

Genetiske årsaker til fedme

Sammendrag

Bakgrunn. Overvekt og fedme er et økende helseproblem. Både arv og miljø bidrar til fedmeutvikling. I denne artikkelen gis en oversikt over de genetiske aspektene ved fedme.

Materiale og metode. Litteratursøk er utført i PubMed og OMIM.

Resultater og fortolkning. Tvillingstudier og familieundersøkelser har vist at kroppsvekten er under streng genetisk kontroll. De siste tiårs miljøendringer har ført til at individer med genetisk disposisjon er mer utsatt enn tidligere for å utvikle fedme. Den molekylær-genetiske forståelsen av multifaktoriell fedme er mangelfull. Flere monogene tilstander som gir uttalt fedme i ung alder er avdekket de siste årene, og endret appetittregulering er fellestrekk for disse. Tilstandene er sjeldne, med unntak av mutasjoner i melanokortin-4-reseptor (MC4R), som finnes hos ca. 5 % av pasientene med sykkelig overvekt (BMI > 40 kg/m²). Monogene former for fedme har gitt verdifull kunnskap om appetittregulering og fedmeutvikling, men bare én av disse, leptinmangel, kan behandles kausalt. I tillegg finnes det flere veldefinerte syndromer som er assosiert med overvekt og fedme.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Teresia Wangensteen

teresia.wangensteen@medisin.uio.no
Avdeling for medisinsk genetikk
Ullevål universitetssykehus
og
Institutt for medisinsk genetikk
Universitetet i Oslo

Dag Undlien

Institutt for medisinsk genetikk
Universitetet i Oslo
og
Avdeling for medisinsk genetikk
Ullevål universitetssykehus

Serena Tonstad

Avdeling for preventiv kardiologi
Ullevål universitetssykehus

Lars Retterstøl

Avdeling for medisinsk genetikk
Ullevål universitetssykehus

På alle kontinenter er overvekt og fedme et økende problem. Overvekt er ifølge Verdens helseorganisasjon definert som kroppsmasseindeks (BMI) over 25 kg/m² hos voksne, mens fedme tilsvarer BMI over 30 kg/m². I USA var 65 % av den voksne befolkningen overvektige i 2002, 31 % fylte kriteriene for fedme (1). I Vest-Europa ligger tallene på 10–20 % for menn og 10–25 % for kvinner. Over en treårsperiode fra 1995 til 1998 økte forekomsten av fedme blant norske 40-åringer fra 10 % til 14 % hos menn og fra 9 % til 12 % for kvinner (2). Dette er ikke lenger et problem bare i vestlige land, fedme er i ferd med å erstatte underernæring som en av de største helsetruslene over hele verden (3). Også hos barn og ungdom observeres økt hyppighet av overvekt og fedme, både i industrialiserte land og i utviklingsland. Fedme er assosiert med kroniske lidelser som type 2-diabetes, hypertensjon, hjerte- og karsykdom, ikke-alkoholisk fettlever, gallestein, søvnapné, skjelettplager, urinsyregikt, østrogenavhengige kreftformer, infertilitet, stressinkontinens, hernie, varicer, depresjon og sosial isolering (4). Fedme gir også økt dødelighet (3).

Materiale og metode

Det ble søkt i PubMed med følgende søkeord i ulike kombinasjoner: «obesity», «genetics», «prevalence», «heritability», «syndrome», «monogenic», «polygenic», «candidate gene». For enkeltgener og syndromer ble det også gjort søk i OMIM. Artikler ble valgt etter følgende kriterier: originalarbeider, nyere oversiktsartikler, anerkjente tids-

skrifter og anerkjente forfattere. Referanselister i sentrale artikler ble også gjennomgått. Utvalget artikler som ble gjennomgått, er basert på forfatternes skjønnsmessige vurdering av hvilke som var mest relevante.

Hvor arvelig er overvekt og fedme?

Graden av arvelighet bedømmes ofte ved hjelp av heritabilitetsestimater. Heritabilitet er et statistisk mål som uttrykker betydningen av den genetiske komponenten for den fenotypiske variasjonen. Heritabiliteten varierer mellom 0 og 1, hvor 0 indikerer at gener er uten betydning for variasjonen av et trekk og 1 indikerer at trekket er utelukkende genetisk bestemt. Heritabiliteten kan beregnes ut fra tvillingstudier, adopsjonsstudier og familiestudier, og slike studier viser en betydelig arvelig komponent for BMI (1). Tvillingstudier, som tradisjonelt benyttes til å beregne heritabilitet, konkluderer med tall mellom 0,5 og 0,9, med opphopning av verdier rundt 0,7 i større materialer (5). En undersøkelse der eneggede tvillinger ble gitt energioverskudd på 1 000 kcal i 100 dager viste at vektøkningen varierte lite innen tvillingparene, mens man observerte betydelige forskjeller mellom parene (6). Tilsvarende observasjoner ble gjort for tvillingpar i energiunderskudd. I tillegg til å demonstrere arvets betydning for kroppsvekten viste disse studiene at det er forskjeller i evnen til å forbrenne eller akkumulere overskuddsenergi som fett. Det er miljøet, ikke genene, som har endret seg de siste tiårene. I våre dager vil noen, på grunn av sine gener, være mer utsatt for å utvikle overvekt og fedme. Man kan si at miljøet eller livsstilen fører til vektoppgang i en befolkning, mens genetikken kan forklare en god del av de individuelle forskjellene. Noen observasjoner tyder også på at populasjoner som historisk sett har vært mest utsatt for sult, er mest utsatt for å utvikle fedme i en moderne livsstil med nærmest ubegrenset tilgang på mat og med lite



Hovedbudskap

- Arv bidrar i betydelig grad ved utvikling av fedme
- Hos de fleste pasienter er fedmen multifaktoriell
- Noen sjeldne fedmeformer med monogen arv er kjent, én kan behandles kausalt

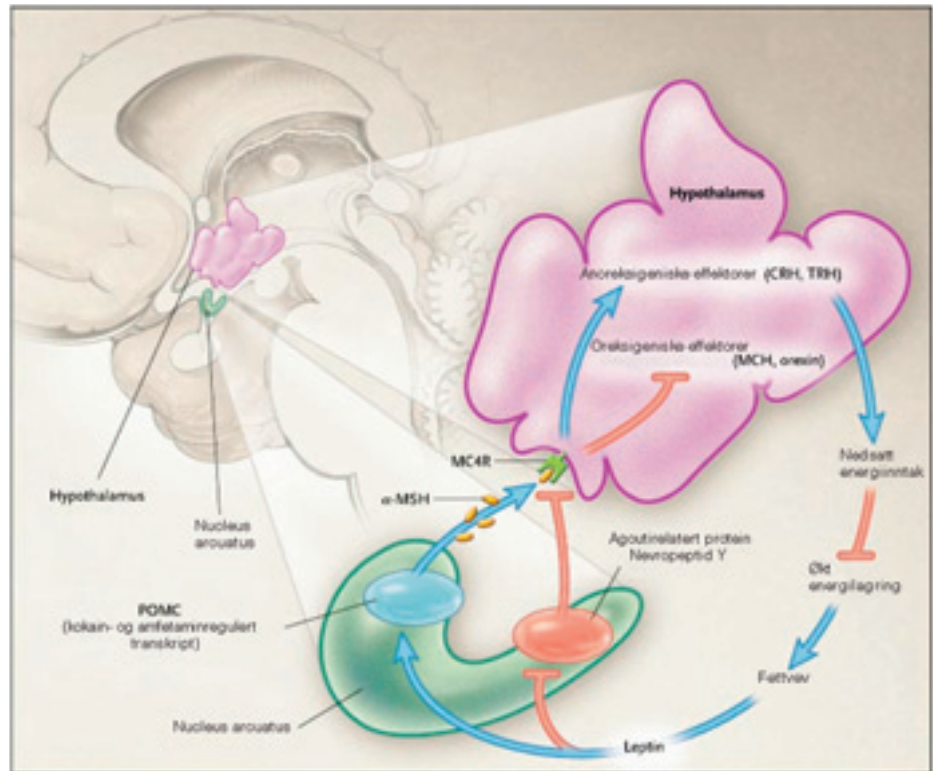
fysisk aktivitet (7). Den store gruppen utgjøres av multifaktoriell arv, hvor samspillet mellom arv og miljø fører til overvekt. Det finnes også noen sjeldne varianter av monogen arvelig fedme, hvor genene spiller en hovedrolle. I flere syndromer inngår overvekt som del av et sammensatt klinisk bilde.

Syndromer med overvekt

Dersom overvekt finnes samtidig med en rekke andre anomalier eller utviklingsforstyrrelser, kan det være del av et syndrom. Prader-Willis syndrom er det hyppigste av disse, med en insidens på en per 25 000 (8). Over 40 syndromer har eller kan ha overvekt som en del av det kliniske bildet (9). Samlet sett er syndromene likevel årsak til en svært liten andel av overvekts- og fedmetilfellene. For mange av overvektssyndromene er sykdomsgenet foreløpig ikke sikkert fastslått, men ett eller flere kandidatgener er funnet for de fleste. Selv i tilfeller hvor man kjenner sykdomsgenet, kjenner man ikke alltid årsaken til overvektsutviklingen på molekylært plan. Noen slike syndromer med mendelsk arvegang er vist i tabell 1. Også andre typer syndromer, som Downs syndrom, kan være assosiert med overvekt.

Monogene former for fedme

Siden 1997 er det rapportert fem gener hvor mutasjoner kan føre til monogene former for fedme hos menneske. Melanokortin-4-reseptor (MC4R) er den hyppigste av disse og finnes hos ca. 5% av voksne med BMI > 40 kg/m² og barn med betydelig fedme (BMI > 3,5 standardavvik over gjennomsnittet) før ti års alder (10, 11). De fire andre genene hvor mutasjoner kan gi fedme er leptin, leptinreseptor, proopiomelanokortin



Figur 1 Sentral appetittregulering; leptinaksen. Tiltakende fedme fører til økende produksjon av leptin i kroppens fettvev. Leptin har en sentral virkning på appetittreguleringen i hypothalamus. Via økt ekspresjon av proopiomelanokortin (POMC), og dermed α -melanocytstimulerende hormon (α -MSH), aktiveres melanokortin-4-reseptoren (MC4R), med redusert appetitt og lavere energinntak som resultat. Redusert mengde leptin vil gi motsatt effekt, nemlig økt sultfølelse (10). © 2005 Massachusetts Medical Society. Modifisert med tillatelse

(POMC) og prohormonkonvertase 1 (PC1). Disse deltar alle i appetittreguleringen i hypothalamus, i en rekke av reaksjoner som ofte kalles leptinaksen. Leptin produseres i hovedsak i fettvev og gir signal til sentral-

nervesystemet om kroppens energistatus. De resterende fire proteinene uttrykkes i hypothalamus (fig 1) (10). Normal fødselsvekt, men økt appetitt og matsøkende atferd allerede i de første levmånedene er felles

Tabell 1 Oversikt over noen syndromer som er assosiert med overvekt og fedme (AD: autosomt dominant, AR: autosomt recessivt, X: X-bundet)

Syndrom	Arv	Andre kliniske tegn	Gen	Kromosom
Prader-Willis syndrom	AD	Hypotoni, overvekt, mental retardasjon, hypogonadisme, moderat kortvoksthet, små hender og føtter	Ukjent	15q11-q12
Albrights osteodystrofi	AD	Osteodystrofi, pseudohypoparatyreoidisme med hypokalsemi, kort og tett kropp, rundt ansikt, korte fingrer, særlig 4. og 5. metakarp, osteoporose	GNAS1 STK25	20q13 2q37
Bardet-Biedls syndrom	AR	Mental retardasjon, overvekt, retinal dystrofi, nedsatt nyrefunksjon, hypogonadisme, polydaktyli/syndaktyli	BBS1-7	
Alströms syndrom	AR	Retinal dysrofi, lysfobi, nevrosensorisk dövhet, overvekt, diabetes, hypogonadisme	ALMS1	2p13
Cohens syndrom	AR	Mikrokefali, korioretinopati, lange, kjegleformede fingrer, hypotoni, åpen munn, granulocytopeni, forsinket pubertet	COH1	8q22
Borjeson-Forssman-Lehmanns syndrom	X	Mental retardasjon, hypotoni, mikrokefali, overvekt, grove ansiktstrekk, store ører, dyptliggende øyne, ptose, nystagmus, hypogonadisme, små genitalier, forsinket pubertet, epilepsi	PHF6	Xq26
MEHMO-syndromet	X	Mental retardasjon – Epilepsi – Hypogonadisme – Mikrokefali – Overvekt. I tillegg kortvoksthet, «enkle» ører, store øreflipper. Forventet levealder under to år	Ukjent	Xp22
Simpson-Golabi-Behmels syndrom	X	Storvokst, kraniofaciale defekter, grove ansiktstrekk, stor tunge, ørerynker, viscerale abnormiteter	GPC3 Ukjent	Xq26 Xp22
Wilson-Turners syndrom	X	Mental retardasjon, gynekomasti, små føtter, pes cavus, kraftige øyebryn, kjegleformede fingrer, litt grove ansiktstrekk	Ukjent	Xq21



Figur 2 En pasient med kongenitt leptinmangel før og etter substitusjonsbehandling (13). © 2003 The Endocrine Society

for pasienter med mutasjon i ett av disse genene. Skader i hypothalamus kan gi liknende svikt i appetittreguleringen.

Det er flere grunner til å studere slike tilstander nærmere. For det første lider affiserete pasienter i betydelig grad grunnet hemmet livsutfoldelse og stigmatisering fra omgivelsene. De har dessuten mer ekstrem overvekt enn pasienter med multifaktoriell fedme og dermed større risiko for fedmeassosiert sykdom. Dermed kan de gi økt kunnskap om normal- og patofysiologi ved fedmeutvikling. Slik kunnskap kan føre til ny behandling, ikke bare for personer med disse sjeldne arvelige lidelsene, men også for andre overvektspasienter.

Ramme 1 indikerer tilfeller hvor man kan overveie monogene former for fedme. Hos disse pasientene er det mulig å utføre gene-

Ramme 1

Indikasjoner på fedme med monogen arv

- Utvikling av fedme tidlig i barneårene
- Distinkte fenotypiske forskjeller innenfor samme familie
- Inngifte (recessiv arvegang for flere av de monogene fedmeformene)
- Spesiell fenotype, som
 - økt lengdevekst og hyperinsulinemi hos barn (MC4R)
 - hypogonadotrop hypogonadisme (leptin/leptinreseptor)
 - blek hud, rødt hår, lavt nivå av ACTH og kortisol (POMC)
 - hypoglykemi, med høyt proinsulinnivå og lavt insulinnivå (PC1)

Aktuelle prøver

- Leptinserumspil (mulighet for substitusjonsbehandling ved mangel)
- MC4R-gentest pga. hyppighet og dominant arv
- Andre gentester på indikasjon, f.eks. spesiell fenotype eller inngifte

tiske tester for å diagnostisere eventuelle mutasjoner i de aktuelle genene. Sekvensering av MC4R, som er den hyppigste, tilbys nå som rutinediagnostikk ved Avdeling for medisinsk genetik, Ullevål universitetssykehus. De andre fedme genene kan også undersøkes etter nærmere avtale.

Leptin

Genet som koder for leptin, er lokalisert til den lange armen av kromosom 7. Generelt øker nivået av leptin med økende mengde fettmasse. Medfødt leptinmangel var den første monogene fedmeformen som ble beskrevet hos mennesker (12). To søskenbarn i en familie med inngifte hadde begge alvorlig fedme, med svært lave nivåer av leptin i serum. Barna manglet dermed den negative feedback som leptinet normalt utøver på appetitten. Begge var homozygote for samme leserammemutasjon i leptingenet. Pasienter med leptinmangel kan behandles kausalt med rekombinant leptin (fig 2) (13). Behandling av fire barn viste normalisering av vekt og kroppssammensetning grunnet redusert appetitt og lavere matinntak (14). Det ble også en normalisering av insulinverdier, lipidprofil og thyreoideafunksjon. Puberteten begynte i vanlig alder. I en annen rapport dokumenteres substitusjonsbehandling med leptin hos tre voksne beslektede individer med alvorlig fedme (15). Alle tre hadde hypogonadotrop hypogonadisme som ble normalisert under behandlingen. Det indikerer at leptin er nødvendig for normal pubertetsutvikling hos mennesker. Begge forskergruppene fant at leptinet også deltar i regulering av immunforsvaret. Mange håpet at behandling med leptin skulle ha vektreduserende effekt hos personer med multifaktorielle former for fedme, men resultatene har vært skuffende (16).

Leptinreseptor

Genet for leptinreseptor sitter på den korte armen av kromosom 1. Tre ungdommer (jenter) i en familie med inngifte var homozygote for en punktmutasjon i genet som koder for leptinreseptor (17). De hadde en liknende fenotype som ved leptinmangel, med BMI på henholdsvis 72 kg/m², 66 kg/m² og 53 kg/m². Ingen av de tre hadde spontan pubertetsutvikling, og hormonanalyser viste sentralt betinget hypogonadisme. Vi har nylig diagnostisert den første norske pasienten med fedme betinget i homozygot mutasjon i genet for leptinreseptor.

Proopiomelanokortin

Genet for dette propeptidet er lokalisert til den korte armen av kromosom 2. Propeptidet er forløper for flere hormoner, deriblant α -melanocytstimulerende hormon (α -MSH) og adrenokortikotrop hormon (ACTH) (18). Disse melanokortinpeptidene utøver sin virkning gjennom forskjellige melanokortinreseptorer. α -MSH påvirker appetittreguleringen gjennom MC3- og MC4-reseptorer i

hypothalamus, mens hormonets regulering av pigmentering i hud og hår medieres gjennom MC1-reseptorer. ACTH regulerer binyrebarkfunksjonen via MC2-reseptorer. De to første pasientene som ble beskrevet med mutasjoner i dette genet, hadde en kombinasjon av tidlig utviklet fedme, rødt hår og ACTH-mangel, og dette ledet mistanken mot POMC-genet (19). Den ene pasienten var homozygot, den andre var sammensatt (compound) heterozygot (dvs. hun hadde to forskjellige mutasjoner i genet som koder for POMC). Begge hadde friske heterozygote foreldre, som ved recessiv arvegang.

Prohormonkonvertase 1

PC1 tilhører en familie av proteiner som deltar i modifiseringen av prohormoner til biologisk aktive former, som for eksempel prosessering av proinsulin til insulin (20). Genet for PC1 er lokalisert til den lange armen av kromosom 5. Kortikotrope celler i hypothalamus spalter, ved hjelp av PC1, POMC til ACTH, mens melanotrope celler, som også uttrykker PC2, spalter denne videre til α -MSH. To pasienter med fedme og mutasjon i genet for PC1 er beskrevet (20, 21). Begge hadde postprandial hypoglykemi med høyt proinsulinnivå og lavt insulinnivå samt høyt nivå av POMC, lavt ACTH-nivå og hypokortisolemi.

Melanokortin-4-reseptor

Genet for MC4R er lokalisert til den lange armen av kromosom 18. Binding av α -MSH til reseptoren medfører metthetsfølelse og redusert fødeinntak. I 1998 ble de to første pasientene med mutasjon i MC4R-genet rapportert (22, 23). Begge var heterozygote for hver sin leserammemutasjon, og begge hadde arvet denne fra en av foreldrene, som ved dominant arvegang. Det er nå beskrevet 42 forskjellige funksjonelle mutasjoner i MC4R-genet hos til sammen 130 pasienter (9). I en studie med barnepasienter fant man, i tillegg til fedme, økt lengdevekst, økt beintetthet og hyperinsulinemi, men normale verdier av veksthormon (11). Det ser ut til at fenotypen blir mindre uttalt med økende alder. Pasienter med fedme pga. MC4R-mutasjoner har normal pubertetsutvikling, et holdpunkt for at leptinets betydning i den sammenheng medieres via andre mekanismer. Siden MC4R er den hyppigste av de monogene fedmeformene, bør klinikerne vurdere å teste svært overvektige pasienter for mutasjoner i dette genet, spesielt dersom overvekten startet tidlig i livet. Det vil gi pasienten en biologisk forklaring på problemet, selv om det i dag ikke finnes kausal behandling. MC4R er et mulig angrepspunkt for behandling av fedme, og flere legemiddelfirmaer forsøker å fremstille en agonist for denne reseptoren (24).

Multifaktorielle fedmeformer

I tillegg til de omtalte leddene i leptinaksen deltar en rekke nevronale, metabolske og hu-

morale signaler i regulering av appetitt og energibalanse. Man kan lete etter kandidatgener for fedme i assosiasjons- eller koblingsstudier. Søk med genetiske markører spredt over hele genomet (genome wide scan) kan også brukes for å lokalisere slike gener. Hyppige genetiske varianter i disse genene, såkalte polymorfismer, kan forklare hvorfor noen er mer utsatt for å utvikle overvekt. Et slikt sårbarhetsgen (susceptibility gene) er ikke tilstrekkelig for å forklare utviklingen alene, men bidrar i samspill med andre gener og miljøfaktorer. Antall kandidatgener er nå over 400 (9). De fleste av de rapporterte effektene er svake, og flere studier har gitt motstridende resultater. Noen kandidatgener som er rapportert i flere uavhengige studier er «uncoupling» protein (UCP), β -adrenerge reseptorer og peroksisomproliferatoraktivert reseptor (PPAR γ) (1). UCP deltar i oksidativ fosforylering i mitokondriene, og er et eksempel på et kandidatgen som deltar i forbrenningen. Foreløpig har ingen av kandidatgenene noen plass i klinisk utredning av fedme.

Konklusjon

Kroppsvekten er under streng genetisk kontroll. Dette demonstreres blant annet i tvillingstudier, hvor det er påvist høy heritabilitet for BMI. De fleste tilfeller av fedme er multifaktorielle tilstander, der miljøet spiller en betydelig rolle. De siste ti årene er det funnet fem sjeldne, monogene former for fedme hos mennesker, og disse gir alle en abnorm appetittregulering. Kjennskap til disse arvelige formene for fedme gir verdifull innsikt i patofysiologien som ligger til grunn for fedmeutvikling. De foreløpige behandlingsresultatene er beskjedne. Et viktig

unntak er fedme pga. leptinmangel, en sjelden tilstand som lett kan avsløres med hormonspeil i serum. Mutasjoner i MC4R er den hyppigste årsaken til monogene fedmeformer. Mer kunnskap om molekylærgenetikken kan gi håp om bedre og mer spesifikk behandling i fremtiden.

Manuskriptet ble godkjent 6.7.2005.

Oppgitte interessekonflikter: *Serena Tonstad har fått honorar for foredrag fra Roche og fra Abbott. De andre forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.*

Litteratur

- Loos RJ, Bouchard C. Obesity – is it a genetic disorder? *J Intern Med* 2003; 254: 401–25.
- Tverdal A. Forekomsten av fedme blant 40–42-åringer i to perioder. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 667–72.
- Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404: 635–43.
- Lean ME. Pathophysiology of obesity. *Proc Nutr Soc* 2000; 59: 331–6.
- Keller KL, Pietrobelli A, Faith MS. Genetics of food intake and body composition: lessons from twin studies. *Acta Diabetol* 2003; 40 (suppl 1): S95–100.
- Bouchard C. The genetics of obesity – from genetic epidemiology to molecular markers. *Mol Med Today* 1995; 1: 45–50.
- Friedman JM. A war on obesity, not the obese. *Science* 2003; 299: 856–8.
- Delrue MA, Michaud JL. Fat chance: genetic syndromes with obesity. *Clin Genet* 2004; 66: 83–93.
- Snyder EE, Walts B, Perusse L et al. The human obesity gene map: the 2003 update. *Obes Res* 2004; 12: 369–439. <http://obesitygene.pbrc.edu/> (15.2.2005).
- List JF, Habener JF. Defective melanocortin 4 receptors in hyperphagia and morbid obesity. *N Engl J Med* 2003; 348: 1160–3.
- 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.
- 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.
- O’Rahilly S, Farooqi IS, Yeo GS et al. Minireview: human obesity-lessons from monogenic disorders. *Endocrinology* 2003; 144: 3757–64.
- Gibson WT, Farooqi IS, Moreau M et al. Congenital leptin deficiency due to homozygosity for the Delta133G mutation: report of another case and evaluation of response to four years of leptin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4821–6.
- Licinio J, Caglayan S, Ozata M et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 4531–6.
- Korner J, Aronne LJ. Pharmacological approaches to weight reduction: therapeutic targets. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2616–21.
- Clement K, Vaisse C, Lahlou N et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398–401.
- Coll AP, Farooqi IS, Challis BG et al. Proopiomelanocortin and energy balance: insights from human and murine genetics. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2557–62.
- Krude H, Biebermann H, Luck W et al. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998; 19: 155–7.
- Jackson RS, Creemers JW, Farooqi IS et al. Small-intestinal dysfunction accompanies the complex endocrinopathy of human proprotein convertase 1 deficiency. *J Clin Invest* 2003; 112: 1550–60.
- Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet* 1997; 16: 303–6.
- Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B et al. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet* 1998; 20: 113–4.
- Yeo GS, Farooqi IS, Aminian S et al. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nat Genet* 1998; 20: 111–2.
- Boyce RS, Duhl DM. Melanocortin-4 receptor agonists for the treatment of obesity. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5: 1063–71.