

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V06220398

# Overvægt og genetik

Louise Aas Holm<sup>1, 2</sup>, Mette K. Andersen<sup>1</sup> & Torben Hansen<sup>1</sup>

1) Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research, Københavns Universitet, 2) Enheden for børn og unge med overvægt, Børne- og Ungeafdelingen, Holbæk Sygehus

Ugeskr Læger 2022;184:V06220398

### HOVEDBUDSKABER

- Overvægt har en arvelighed på op til 70% og opstår oftest som en samlet effekt af varianter i flere gener.
- Genernes betydning for overvægt varierer i forskellige populationer og igennem livet.
- Genetisk information kan potentielt anvendes til stratificering i forhold til forebyggelse og behandling.

I denne artikel vil vi præsentere centrale genetiske aspekter i relation til overvægt. Vi vil beskrive varianter, der associerer med monogen og polygen overvægt, samt belyse, hvordan sammenhængen mellem specifikke varianter og overvægt er påvirket af alder og den population, man undersøger. Vi vil ydermere beskrive, hvordan genetik har øget vores biologiske forståelse for overvægt, og hvordan vi ser mulighederne for at anvende genetik i klinisk praksis. Som afslutning beskriver vi nyere tiltag inden for genetisk forskning, der potentielt kan bidrage til mere individualiseret behandling i fremtiden.

### BAGGRUND

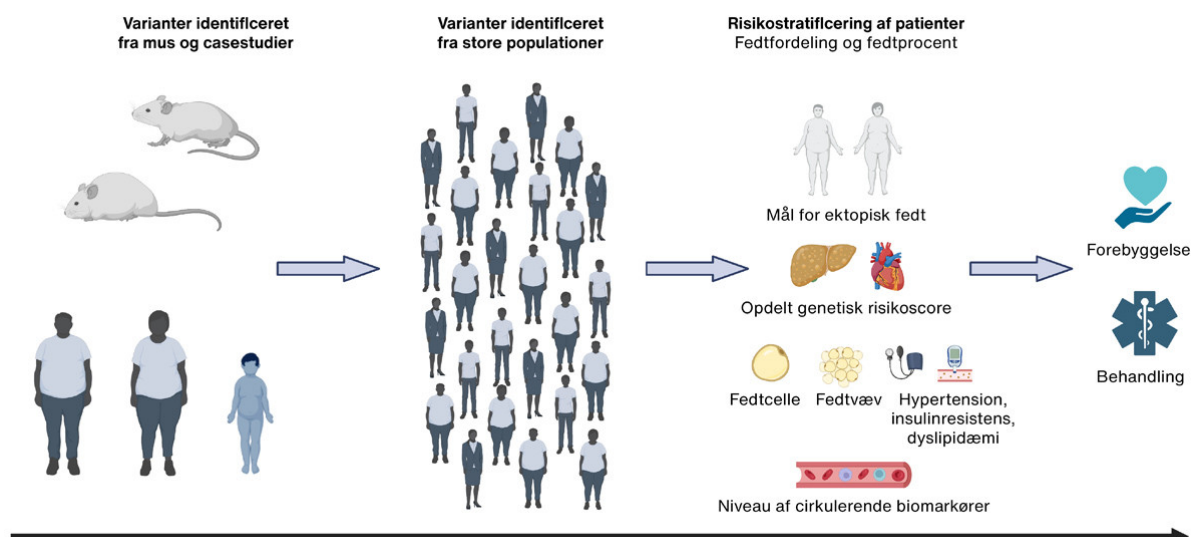
Overvægt er et stigende problem på både samfunds- og individniveau og har betydelige konsekvenser for folkesundheden. Gennem de seneste årtier er antallet af individer med overvægt steget blandt voksne, mens tendensen blandt børn og unge er stagneret [1]. Seneste tal fra »Den nationale sundhedsprofil 2021« viser, at andelen med svær overvægt (BMI  $\geq$  30) er steget fra 13,6% i 2010 til 18,5% i 2021 [2]. Dette er en bekymrende tendens, idet overvægt disponerer til udvikling af en lang række somatiske og psykosociale tilstande, hvoraf metaboliske sygdomme såsom type 2-diabetes, fedtleversygdom og hjerte-kar-sygdom samt cancer er særligt hyppige [3].

Den kliniske præsentation af overvægt er heterogen, da individer med det samme BMI kan udvise stor variation i fedtfordeling og udvikling af komplikationer. Eksempelvis har nogle individer en større tilbøjelighed til at lagre en del af fedtet ektopisk, i og omkring de indre organer i thorax og abdomen og i musklerne, mens andre lagrer det subkutant [4].

Årsagerne til overvægt er mangeartede, og tilstanden opstår som et resultat af et komplekst samspil imellem biologiske og miljømæssige faktorer [5]. Særligt de genetiske aspekter er af betydning for den store variation i kropsvægt blandt individer, samt hvordan individet reagerer på et miljø, der fremmer udviklingen af overvægt [5]. Fra familie- og tvillingestudier er arveligheden estimeret til at være 40-70% [6].

Den genetiske komponent ved overvægt kan være monogen, hvor enkelte relativt sjældne mutationer ofte alene har stor effektstørrelse og medfører svær overvægt, eller polygen, hvor et stort antal hyppige varianter, hver

med lille effektstørrelse, tilsammen udgør den genetiske prædisposition. På trods af genetikens betydning for udvikling af overvægt har nyere studier vist, at en sund livsstil kan reducere risikoen for overvægt, selv hos individer, der er genetisk disponeret for overvægt [7].



Udviklingen i den genetiske information om overvægt, og hvordan denne information bl.a. kan anvendes til risikostratificering i fremtiden. Illustration udarbejdet med BioRender.com.

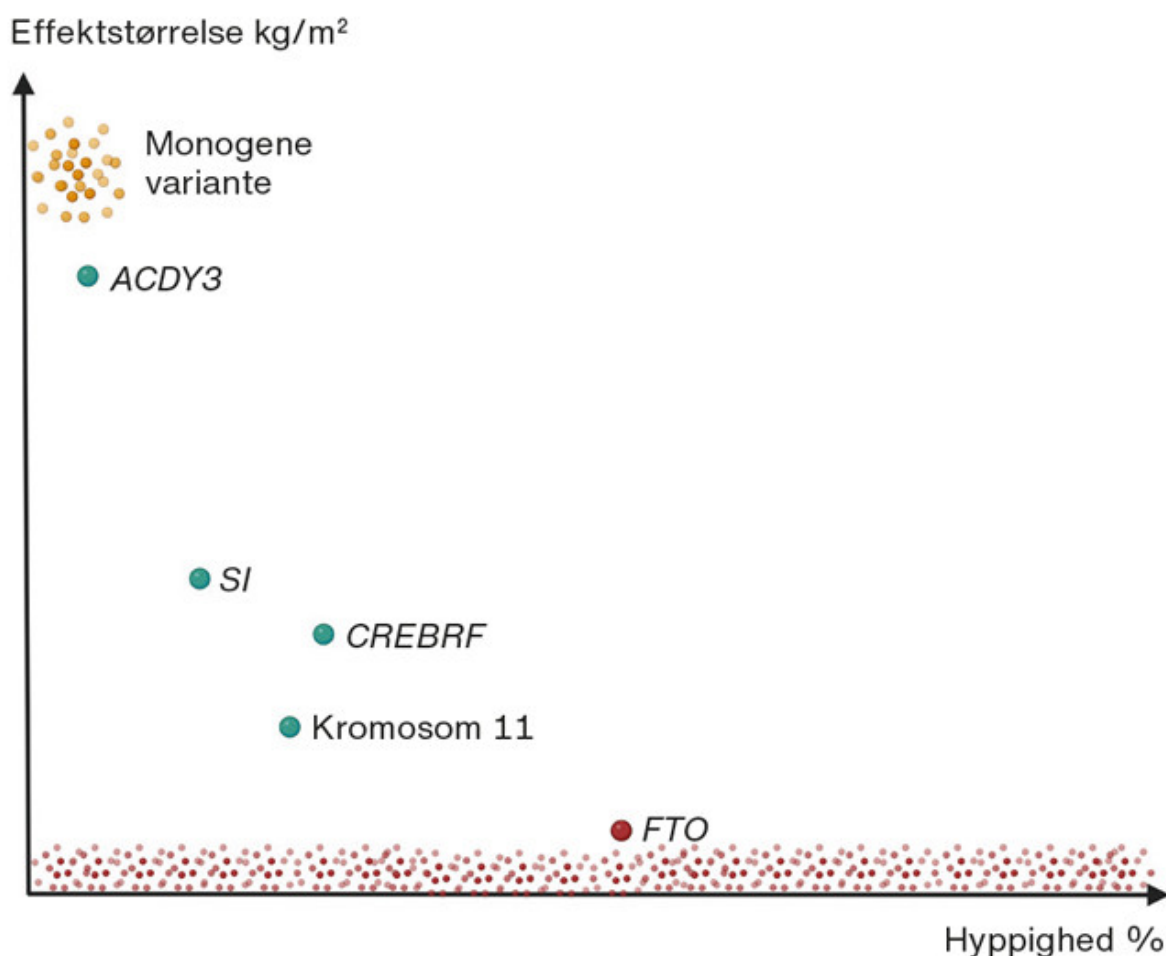
*Nb. Illustration er ændret d. 19.10.2022 ifht.. oprindelig og trykt publicering 17.10.2022.*

## FRA FÅ CASES TIL STORE POPULATIONER

Siden midten af 1990'erne er antallet af genetiske studier i overvægt steget markant. De første genetiske studier var baseret på analyser af mus og individer med svær overvægt [5]. Fælles for disse studier var, at man gik casebaseret til værks og identificerede gener, hvor enkelte varianter havde stor effekt og forårsagede svær overvægt, deraf navnet monogen overvægt (**Figur 1**). Monogen overvægt kendetegnes ved at være sjældent forekommende, at have tidlig debut og ved ofte at være invaliderende, men kan også vise sig i forbindelse med syndromer, hvor individet kan have varierende grader af dysmorfe træk, forsinket kognitiv udvikling eller organspecifikke defekter [8].

**FIGUR 1** Genetiske varianter fordelt på hyppighed og effektstørrelse: Monogene varianter (gul), varianter identificeret i isolerede populationer (grøn) og varianter identificeret i GWAS fra store primært europæiske populationer (rød).

Illustration udarbejdet med BioRender.com.



GWAS = genome-wide association studies.

Siden det humane genom blev kortlagt i 2001, har teknologien for genotypning og sekventering udviklet sig hastigt, hvilket har muliggjort hurtigere og billigere analyse af mange genvarianter og individer på én gang. Således har genetiske studier i overvægt udviklet sig til primært at være associationsstudier med et stort antal varianter fordelt over hele genomet (genome-wide association studier, GWAS) udført i store populationskohorter, biobanker og konsortier.

GWAS har primært været udført med europæere, hvor man har identificeret mere end 900 genetiske varianter, der associerer med BMI [9]. Størstedelen af disse varianter er hyppige og har en lav effektstørrelse, og den største rapporterede effekt er på 0,35 kg/m<sup>2</sup> pr. risikoallel for varianter i *FTO* [6, 9] (Figur 1).

I modsætning til varianterne identificeret hos europæere har man i studier af isolerede populationer fundet varianter med langt større effekt på overvægt. I studier af individer fra Grønland har man identificeret en variant på kromosom 11 med en effektstørrelse på 0,64 kg/m<sup>2</sup> pr. effektallel [10] og en variant i *SI* med en effektstørrelse på 2,0 kg/m<sup>2</sup> blandt bærere af to kopier af effektallelen [11]. Begge disse varianter associerer med et lavere BMI og en gunstig metabolisk profil. Omvendt associerer en mindre hyppig variant i *ADCY3* med en øget risiko for overvægt med en effektstørrelse på 7,3 kg/m<sup>2</sup> blandt bærere af to kopier af effektallelen [12]. Ydermere har studier af individer fra Samoa identificeret en hyppig variant i *CREBRF* med stærk association til et højt BMI med en effektstørrelse på 1,36 kg/m<sup>2</sup> pr. allel [13] (Figur 1). Disse særlige varianter med både større hyppighed og effektstørrelse kan potentielt anvendes klinisk til forebyggelse ved tidligt at identificere individer med høj risiko for at udvikle overvægt, og de kan give en mere specifik information om ætiologien bag overvægten.

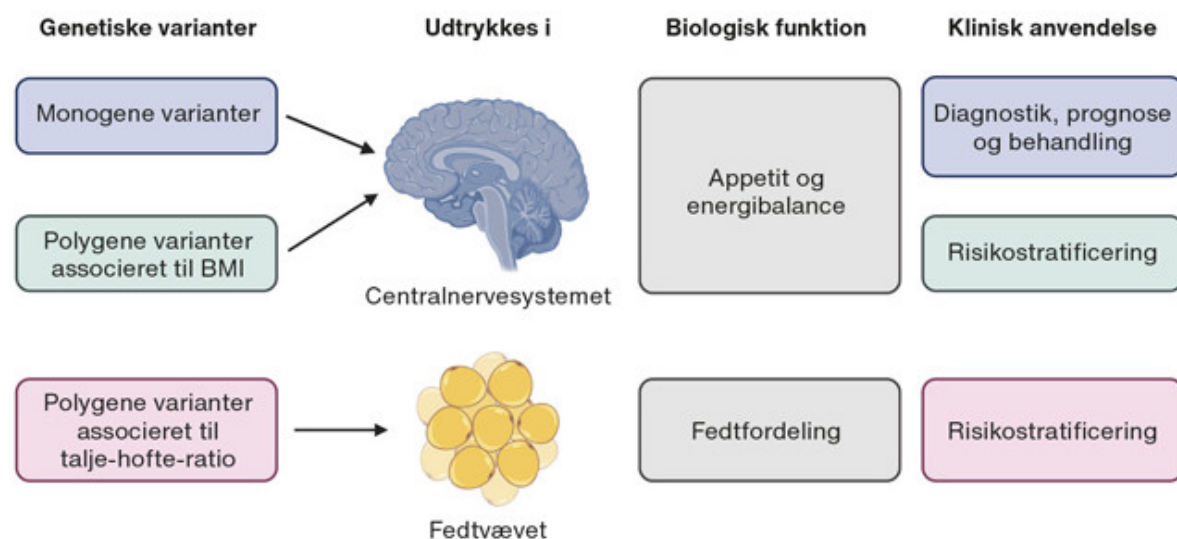
## GENETIK: ET VÆRKTØJ TIL AT FORSTÅ BIOLOGIEN BAG OVERVÆGT

I takt med at de monogene og polygene varianter er blevet identificeret, er vores indsigt i de komplekse biologiske processer, der styrer og regulerer vores kropsvægt samt anvendelsesmulighederne for genetisk information i klinisk praksis øget betragteligt.

De første monogene varianter blev identificeret i *LEP* og *LEPR* som koder for hhv. sulthormonet leptin og dets receptor [5]. Leptin udskilles til blodet fra fedtcellerne i et niveau, der er proportionelt med størrelsen på den samlede fedtmasse [14], og signalerer til neuroner i hypothalamus, der udtrykker melanocortin 4-receptoren (MC4R) [15]. Denne leptin–melanocortin-signalering er central for kroppens appetitregulering og energibalance, og størstedelen af de monogene varianter koder for signalstoffer i netop leptin–melanocortin-signaleringen i hjernen (Figur 2). *MC4R*-varianter er de hyppigst forekommende med en estimeret prævalens på < 1% i den generelle befolkning og op til 5% blandt børn med svær overvægt [16, 17], mens forekomsten af overvægt og svær overvægt er 85% blandt bærere [18]. Fælles for de monogene varianter er, at de ofte fører til klinisk svær overvægt med hyperfagi [5, 8]. Denne indsigt er vigtig for at forstå den kliniske præsentation blandt patienter med monogen overvægt, og klinisk bliver varianterne både anvendt til diagnostik, prognose og i nogle tilfælde til udvikling og valg af behandling med eksempelvis glukagonlignende peptid-1-receptoragonister eller MC4R-agonister [19, 20].

**FIGUR 2** Typer af genetiske varianter, hvor de primært udtrykkes, deres biologiske funktion og hvordan de kan anvendes i klinisk praksis.

Illustration udarbejdet med BioRender.com.



I lighed med de monogene varianter har man for de polygene varianter, der associerer med BMI, vist, at deres effekt primært medieres via forskellige områder og signaleringsveje i hjernen [6] (Figur 2). I modsætning til dette har man vist, at de genetiske varianter, der associerer med fedtfordeling, i form af ratioen mellem talje- og hofteomkreds [21], primært påvirker ekspresion af gener i perifere væv, primært fedtvæv [21, 22] (Figur 2). Disse fund indikerer, at både fedtvævet og centralnervesystemet har stor betydning for kropsform og sammensætning.

## GENETISK RISIKOSCORE

Enkeltvis har de polygene varianter begrænset klinisk brugbarhed i forhold til prædiktion og forebyggelse af overvægt, men brugbarheden øges, hvis man kombinerer dem i genetiske risikoscorer. En genetisk risikoscore er et tal for et individs samlede genetiske risiko for øget BMI. De genetiske varianter, der med stor statistisk sandsynlighed associerer med øget BMI (genome-wide-signifikante varianter), forklarer tilsammen 6% [9] af variationen i BMI. Inkluderer man yderligere varianter, der med mindre sandsynlighed associerer med BMI, kan man forklare op til 14% af variationen i BMI [23].

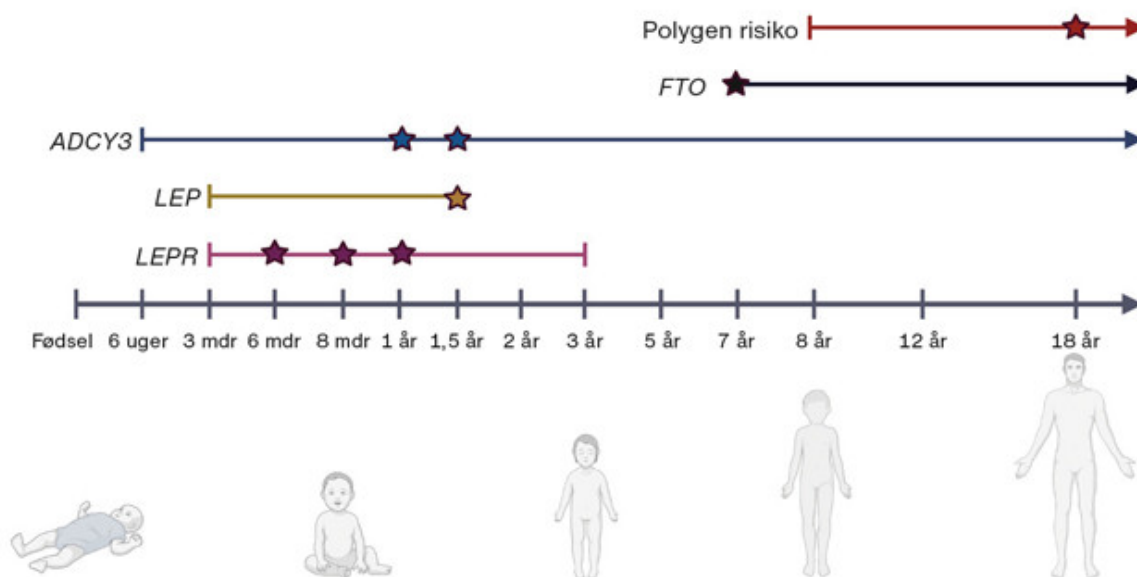
Med en genetisk risikoscore, der inkluderer mere end 2,1 mio. varianter [6], har man bl.a. vist, at individer med de højeste 10% af risikoscoren har en 13 kg højere gennemsnitsvægt og en 25 gange større forekomst af svær overvægt end de 10% med den laveste risikoscore [23]. Sammenlignet med resten af populationen har de højeste 10% en 4,2 gange større risiko for at have et BMI over 40 samt en væsentligt øget mortalitet og risiko for hjertekar-sygdom og diabetes [23]. Med disse effektstørrelser kommer vi således tættere på et værktøj, der klinisk vil kunne bruges til at stratificere individer på deres risiko for både overvægt og kardiometaboliske følgesygdomme.

Hvor stærkt den genetiske risikoscore associerer med vægt, har vist sig at være afhængigt af alder, idet der ved fødslen er en beskedent forskel i vægt imellem dem med den højeste og laveste risikoscore, mens forskellen stiger til 3,5 kg i otteårsalderen og 12,3 kg i 18-årsalderen [23] (Figur 3). Kigger man på effekten af enkelte hyppigt forekommende varianter i *LEPR*, *ADCY3* og *FTO*, ser man ligeledes en aldersafhængig effekt fra fødslen

og op igennem barndommen [24] (Figur 3). Slutteligt har en større metaanalyse vist, at arveligheden af BMI er større i barn- og ungdommen i forhold til voksenlivet [25]. Samlet indikerer disse fund, at de genetiske varianter har et tidsvindue for den største effekt og dermed ikke har en konstant effekt på kropsvægten igennem livet.

**FIGUR 3** Effekten af forskellige hyppige genetiske varianter og en polygen risikoscore som funktion af alder. Stjerner angiver det tidspunkt i livet, hvor man har fundet den største effekt for de forskellige varianter.

Illustration udarbejdet med BioRender.com.



## OVERVÆGT: MERE END BARE ET BMI

BMI er objektivt det meste udbredte mål for overvægt og ligeledes det mest undersøgte kliniske træk i genetiske studier af overvægt. Som tidligere nævnt har man identificeret særskilte genetiske varianter, som associerer med talje-hofte ratioen [21, 22], men også varianter, som associerer til en kropssform med et lavt taljemål og et højt hoftemål, som medfører en gunstig kardiometabolisk profil [22]. Set fra et genetisk perspektiv understøtter disse fund, at BMI er et forsimplet mål i forhold til at identificere individer med høj risiko for kardiometaboliske komplikationer.

Hvis vi kan øge forståelsen af de specifikke mekanismer, der forårsager overvægt i subgrupper af individer, og dermed opløse noget af heterogeniteten, vil vi kunne stratificere patienter med overvægt og muligvis forbedre forebyggelses- og behandlingsmulighederne. For at opnå dette bevæger den genetiske forskning sig hen imod analyser af mere specifikke fænotyper (f.eks. kropsfedtprocent eller -fordeling) og mod underopdeling af genetiske risikoscorer. Med en underopdeling inkluderes kun genetiske varianter, som enten 1) er udtrykt i et specifikt væv (eksempelvis fedtvæv) eller en specifik celletype (eksempelvis fedtcellen), som er relevant for udviklingen af overvægt eller 2) er associeret med udvalgte træk relateret til overvægt som f.eks. forhøjet blodglukoseniveau, hyperinsulinæmi eller niveauet af cirkulerende biomarkører såsom adipokiner, lipider eller proteiner. Slutteligt vil anvendelsen af mendelsk randomisering kunne kortlægge kausale sammenhænge imellem udvikling af overvægt og disponerende faktorer [26].

## KONKLUSION

Overvægt er en kompleks tilstand med en betydelig genetisk komponent både i forhold til graden af overvægt og fordelingen af det akkumulerede fedtvæv. Der er en betydelig heterogenitet i genetikken ved overvægt, hvornår i livet de enkelte genvarianter virker, den kliniske præsentation, og hvilke varianter der er af betydning i forskellige populationer. Monogene varianter har betydning for diagnostik, behandling og rådgivning på individniveau, mens genetiske risikoscorer kan bruges til risikostratificering på populationsniveau. Fremadrettet er det målet, at vi kan anvende genetisk information til ny biologisk indsigt, udvikling af nye lægemidler samt til at stratificere i forhold til udviklingen af kardiometaboliske følgesygdomme, hvilket kan få stor betydning for forebyggelse og behandling i klinisk praksis.

**Korrespondance** *Torben Hansen*. E-mail: [torben.hansen@sund.ku.dk](mailto:torben.hansen@sund.ku.dk)

**Antaget** 9. august 2022

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 17. oktober 2022

**Interessekonflikter** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** *Ugeskr Læger* 2022;184:V06220398

## SUMMARY

### Obesity and genetics

Louise Aas Holm, Mette K. Andersen & Torben Hansen

*Ugeskr Læger* 2022;184:V06220398

Obesity is a highly heterogeneous condition with a complex biology and an estimated heritability of 40-70%. Studies of obesity genetics have expanded our biological understanding of obesity showing that obesity may be due to a single rare mutation with large effect size or the sum of multiple genetic variants each with small effect sizes. In this review, we present current knowledge of obesity genetics covering aspects related to age and ethnicity. We present how the technology has moved us beyond BMI into obesity-related traits, adipocyte biology, and biomarkers aiding future clinical practice.

## REFERENCER

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-2642.
2. Danskernes sundhed – Den Nationale Sundhedsprofil 2021, 2021. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2022/Danskernes-sundhed> (30. mar 2022).
3. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13-27.
4. Després JP. Taking a closer look at metabolically healthy obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(3):131-132.
5. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet*. 2022;23(2):120-133.
6. Locke AE, Kahali B, Berndt SI et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015;518(7538):197-206.
7. Dashti HS, Miranda N, Cade BE et al. Interaction of obesity polygenic score with lifestyle risk factors in an electronic health record biobank. *BMC Med*. 2022;20(1):12.



8. Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L et al. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism*. 2019;92:37-50.
9. Yengo L, Sidorenko J, Kemper KE et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700000 individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet*. 2018;27(20):3641-3649.
10. Andersen MK, Jørsboe E, Skotte L et al. The derived allele of a novel intergenic variant at chromosome 11 associates with lower body mass index and a favorable metabolic phenotype in Greenlanders. *PLOS Genet*. 2020;16(1):e1008544.
11. Andersen MK, Skotte L, Jørsboe E et al. Loss of sucrase-isomaltase function increases acetate levels and improves metabolic health in Greenlandic cohorts. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1171-1182.e3.
12. Grarup N, Moltke I, Andersen MK et al. Loss-of-function variants in ADCY3 increase risk of obesity and type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2018;50(2):172-174.
13. Minster RL, Hawley NL, Su CT et al. A thrifty variant in CREBRF strongly influences body mass index in Samoans. *Nat Genet*. 2016;48(9): 1049-1054.
14. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM et al. Obesity pathogenesis: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*. 2017;38(4):267-296.
15. Farooqi IS, O'Rahilly S. Mutations in ligands and receptors of the leptin–melanocortin pathway that lead to obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(10):569-77.
16. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GSH et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med*. 2003;348(12):1085-95.
17. Trier C, Hollensted M, Schnurr TM et al. Obesity treatment effect in Danish children and adolescents carrying melanocortin-4 receptor mutations. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(1):66-76.
18. Chami N, Preuss M, Walker RW et al. The role of polygenic susceptibility to obesity among carriers of pathogenic mutations in MC4R in the UK Biobank population. *PLOS Medicine* 2020;17(7):e1003196.
19. Kühnen P, Clément K, Wiegand S et al. Proopiomelanocortin deficiency treated with a melanocortin-4 receptor agonist. *N Engl J Med*. 2016;375(3):240-6.
20. Iepsen EW, Zhang J, Thomsen HS et al. Patients with obesity caused by melanocortin-4 receptor mutations can be treated with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Cell Metab*. 2018;28(1):23-32.e3.
21. Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature*. 2015;518(7538):187-196.
22. Winkler TW, Günther F, Höllerer S et al. A joint view on genetic variants for adiposity differentiates subtypes with distinct metabolic implications. *Nat Commun*. 2018;9(1):1946.
23. Khera AV, Chaffin M, Wade KH et al. Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood. *Cell*. 2019;177(3):587-596.e9.
24. Helgeland Ø, Vaudel M, Juliusson PB et al. Genome-wide association study reveals dynamic role of genetic variation in infant and early childhood growth. *Nature Commun*. 2019;10(1):4448.
25. Elks CE, Hoed M den, Zhao JH et al. Variability in the heritability of body mass index: a systematic review and meta-regression. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:29.
26. Carrasquilla GD, García-Ureña M, Fall T et al. Mendelian randomization suggests a bidirectional, causal relationship between physical inactivity and adiposity. *Elife* 2022;11:e70386.