

Antaget: 11. november 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet* 1997;27:325-51.
2. Stunkard AJ, Sørensen TI, Hanis C et al. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 1986;314:193-8.
3. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL et al. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 1990;322:1483-7.
4. Echwald SM. Genetics of obesity: Lessons from mouse models and candidate genes. *J Int Med* 1999;245:653-66.
5. Neel JV. Diabetes mellitus: A "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962;14:353-62.
6. Bouchard C, Tremblay A, Despres JP et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 1990;322:1477-82.
7. Verdich C, Clement K, Sørensen TIA. Nutrient-gene interactions in the control of obesity. I: Remacle C, Reusens B, red. *Functional foods, ageing and degenerative disease*. Cambridge: Woodhead Publishing Ltd, 2004: 223-59.
8. Larsen PJ, Echwald SM, Sørensen TIA. Molekylær patogenese ved monogen og polygen fedme. *Ugeskr Læger* 2006;168:152-5.
9. Larsen LH, Echwald SM, Sørensen TIA et al. Prevalence of mutations and functional analyses of melanocortin 4 receptor variants identified among 750 men with juvenile-onset obesity. *JCEM* 2005;90:219-24.
10. Perusse L, Rankinen T, Zuberi A et al. The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes Res* 2005;13:381-490.

Molekylær patogenese ved monogen og polygen fedme

Administrerende direktør Philip J. Larsen,
underdirektør Søren M. Echwald, professor Thorkild I.A. Sørensen
& professor Oluf Borbye Pedersen

Rheoscience A/S, Rødovre,
Exiqon A/S, Vedbæk,
H:S Institut for Sygdomsforebyggelse, Center for Sundhed og
Samfund,
Steno Diabetes Center, Gentofte, og
Aarhus Universitet

I løbet af de seneste få år har analyser af såvel spontant opståede som designede mutationer/deletioner af enkeltgener tilvejebragt en omfattende viden om det funktionelle og anatomiske grundlag for appetitregulering. Ligeledes har molekylærgenetiske studier af mennesker med både sjældne monogene former for fedme og med den mere udbredte og polygene form for fedme øget vores forståelse af de molekylære mekanismer i appetitreguleringen og dens relation til fedmeudvikling. I det følgende gives en kort status.

Indsigt i den hypothalamiske appetitregulering ud fra studier af monogene dyremodeller

De spontant fremkomne monogene dyremodeller for fedme omfatter hovedsagligt mus som *agouti* (A^y/a), obese (*ob/ob*), *diabetic* (*db/db*), *tubby* (*tub*) og *fat* (*fat*). De genetisk manipulerede mus er kendetegnet ved henholdsvis at have deleterede gener (knockout) eller overudtryk af gener (transgene) med en adipøs fænotype [1].

Dyremodellerne konfirmerer hypothalamus' rolle som integrator af såvel hormonelle som neuronale signaler med betydning for energiløstevægt. Hypotalamiske neuroner i den

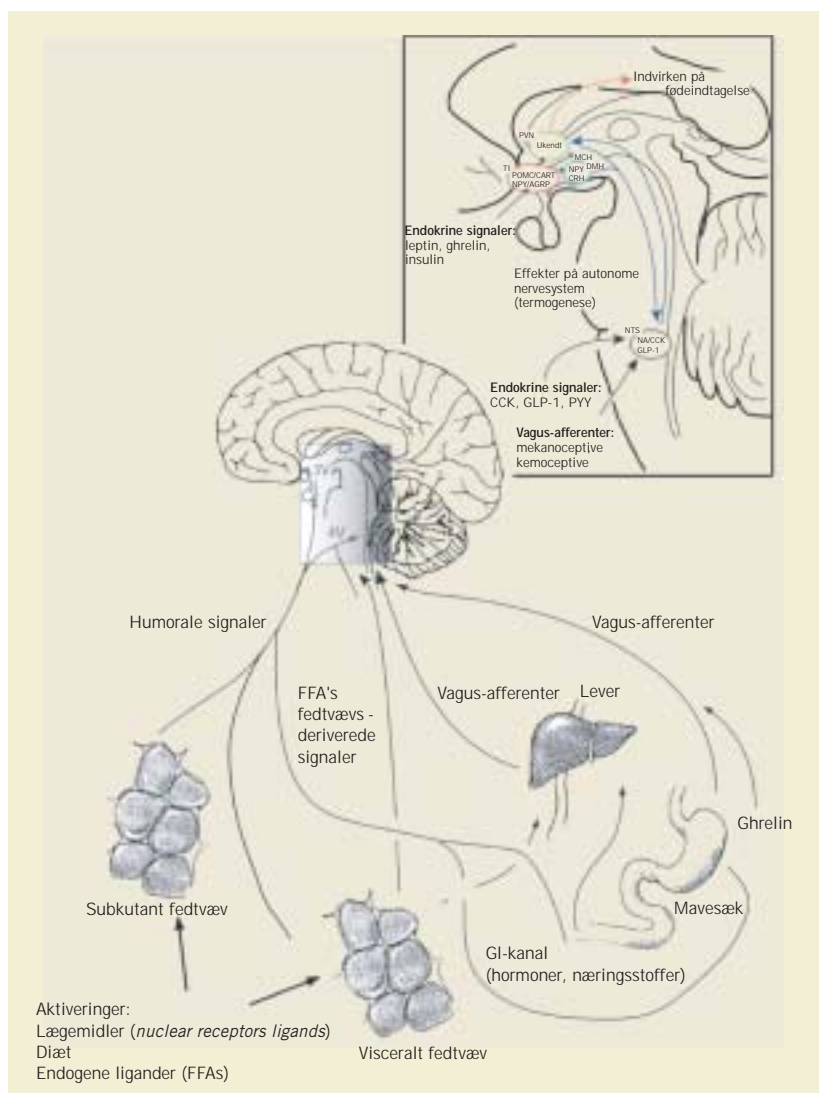
tuberoinfundibulære og den ventromediale kerne er følsomme for fluktuationer i plasmaleptin og plasmainsulin, samtidig med at de via ascenderende forbindelser fra nucleus tractus solitarius modtager information om gastrointestinalkanalens absorption af makronæringsstoffer (Figur 1).

En væsentlig del af den viden, vi har i dag om normal appetitregulering og homøostatiske mekanismer til opretholdelse af energiløstevægt, er afledt fra klassiske monogene musemodeller for fedme. Af særlig betydning har været *ob/ob*- og *db/db*-musene, der er karakteriserede ved at bære to alleler med mutationer i henholdsvis leptin og leptinreceptor. Leptin er et cirkulerende hormon, der hovedsageligt frigøres fra fedtvævet og transporteres ind i centralnervesystemet, hvor det påvirker nerveceller i hypothalamus og hjernestamme via binding til leptinreceptoren. Leptinreceptoren er en del af cytokinreceptorsuperfamilien og medierer leptinsignaleringen via transkriptionsfaktorerne Janus-kinase (JAK) og *signal transducer and activator of transcription* (STAT). Hos mus såvel som hos mennesker fører manglende leptinsignalering til svær hyperfagi og infertilitet grundet hypogonadotropisk hypogonadisme.

Leptinreceptorerne er særlig højt udtrykt i to populationer af nerveceller i den tuberoinfundibulære kerne. Den ene population af neuroner kan fænotypisk karakteriseres ved dens indhold af pro-opiomelanocortin (POMC)-deriverede peptider og kokain-amfetaminreguleret-transkriptpeptid, CART₅₅₋₁₀₂. Den anden population af leptinfølsomme tuberoinfundibulære neuroner er kendetegnet ved indholdet af neuropeptid Y (NPY) og *agouti-related* peptid (AGRP). Det neurofysiologiske respons på leptin er modsatrettet for de to populationer, idet POMC/CART, der indeholder neuroner, aktiveres af leptin, mens NPY/AGRP-neuroner hæmmes af leptin.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Figur 1. Hypotalamiske forbindelser og hjernestam-meforbindelser er centrale i reguleringen af legemets energiligevægt. Nerveceller med lokalisation tæt på de blod-hjerne-barrierefri områder (nucleus tubero-infundibularis (TI) og nucleus tractus solitarii (NTS)) registrerer fluktuationer i plasmakoncentrationer af hormoner, der afspejler den til enhver tid lagrede energi i fedtvævet. I TI stimuleres neuroner, der indeholder proopiomelanocortin (POMC) og kokain-amfetaminreguleret transkriptpeptid (CART), af leptin og insulin. Omvendt hæmmes neuroner, der indholder neuropeptid Y (NPY), *agouti related peptid* (AGRP) og γ -aminosmørsyre (GABA), af leptin og insulin. Neuronerne i TI projicerer til det laterale hypotalamiske område (LHA), nucleus paraventricularis (PVN) og nucleus dorsomedialis hypothalamii (DMH). De i LHA beliggende neuroner, der indeholder melaninkoncentrerende hormon (MCH), hæmmes af POMC/CART-neuronerne fra TI, mens de omvendt stimuleres af NPY/AGRP-neuronerne fra TI. En subpopulation af neuroner i DMH sørger for følsomheden af de neuroner i PVN og LHA, som indgår i regulering af spiseadfærd og energiligevægt. Spiseadfærdsløsende neuroner i PVN reguleres tillige af ascenderende projektioner fra NTS. Her ved får igangværende postprandielle signaler indvirkning på spiseadfærdsløsende neuroner i hypothalamus.



Som forstadiemolekyle for adrenokortikotropin (ACTH) og melanocyststimulerende hormoner (MSH) udgør POMC et nøgleprotein i leptinmelanocortinsignalleringskaskaden. I neuronerne undergår POMC en posttranslational processe-ring, der resulterer i dannelsen af blandt andet α -MSH, som i centralnervesystemet er en endogen ligand for melanocortin-3 (MC3)- og melanocortin-4 (MC4)-receptoren (MC4R). Såvel fysiologisk som farmakologisk aktivering af hypotalamiske MC4R fører til nedsat appetit hos en lang række forsøgsdyr, mens genetisk deletion af *mc4r* fremkalder svær fedme; *pomc*-knockoutmus udviser svær hyperfagi, ændret pigmentering og defekter i deres adrenerge udvikling.

Enzymet PC1 indgår i den posttranslationalle processering af bl.a. POMC og proinsulin. Defekter i PC1-funktionen fører derfor til nedsat syntese af α -MSH i hypotalamiske neuroner og til reduceret insulinfrisætning [2]. Genmodificerede mus med defekt PC1-funktion udviser samme karakteristika, men

har tillige dværgvækst, hvilket ikke ses hos mennesker med dysfunktionel PC1.

Mus, der er genetisk manipulerede, således at de konstant overudtrykker AGRP i den murine ækvivalent til den tubero-infundibulære kerne, er hyperfage og bliver tidligt fede [3]. Tidlig embryonal elimination af *AGRP*-genet har ingen fænotypiske konsekvenser, men venter man derimod med at hæmme AGRP-ekspressionen, til hypothalamus' neuronalforbindelser er fuldt etablerede, får det fatale konsekvenser, idet fødeindtagelsen stort set ophæves. Pudsigt nok har gnavere med manipuleret ekspression af *npv*-genet ikke en oplagt fænotype, hvilket formentlig skyldes at NPY udviser modsatrettede effekter på de fire kendte Y-receptorer.

En betydelig andel af hypotalamiske neuroner benytter γ -aminosmørsyre (GABA) som neurotransmitter, således også de tuberoinfundibulære NPY/AGRP-neuroner. I syntesevejen fra glutamat til GABA indgår enzymet glutamatdecarboxylase

Forkortelsesliste

ACTH: adrenokortikotropin
AGRP: *agouti-related* peptid
CART₅₅₋₁₀₂: kokain-amfetamin-reguleret transkriptpeptid
GABA: γ -aminosmørsyre
GAD2: glutamatdecarboxylase 2
MC4R: melanocortin-4-receptoren
MCH: melaninkoncentrerende hormon
MCH-1R: MCH-1-receptoren
MSH: melanocytstimulerende hormon
NPY: neuropeptid Y
POMC: proopiomelanocortin

2 (GAD2) og i et nyligt publiceret studie er det sandsynliggjort, at GAD2-genet er et kandidatgen for fedme hos mennesker.

De tuberoinfundibulære neuroner projicerer til en række hypothalamiske områder, hvoriblandt den paraventriculære kerne og det laterale hypothalamiske område vides at være af central betydning for energihomøostasen. I det laterale hypothalamiske område danner såvel POMC/CART-neuroner som NPY/AGRP-neuroner synaptisk forbindelse til neuroner, der udtrykker neuropeptidet melaninkoncentrerende hormon (MCH). I studier med genetisk manipulation af såvel MCH-som MCH-1-receptoren (MCH-1R) har man entydigt fastslået, at MCH-neuronerne via MCH-1R inducerer øget sult, og at længevarende aktivering resulterer i udvikling af fedme. Resultaterne af fysiologiske og farmakologiske forsøg med specifikke antagonistter mod MCH-1R har bekræftet MCH's rolle som et neuropeptid, hvis aktivitet som central transmitter øges under tilstande med negativ energibalance (Figur 1).

Monogene former for fedme hos mennesket

De identificerede monogene former for fedme, hvis patofysiologiske mekanismer i vid udstrækning kan forklares gennem hypothalamisk dysfunktion, kan klassificeres i to kategorier ud fra deres prævalens: Blandt de sjældne typer hører gener, som koder for leptin, leptinreceptoren, POMC, PC-1, og CART [4]. Mutationer i disse fører til ekstremt sjældne tilfælde af oftest recessivt nedarvet svær fedme og en række endokrine anomalier [5]. Mutationer i MC4R-genet er den hyppigste kendte årsag til monogen fedme hos mennesker med en prævalens, der i forskellige studier varierer fra 0,5% til 6,0% [6]. Mutationer i MC4R, som fører til ophævet funktion af receptoren er forbundet med sværere former for fedme, hvorimod fedmefænotyperne ved delvis funktionsnedsættelse af receptoren er mere beskedne. Arvegangen for varianter i MC4R-genet er kodominant, og graden af adipositas, som forårsages af mutationerne skyldes haploinsufficiens. Selv om homozygote bærere generelt er svært overvægtige, er det ikke altid tilfældet med heterozygote bærere. Den varierende penetrans peger på, at der sandsynligvis findes genetiske eller ikke-genetiske

modificerende faktorer, som har betydning for fænotypeekspression. I den sammenhæng er det interessant, at der for nylig i MC4R er fundet en aminosyrepolymeri, som beskytter mod fedme. Personer med MC4R-mutationer er ikke så adipøse som personer med leptinmangel. Børnefedme forårsaget af nedsat MC4R-funktion er kendetegnet ved øget højdevækst, øget mager legemsmasse og en øget knogletæthed.

Kandidatgener for formodet polygen fedme

Flere hundrede biologiske kandidatgener er i case-kontrolstudier undersøgt for variation i forhold til forskellige mål for overvægt og fedme som *body mass index* og taljeomfang [7]. Resultaterne fra de fleste af disse studier har været negative eller har ikke kunnet repliceres. Der er dog eksempler på polymorfier i POMC-, leptin- og UCP2-genloci, som i flere studier synes at være associeret til almindelige former for fedme [5].

Flere genombaserede koblingsstudier af fedmegenetik er repliceret. Således er der vist kobling mellem fedme og loci på kromosom 2p, 4q, 7q, 10p, 11q, 20q og Xq [3]. I de fleste tilfælde er de egentlige fedmeforårsagende gener i disse loci ikke identificeret. Imidlertid er fundet af to positionelle kandidatgener, som delvist forklarer de pågældende genetiske koblinger, publiceret: GAD2 på kromosom 10p og SLC6A14 på kromosom Xq [5].

I GAD2 er der fundet en fedmeassocieret variant, der fører til øget ekspression af GAD2 og derfor muligvis til øget GABA-syntese. Det er kendt, som diskuteret ovenfor, at GABA-hyperaktivitet i hypothalamiske neuroner fører til hyperfagi.

SLC6A14-genet, der koder for en natrium/kaliumafhængig transportør, udtrykkes i centralnervesystemets kapillærer og sørger for blandt andet tryptofanoptagelse. En defekt i SLC6A14 kunne derfor resultere i reduceret substrat til serotonin-syntesen. Serotonin er en blandt mange centrale neurotransmittere med appetithæmmende effekt og et nedsat serotoniniveau i centralnervesystemet må forventes at resultere i øget fødeindtagelse.

Konklusion

De seneste års udforskning af de molekylære årsager til fedme i såvel musemodeller som ved sjældne monogene former for fedme hos mennesket har bidraget væsentligt til vor forståelse af hypothalamus' centrale rolle i at mediere sult og mæthed. Med denne viden er vi kommet væsentlig nærmere mod en rationel terapi og forebyggelse af fedme, som i det postindustrielle samfund er i hastig vækst.

Korrespondance: Oluf Borbye Pedersen, Steno Diabetes Center, DK-2820 Gentofte. E-mail: oluf@steno.dk

Antaget: 5. oktober 2005

Interessekonflikter: Phillip J. Larsen er administrerende direktør for Rheoscience.

Litteratur

1. http://jaxmice.jax.org/models/diabetes_obesity.html/ oktober 2005

2. 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.
3. Ellacott KL, Cone RD. The central melanocortin system and the integration of short-and long-term regulators of energy homeostasis. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:395-408
4. <http://obesitygene.pbrc.edu /oktober 2005>
5. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet* 2005;6:221-34.
6. Larsen LH, Echwald SM, Sørensen TIA et al. Prevalence of mutations and functional analyses of melanocortin 4 receptor variants identified among 750 men with juvenile-onset obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:219-24.
7. Perusse L, Rankinen T, Zuberi A et al. The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes Res* 2005;13:381-490.

Forebyggelse af fedme

Ph.d.-studerende Thomas Meinert Larsen, lektor Anne Flint & professor Berit Lillenthal Heitmann

Den Kongelige Veterinær- og Landbohøjskole,
Institut for Human Ernæring, Levnedsmiddelcenteret og
Enheden for Epidemiologisk Kostforskning, og
Center for Epidemiologisk Grundforskning,
Institut for Sygdomsforebyggelse

Fedme øger risikoen for livsstilssygdomme, forringelse af livskvalitet, hyppigere hospitalsindlæggelse og forkortelse af levetid. Globalt øges antallet af overvægtige og fede, og da de nuværende behandlingsformer generelt har vist skuffende resultater, anses det af mange for at være fordelagtigt at satse på forebyggelse af fedme. Endnu er dokumentationen for effekten af primær forebyggelse utilstrækkelig, og ofte er ensidig forebyggelse ikke effektiv. På trods af den manglende dokumentation er der igangsat mange initiativer på området, både nationalt og internationalt, og det anbefales, at der i Danmark igangsættes en samlet officiel indsats.

Prævalens af og årsager til fedme

Viden om betydningen af en forebyggende livsstil for at forhindre fedme og fedmerelaterede sygdomme er meget vigtig. Desværre står det ikke så godt til med de unges viden om sund kost og sund livsstil. Ifølge Sundhedsstyrelsens og Kræftens Bekæmpelses årlige monitoreringer af de unges livsstil og dagligdag (MULD) er kendskabet til de officielle anbefalinger på kost- og motionsområdet begrænset. Således ved kun 20-32% af de 16-20-årige danske drenge og 35-53% af pigerne, at man bør spise »6 om dagen« eller 600 g frugt og grønt pr. dag, og de følger heller ikke anbefalingerne [1]. Undersøgelserne siger ikke noget om de unges kendskab til anbefalinger om regelmæssig fysisk aktivitet, men de viser at hele 23% af drengene og 22% af pigerne aldrig udøver fysisk aktivitet med moderat intensitet [2].

Det er sandsynligt, at den manglende viden og den manglende efterlevelse af rådene er medvirkende til en øget prævalens af overvægt og fedme blandt børn og unge. Blandt de

16-20-årige er omtrent 19% af drengene og 14% af pigerne enten overvægtige eller svært overvægtige i dag [2]. Denne procentdel er i kraftig stigning ikke bare i Danmark [3], men også globalt.

Den observerede stigning i forekomsten af fedme har givet anledning til bekymring pga. de medfølgende helbredsrisici. I USA har man noteret sig, at forekomsten af type 2-diabetes er steget markant med en samlet prævalens hos voksne på 7,9% i 2001, og det antages at denne stigning skyldes den øgede fedmeforekomst. På kun omkring ni år er den gennemsnitlige alder for diagnose af type 2-diabetes faldet fra 52 år til 46 år, og også her formodes det, at den øgede prævalens og tidligere debutalder for fedme spiller en væsentlig rolle [4]. Ud over den øgede diabetesrisiko kan man også frygte for en tilsvarende stigning i hjerte-kar-sygdomme, kræft og andre fedmerelaterede sygdomme, ligesom det har været anført, at den forventede gennemsnitlige levetid vil falde på grund af fedmeepidemien [5].

Vores viden om fedmeepidemiens determinanter er endnu ufuldstændig, men der er enighed om, at den øgede forekomst har multifaktorielle årsager. De væsentligste determinanter menes at være den øgede fysiske inaktivitet, der er forbundet med transporten til skole eller job, med arbejdet og/eller med hjemlige aktiviteter foran tv og computer og den stærkt forøgede adgang til billige og velsmagende fødevarer – desværre ofte produkter med høj energitæthed og/eller højt indhold af sukker og fedt. Derudover har fedmen en klar social slagside, således at det oftest er i de fattigste og dårligst uddannede og informerede grupper af befolkningen, at fedmeproblemet er størst. Betydningen af en ren genetisk komponent for udviklingen af almindelig fedme er endnu uklar. Det er veldokumenteret, at fedme ses ophobet i familier, men trods en omfattende indsats har man hidtil ikke kunnet identificere genetiske varianter, som har en selvstændig betydning for udvikling af såkaldt simpel fedme i den generelle befolkning. De fleste fedmegenetikere arbejder derfor ud fra den teori, at genetisk disposition for fedme skal opfattes som »en forøget disposition for udvikling af fedme, når man udsættes for et fedmedisponerende miljø«. Når man derfor ønsker at fokusere indsatsen mod fedme i genetisk særlig udsatte fami-