

Genetische Faktoren der Adipositas

Anke Hinney, Anne-Kathrin Wermter, Susann Friedel, Christiane Hinney, Helmut Renschmidt, Johannes Hebebrand

Klinische Forschergruppe
Klinik für Kinder- und Jugend-
psychiatrie und -psychotherapie
der Philipps-Universität Marburg

Zusammenfassung

Formalgenetische Studien belegen eine hohe Erbllichkeit des Körpergewichts: 50-80% der Varianz des Body Mass Index (BMI in kg/m^2) werden auf genetische Faktoren zurückgeführt. Die genetische Bedingtheit der Adipositas kann als Summe aller erblichen Mechanismen hinsichtlich Stoffwechsel und Verhalten aufgefasst werden, die sowohl Energieaufnahme als auch -verbrauch mitbestimmen.

Der momentan solideste Befund bezieht sich auf Mutationen im Melanocortin-4-Rezeptorgen (MC4R). MC4R-Mutationen, die zu einem Funktionsverlust/-einschränkung führen, sind mit Adipositas assoziiert (Hauptgenefekt). Dagegen haben heterozygote Träger des niederfrequenten Allels des V103I-Polymorphismus eine leicht verringerte Wahrscheinlichkeit adipös zu werden.

Wenn sich die genetische Prädisposition zu Adipositas aus einer Vielzahl solcher kleinen Effekte (polygene Vererbung) zusammensetzen sollte, werden noch erhebliche Anstrengungen notwendig sein, um die entsprechenden Genvarianten und Gen-Gen-Interaktionen zu identifizieren. In jedem Fall sollte eine molekulargenetische Adipositasdiagnostik in eine ausführliche genetische Beratung eingebunden sein.

Schlüsselwörter

Melanocortin-4-Rezeptorgen, MC4R, V103I-Polymorphismus, Adipositasdiagnostik

Abstract

Formal genetic studies show that 50-80% of the variance of the body mass index (BMI in kg/m^2) can be explained by direct and indirect genetic factors. The influence of the genetic predisposition on BMI is the sum of all genetic mechanisms that are relevant for metabolism and behavior with an influence on energy intake and expenditure.

The most relevant finding at the moment pertains to mutations in the melanocortin-4 receptor gene (MC4R). MC4R mutations leading to a loss of function/reduced function are associated with obesity (major gene effect). On the contrary, heterozygous carriers of the rare allele (I103) of a certain polymorphism (V103I) within the same gene have a slightly reduced probability to become obese. If the genetic predisposition for obesity is produced by a number of genes with such small effects, considerable efforts will be required to detect the underlying mechanisms (including gene-gene interactions). Molecular-genetic obesity diagnostics needs to be supported by detailed genetic consultation.

Keywords

melanocortin-4 receptor gene, MC4R, V103I polymorphism, obesity diagnostics

Einleitung

Bei einer Adipositas ist der Anteil der Fettmasse an der Gesamtkörpermasse eines Individuums überdurchschnittlich hoch. Für die Einteilung der Adipositas in verschiedene Schweregrade wird der Body Mass Index (BMI; gemessen in kg/m^2) herangezogen. Die verschiedenen Gewichtsklassen werden entsprechend der BMI-Werte definiert (siehe Tabelle 1). Adipositas liegt bei Erwachsenen bei einem BMI $> 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ bzw. > 85 . BMI-Perzentile und extreme Adipositas bei einem BMI $\geq 40 \text{ kg}/\text{m}^2$ bzw. ≥ 95 . BMI-Perzentile vor (Hebebrand et al. 1994; WHO 1998; siehe Tabelle 1). Im Kindes- und Jugendalter werden, gemäß den Richtlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter, die 90. und 97. BMI-Perzentile zur Definition dieser beiden Gewichtsklassen herangezogen (<http://www.a-g-a.de>; <http://www.mybmi.de>).

Adipositas ist eine Störung mit multifaktorieller Genese: somit tragen sowohl Umwelteinflüsse als auch Genvarianten zur Entstehung und Ausprägung der Störung bei. Ohne genetische Prädisposition kann Adipositas nicht entstehen; die entsprechenden Umweltbedingungen stellen ein *sine qua non* dar. Die genetische Prädisposition zur Gewichtszunahme resultiert aus der Wirkung aller Allele eines Individuums auf Energiezufuhr, -aufnahme und -verbrauch. Der quantitative Einfluss der einzelnen Genvarianten auf das Körpergewicht ist dabei sehr unterschiedlich. Während einige Varianten nur einen sehr kleinen

Tab 1 BMI-Gewichtskategorien für Erwachsene (WHO 1998)

Gewichtskategorie	BMI (kg/m ²)
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht / Präadipositas	25,0 – 29,9
Adipositas / Schweregrad I	30,0 – 34,9
Adipositas / Schweregrad II	35,0 – 39,9
Adipositas / Schweregrad III	≥ 40,0

Einfluss ausüben („Polygene“), fungieren andere als starke Einflussfaktoren („Hauptgene“). Sowohl Stoffwechsel als auch Verhalten können durch diese Allele beeinflusst werden (Hebebrand et al. 2003). Wann, unter welchen Umweltbedingungen, über welche Mechanismen und in welchem Ausmaß sich Adipositas entwickelt wird durch individuelle Unterschiede bzgl. Art und Anzahl der zu Übergewicht prädisponierenden Allele entschieden. Auch Art und Schweregrad der Folgestörungen von Adipositas werden durch genetische Faktoren bestimmt.

In westlichen Industrienationen, jedoch auch in vielen Schwellenländern, ist eine starke Zunahme der Häufigkeit von Adipositas zu verzeichnen. Diese Entwicklung unterstreicht die Bedeutung von Umwelteinflüssen bei der Entstehung von Übergewicht (siehe Artikel von Tom Lindner in dieser Ausgabe). Es erscheint plausibel anzunehmen, dass es im Verlauf der Evolution zur Ausbreitung von Allelen kam, die sich zu Zeiten knapper Nahrungsvorräte als vorteilhaft erwiesen („thrifty genotype hypothesis“, „Hypothese des sparsamen Genotypen“; Neel et al. 1998). Die einer modernen Lebensweise zugeschriebenen Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten treffen somit auf eine genetische Ausstattung des Menschen, die hierfür primär nicht geschaffen ist. Aufgrund der weiten Verbreitung dieser Genvarianten kommt es bei einem erheblichen Anteil der heutigen Weltbevölkerung zur Entwicklung von Übergewicht.

Formalgenetische Befunde

Alle bisher zum Phänotyp Körpergewicht bzw. Adipositas durchgeführten Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien weisen auf die Beteiligung genetischer Faktoren an der Entwicklung dieses Phänotyps hin (Maes et al. 1997; Hebebrand et al. 2003). Zwischen den einzelnen Studien finden sich jedoch deutliche Unterschiede in der Schätzung des Ausmaßes der Heritabilität. Diese wird bei Zwillingsuntersuchungen einheitlich am höchsten eingestuft.

Zwillingsstudien

Die Intrapaar-Korrelation des BMI ist bei gemeinsam und getrennt voneinander aufgewachsenen eineiigen Zwillingen nahezu identisch (Stunkard et al. 1990). Gemeinsame Umwelterfahrungen („shared environment“), wie z.B. das Aufwachsen in einer gemeinsamen Familie, spielen demnach keine wesentliche Rolle für das Körpergewicht. Als Beispiel einer getrennt gemachten Umwelterfahrung dient folgendes Szenario: Gelangen beide Geschwister eines eineiigen Zwillingspaares in verschiedene Kindergärten mit unterschiedlichen Verhaltensregeln (z.B. Süßigkeiten dürfen in einem Kindergarten gegessen werden, im anderen nicht), so könnte dies zu dem BMI-Unterschied zwischen den Geschwistern beitragen.

Der geringe Einfluss einer gemeinsam erlebten Umwelt auf das Körpergewicht wird zunehmend auch mit der starken Ähnlichkeit der Umweltbedingungen in unserer Gesellschaft, besonders hinsichtlich der Faktoren, die

Ess- und Bewegungsverhalten mitbestimmen, begründet. Älteren Kindern und Jugendlichen ist es in der Regel jederzeit möglich, sich mit ihrem Taschengeld etwas zu essen (i.d.R. Lebensmittel mit hoher Energiedichte) zu besorgen.

Die Intrapaar-Korrelation des BMI ist bei Zwillingspaaren über das Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter hinweg relativ einheitlich hoch; am höchsten ist sie im späten Kindes- und im Jugendalter (Pietilainen et al. 1999). Der hohe Prozentsatz (50-80%) des genetischen Anteils an der Varianz des Körpergewichts wird sowohl als Ausdruck des Zusammenspiels direkter als auch indirekter genetischer Faktoren angesehen. Ein Beispiel für einen direkten genetischen Einfluss wäre ein erblich bedingter übermäßiger Hunger im Säuglingsalter. Mütter reagieren, selbst wenn sie unterschiedlichen Kulturen angehören, auf diesen Hunger vergleichsweise einheitlich: die betreffenden Säuglinge werden häufiger gestillt bzw. gefüttert. Die erhöhte Energiezufuhr wird als indirekter genetischer Einfluss an der Varianz des Körpergewichts gewertet.

Adoptionsstudien

Ein geringer Einfluss der gemeinsamen Umwelt wurde teilweise auch in Adoptionsstudien nachgewiesen. In einer großangelegten Studie an männlichen Adoptivkindern konnte kein Zusammenhang zwischen dem BMI der Adoptivlinge (bei Musterung) und dem BMI der Adoptiveltern gefunden werden. Der BMI der leib-

Tab 2 Monogene Formen der Adipositas im Mausmodell und homologe Gene beim Menschen

Mutation	Maus			Humanes Homolog		
	Chr	Gen	Erbgang	Chr	Gen	Genprodukt
Diabetes (db)	4	<i>Lepr</i>	rezessiv	1p31	<i>LEPR</i>	Leptin-Rezeptor
Fatty liver dystrophy (fld)	12	<i>Lipin1</i>	rezessiv	2p21	<i>LPIN1</i>	Lipin
Fat (fat)	8	<i>Cpe</i>	rezessiv	4q32	<i>CPE</i>	Carboxypeptidase E
OLETF	5	<i>Cckar</i>	rezessiv	4p15.2-p15.1	<i>CCKAR</i>	Cholecystokinin-Rezeptor A
Little	11	<i>Gh</i>	rezessiv	17q24.1	<i>GH</i>	Wachstumshormon
Obese (ob)	6	<i>Lep</i>	rezessiv	7q31.3	<i>LEP</i>	Leptin
Tubby (tub)	7	<i>Tub</i>	rezessiv	11p15.5	<i>TUB</i>	Insulin Signalprotein
Mahogany (mg)	2	<i>Atrn</i>	rezessiv	20p13	<i>ATRN</i>	Attractin
Agouti Yellow (A ^y)	2	<i>A^y</i>	dominant	20q11.2-q12	<i>ASIP</i>	Agouti Signalprotein

Übersicht modifiziert nach Snyder et al., 2004

lichen Eltern stieg jedoch in Abhängigkeit von der Gewichtsklasse der Adoptivkinder (Stunkard et al. 1986). Andere Adoptionsstudien zeigten dagegen zumindest geringe Korrelationen hinsichtlich des BMIs zwischen Kindern und ihren Adoptiveltern. Ein möglicher Erklärungsansatz für diese unterschiedlichen Ergebnisse liegt im Alter der Adoptivlinge.

Familienstudien

In allgemeinen Familienstudien liegen die Eltern-Kind-Korrelationen für den BMI zwischen 0,1 und 0,3 (Bouchard und Pérusse 1993; Hebebrand et al. 2003). Wiederholt wurden höhere Mutter- als Vater-Kind-Korrelationen ermittelt. Ursächlich werden intrauterine Prägung und/oder die größere Bedeutung der Mütter für die Umwelt der Kinder sowie genetische Erklärungsansätze angenommen. Die Eltern-Kind-Korrelationen liegen im allgemeinen geringfügig unter den Geschwister-Korrelationen für den BMI. Erblichkeitsschätzungen in der Größenordnung von bis zu 0,7 wurden in einzelnen neueren und groß angelegten Familienuntersuchungen erhalten. Für diese unterschiedlichen Heritabilitätsschätzungen existieren noch keine eindeutigen Erklärungen (Maes et al. 1997).

Epistatische genetische Effekte

Das Vorliegen epistatischer genetischer Effekte führt ebenso zu unterschiedlichen Erblichkeitsschätzungen (Stunkard et al. 1990). Hierbei werden additive von nicht-additiven Effekten einzelner Allele unterschieden. Verschiedenste Gen-Gen-Interaktionen

sind auf diese Weise vorstellbar. Hohe Heritabilitätschätzungen im Rahmen von Zwillingsstudien könnten durch solche epistatischen Phänomene maßgeblich bedingt sein (Schätzungen zufolge sind ca. 33% und 66% der genetischen Effekte, die das Körpergewicht beeinflussen, additiver bzw. nicht-additiver Natur). Ebenso wären die meist niedrigeren Heritabilitätsschätzungen in Familienstudien durch diese Annahme erklärt.

Zusammenfassung Formalgenetik

Bei allen Diskussionen um die Erbllichkeit des Körpergewichts muss berücksichtigt werden, dass in einer Vielzahl von formalgenetischen Studien zumeist mittelgradige Erblichkeitsschätzungen für zahlreiche Phänotypen, die potentiell Einfluss auf den BMI nehmen (Geschmack, Ruheumsatz, körperlicher Aktivität etc.), ermittelt wurden. Wahrscheinlich sind die genetischen Faktoren, die den BMI eines Individuums regulieren, nicht über das ganze Leben hinweg die gleichen. Im Alter von 48 bzw. 63 Jahren sind nur ca. 40% der genetischen Faktoren, die den BMI im Alter von 20 Jahren beeinflussen, noch wirksam. Im Alter von 63 Jahren wirken jedoch noch praktisch die gleichen genetischen Faktoren, die im Alter von 48 Jahren wirksam waren (Fabsitz et al. 1992).

Molekulargenetische Befunde Monogene Formen der Adipositas im Tiermodell

Alle bislang beim Menschen identifizierten Regelkreise die an der Gewichtsregulation beteiligt sind, wur-

den zunächst bei Nagetieren entdeckt. Auch alle monogenen Formen der Adipositas bei Menschen wurden, bis auf zwei Ausnahmen, zunächst bei Mäusen, entweder als Spontanmutationen (siehe Tabelle 2) oder als ‚Knockouts‘, identifiziert. Die elementare Bedeutung tierexperimenteller Daten für die biomedizinische Adipositasforschung wird durch diese Beispiele deutlich. Für Mensch und Tiermodelle gilt gleichermaßen, dass die monogenen Formen der Adipositas zu trennen sind von den oligo- bis polygen bedingten.

Polygene Tiermodelle

Spontan entstandene Mutationen bei Maus, Ratte und Mensch, die zum Phänotyp extremer Adipositas beitragen, haben in den letzten Jahren die Aufklärung der genetischen Mechanismen der Gewichtsregulation vorangetrieben. Vor kurzer Zeit konnten auch zahlreiche sogenannte ‚Quantitative Trait Loci‘ (QTL) in entsprechenden Tiermodellen identifiziert werden (Snyder et al. 2004; <http://www.obesity.chair.ulaval.ca/genemap.html#Top>).

Kopplungsbefunde beim Menschen

Beim Menschen sind bislang mehr als 30 Genomscans durchgeführt worden, bei denen für bestimmte chromosomale Regionen Genorte identifiziert werden konnten, die für die Gewichtsregulation relevant erscheinen (siehe Abbildung 1; Snyder et al. 2004; Hebebrand et al. 2003). Interessanterweise wurden einige Kopp-

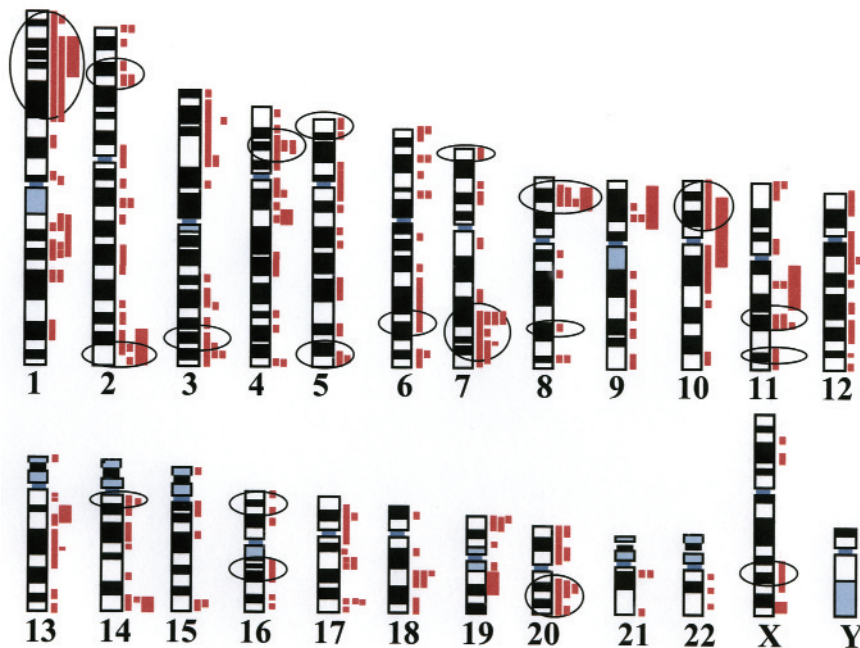


Abb 1 Chromosomale Regionen die weltweit in Kopplungsanalysen zu Adipositas und assoziierten Phänotypen (schmaler roter Balken: LOD>1; Stand August 2003) identifiziert wurden.

Die Daten unserer eigenen Kopplungsstudie an extrem adipösen Kindern und Jugendlichen (breiter roter Balken: Phänotyp BMI über der 90. BMI Perzentile, LOD>0.5; Saar et al., 2003) sind als breite rote Balken herausgehoben. Kreise markieren Regionen in denen Kopplungsbefunde für den BMI mehrfach repliziert wurden.

lungsbefunde beim Menschen in Regionen identifiziert, die homolog sind zu chromosomalen Regionen, in denen auch QTL der Maus oder des Schweins identifiziert wurden. Es stellt sich die Frage, ob die zugrundeliegenden Gene speziesübergreifend identisch sind. Kürzlich wurden beim Menschen zwei Gene (*GAD2* und *SLC6A14*) identifiziert, die vorherige Kopplungsbefunde zumindest teilweise erklären könnten. Da diese Befunde gegenwärtig nicht bestätigt wurden, kann die Relevanz der Gene noch nicht abgeschätzt werden.

Molekulargenetische Befunde zur Adipositas beim Menschen

Bislang hat die molekulargenetische Adipositasforschung nur wenige gut replizierte Befunde erzielen können (Snyder et al., 2004). In der ‚Human Obesity Map 2003‘ werden 15 Gene erwähnt, die in mindestens 5 unabhängigen Studien bestätigt werden konnten. Kritisch ist anzumerken, dass es sich bei den Bestätigungen nur in Einzelfällen tatsächlich um genaue Replikationen des initialen Befundes handelt, in der Mehrzahl der Fälle wurden vom Ursprungsbefund verschiedene Phänotypen oder Allele betrachtet. Eine sinnvolle Validierung muss nach heute gängiger Expertenmeinung in großen Kollektiven (erforderliche Fallzahl jeweils über $n=1.000$) und/oder mittels groß angelegter Meta-Analysen erfolgen.

Es wurden einige seltene monogene Formen der Adipositas identifiziert. Bei diesen Formen sind zumeist weitere (insbesondere endokrinologische)

phänotypische Auffälligkeiten aufgetreten. Die bei den syndromalen Formen der Adipositas (z.B. Prader-Willi-Syndrom, Bardet-Biedl-Syndrom) identifizierten Gene konnten bislang nicht mit der Gewichtsregulation in Zusammenhang gebracht werden. In den letzten Jahren konnte die komplexe Regulation des Körpergewichts mit Hilfe von Tiermodellen teilweise aufgeklärt werden (siehe Abbildung 2). Die Gene, die in diesem Zusammenhang identifiziert wurden, sind mittlerweile fast vollständig mittels Assoziations- und Kopplungsstudien hinsichtlich Adipositas und assoziierter Phänotypen analysiert worden (Umfassende Darstellung der Ergebnisse in der ‚Human Obesity Map‘; Stand Oktober 2003; Snyder et al., 2004).

Monogene Formen der Adipositas beim Menschen

Mutationen im Leptin- und Leptinrezeptorgen

Nach der Identifizierung des Leptingens bei der Maus, wurden auch beim Menschen Mutationen in diesem Gen sehr selten bei einzelnen extrem adipösen Personen identifiziert (siehe Snyder et al., 2004; Hebebrand et al., 2003). Homozygote Mutationsträger zeigen bereits im Säuglingsalter ein ausgeprägtes beständiges Hungergefühl; schon innerhalb weniger Monate liegt der BMI oberhalb des Referenzbereiches. Die betroffenen Kinder lassen keine Gelegenheit aus, um an etwas Essbares heranzukommen. Bei den Betroffenen bleibt die sexuelle Reifung aus, da Leptin sich als Trigger für die Pubertät herausgestellt

hat. In Deutschland wurden bislang keine Träger funktionell relevanter Mutationen im Leptingen identifiziert. Bei den bislang beschriebenen leptindefizienten Patienten ließ sich in jedem Fall eine Blutsverwandtschaft der Eltern nachweisen; auch bei den bislang weltweit einzig beschriebenen drei Geschwistern mit Mutationen im Leptinrezeptorgen trifft dies zu (Hebebrand et al. 2001, 2003).

Mutationen im Pro-Opiomelanocortinogen

Vor einigen Jahren wurden von einer Berliner Arbeitsgruppe zwei Kinder beschrieben, die neben einer Adipositas auch rote Haare und einen Cortisonmangel aufwiesen. Die Adipositas entstand aufgrund verschiedener Mutationen im Pro-Opiomelanocortinogen (*POMC*), die sowohl das Fehlen des ACTHs als auch des α -MSHs zur Folge haben (siehe Snyder et al. 2004). Auch diese autosomal-rezessiv bedingte Form der Adipositas ist selten. α -MSH ist ein wichtiger Neurotransmitter, der Sättigung primär über die Bindung an den Melanocortin-4-Rezeptor (*MC4R*) signalisiert (siehe Abbildung 2).

Mutationen im Melanocortin-4-Rezeptorgen

Momentan sind nur die molekulargenetischen Befunde zum *MC4R* hinsichtlich ‚normaler‘ Adipositas (d.h. es finden sich keine weiteren eindeutigen endokrinologischen oder sonstigen Auffälligkeiten) klinisch relevant. Aufgrund adipöser *MC4R*-‚Knockout‘ Mäuse wurden beim Menschen zahlreiche Mutationsanalysen durchge-

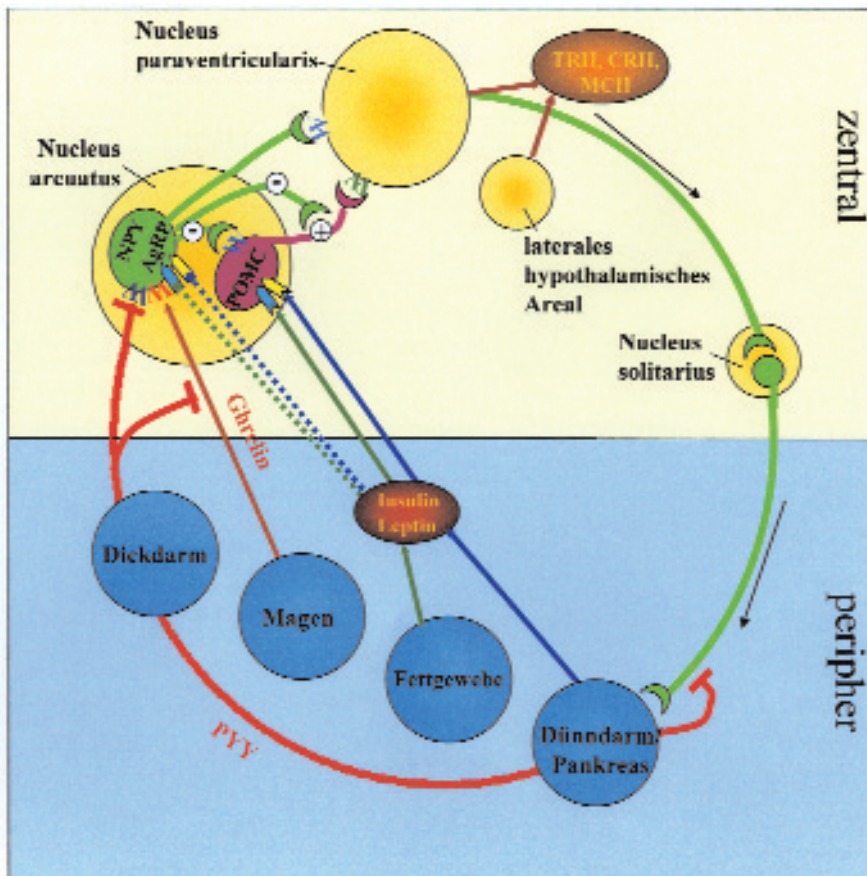


Abb 2 Schematische Darstellung der Interaktionen neuronaler und hormoneller Regelkreise, die Nahrungsaufnahme und Fettmasse regulieren (modifiziert nach Korner und Leibel, 2003)

Sowohl der Nucleus paraventricularis als auch der Nucleus arcuatus beinhalten Neuronen, die die Nahrungsaufnahme hemmen bzw. stimulieren können.

Die unterbrochenen Linien stehen für inhibitorische, die durchgezogenen Linien für stimulatorische Effekte.

W: G-Protein gekoppelte Rezeptoren;

W-hellblau: Neuropeptid Y-Rezeptor 1 (NPY1R);

W-dunkelblau: Neuropeptid Y-Rezeptor 2 (NPY2R);

W-grün: Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R);
W-orange: Wachstumshormon Secretagogue Rezeptor (GHsR),

gelber Pfeil: Leptinrezeptor (LEPR);

hellblauer Pfeil: Insulinrezeptor (INSR);

+ Stimulation;

- Hemmung

Gewichtsregulation nachgewiesen werden. Ca. 3–5% der Bevölkerung sind heterozygot für das seltene I103-Allel des Polymorphismus. Bislang ließ sich bei funktionellen Untersuchungen kein Unterschied zum wildtypischen Rezeptor erkennen. Im Rahmen einer Meta-Analyse (Geller et al. 2004), die mehr als 7.500 Personen umfasste, konnte gezeigt werden, dass heterozygote Träger des I103-Allels des Polymorphismus (bzw. eines entsprechenden Haplotypen) ein verringertes Risiko zur Entwicklung einer Adipositas haben (relatives Risiko ca. 0,7). Es wurde errechnet, dass ein erwachsener Mann, der heterozygot für das I103-Allel ist, ca. 1,5 kg weniger wiegt als ein homozygoter Träger des V103-Allels.

Molekulargenetische Diagnostik

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt hat die molekulargenetische Diagnostik im Rahmen der ‚normalen‘ Adipositas (keine endokrinologischen Auffälligkeiten, keine Intelligenzminderung) hauptsächlich im Rahmen von Forschungsfragestellungen eine Bedeutung. Es gibt zahlreiche positive Assoziationsbefunde zu verschiedensten Kandidatengenen, die allerdings noch nicht ausreichend validiert sind. Somit kann eine empirisch fundierte Diagnostik momentan nur in einem Mutationsscreen des *MC4R* bestehen. Wie oben erwähnt, können *MC4R*-Mutationen bei ca. 2–4% aller extrem adipösen Kinder identifiziert werden; die insgesamt hohen Kosten der Genotypisierung sind bei dieser niedrigen ‚Trefferquote‘ jedoch zu bedenken. Selbst wenn eine Mutation

führt. Tatsächlich findet man bei ca. 2,5% aller extrem adipösen Kinder und Jugendlichen in Deutschland Mutationen in diesem Rezeptorgen (Hinney et al. 2003).

Funktionsrelevante *MC4R*-Mutationen (bislang sind weltweit mehr als 40 verschiedene beschrieben – allelische Heterogenität) führen zu einer eingeschränkten oder vollständig gestörten Rezeptorfunktion. Um eine Adipositas hervorzurufen, ist es bereits ausreichend, wenn eine Mutation in einem der beiden *MC4R*-Allele vorkommt (semi-dominante Vererbung). Es ist hervorzuheben, dass Personen mit Compound-Heterozygotie oder Homozygotie für die gleiche Mutation einen stärkeren Ausprägungsgrad der Adipositas aufweisen als heterozygote Träger. *MC4R*-Mutationen wurden bislang weltweit fast ausschließlich bei extrem adipösen Individuen identifiziert; nur sehr selten finden sich hingegen Mutationen bei normalgewichtigen Kontrollen. In den Stammbäumen der Träger von funktionsrelevanten Mutationen ko-segregieren die Mutationen mit dem adipösen Phänotypen (es kommt aber durchaus vor, dass es in diesen Familien Übergewichtige gibt, die keine *MC4R*-Mutationen aufweisen). Es sind seltene Fälle beschrieben, bei denen Mutationsträger in Familien, die über einen

adipösen Indexpatienten identifiziert worden waren, normalgewichtig sind, ohne dass eine erkennbare Ursache dafür zu finden war. Wir gehen momentan davon aus, dass das Vorliegen einer *MC4R*-Mutation sich beim weiblichen Geschlecht deutlich stärker auswirkt als beim männlichen. Bei der Untersuchung von Familien, die über einen adipösen Indexpatienten rekrutiert worden waren, stellte sich heraus, dass männliche und weibliche heterozygote Mutationsträger ca. 5 bzw. 10 kg/m² schwerer waren als Familienangehörige ohne entsprechende Mutation (Dempfle et al., im Druck).

Finden sich noch weitere phänotypische Auffälligkeiten bei adipösen Trägern einer *MC4R*-Mutation? Im Vergleich zu BMI-gematchten adipösen Kontrollen scheinen Kinder mit Mutationen ein schnelleres Längenwachstum aufzuweisen, die Endlänge hingegen unterscheidet sich nicht. Auch die Knochendichte ist überdurchschnittlich hoch. Homo- und Heterozygote für *MC4R*-Mutationen sind ferner durch einen ausgeprägten Hyperinsulinismus im Kindesalter gekennzeichnet (Farooqi et al. 2003).

Kürzlich konnte der Beitrag des niederfrequenten Allels eines Polymorphismus (V103I) im *MC4R* an der

gefunden wird, muss diese nicht unbedingt von klinischer Bedeutung sein. Funktionelle Studien wären im Falle neu identifizierter Mutationen erforderlich um festzustellen, ob die Mutation eine eingeschränkte Funktion bzw. einen kompletten Funktionsverlust bedingt. Wir gehen davon aus, dass im Laufe der folgenden Jahre die meisten Mutationen im *MC4R* identifiziert und nachfolgend funktionell charakterisiert sein werden. Somit kann die klinische Bedeutung jeder einzelner Mutation in Kenntnis der entsprechenden Fachpublikationen relativ schnell ermittelt werden.

Nachteile

Bei der molekulargenetischen Adipositas-Diagnostik im Kindes- und Jugendalter ist zu berücksichtigen, dass sich hierdurch möglicherweise Nachteile für das Kind ergeben. Ein Mutationsträger wäre beispielsweise beim Abschluss einer privaten Kranken- oder Lebensversicherung, oder beim Beginn eines Beschäftigungsverhältnisses verpflichtet, diesen Befund mitzuteilen. Auch kann man sich vorstellen, dass die Eltern durch das Wissen um die genetische Bedingtheit der Adipositas ihres Kindes in einer fatalistischen Grundhaltung die Bemühungen aufgeben, ein gesundes Ess- und Bewegungsverhalten zu fördern; auch wenn ein solcher Rückschluss wissenschaftlich keinesfalls zu rechtfertigen wäre. Außerdem müsste den Eltern und dem Kind mitgeteilt werden, dass das Wiederholungsrisiko für weitere Kinder – Ausnahme: Neumutation – hoch ist. Auch für künftige Kinder des Indexpatienten ergäbe sich durch den semi-dominanten Erbgang ein hohes Wiederholungsrisiko.

Vorteile

Welche Vorteile sind mit der molekulargenetischen Adipositas-Diagnostik verbunden? Diese Diagnostik kann sich entlastend auswirken, gerade wenn sich Eltern und das betroffene Kind Vorwürfe machen und die Ursachen der Adipositas ergründen möchten. Derartige Familien wüssten beispielsweise bei Identifizierung einer *MC4R*-Mutation, wodurch das Übergewicht ihres Kindes bedingt ist. Es

ist vorstellbar, dass Eltern mit Wissen um die genetische Verursachung der Adipositas ihres Kindes früh versuchen werden, das Ess- und Bewegungsverhalten positiv zu steuern. Sie könnten dann dem Kind gegenüber genau begründen, warum es gerade bei ihm so wichtig ist, einer übermäßigen Gewichtszunahme entgegenzuwirken. Tatsächlich könnte der Einzug der molekulargenetischen Diagnostik gesamtgesellschaftlich zu einer Entstigmatisierung von Menschen mit Adipositas beitragen.

Entlastungseffekt

Eine molekulargenetische Adipositas-Diagnostik sollte in jedem Fall in eine ausführliche genetische Beratung eingebunden sein. Es ist wichtig, dass die Eltern das Vorgehen verstehen und potentielle Implikationen einschließen o. g. möglicher Nachteile nachvollziehen können. Sie müssen wissen, dass sich, auch im Falle eines negativen Befundes, eine genetische Prädisposition zur Adipositas bei ihrem Kind beim gegenwärtigen Wissensstand keinesfalls ausschließen lässt. Im Falle der positiven Diagnostik sind sowohl die Eltern als auch das Kind (abhängig vom Alter) ausführlich über den Befund und die sich daraus ergebenden Implikationen zu informieren.

Aus unserer Sicht empfiehlt es sich, unabhängig von der Durchführung einer molekulargenetischen Diagnostik, mit einer Familie ausführlich über die erblichen Aspekte einer Adipositas zu sprechen. Schon das Wissen um die Bedeutung genetischer Faktoren ermöglicht häufig einen anderen Umgang mit der Störung; hierbei ist besonders der Entlastungseffekt hervorzuheben. Viele Kinder und Eltern machen gegenwärtig die Erfahrung, dass Kinderarzt oder Therapeut, trotz einer erheblichen familiären Belastung mit Adipositas, nicht über eine potentielle Vererbbarkeit sprechen. Bedenklich wird es, wenn der Therapeut die Bedeutung der Vererbung entweder nicht kennt oder sie negiert. Von einem solchen Therapeuten werden ausschließlich Umwelteinflüsse als relevant erachtet und somit wird an der Realität vorbeigearbeitet. Es gilt durch Weiterbildungs- und Informationsveranstaltungen diese Situation

zu verbessern. Die therapeutische Erwartungshaltung wird durch die Kenntnisse um genetische Mechanismen beeinflusst. Dieses wirkt sich entstigmatisierend aus und hilft damit dem Patienten, Schuldgefühle abzubauen. Betroffene fühlen sich sehr viel besser verstanden, wenn therapeutische Ratschläge auch das Wissen um die genetische Prädisposition zur Adipositas beinhalten. Die genetische Mitbedingtheit einer Störung muss keinesfalls einen therapeutischen Nihilismus nachsichziehen. Gerade das Wissen um die Bedeutung genetischer Faktoren sollte letztendlich Ärzte und Therapeuten in die Lage versetzen, neue Präventionsmaßnahmen bzw. therapeutische Interventionen zu entwickeln.

Vorherzusagen wie und in welchem Tempo sich die molekulargenetische Adipositas-Forschung weiter entwickeln wird, ist nicht ganz einfach. Es ist jedoch anzunehmen, dass es bei der polygen bedingten Adipositas langsame Fortschritte geben wird. Gerade dabei hat jedes einzelne Allel nur einen geringen Beitrag an der Entstehung des quantitativen Phänotyps. Das relative Risiko, Adipositas zu entwickeln, ist für homo- oder heterozygote Träger eines prädisponierenden Allels recht gering. Um ein Kandidatengen zu ‚validieren‘, sind erhebliche Forschungsbemühungen erforderlich. Zum einen müssen Fallzahlen von bis zu mehreren tausend Fällen und Kontrollen untersucht werden, um signifikante Befunde zu erzielen (z.B. bei sehr kleinen Effekten und/oder bei niederfrequenten Allelen). Zum anderen müssen in unabhängigen Kollektiven und ggf. Metaanalysen solche Befunde bestätigt werden.

Durch das Zusammenspiel vieler solcher kleiner Effekte resultiert – analog zu einem Hauptgeneffekt – ein erheblicher Einfluss auf das Körpergewicht. Es ist davon auszugehen, dass diese polygenen Effekte erst dann sinnvoll analysiert werden können, wenn Gen-Gen-Interaktionen in größerem Maße als bislang verstanden werden.

Für jegliche Art der genetischen Testung müssen Spezifität und Sensitivität

vität der Tests selbstverständlich sehr hoch sein, um die Zahl falsch positiver (mangelnde Spezifität) ebenso wie die falsch negativer (mangelnde Sensitivität) Befunde so gering wie möglich zu halten. Zu gegebener Zeit müssen, mit breiter wissenschaftlicher Fundierung, Qualitätskriterien für die Analyse komplexer genetischer Störungen, wie der Adipositas, festgelegt werden. Bei der ständig steigenden Prävalenz von Adipositas und dem zunehmenden Wissen um eine genetische Mitbedingtheit dieses Phänotyps wird die Nachfrage nach solchen Tests kontinuierlich steigen.

Bei der Untersuchung relevanter Gene – unabhängig von der Effektgröße – ist zwischen der Testung von bereits übergewichtigen Patienten und der normalgewichtigen Bevölkerung zu unterscheiden. Für letztere, ebenso wie für selbst (noch) nicht betroffene Familienmitglieder adipöser Mutationsträger, könnte ein solcher Test prädiktiven Charakter haben. Dies wäre unseres Erachtens nur dann gerechtfertigt, wenn spezifische therapeutische und/oder präventive Maßnahmen für Träger bestimmter genetischer Risikokonstellationen angeboten werden könnten. Da dies aber gegenwärtig nicht der Fall ist, halten wir solche prädiktiven Testungen nicht für sinnvoll.

Wenn aber erst einmal weitere (angenommene Fallzahlen gehen hier von deutlich über 100 aus) Allele/Polymorphismen bekannt sind, die einen ähnlichen kleinen Effekt wie das niederfrequente Allel des *MC4R-V103I*-Polymorphismus aufweisen, könnte man theoretisch bereits Neugeborene mit DNA-Chiptechnologie screenen. Die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Adipositas könnte somit schon sehr früh geschätzt werden. Zu entwickelnde Adipositas-Präventionsprogramme könnten, basierend auf diesen molekularen Ergebnissen, sehr spezifisch eingesetzt werden. Wir werden uns gesamtgesellschaftlich mit dieser potentiellen Entwicklung auseinandersetzen müssen.

Die weltweit im großen Umfange betriebenen therapeutischen und prä-

ventiven Bemühungen sind bislang nicht im Entferntesten in der Lage gewesen, die Adipositas-Epidemie zu stoppen. Es bleibt zu hoffen, dass mit Aufdeckung der genetischen Mechanismen der Gewichtsregulation, Prävention und Therapie so weit verbessert werden können, dass diese Entwicklung zumindest verlangsamt werden kann.

Literatur

Bouchard C und Perusse L (1993) Genetic aspects of obesity. *Ann N Y Acad Sci* 699: 26-35

Dempfle A, Hinney A, Heinzel-Gutenbrunner M, Raab M, Geller F, Gudermann T, Schäfer H, Hebebrand J. Large Quantitative Effect of Melanocortin-4 Receptor Gene Mutations on BMI, in press

Fabsitz RR, Carmelli D, Hewitt JK (1992) Evidence for independent genetic influences on obesity in middle age. *Int J Obes Relat Metab Disord* 16: 657-66

Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S (2003) Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 348: 1085-95

Geller F, Reichwald K, Dempfle A, Illig T, Vollmert C, Herpertz S, Siffert W, Platzer M, Hess C, Gudermann T, Biebermann H, Wichmann HE, Schäfer H, Hinney A, Hebebrand J (2004) Melanocortin-4 receptor gene variant I103 is negatively associated with obesity. *Am J Hum Genet* 74:572-81

Hebebrand J, Friedel S, Schäuble N, Geller F, Hinney A (2003) Perspectives: molecular genetic research in human obesity. *Obes Rev* 4: 139-46

Hebebrand J, Hinney A, Oeffner F (2001) Molekulare Grundlagen der Adipositas. In Ganten D, Ruckpaul K (Hrsg.): *Molekularmedizinische Grundlagen von Endokrinopathien*. Springer-Verlag S. 387-426

Hinney A, Hohmann S, Geller F, Vogel C, Hess C, Wermter A-K, Brokamp B, Goldschmidt H, Siegfried W, Remschmidt H, Schäfer H, Gudermann T, Hebebrand J (2003). Melanocortin-4 Receptor Gene: Case-control study and transmission disequilibrium test confirm that functionally relevant mutations are compatible with a major gene effect for extreme obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 4258-67

Korner J, Leibel RL (2003) To eat or not to eat – how the gut talks to the brain. *N Engl J Med* 349: 926-8

Maes HH, Neale MC, Eaves LJ (1997) Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet* 27: 325-51

Neel JV, Weder AB, Julius S (1998) Type II diabetes, essential hypertension, and obesity as „syndromes of impaired genetic homeostasis“: the „thrifty genotype“ hypothesis enters the 21st century. *Perspect Biol Med* 42: 44-74

Pietilainen KH, Kaprio J, Rissanen A, Winter T, Rimpela A, Viken RJ, Rose RJ (1999) Distribution and heritability of BMI in Finnish adolescents aged 16y and 17y: a study of 4884 twins and 2509 singletons. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23: 107-15

Snyder EE, Walts B, Perusse L, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Rankinen T, Bouchard C (2004) The human obesity gene map: the 2003 update. *Obes Res* 12: 369-439

Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE (1990) The body mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 222: 1483-7

Stunkard AJ, Sorensen TI, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, Schulsinger F (1986) An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 314: 193-8

Korrespondenzadresse

Dr. Anke Hinney
Klinische Forschergruppe
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie
der Philipps-Universität Marburg
Schützenstraße 49
35033 Marburg
Tel. 06421/2866465
Fax 06421/2863056
anke.hinney@med.uni-marburg.de