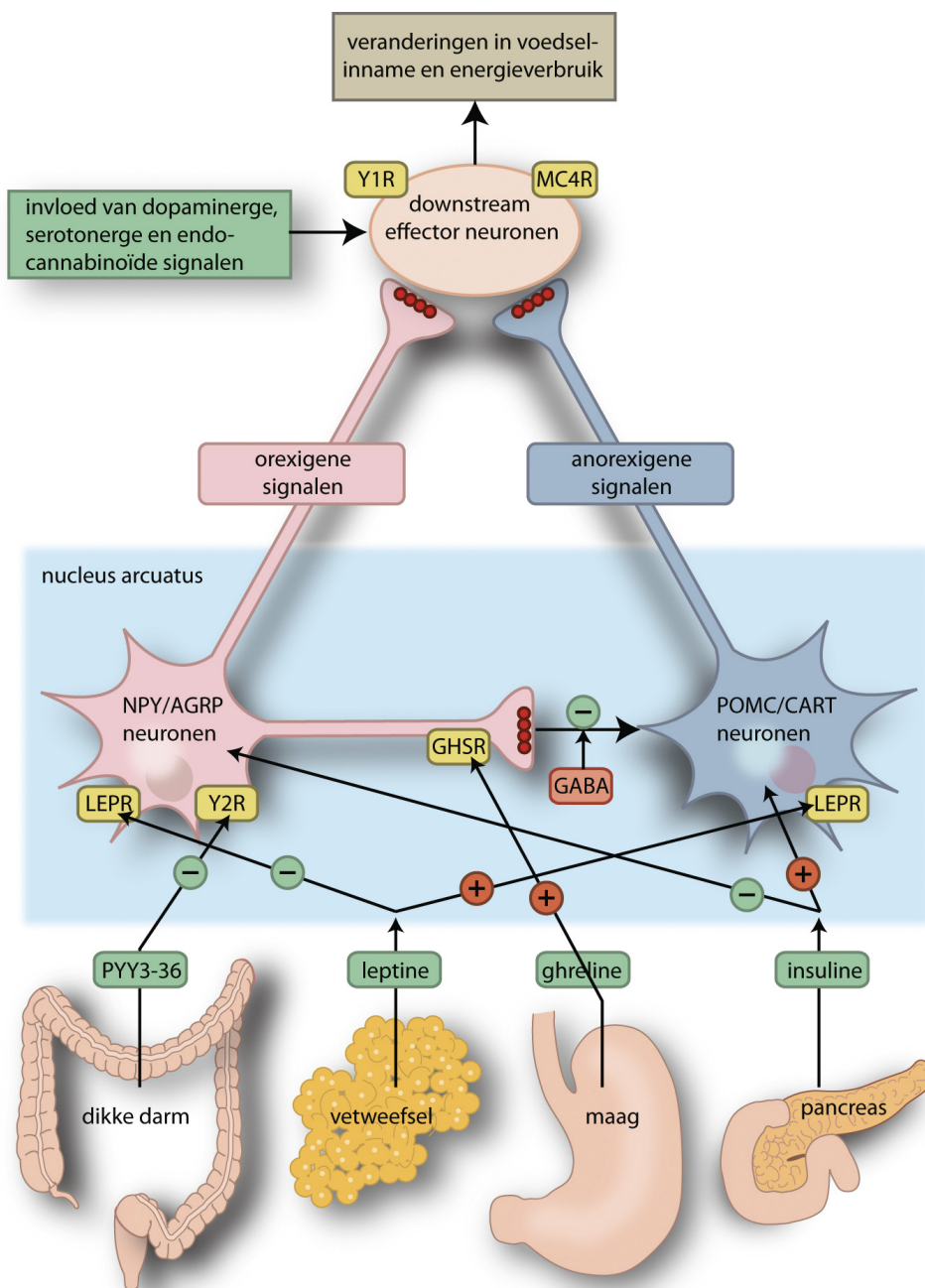
De meest voorkomende vorm van monogenetische obesitas wordt veroorzaakt door mutaties in het gen dat codeert voor de MC<sub>4</sub>-receptor (*MC4R*-gen).<sup>12</sup> Deze receptor is een membraangebonden receptor die voornamelijk voorkomt in de hypothalamus. De MC<sub>4</sub>-receptor speelt een essentiële rol in de regulatie van energiebalans.<sup>7</sup> Het ligand van de receptor is melanocytenstimulerend hormoon (MSH). Dit hormoon wordt in de hypothalamus gevormd uit het voorloperhormoon pro-opiomelanocortine (POMC). Het voorloperhormoon splitst in melanocytenstimulerend hormoon en adenocorticotroop hormoon (ACTH). Activering van de MC<sub>4</sub>-receptor door MSH in de hypothalamus leidt tot een gevoel van verzadiging en tot verhoging van het energieverbruik.<sup>7</sup>

### KLINISCHE VERSCHIJNSELEN

De meeste patiënten met homozygote of samengesteld ('compound') heterozygote *MC4R*-genmutaties hebben al op zeer jonge leeftijd ernstige obesitas door een verstoring van het verzadigingsgevoel en van de energiebalans (figuur 2).<sup>13,14</sup> De verstoring van het verzadigingsgevoel leidt tot onverzadigbare eetlust (hyperfagie).<sup>13</sup> In het supplement dat te vinden is op [www.ntvg.nl](http://www.ntvg.nl) (zoeken op A4548), wordt een patiënt beschreven met een homozygote *MC4R*-mutatie.

Patiënten met een heterozygote mutatie kunnen last hebben van een grotere eetlust: ze eten in een onbeperkte testmaaltijd meer dan obese patiënten zonder de genmutatie.<sup>13</sup> Ook zij hebben een verminderd gevoel van verzadiging.<sup>13</sup>

In een van de eerste studies naar de klinische verschijnselen van *MC4R*-mutaties werd gesuggereerd dat dragers herkend kunnen worden aan een combinatie van kenmerken, waaronder verhoogde lengtegroei en botdichtheid, en hyperinsulinemie.<sup>13</sup> Recente studies ondersteunen



**FIGUUR 1** De hypothalamus is de centrale regulator van de energiebalans. In de nucleus arcuatus bevinden zich 2 groepen neuronen. Activatie van de neuropeptide Y/agouti-gerelateerd peptide (NPY/AGRP)-neuronen heeft een orexigene effect. Deze neuronen worden gestimuleerd door ghreline uit de maag en geremd door leptine uit vetweefsel, insuline uit de pancreas en peptide YY3-36 (PYY3-36) uit de dikke darm. Dit gebeurt middels de leptinereceptoren (LEPR), neuropeptide-Y2-receptoren (Y2R) en 'growth hormone secretagogue'-receptoren (GHSR). Dit proces bevordert de eetlust en remt het energieverbruik. Activatie van de pro-opiomelanocortine/cocaine and

amphetamine-regulated transcript (POMC/CART)-neuronen heeft een anorexigene effect. Deze neuronen remmen de eetlust en stimuleren het energieverbruik. Leptine en insuline stimuleren deze neuronen. De neuronen uit de nucleus arcuatus projecteren op 2e-orde-neuronen die melanocortine-4-receptoren (MC4R) en neuropeptide-Y1-receptoren (Y1R) bevatten. Activering van deze neuronen leidt tot verminderde voedsel inname en verhoogde metabole snelheid. Melanocortine-4-receptoren spelen op deze manier een centrale rol in de regulatie van de energiehomeostase.<sup>8</sup>

echter niet al deze bevindingen.<sup>14,15</sup> Doordat obesitas steeds vaker voorkomt op zeer jonge leeftijd, wordt het moeilijker om obese patiënten met heterozygote *MC4R*-mutaties te onderscheiden van andere obese patiënten.

#### PENETRANTIE VAN *MC4R*-MUTATIES

De penetrantie van *MC4R*-mutaties is onvolledig. Dat betekent dat dragers van de mutatie niet altijd de hierboven beschreven klinische kenmerken hebben. In een grote Frans-Zwitserse studie had 63,5% van de patiënten met een heterozygote genmutatie obesitas.<sup>16</sup> Bij patiënten met een homozygote genmutatie was dit 94,6%.<sup>16</sup> Bij 0,15% van de slanke controlepersonen werd een mutatie gevonden in het *MC4R*-gen.<sup>16</sup> De penetrantie verschilt dus tussen dragers van heterozygote en homozygote mutaties. De penetrantie hangt ook af van omgevingsfactoren en van het type mutatie.<sup>12,16,17</sup>

Obesitas komt vaker voor in de huidige generatie dan in eerdere generaties.<sup>16</sup> In eerdere generaties waren er ook dragers van mutaties in het *MC4R*-gen, maar werden veel minder van deze dragers obese. Zulke verschillen in expressie tussen generaties maken duidelijk dat omgevingsfactoren mede bepalend zijn voor de ontwikkeling van obesitas in personen die sterk genetisch belast zijn. Het is nog onduidelijk in hoeverre manipulatie van omgevingsfactoren kan leiden tot het voorkómen of het vertragen van de ontwikkeling van obesitas.

Daarnaast hangt de ernst van het fenotype ook af van het type mutatie: sommige mutaties veroorzaken complete deficiëntie van de *MC4*-receptor, terwijl andere slechts verminderde genexpressie of verminderde receptoraffiniteit veroorzaken. Op dit moment zijn meer dan 150 verschillende *MC4R*-mutaties bekend.<sup>18</sup> Het LUMC houdt een database bij van de wereldwijd gevonden mutaties ([www.lovd.nl/MC4R](http://www.lovd.nl/MC4R)).

#### FREQUENTIE VAN *MC4R*-MUTATIES

Er zijn verschillende studies uitgevoerd naar de frequentie van *MC4R*-mutaties bij mensen met obesitas, waarbij een dragerschapprevalentie werd gevonden van 0,5-6% bij obese personen.<sup>14-18</sup> De prevalentie is afhankelijk van de groep die onderzocht wordt. De eerder genoemde Frans-Zwitserse studie vond een heterozygote *MC4R*-mutatie bij 1,8% van 526 obese kinderen en bij 1,6% van 1731 obese volwassenen.<sup>16</sup> Wij screenen 291 Nederlandse patiënten van een polikliniek voor kinderen met overgewicht op mutaties in *MC4R*-gen. Bij 6 (2,1%) van deze kinderen werd een heterozygote genmutatie gevonden die resulteerde in functieverlies van de *MC4*-receptor.<sup>18</sup> Dit percentage komt overeen met de cijfers uit de Frans-Zwitserse studie. De prevalentie van patiënten met homozygote of samengesteld heterozygote mutaties is onbekend; dit zijn zeldzame aandoeningen.



**FIGUUR 2** Foto's van een jongen met een homozygote mutatie van het *MC4R*-gen, waardoor hij al op jonge leeftijd obese werd: (a) 3 maanden oud, (b) 1 jaar oud en (c) 2 jaar oud.

## CONSEQUENTIES VOOR DE KLINISCHE PRAKTIJK

### DNA-DIAGNOSTIEK

Obese patiënten die drager zijn van een heterozygote *MC4R*-mutatie hebben een fenotype dat zich niet duidelijk onderscheidt van dat van obese mensen zonder de mutatie. Het fenotype van patiënten met homozygote en samengesteld heterozygote genmutaties is daarentegen wel opvallend. Screening op de mutatie is in de klinische praktijk geïndiceerd bij patiënten met kenmerken van dit fenotype zoals hyperfagie en extreme gewichtstoename vanaf zeer jonge leeftijd.

### GECOMBINEERDE LEEFSTIJLBEHANDELING

De behandeling van obese patiënten met *MC4R*-mutaties verschilt op dit moment niet van die van obese patiënten zonder een genmutatie. Een gecombineerde leefstijlbehandeling is de eerste stap, zoals beschreven in de zorgstandaard 'Obesitas'.<sup>19</sup> Het blijkt echter dat kinderen met heterozygote *MC4R*-genmutaties na een dergelijk afvalprogramma meer moeite hebben om op gewicht te blijven dan dikke kinderen zonder *MC4R*-genmutaties.<sup>20</sup> Draggers van een *MC4R*-genmutatie vallen met een maagband ook minder af en hebben vaker last van complicaties.<sup>21,22</sup> Het risico op insulineresistentie lijkt niet verhoogd, maar de literatuur is hierover niet eenduidig en follow-upstudies met voldoende aantallen patiënten zijn nog niet gepubliceerd.<sup>13,15</sup>

Leefstijlbehandeling bij kinderen met een homozygote of samengesteld heterozygote mutaties blijkt in de praktijk extreem moeilijk. In de medische literatuur is tot nu toe geen vermelding van een succesvolle behandeling voor deze kinderen. Momenteel lijkt zeer intensieve begeleiding en behandeling aangepast aan de individuele situatie het beste alternatief. Deze patiënten en hun ouders worden vaak beschuldigend tegemoet getreden; ouders wordt soms bijvoorbeeld kindermishandeling verweten. Meer kennis over de genetische oorzaak van het overgewicht kan helpen om het probleem uit de sfeer van onbegrip halen. Ook voor het opstellen van een therapie op maat kan het voor patiënt, ouders en behandelaars van belang zijn om de *MC4R*-mutatie te achterhalen.

In de toekomst zal geavanceerdere behandeling op maat waarschijnlijk mogelijk worden: 'nutrigenomics' is een opkomende wetenschap die de invloed van voeding op genexpressie bij individuen bestudeert.<sup>23</sup>

### MEDICAMENTEUZE BEHANDELING IN DE TOEKOMST

Voor obesitas ten gevolge van *MC4R*-mutaties bestaat op dit moment geen effectieve medicamenteuze behandeling. *MC4R*-receptoragonisten zijn in ontwikkeling en laten in dierexperimentele onderzoeken en in in-vitro-

studies veelbelovende effecten zien. In-vitro-studies met niet-gemuteerde ('wild type') cellen en met cellen met gemuteerde *MC4R*-genen lieten bijvoorbeeld zien dat de *MC4R*-agonisten IRC-022493 en IRC-022511 in staat waren om de receptor te binden en activeren. Dit werkte zowel in de niet-gemanipuleerde cellen als in 11 cellen met verschillende gemuteerde *MC4R*-genen.<sup>24</sup> De effecten van deze *MC4R*-receptoragonisten zijn nog niet bij mensen bestudeerd.

De *MC4R*-receptoragonist MK-0489 veroorzaakt significante reductie van voedselinname en lichaamsgewicht in niet-gemanipuleerde muizen, maar niet in *MC4R*-'knock-out'-muizen.<sup>25</sup> Bij mensen werd een klinische fase I- en II-trial verricht met de *MC4R*-receptoragonist MK-0493. Deze werd toegediend aan obese volwassenen zonder *MC4R*-mutaties.<sup>26</sup> MK-0493 werd bij mensen in 2 verschillende doses vergeleken met placebo en sibutramine. Sibutramine verhoogt het verzadigingsgevoel door remming van serotonineheropname in de hersenen. Bij chronische toediening gedurende 12 weken bleek inname van sibutramine 30 mg 1 dd in vergelijking met placebo te leiden tot een significante reductie in voedselinname. Het effect van MK-0493 op voedselinname en op gewichtsverlies verschilde echter niet van placebo. In de mens is deze *MC4R*-receptoragonist dus niet effectief. Sibutramine werd in 2010 van de markt gehaald in verband met cardiovasculaire bijwerkingen.

### BARIATRISCHE CHIRURGIE

Het effect van bariatrische chirurgie bij patiënten met een *MC4R*-mutatie is nog weinig bestudeerd. Bij 4 patiënten met een heterozygote genmutatie die een roux-en-Y-gastric-bypass ondergingen, bleek het gewichtsverlies na 1 jaar follow-up niet anders dan bij controles. Het effect van bariatrische chirurgie bij patiënten met een homozygote of samengesteld heterozygote mutatie is nog nauwelijks beschreven.<sup>27</sup> In 2011 verscheen een casusbeschrijving van een 18-jarige jongen met een complete *MC4R*-receptordeficiëntie. Na plaatsing van een maagband verloor hij aanvankelijk gewicht, maar het gewichtsverlies verdween op lange termijn weer.<sup>28</sup> Bariatrische chirurgie is op dit moment geen therapeutische optie buiten onderzoeksverband voor patiënten met een *MC4R*-receptordeficiëntie.

### CONCLUSIE

Bij de meeste obese patiënten is overgewicht het gevolg van een combinatie van genetische factoren en omgevingsfactoren. Een van de genen die daarbij een rol speelt is het gen dat codeert voor het melanocortine-4-receptor (*MC4R*-gen); 0,5-6 % van de mensen met obesitas heeft

## LEERPUNTEN

- De meest voorkomende monogenetische oorzaak van obesitas is een mutatie in het gen dat codeert voor de melanocortine-4-receptor (*MC4R*-gen).
- Ongeveer 2% van de obese kinderen heeft een mutatie in het *MC4R*-gen.
- Patiënten met homozygote *MC4R*-mutaties hebben op zeer jonge leeftijd extreem overgewicht en een onverzadigbare eetlust.
- Een mutatie in het *MC4R*-gen kan met DNA-diagnostiek aangetoond worden.
- Specifieke medicamenteuze behandeling voor patiënten met een *MC4R*-genmutatie is nog niet voorhanden.

een heterozygote mutatie in dit gen. Patiënten met heterozygote *MC4R*-genmutaties zijn in de kliniek moeilijk te onderscheiden van obese patiënten zonder deze mutaties. Zeldzamer, maar wel klinisch relevant, zijn de patiënten met homozygote of samengesteld heterozygote *MC4R*-genmutaties. Zij vallen op door een fenotype dat gety-

peerd wordt door extreem overgewicht op jonge leeftijd en een onverzadigbare eetlust. Kinderen met dit fenotype kunnen door de consultatiebureau-arts worden verwezen naar de huisarts of kinderarts. Met DNA-diagnostiek kan een *MC4R*-genmutatie aangetoond worden. Voor patiënt en behandelaren geeft de gendiagnostiek belangrijke informatie. Helaas is een medicamenteuze behandeling van deze aandoening op dit moment nog niet voorhanden.

E. van den Akker en H.A. Delemarre-van de Waal droegen gelijkwaardig bij aan dit artikel.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 13 mei 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2012;156:A4548

[Meer op www.nvtg.nl/klinischepraktijk](http://www.nvtg.nl/klinischepraktijk)

## LITERATUUR

- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320:1240-3.
- Rotteveel J, Feliuss A, van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA. Insulin resistance and the metabolic Syndrome in Obese Children Referred to an Obesity Center *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23:943-51.
- Factsheet. Resultaten vijfde landelijke groeistudie.TNO;2010.
- Schokker DE, Visscher TL, Nooyens AC, van Baak MA, Seidell JC. Prevalence of overweight and obesity in the Netherlands. *Obes Rev*. 2007;8:101-8.
- Van den Berg L, Delemarre-van de Waal H. Programming van eetgedrag. *Praktische Pediatrie*. 2010;2:16-21.
- Remmers F, Delemarre-van de Waal HA. Developmental programming of energy balance and its hypothalamic regulation. *Endocr Rev*. 2011;32:272-311.
- Kalsbeek A, Bruinstroop Yi CX, Klieverik LP, La Fleur SE, Fliers E. Hypothalamic control of energy metabolism via the autonomic nervous system. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1212:114-29.
- Bell CG, Walley AJ, Froquet P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet*. 2005;6:221-34.
- Adan RA, Tiesjema B, Hillebrand JJ, la Fleur SE, Kas MJ, de Krom M. The *MC4* receptor and control of appetite. *Br J Pharmacol*. 2006;149:815-27.
- Berg L van den, Pieterse K, Malik JA, Luman M, Willems van Dijk K, Oosterlaan J, et al. Association between impulsivity, reward responsiveness and body mass index in children. *Int J Obes*. 2011;35:1301-7.
- Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:398-404.
- Farooqi IS. Monogenic human obesity. *Front Horm Res*. 2008;36:1-11.
- Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med*. 2003;348:1085-95.
- Hainerová I, Larsen LH, Holst B, et al. Melanocortin 4 receptor mutations in obese Czech children: studies of prevalence, phenotype development, weight reduction response, and functional analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3689-96.
- Lubrano-Berthelier C, Dubern B, Lacorte JM, et al. Melanocortin-4 receptor mutations in a large cohort of severely obese adults: prevalence, functional classification, genotype-phenotype relationship, and lack of association with binge eating. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1811-8.
- Stutzmann F, Tan K, Vatin V, et al. Prevalence of melanocortin-4 receptor deficiency in Europeans and their age-dependent penetrance in multigenerational pedigrees. *Diabetes*. 2008;57:2511-8.
- Dubern B, Bisbis S, Talbaoui H, et al. Homozygous null mutations of the melanocortin-4 receptor and severe early-onset obesity. *J Pediatr*. 2007;150:613-7.
- Van den Berg L, van Beekum O, Heutink P, et al. Melanocortin-4 receptor gene mutations in a Dutch cohort of obese children. *Obesity*. 2011;19:604-11.
- Partnerschap Overgewicht Nederland, Zorgstandaard Obesitas. Amsterdam; 2010. 20Reinehr T, Hebebrand J, Friedel S, et al. Lifestyle intervention in obese children with variations in the melanocortin 4 receptor gene. *Obesity*. 2009;17:382-9.
- Aslan IR, Ranadive SA, Ersoy BA, Rogers SJ, Lustig RH, Vaisse C. Bariatric surgery in a patient with complete *MC4R* deficiency. *Int J Obes*. 2011;35:457-61.

- 21 Potoczna N, Branson R, Kral JG, et al. Gene variants and binge eating as predictors of comorbidity and outcome of treatment in severe obesity. *J Gastrointest Surg.* 2004;8:971-82.
- 22 Razquin C, Marti A, Martinez JA. Evidences on three relevant obesogenes: MC4R, FTO and PPARγ. Approaches for personalized nutrition. *Mol Nutr Food Res.* 2011;55:136-49.
- 23 Roubert P, Dubern B, Plas P, et al. Novel pharmacological MC4R agonists can efficiently activate mutated MC4R from obese patient with impaired endogenous agonist response. *J Endocrinol.* 2010;207:177-83.
- 24 He S, Ye Z, Dobbelaar PH, Sebat IK, Guo L, Liu J, et al. Spiroindane based amides as potent and selective MC4R agonists for the treatment of obesity. *Bioorg Med Chem Lett.* 2010;20:4399-405.
- 25 Krishna R, Gumbiner B, Stevens C, et al. Potent and selective agonism of the melanocortin receptor 4 with MK-0493 does not induce weight loss in obese human subjects: energy intake predicts lack of weight loss efficacy. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86:659-66.
- 26 Aslan IR, Campos GM, Calton MA, Evans DS, Merriman RB, Vaisse C. Weight loss after Roux-en-Y gastric bypass in obese patients heterozygous for MC4R mutations. *Obes Surg.* 2011;21:930-4.
- 27 Aslan IR, Ranadive SA, Ersoy BA, Rogers SJ, Lustig RH and Vaisse C. Bariatric surgery in a patient with complete MC4R deficiency. *Int J Obes.* 2011;35:457-61.