

Fedmens genetik

Underdirektør Søren M. Echwald,
administrerende direktør Philip Just Larsen,
professor Oluf Borbye Pedersen & professor Thorkild I.A. Sørensen

Exiqon A/S, Vedbæk,
RheoScience A/S, Rødovre,
Steno Diabetes Center, Gentofte,
Århus Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet,
H:S Institut for Sygdomsforebyggelse, og
Center for Sundhed og Samfund

Fedme er en sygdom, der er i hastig vækst, og de alvorlige følgesygdomme, som fedme forårsager, nødvendiggør en bedre forståelse af den bagvedliggende patogenese. Forskning i det humane genom har afdækket sammensætningen og i mindre grad funktionen af en stor del af menneskets gener. Det er håbet, at kendskab til gener med central betydning for udvikling af fedme kan udvide vores forståelse af årsagerne til fedme og dermed skabe grundlag for en forbedring af den nuværende behandling og forebyggelse, som lader meget tilbage at ønske.

Fedme – en familiær lidelse

Det er meget gammel viden, at fedme »går i familier«, hvilket er bekræftet i adskillige store befolkningsundersøgelser, hvori der er sat tal på de familiære korrelationer. Anvendes alene højde og vægt som mål for fedmegrad, f.eks. kombineret i *body mass index* ($BMI = \text{vægt (kg)} / (\text{højde (m)})^2$), opnås korrelationer mellem børn og deres forældre på 0,20-0,25 og mellem søskende på 0,30-0,40 [1]. Det er ikke særlig store korrelationer, men referencen for dem er ikke korrelationer på 1,0. De skal vurderes i forhold til de korrelationer, man ville iagttage, hvis det alene var gener, der skabte dem, i hvilket tilfælde de ikke kunne forventes at overstige 0,5 som følge af den tilfældige blanding af gener fra de to forældre. I det omfang, de familiære korrelationer ikke når op i nærheden af de 0,5, indebærer det, at der er en individuel variation i BMI, som ikke skyldes familieskabet.

Er det arv eller miljø?

De familiære korrelationer udløser spørgsmålet, om det er generne eller familiemiljøet, eller måske en kombination, der er årsagen til korrelationerne. Dette er søgt besvaret ved fire forskellige metoder, som på hver sin måde udnytter særlige konstellationer i familierne, hvilket muliggør en kvantitativ vurdering af bidrag fra generne, familiemiljøet og det individuelle miljø.

Med tvillingemetoden undersøges en større gruppe tvilling-

ger for deres fedmegrad. De enæggede tvillinger har de samme gener fra faderen og moderen, mens de tveæggede ligner almindelige søskende med hensyn til at have en tilfældig blanding af gener fra faderen og moderen, men gennemsnitligt har de 50% af alle gener tilfælles, ligesom almindelige søskende har. Oftest finder man en korrelation mellem de enæggede tvillingepar på 0,70-0,90, mens korrelationerne for de tveæggede er 0,35-0,45, altså cirka halvdelen. Umiddelbart betyder dette, at hele ligheden mellem tvillingepar kan tilskrives deres gener, og at deres eventuelle fælles miljø ikke har betydning, mens det individuelle miljøes betydning svarer til forskellen mellem korrelationerne for de enæggede og en korrelation på 1,0 [1].

Med adoptionsmetoden undersøges børn, som tidligt i livet fjernes fra deres biologiske forældre, og som adopteres af andre forældre, som de ikke er beslægtede med. Den hidtil største og mest komplette undersøgelse er udført i Danmark [2], og den stemmer godt overens med de ret få andre adoptionsstudier. Korrelationerne mellem de biologiske forældre og de bortadopterede børn og mellem de biologiske søskende og de bortadopterede er af samme størrelsesorden, som ses i andre familier som nævnt ovenfor. Det peger derfor stærkt på, at de familiære korrelationer skyldes en fælles genetisk indflydelse.

Ved den tredje metode, tvillinge-adoptions-metoden, undersøges BMI hos enæggede og tveæggede tvillingepar, der er vokset op sammen, og hos enæggede og tveæggede tvillingepar, der er vokset op hver for sig. Sidstnævnte type tvillingepar er ganske sjældne, men til gengæld meget informative. Metoden viser de samme resultater som tvillingemetoderne [3].

Ved den sidste metode, den udvidede familiemetode, anvendes der BMI-data fra udvidede familiestudier, hvor ægtefæller og anden- og tredjegrads slægtninge i opadstigende, nedadgående og horisontal retning inddrages, eventuelt også tvillingepar og bortadopterede. Analyserne er ganske komplicerede og kræver statistiske modeller, i hvilke der benyttes forskellige og eventuelt varierende antagelser. Den største undersøgelse er norsk og kan betragtes som en opsummering af disse effekter. Den viser en heritabilitet for BMI på ca. 0,4 og ringe indflydelse fra familiemiljøet [1].

Langt de fleste undersøgelser drejer sig om BMI, men man har også i nogle familie- og tvillingestudier påvist, at den genetiske indflydelse på størrelsen af kroppens samlede fedtmasse og på fedtfordelingen er nogenlunde den samme som for BMI [4].

Arvegangen i genetisk betinget fedme

De familiære korrelationer i BMI viser ikke nogen klar men-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

delsk arvegang, og den arvelige disposition synes at være fordelt på mange varianter i mange gener, såkaldt polygen arv. Den enkelte genvariant formodes at medføre en megen beskedne ændring i det kodede proteins funktion, hvorfor de pågældende genvarianter ikke kan kaldes for sygdomsfremkaldende gener.

I et forsøg på at forstå, hvorfor de genvarianter, som disponerer for fedme, er så udbredte i befolkningen, er der opstillet en såkaldt evolutionshypotese [5]. Ifølge hypotesen er vi biologisk som jægere og samlere tilpasset en vekslen mellem tider med rigelig mad og tider med påtvungen fødeknaphed og sult. De, der genetisk set var bedst til at udnytte energien i føden og var egnede til at opbygge fedtdepoter («gode energiøkonomer» som følge af såkaldte *thrifty genes*) er ifølge teorien også dem, som har overlevet og reproduceret sig op til vores tid. Derimod vil den lette imødekommelse af sultfølelsen og mangel på fysisk aktivitet i dag resultere i en alt for god »energiøkonomi«. Med andre ord genvarianterne, som i mange generationer har været »plusvarianter«, er i det moderne samfund ifølge evolutionshypotesen blevet »minusvarianter« - fedmefremkaldende.

Gen-miljø-interaktion

Genetisk betingede elementer bidrager formentlig til fedme-epidemien, men de tidligere omtalte ændringer i livsvilkår over de seneste par generationer synes at være helt afgørende. Konkrete observations- og interventionsstudier af interaktionen mellem mulige miljøfaktorer, specielt kostens energiindhold og fedtindhold og fysisk aktivitet, og den genetiske komponent bestemt som en familiær disposition er kun udført i sparsomt omfang. Der er dog adskillige studier er i gang, blandt andet større EU-sponsorerede projekter med dansk deltagelse (<http://www.nugenob.org/> og <http://www.diogenes-eu.org/>). Der tegner sig endnu ikke noget entydigt billede, men der er næppe tvivl om, at den genetiske baggrund kan modificere nogle personers reaktion i forbindelse med vægtændring på såvel overfodring [6] og slankekur som øget fysisk aktivitet [7].

Genetiske fedmeformer hos mennesket

Som indikeret i introduktionen er det håbet, at kendskabet til fedmegener kan hjælpe på vores forståelse af patogenesen bag fedme, og derfor er en status over kendte fedmegener interessant.

Der findes en række meget sjældne pleiotropiske syndromer, som skyldes en bestemt genetisk defekt, og som har fedme som et fremtrædende træk, men ofte også er korreleret med mental retardering og en række organspecifikke anomalier. Heriblandt kan nævnes Prader-Willis syndrom, Bardet-Biedls syndrom, Cohens syndrom, Borjeson-Forsman-Lehmans syndrom og Wilson-Turners syndrom. Syndromerne segregere typisk som autosomt dominante eller recessive træk, og nogle er X-bundne. Ud fra cytogenetik og genetiske

koblingsstudier i disse familier har en række genloci, gener og gendefekter kunne identificeres (*online Mendelian inheritance of man* (OMIM)).

Der findes også en række ikkesyndromiske monogene fedmeformer. Generelt falder de ikkesyndromiske monogene former for fedme i to kategorier ud fra deres prævalens: sjældne eller mere hyppige. Til de sjældne typer, som ofte medfører recessivt nedarvet svær fedme korreleret med en række endokrine anomalier, hører generne, som koder for leptin, leptinreceptoren, proopiomelanocortin (POMC), *prohormone convertase 1* (PC-1), *cocaine and amphetamine RNA transcript* (CART), *small heterodimer partner* (SHP) og *peroxisome proliferative activated receptor gamma 2* (PPAR γ 2). Mange af disse gener udtrykkes i hypothalamus og spiller en rolle i appetitreguleringen, som nærmere beskrevet i [8].

Specielt kan fremhæves fedmefremkaldende variationer i genet, der koder for melanocortin-4 receptoren (MC4R), som er den hidtil eneste mere hyppigt forekommende type af monogen fedme hos mennesker med en prævalens, der varierer fra 0,5% til 6,0% i forskellige studier. Hos bærere af mutationer i MC4R, som fører til ophævet funktion af receptoren, ses sværere former for fedme, som tilsyneladende udelukkende skyldes den nedsatte receptorfunktion, ligesom fedmefænotyperne ved delvis funktionsnedsættelse af receptoren er mere beskedne [9]. Dermed udgør variationer i MC4R-genet den hidtil eneste velkarakteriserede genetiske årsag til fedme, som har relevans for en bredere gruppe af befolkningen.

Derudover findes der mange hundrede biologiske kandidatgener som i case-kontrol-studier er undersøgt for typisk hyppige variationer, som kan relateres til forskellige mål for overvægt og fedme. Der er dog i mange tilfælde tale om resultater, som ikke har kunnet repliceres i opfølgende studier eller ved in vitro-forsøg. Undtaget er polymorfier i POMC, leptin og *uncoupling protein 2* (UCP2) genloci, der reproducerbart har kunnet korreleres til almindelige former for fedme [10].

Konklusion

Fedme er et familiært træk, der i henhold til mange tvillinge- og adoptionsundersøgelser i det store hele kan tilskrives fælles gener. Ifølge en såkaldt evolutionshypotese har de fedmefremkaldende gener i fortiden, hvor der var fødemangel i perioder og behov for stor fysisk aktivitet, haft en positiv betydning for overlevelsen, mens de i de nuværende overflods-samfund synes at have den modsatte effekt. På trods af en klar genetisk årsag er det molekylær-genetiske grundlag for fedme er endnu ikke afklaret. Der er undersøgt en lang række kandidatgener, men kun nogle få har indtil videre vist sig at holde stik. Et enkelt (MC4R) har vist sig at forekomme med en hyppighed, der bidrager til den almindelige forekommende fedme [8].

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 energiligevægten. 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 energiligevægt, 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.