

# Nyt middel mod fedme?

**Hvis oleoylethanolamid har samme effekt på mennesker som på rotter, har vi fundet et stof, som efter oral indtagelse virker lokalt i tarmen og sandsynligvis er ganske ufarligt for kroppen – et sikkert lægemiddel mod fedme**

*Af adjunkt, ph.d. Gitte Petersen, Institut for Farmakologi, DFU, cand.scient. Mie Julin Nielsen og dr.med. Arne Astrup, Institut for Human Ernæring, KVL og dr.scient. Harald S. Hansen, Institut for Farmakologi, DFU*

Fedme er en stadig mere udbredt folkesygdom i næsten alle vestlige lande, og det er vanskeligt at tabe sig, hvis man først er blevet svært overvægtig. Ganske vist lykkes det ofte at smide nogle kilo ved at gå på diæt, men ofte tager man hurtigt det

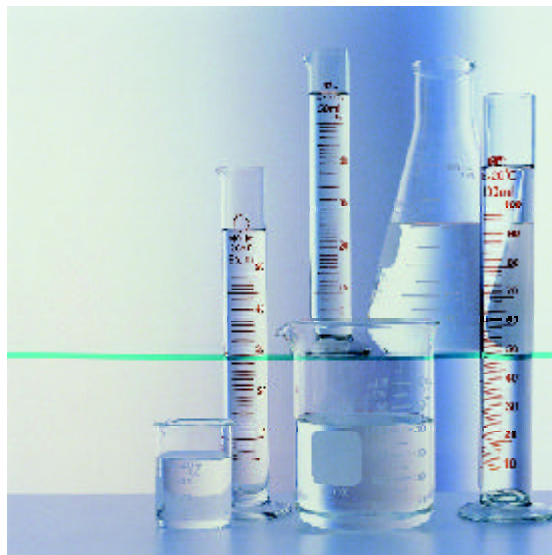
## Påvirkning af det samlede fødeindtag på flere måder:

- Forlængelse af mæthedfølelsen efter et måltid, hvilket medfører at der går længere tid inden man føler sult igen.
  - Hurtigere mæthedfølelse ved indtagelse af et måltid, og dermed spiser man mindre pr. måltid.
- Oleoylethanolamid virker ved at forlænge mæthedfølelsen [6].

samme på igen. Derfor er der et stigende behov for medicinsk behandling af denne livsstilsrelaterede sygdom.

Lægemidler til behandling af fedme kan supplere diæter og fremkalde vægttab på flere forskellige måder. I øjeblikket er der tre receptpligtige lægemidler på markedet i Danmark. Det ene er Xenical, der nedsætter optagelsen af en del af de indtagne fedtstoffer i blodet. De to andre lægemidler, Reductil og Regenon, hæmmer appetitten ved at påvirke signaler for mæthed og sult direkte i hjernen, og samtidig øger de kroppens energiforbrug [1].

Alle tre lægemidler kan have bivirkninger. Xenical kan give diarre og luft i maven, mens Reductil og Regenon bl.a. kan medføre søvnforstyrrelser og forhøjet blodtryk [1]. Drømmen om det perfekte slankemiddel ser noget anderledes ud: Et na- ▶



## REACH

### EU's nye kemikaliereregulering

REACH får stor indflydelse på anvendelsen af kemiske stoffer og produkter i fremtiden.

REACH forventes at træde i kraft i år 2006 eller 2007.

For producenter og importører af kemiske stoffer, kemiske produkter og artikler er det vigtigt allerede nu at forberede sig på den nye lovgivning

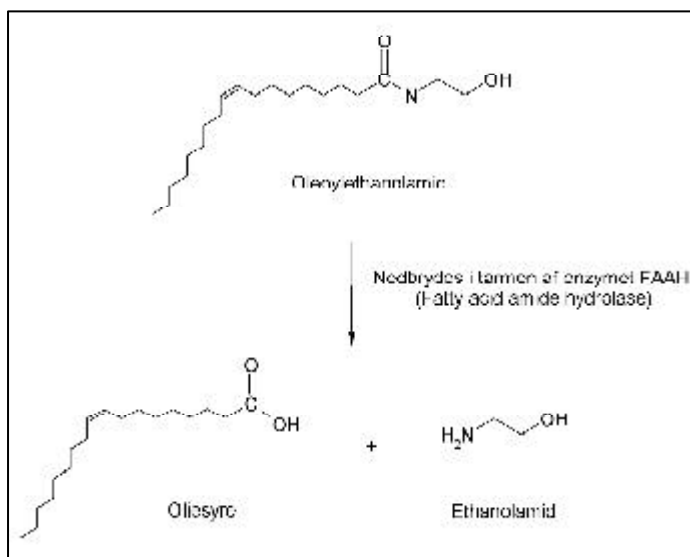
#### Dansk Toksikologi Center (DTC) kan:

- afklare, hvilke konsekvenser REACH får for produktionen og brugen af kemikalier i virksomheden
- identificere eventuelle problematiske råvarer
- give overblik over, hvilke krav til dokumentation, registrering og autorisation, virksomheden bliver pålagt
- yde rådgivning og støtte til udarbejdelse af den krævede dokumentation (teknisk dossier, toksikologisk vurdering, eksponeringsvurdering, risikovurdering, sikkerhedsdatablade mv.)

Dansk Toksikologi Center deltager gerne i et indledende uforbindende møde på virksomheden. Kontakt Elisabeth Paludan, ep@dtc.dk eller Lea Stine Tobiassen, lst@dtc.dk, tlf. 45762055.



**DTC – Dansk Toksikologi Center**  
Kogle Allé 2 • 2970 Hørsholm  
Telefon: 45 76 20 55 • Fax: 45 76 24 55  
Web: www.dtc.dk, E-mail: dtc@dtc.dk



Figur 1. Den kemiske struktur af oleoylethanolamid samt nedbrydningsprodukter.

turligt forekommende stof, som kan indtages i tabletter, der nedsætter appetitten via en effekt direkte i tarmene, og som ikke medfører bivirkninger andre steder i kroppen.

## Nedsat sultfølelse

Måske kom vi på sporet af mirakelkuren med oleoylethanolamid, et stof kroppen selv producerer. Når stoffet injiceres i bughulen på rotter, der har fastet i et døgn, og som dernæst får fri adgang til foder i halvanden time, så spiser de mindre end ubehandlede rotter, der også har fastet [2,3].

Effekten skyldes, at oleoylethanolamid påvirker transskriptionsfaktoren PPAR $\alpha$ , der sandsynligvis er forbundet med eller lokaliseret tæt på tarmvæggens sensoriske fibre. Fibrene har forbindelse til hjernens sultcenter, og når de stimuleres af oleoylethanolamid via PPAR $\alpha$ , sender fibrene besked til hjernen om nedsat sultfølelse [4].

Med opdagelsen af oleoylethanolamids virkning på rotters foderindtag står vi muligvis over for et vigtigt element i den videre forståelse af kroppens komplekse appetitreguleringsystem, men også over for en mulig kandidat til et lægemiddel mod fedme.

I første omgang var der dog en åbenbar begrænsning af stofets fremtidsmuligheder. Oleoylethanolamid skulle injiceres [3]. Her er der næppe tvivl om, at den store gruppe af overvægtige, der ønsker lettilgængelige midler til at opnå vægttab, absolut vil foretrække tabletter eller kapsler.

## Oral indtagelse

Ingen forventede på det tidspunkt, at oleoylethanolamid ville virke, hvis det blev indgivet gennem munden, da man regnede med, at stoffet blev nedbrudt i tarmene. I tarmslimhinden findes der nemlig store mængder af enzymet, FAAH, der nedbryder stoffet [5]. Alligevel afprøvede vi trods alle odds, om stoffet efter oral indtagelse kunne nedsætte fødeindtagelsen hos rotter, der havde fastet i 24 timer.

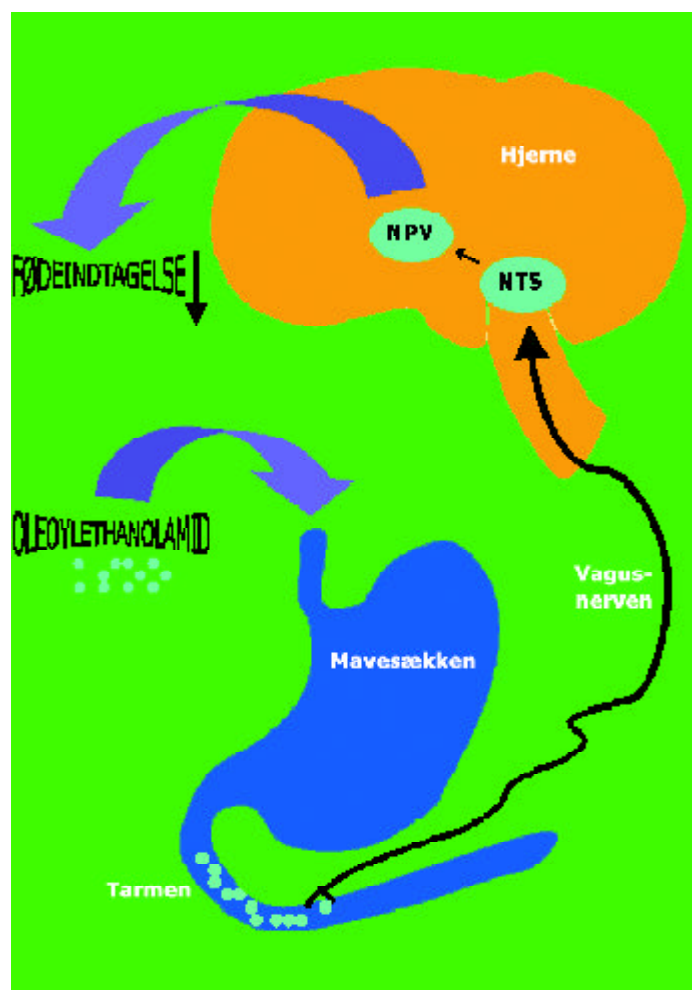
Resultatet var overraskende. Efter halvanden times fri adgang til foder fandt vi, at der var en signifikant nedsættelse af fødeindtagelsen på over 15 procent hos de rotter, der havde fået 10 milligram oleoylethanolamid pr. kilo kropsvægt, sammenlignet med ubehandlede rotter. De rotter, der fik en større dosis på 100 milligram oleoylethanolamid pr. kilo kropsvægt, åd 24 procent mindre end kontrolgruppen [2].

## Effekt i tarmvæggen

Herefter undersøgte vi, hvor stor en del af den indtagne mængde oleoylethanolamid der nåede frem til tarmvæggen uden at blive nedbrudt af FAAH. Til dette forsøg syntetiserede vi en radioaktiv udgave af stoffet, så vi ved måling kunne skelne det indgivne stof fra det oleoylethanolamid, som rotterne selv producerer. Indholdet af radioaktivt oleoylethanolamid efter oral indtagelse af 10 milligram pr. kilo kropsvægt blev undersøgt i tre prøver: I mavesækkens indhold, i tarmenes indhold af ufordøjet føde samt i tarmvæggen hos rotter.

To timer efter oral administration af oleoylethanolamid, heraf de sidste halvanden time med fri adgang til føde, var der stadig 14 procent af den samlede mængde oleoylethanolamid tilbage i mavesækken. 0,2 procent af stoffet fandtes i tarmindeholdet, og 0,5 procent befandt sig i tarmvæggen. De 0,5 procent svarer til 11 gange den naturlige koncentration af oleoylethanolamid i tarmen. Det er derfor sandsynligt, at selvom kun 0,5 procent af den indtagne dosis når frem til tarmvæggen, er det nok til at nedsætte fødeindtagelsen.

For at sikre at den hæmmende effekt på fødeindtagelsen ikke skyldes nedbrydningsprodukterne af oleoylethanolamid, oliesyre og ethanolamin, blev der udført separate forsøg, hvor enten oliesyre eller ethanolamin blev indgivet oralt til rotterne. Det gav ingen effekt. Rotterne åd lige så



Figur 2. Oleoylethanolamids regulering af fødeindtag. Efter oralt indtag når en lille del af stoffet tyndtarmen, hvor PPAR $\alpha$ -receptorer i tarmen aktiveres. Herefter aktiveres sensoriske fibre (vagusnerven), og der sendes signal til hjernen om nedsat sultfølelse. Signalet modtages i nucleus paraventricularis (NPV) i hypothalamus-området i hjernen via nucleus tractus solitarius (NTS) i hjernestammen. Det resulterer i nedsat fødeindtagelse.

### Oleoylethanolamid

Oleoylethanolamid er et naturligt forekommende stof, der findes i meget små mængder i en bred vifte af både planter og dyr. Den store udbredelse af stoffet vidner om evolutionær konservering, som tyder på, at oleoylethanol-



amid har en vigtig funktion for mange forskellige organismers overlevelse. Majs er en af de planter, hvor der er målt et relativt stort indhold af oleoylethanolamid. Hvis et menneske skulle indtage oleoylethanolamid i et omfang, der svarer til den mængde, der hæmmer fødeindtagelsen hos rotter, skulle en person på 70 kilo spise omkring to tons majs om dagen. En ren form af det naturligt forekommende fedtstof er derfor allerede fremstillet og givet til forsøgsdyr i kapsler.

meget efter 24 timers faste som de ubehandlede kontrol dyr [2].

### Næppe væsentlige bivirkninger

Et andet studie blev kort tid efter publiceret af en anden forskningsgruppe, og det bekræftede vores data for oral administration. Derudover dokumenterede studiet, at oleoylethanolamid efter lang tids daglig indtagelse ikke blev ophobet i hverken musklerne eller i hjernen hos rotterne [6]. Det er et meget centralt kriterium for at bevare en lav risiko for bivirkninger. Fra et farmakologisk synspunkt er nedbrydningen af oleoylethanolamid til oliesyre og ethanolamin også positiv, fordi begge stoffer findes i store mængder i kroppen i forvejen. Derfor forventes nedbrydningsprodukterne heller ikke at kunne forårsage nævneværdige bivirkninger.

Hvis oleoylethanolamid har samme effekt på mennesker som på rotter, har vi fundet et stof, der efter oral indtagelse virker lokalt i tarmen og sandsynligvis er ganske ufarligt for kroppen – et sikkert lægemiddel mod fedtme.

### Seneste nyt

Som konsekvens af nedsat fødeindtagelse tog rotter, som fik oleoylethanolamid dagligt, mindre på/stagnerede i vægt sammenlignet med kontrol dyr (rotter tager på i vægt hele livet igennem) [3]. Også genetisk fede rotter tager mindre på ved daglig behandling med oleoylethanolamid. Det nye er imidlertid, at effekten af oleoylethanolamid tilsyneladende sker ved at sætte gang i nedbrydning af fedtstoffer hos de genetisk fede rotter, mens effekten i normalvægtige rotter sker ved et nedsat fødeindtag [7].

### Hvornår kan det købes?

Næste skridt er at afprøve oleoylethanolamid på mennesker. Det bliver desværre uden vores medvirken. Som uddannelses- og forskningsinstitution er det ikke vores gebyr at udføre store



Outstanding performance  
that meets the IVD Directive

### Sunrise, Columbus, Magellan



Wash, read and analyze with Tecan IVD-D compliant enzyme immunoassay (EIA) products. The Columbus microplate washer provides excellent wash performance with minimum residual volumes of less than 20 µl per

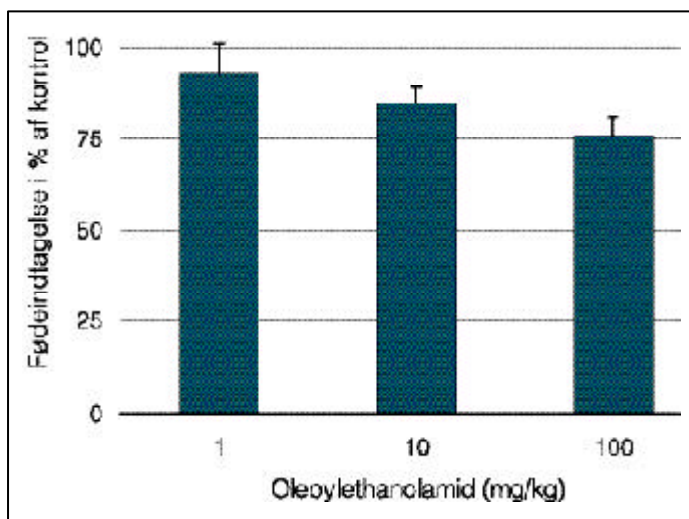
well. Sunrise combines fast and accurate absorbance detection in one microplate reader with comprehensive data reduction based on Tecan's Magellan Clinical software package. Magellan comes with full user management, audit trail and process control statistics based on the Westgard® rules and featuring the Levy-Jennings Graph. Tecan's IVD portfolio provides a comprehensive solution to Clinical Diagnostics Labs fulfilling all performance and applicable regulatory requirements.

Genomics • Proteomics • Drug Discovery • Clinical Diagnostics

For more information please visit [www.tecan.com/ivdproducts](http://www.tecan.com/ivdproducts)

Tecan Nordic AB Danmark, Vallengsbækvej 22B, DK-2605 Brøndby, Danmark  
T +45 70 234 4500, F +45 70 234 4500

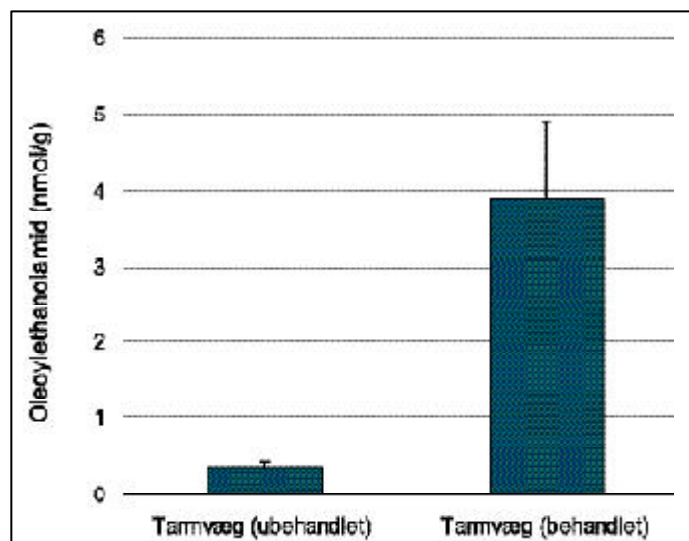




Figur 3. Effekten af oralt indtaget oleoylethanolamid på fødeindtagelsen hos rotter, der har fastet i 24 timer før behandling. En halv time efter behandling med oleoylethanolamid fik rotterne fri adgang til føde i 90 minutter. Jo større dosis, rotterne fik, jo mindre åd de.

kliniske studier uden en industriel samarbejdspartner, og det har ikke industriens interesse uden et patent. Danmarks Farmaceutiske Universitet og Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole søgte om patent på opdagelsen af oleoylethanolamid som oralt virkende slankemiddel. Det blev dog gjort værdiløst, fordi den forskningsgruppe i Californien et halvt år tidligere havde indsendt en patentansøgning, som patentekspert vurderede også dækkede oral indtagelse trods ansøgningens manglende dokumentation herfor. Det vil derfor være indehaverne af dette patent, som vil kunne tage næste skridt på vejen mod udviklingen af et nyt slankemiddel.

E-mail-adresse  
Gitte Petersen: gipe@dfuni.dk



Figur 4. På figuren sammenlignes mængden af oleoylethanolamid i rotters tarmvæg. Det naturlige indhold ses i ubehandlede rotter (data fra amerikansk artikel). De behandlede rotter har fået 10 mg oleoylethanolamid/kg under samme omstændigheder som i figur 1. På det tidspunkt, hvor behandlede rotter indtog mindre føde end kontrolgruppen, var mængden af ikke-nedbrudt, aktivt oleoylethanolamid i tarmvæggen 11 gange højere end hos de ubehandlede rotter.

## Referencer

1. Lægemedelkataloget online (2005) på [www.lmk.dk](http://www.lmk.dk) under adipositas.
2. Nielsen, M.J., Petersen, G., Astrup, A. & Hansen, H.S. Food intake is inhibited by oral oleoylethanolamide. *J. Lipid Res.* **45**, 1027-1029 (2004).
3. Rodriguez de Fonseca, F. *et al.* An anorexic lipid mediator regulated by feeding. *Nature* **414**, 209-212 (2001).
4. Fu, J. *et al.* Oleoylethanolamide regulates feeding and body weight through activation of the nuclear receptor PPAR- $\alpha$ . *Nature* **425**, 90-93 (2003).
5. Katayama, K. *et al.* Distribution of anandamide amidohydrolase in rat tissues with special reference to small intestine. *Biochim. Biophys. Acta Lipids Lipid Metab.* **1347**, 212-218 (1997).
6. Oveisi, F., Gaetani, S., Eng, K.T. & Piomelli, D. Oleoylethanolamide inhibits food intake in free-feeding rats after oral administration. *Pharmacol. Res.* **49**, 461-466 (2004).
7. Guzmán, M. *et al.* Oleoylethanolamide stimulates lipolysis by activating the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ). *J. Biol. Chem.* **279**, 27849-27854 (2004).

## Ph.d.-projekt

# Hvordan påvirker fødevarekomponenter immunforsvaret

Et bredt spektrum af komponenter fra kosten og tarmfloraen påvirker immunforsvaret, men de grundlæggende mekanismer er helt eller delvist ukendte. En større viden om mekanismerne vil give basis for udvikling af særligt funktionelle fødevarer.

Afhandlingen præsenterer en række studier, baseret på anvendelse af *in vitro*- og *in vivo*-teknikker, af, hvordan forskellige fødevarekomponenter påvirker immunforsvaret. Studierne fokuserer primært på balancen mellem det cellemedierede (Th1) og det humorale (Th2) immunrespons og tolerance, hvor tolerance er den immunologiske respons mod uskadelige fødevareantigener, Th1 er associeret til autoimmune sygdomme og Th2 til allergi.

Studierne inkluderer tre forskellige fødevarekomponenter: mælkesyre bakterier, BioProtein og sojaprotein, der anvendes i funktionelle fødevarer eller i novel foods.

Nogle mælkesyre bakterier har særlige sundhedsfremmende egenskaber, bl.a. immunmodulerende egenskaber, og anvendes

des som probiotika i funktionelle fødevarer. Det er vist, at forskellige stammer af *Lactobacilli* aktiverer dendritiske celler meget forskelligt, og at nogle stammer hæmmer den aktive evne observeret hos andre. Immunresponsen mod sojaprotein og single-cell-produktet BioProtein blev karakteriseret i mus. Det blev demonstreret, at BioProtein inducerer et vedvarende mucosalt og systemisk specifikt immunrespons i mus, og at dette immunrespons især afhænger af partikelstørrelse. Soyaprotein giver anledning til et antistofrespons i mus, samtidig med at dyrene inducerer tolerance mod sojaproteiner. Det specifikke antistofrespons aktiveres allerede i de første uger under diegivning, når moderen indtager sojaprotein.

De anvendte metoder og de undersøgte komponenter giver et overordnet billede af, at kosten på forskellig vis kan påvirke immunforsvaret.

Hanne Risager Christensen,  
Biochemistry and Nutrition Group, BioCentrum-DTU

