

## DIE ROLLE DER GENETIK BEI DER ENTSTEHUNG VON ÜBERGEWICHT

Prof. Dr. Johannes Hebebrand, Universität Duisburg-Essen, Rheinische Kliniken Essen

(Essen, September 2006) – Übergewicht hat verschiedene Ursachen. Ohne entsprechende genetische Veranlagung kann es wahrscheinlich nicht entstehen; eine unabdingbare Voraussetzung ist aber der Konsum kalorienhaltiger Nahrungsmittel. Die meisten einzelnen Genvarianten (Allele) haben mutmaßlich nur einen kleinen quantitativen Einfluss auf das Körpergewicht. Erst die Summe aller Wirkungen der zu Übergewicht prädisponierenden Allele entscheidet darüber, wann, unter welchen Umweltbedingungen und in welchem Umfang Übergewicht resultiert. Genetische Faktoren nehmen auch Einfluss auf Art und Schweregrad der Folgestörungen (z. B. Diabetes mellitus, Schlaganfall oder Bluthochdruck). Man nimmt an, dass sich solche Allele, die zu Zeiten knapper Futter- bzw. Nahrungsvorräte vorteilhaft waren, im Verlauf der menschlichen Evolution ausgebreitet haben. Denn wer früher in guten Zeiten ausreichend Fettreserven bildete, überstand auch Hungerperioden. In den Industrienationen kehrt sich dieser Vorteil um: Die weite Verbreitung dieser Genvarianten und die modernen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten bedingen aktuell, dass ein erheblicher Teil der Bevölkerung Übergewicht entwickelt. In Deutschland sind circa 50 Prozent aller Erwachsenen übergewichtig, 20 Prozent haben eine Adipositas. Unter dem Begriff Adipositas versteht man ein ausgeprägtes Übergewicht mit einem Body-Mass-Index (BMI) von über 30 kg/m<sup>2</sup>, wobei der BMI ein Maß für das relative (körperhöhenbereinigte) Gewicht ist.



Johannes Hebebrand  
Foto: privat

**BMI = Körpergewicht (kg) : Körperlänge zum Quadrat (m<sup>2</sup>)**

Allele, die Adipositas begünstigen, sind nur schwer zu identifizieren. Trotzdem hat es in den letzten zehn Jahren erste Durchbrüche gegeben. Es kann davon ausgegangen werden, dass sich die Identifikation relevanter Genvarianten in den nächsten Jahren erheblich beschleunigen wird. Schon jetzt stellt sich die Frage, wie sich diese Erkenntnisse auf unser Verständnis der Adipositas, auf unseren Umgang mit übergewichtigen Individuen und auf Diagnostik und Therapie auswirken werden. In Deutschland wird im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) im Netzwerk „Adipositas und assoziierte Störungen“ insbesondere zur Molekulargenetik der Adipositas geforscht. Hierzu haben sich in Deutschland circa 15 Forschergruppen zusammengeschlossen.

### Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien

Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien deuten einheitlich darauf hin, dass die genetische Komponente beim Körpergewicht beziehungsweise bei der Adipositas eine wichtige Rolle spielt. Allerdings gibt es zwischen diesen Studien erhebliche Unterschiede im Hinblick auf die Schätzung des Ausmaßes der Erbllichkeit. Mit Abstand am höchsten wird diese bei den Zwillingsuntersuchungen eingestuft, wobei teilweise über 2.000 Zwillingspaare untersucht wurden. Diese Zwillingsuntersuchungen zeigen, dass circa 60 bis 80 Prozent des Körpergewichts genetisch bedingt sind und dass höchstens 40 Prozent der Varianz des Körpergewichts durch Umweltfaktoren zu erklären sind. Erstaunlicherweise unterscheiden sich gemeinsam und getrennt aufgewachsene eineiige Zwillinge im Hinblick auf ihr Körpergewicht kaum, sodass gemeinsame Umwelteinfahrungen – wie zum Beispiel das Aufwachsen in der gleichen Familie – offenbar keine wesentliche Rolle spielen. Allerdings muss hierbei das Alter berücksichtigt werden: Im Gegensatz zu Erwachsenen scheinen gemeinsame Umweltbedingungen bei Kindern relevant zu sein. Die Umweltfaktoren haben sich in den letzten Jahrzehnten gravierend verändert – allen voran das Ernährungs- und Bewegungsverhalten. Dies liegt unter anderem an einer Vielzahl wirtschaftlicher und sozialer Veränderungen sowie am wissenschaftlichen und technischen Fortschritt unserer Zeit. Umwelteinflüsse, die Auswirkungen auf das Essverhalten haben, umfassen Veränderungen des Nahrungsangebots, einen zunehmenden Außer-Haus-Verzehr, die Werbung, das Marketing und die Preisgestaltung für Nahrungsmittel. Die rückläufige körperliche Aktivität steht in engem Zusammenhang mit einer Zunahme sitzender Tätigkeiten. In einzelnen Zwillingsstudien ist der Einfluss einer systematischen Über- bzw. Unterernährung auf das Körpergewicht untersucht worden. Hierbei zeigte sich, dass sich der Genotyp auf die Reaktion des Organismus auf veränderte Umweltbedingungen auswirkt. So nahmen einzelne Zwillinge nach hunderttägiger Überernährung über zehn Kilogramm an Gewicht zu, andere hingegen weniger als fünf. Innerhalb eines Paares fiel die Gewichtszunahme jeweils relativ ähnlich aus. Dieser Versuch belegt, dass manche Menschen aufgrund ihrer genetischen Ausstattung stärker als andere dazu veranlagt sind, bei übermäßiger Nahrungszufuhr zuzunehmen.

In Adoptionsstudien konnte ebenfalls gezeigt werden, dass genetische Faktoren einen Einfluss auf das Körpergewicht haben. Man hat beispielsweise die Körpergewichte der leiblichen und der Adoptiveltern von untergewichtigen, normalgewichtigen bzw. übergewichtigen Adoptivkindern verglichen. Es zeigte sich, dass die leiblichen Eltern der untergewichtigen Adoptivlinge ebenfalls eher ein niedriges Gewicht hatten, während die leiblichen Eltern der übergewichtigen Adoptivlinge zu Übergewicht neigten. Interessanterweise fand man keinen Zusammenhang zwischen dem Gewicht der Adoptivkinder und dem Gewicht der Adoptiveltern. Sind demnach zwei oder mehr gemeinsam aufgewachsene Geschwister übergewichtig, kann dies allenfalls nur zu einem geringen Anteil durch die gemeinsame Umwelt erklärt werden. Die Ähnlichkeit dürfte weitaus stärker auf genetische Faktoren zurückzuführen sein.

In zahlreichen Familienstudien konnte gezeigt werden, dass die Eltern eines übergewichtigen Kindes ebenfalls gehäuft übergewichtig sind. Sowohl der Ausprägungsgrad als auch die Häufigkeit, mit der Eltern übergewichtig sind, hängt mit dem Ausprägungsgrad des Übergewichts bei dem Kind selbst zusammen. Bei derartigen Untersuchungen kann man natürlich nicht den erblichen Einfluss vom Umwelteinfluss trennen. So könnten beispielsweise übergewichtige Eltern durch ihre eigenen Lebensgewohnheiten, insbesondere im Hinblick auf Nahrungsaufnahme und Bewegung, das Gewicht ihrer Kinder beeinflussen. Gerade die vorgenannten Zwillings- und Adoptionsstudien zeigen jedoch, dass den genetischen Faktoren ein starker Einfluss zukommt.

Beim Menschen weiß man heute noch relativ wenig über die Erbanlagen, die das Körpergewicht beeinflussen. Auch weiß man bis auf wenige Ausnahmen nicht, wie diese Erbanlagen das Übergewicht bewirken. Ganz allgemein könnten sich diese Erbanlagen auf die Nahrungsaufnahme, den Stoffwechsel und den Umfang der körperlichen Aktivität auswirken. Tatsächlich zeigen Zwillingsstudien, dass erbliche Faktoren unsere Geschmacksvorlieben ebenso wie unseren Energieverbrauch und das Bewegungsverhalten beeinflussen. Hieraus wird deutlich, dass erbliche Faktoren offensichtlich auf zahlreiche Funktionen einwirken.

### **Molekulargenetische Befunde**

Alle bislang beim Menschen identifizierten Regelkreise, die bei der Gewichtsregulation mitwirken, wurden zunächst bei Nagetieren entdeckt. Mutationen im Leptin-Gen ebenso wie im Leptinrezeptorgen führen bei Mensch und Maus zu übermäßigem Essen, extremer und früh ausgeprägter Adipositas und Unfruchtbarkeit. Weltweit sind nur einzelne Personen mit solchen Mutationen bekannt. Insofern haben diese Mutationen keine klinische Relevanz, jedoch einen herausragenden Modellcharakter. Eine dauerhafte Behandlung mit künstlich hergestelltem Leptin führt dazu, dass sich das Essverhalten rasch normalisiert, insbesondere die Fettmasse abnimmt und sich die sexuelle Reife einstellt.

In den letzten Jahren ist die zentrale Rolle des Melanokortin-4-Rezeptors (MC4R) für die Gewichtsregulation deutlich geworden. Dieses Protein befindet sich im Hypothalamus, dem Steuerzentrum des autonomen Nervensystems, und reguliert dort den Energiehaushalt und das Körpergewicht. Sowohl appetitanregende als auch das Hungergefühl dämpfende Faktoren binden an den MC4-Rezeptor. Mittlerweile sind weltweit über 60 verschiedene Mutationen im MC4R bekannt, die zu einem vollständigen oder teilweisen Verlust der Rezeptorfunktion führen, sodass nur eines der beiden Allele funktionsfähig ist. Hierdurch könnte die Rezeptordichte in relevanten Hirnarealen um 50 Prozent reduziert sein. Bislang fand sich bei fast allen derartigen Mutationsträgern eine Adipositas. Wir gehen davon aus, dass ein erwachsener Mann mit einer solchen Mutation im Durchschnitt circa 15 bis 20 Kilogramm schwerer ist, als wenn er sie nicht hätte. Von über 800 extrem übergewichtigen deutschen Kindern und Jugendlichen wiesen 2,5 Prozent funktionell relevante Mutationen im MC4R auf. Bei adipösen deutschen Erwachsenen liegt die Rate niedriger. MC4R-Mutationen machen aber nicht nur dick: Wir haben kürzlich festgestellt, dass Menschen, die in ihrem Erbgut eine bestimmte Variante im MC4R-Gen tragen, durchschnittlich circa 1,5 Kilogramm weniger wiegen, als Menschen, die diese Genvariante nicht haben. In Deutschland tragen ungefähr 3,5 Prozent aller Menschen diese Variante in sich. Um einen solch schwachen Effekt sichern zu können, mussten rund 8.000 Personen untersucht werden. In jüngster Vergangenheit sind neue Techniken zur Identifizierung solcher Genvarianten mit geringem Effekt entwickelt worden; hierbei handelt es sich um sogenannte DNA-Chips, mit deren Hilfe sich bis zu 1.000.000 Varianten gleichzeitig bei einem Individuum genotypisieren lassen. Eine statistische Auswertung zeigt dann, welche Allele gehäuft bei Fällen im Vergleich zu Kontrollen vorkommen. Eine internationale Forschergruppe hat 2006 erstmalig eine Genvariante mit Auswirkung auf das Körpergewicht mithilfe solcher Chips ermittelt. Diese Variante des Insulin Induced Gene-2 (INSIG2) findet sich gehäuft bei Menschen mit Übergewicht. Das INSIG2-Protein reguliert die Aktivität von Genen, die beim Fett- bzw. Cholesterinstoffwechsel eine Rolle spielen. Menschen, die auf beiden Chromosomen diese Genvariante tragen (ca. 10 Prozent der deutschen Bevölkerung) sind zwei bis drei Kilogramm schwerer als Wildtypträger. Es sind weitergehende Studien erforderlich, um diesen Befund zu bestätigen.