

# FETMA KAN HA GENETISK BAKGRUND

Fetma anses ofta vara en ren livsstilssjukdom som beror på överätning och/eller nedsatt fysisk aktivitet. Även om dessa faktorer kan vara dominerande skäl till ogynnsam viktutveckling, talar senare tids forskning starkt för att ärftliga, troligen genetiska faktorer också är betydelsefulla. Även komplikationer till fetma kan i viss mån vara genetiskt betingade.

De tidigare bevisen för ärftliga faktorer bakom fetma kommer från familjestudier [1]. Flera undersökningar har visat att enägstvillingar som skiljs åt tidigt i livet har en likartad viktutveckling, trots att de vistas i helt skilda miljöer. Energiomsättningen, som är betydelsefull för regleringen av kroppsvikten, är också likartad hos enägstvillingar.

## Genetisk fetmaforskning

Tack vare den explosionsartade utvecklingen inom molekylärbiologin är det numera möjligt att studera enskilda gener och deras mutation avseende betydelse för fetma och andra sjukdomar. Flera olika tekniker kan användas. Många betydelsefulla genombrott i den genetiska fetmaforskningen har gjorts det senaste året.

Den hittills mest använda molekylär-genetiska tekniken i kliniskt sammanhang när det gäller fetma är kandidat-gensmetoden. Redan kända gener som har möjlig betydelse för kroppsvikten studeras. Detta innefattar framför allt gener som kan tänkas kontrollera energiomsättning och aptit.

Andra tekniker använder sig av ett förutsättningslöst tillvägagångssätt genom att leta efter förändringar i såväl kända som okända gener. I kliniska sammanhang används slumpmässiga DNA-markörer över hela genomet. Man undersöker i första hand minst två feta barn inom samma familj, »affected sibling-pair». Ett mycket stort antal familjer behövs, kanske 1 000. Det är

också möjligt att med likartad teknik studera enskilda stora släkter i flera generationsled. Sådana fetmaundersökningar har nyligen påbörjats i Utah, USA. Man undersöker mormoner som, på grund av månggifte, ibland har mycket stora släkter.

En annan kraftfull teknik i den genetiska fetmaforskningen är s k positionell kloning. Den har med framgång använts för att studera arvsmassan hos möss med genetisk fetma. Mössen korsbefruktas och studeras i flera generationer, initialt avseende hela genomet. Successivt inringas det kromosomfragment som förbinds med fetman. När detta fragment är tillräckligt litet, klonas hela det isolerade gensegmentet och enskilda DNA-fragment sekvensbestäms.

## Ob-genen

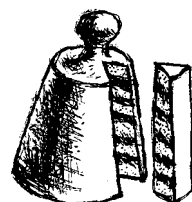
En av de mest uppmärksammade medicinska upptäckterna 1994 publicerades i december i Nature [2]. Friedman och hans medarbetare vid Rockefeller University kunde för första gången visa på en gen med klar potentiell betydelse för fetma genom att medelst positionell kloning undersöka genetiskt feta s k ob/ob-möss. Man upptäckte ett nytt protein, leptin, som bildas så gott som endast i fettceller och som reglerar såväl aptit som energiomsättning.

Dessa fynd satte verkligen fart på forskarvärlden. Nu, mindre än ett år efter originalupptäckten, är ett tjugotal arbeten tryckta eller under tryckning om leptinet. Ob/ob-mössen antingen saknar proteinet eller bildar ett felaktigt leptin på grund av mutationer i korresponderande gen. När mössen fick injektioner av normalt leptin normaliserades kroppsvikt, aptit och förbränning. Med andra ord beror fetman hos ob/ob-möss på ett defekt leptin.

Studier av andra laboratoriedjur och människa talar dock för ett annat samband mellan leptin och fetma än vad originalstudierna antydde. Hos obesa råttor är expressionen av normalt leptin förhöjd och tillförsel av proteinet ger ingen eller obetydlig effekt. Likartade fynd är gjorda hos människa. T ex fann vi att det genetiska uttrycket (mRNA) för ob var förhöjt i fettväv hos överviktiga; detta var mer uttalat hos kvinnor än hos män [3].

SERIE

Övervikt



Ob-genens möjliga roll för fetma är skisserad i Figur 1. Dess kliniska betydelse är ännu okänd och kan bara klargöras efter studier av proteinets reglering och eventuella funktion hos människa. Det förefaller dock som om överviktiga individer, kanske främst kvinnor, är resistent mot leptin. Teoretiskt kan detta spela en roll för fetma.

Ob-genens möjliga roll för fetma är skisserad i Figur 1. Dess kliniska betydelse är ännu okänd och kan bara klargöras efter studier av proteinets reglering och eventuella funktion hos människa. Det förefaller dock som om överviktiga individer, kanske främst kvinnor, är resistent mot leptin. Teoretiskt kan detta spela en roll för fetma.

## Cpe-genen

I juni 1995 publicerades data om den andra genen som framkallar fetma hos möss [4]. Även denna gång hade man använt sig av positionell kloning.

Så kallade fat/fat-obesa möss hade en punktmutation i karboxypeptidas E (Cpe) som byter ut serin mot prolin i position 202 på proteinet. Cpe-genen är känd sedan tidigare. Det enzym som genen kodar för finns i de flesta endokrina körtlar och omvandlar olika prohormoner till hormoner, t ex promelanokortin och proinsulin. Fat/fat-mössen saknar enzymaktivitet för Cpe-proteinet i pankreasöar och hypofys samt har höga cirkulerande halter av proinsulin.

Det går för närvarande ej att uttala sig om den kliniska betydelsen av mutationen i Cpe. De finns inget som talar för att feta individer eller deras släktingar har betydelsefulla defekter i regleringen av proinsulin. Djurstudier befinner sig ännu i sin linda, och humandata om eventuella Cpe-mutationer saknas för närvarande. Teoretiskt kan dock gendefekter i Cpe leda till störd produktion i andra hormon-prohormonsystem av betydelse för fetma, till exempel omvandling av prohormon till hormonerna neuropeptid Y och enkefaliner. Dessa hormoner spelar möjligen en roll för aptitregleringen.

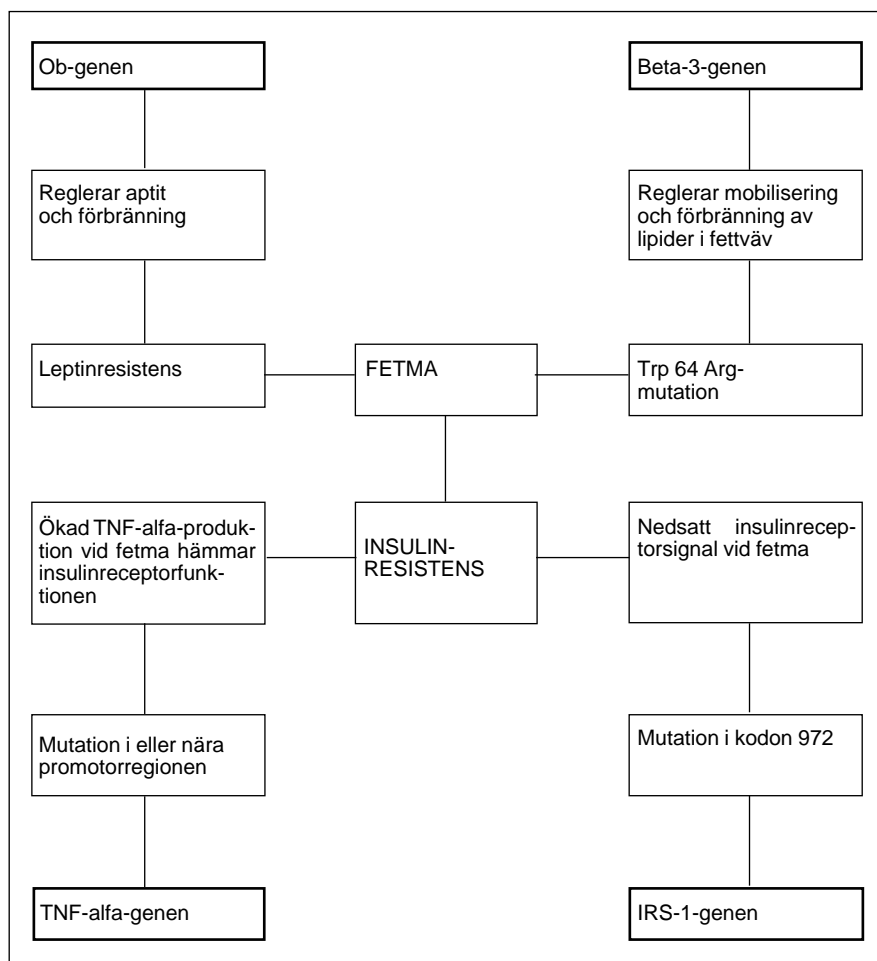
## Genen för beta-3-receptorn

I augusti 1995 publicerades tre artiklar samtidigt i New England Journal of

## Författare

PETER ARNER

docent, överläkare, medicinska kliniken, Huddinge sjukhus.



Figur 1. Teoretiskt samband mellan fettcellsgener, fetma och insulinresistens.

Medicine om den beta-3-adrenerga receptorn ( $\beta_3$ ), vilka har blivit mycket uppmärksammade [5-7]. Med hjälp av kandidatgenometoden kunde man hos människa demonstrera en punktmutation i position 64, där tryptofan är utbytt mot arginin (Trp 64 Arg). Denna mutation korrelerade med abnorm viktutveckling, nedsatt ämnesomsättning och metabola komplikationer hos överviktiga individer.

Teoretiskt kan Trp 64 Arg-mutationen vara av betydelse för fetma i flera avseenden [8].  $\beta_3$  uttrycks framför allt i fettceller. I vita fettceller, som helt dominerar hos vuxen människa, stimulerar  $\beta_3$ -receptorn nedbrytning och mobilisering av fett (lipolys). I bruna fettceller, som förekommer rikligt hos barn men tillbakabildas i vuxen ålder, stimulerar  $\beta_3$ -receptorer förbränningen genom att oxidera det fett som bildas vid lipolys. En minskad aktivitet av denna receptor skulle kunna ge övervikt på grund av minskad nedbrytning och förbränning av fett i fettväv (Figur 1).

Det är för tidigt att säga om Trp 64 Arg-mutationen är kliniskt viktig. De statistiska sambanden mellan mutation och klinisk bild som rapporterades i de ovan nämnda studierna var svaga. Frekvensen av mutationen hos normal- och överviktiga var likartad. Inga direkta studier av  $\beta_3$ -funktionen utfördes. Egna preliminära undersökningar talar för att mutationen i sin heterozygota form (homozygoter är ytterst ovanliga) ej signifikant påverkar  $\beta_3$ -receptorn i vita fettceller hos människa.

#### Genen för tumörnekrosfaktor-alfa

Det är möjligt att genetiska rubbningar i fettväven även framkallar vissa komplikationer till fetma. Ett exempel på detta kan vara tumörnekrosfaktor-alfa (TNF $\alpha$ ). Djurförsök talar för att detta cytokin kan vara nyckeln i fetma-medierad insulinresistens [9]. TNF $\alpha$  produceras av fettceller och interfererar med insulinreceptorsignalen, vilket leder till nedsatt insulinverkan. Produktionen av TNF $\alpha$  är ökad hos obesa möss, vars insulinresistens minskar vid

tillförsel av antikroppar mot TNF $\alpha$ . Egna data talar för att TNF $\alpha$  i fettceller även spelar roll för insulinresistens hos obesa människor [10].

I juli 1995 publicerades fynd hos människa om en polymorfi i eller nära promotorregionen (som styr mRNA-bildning) för TNF $\alpha$ , vars frekvens var ökad vid fetma [11]. Teoretiskt (Figur 1) skulle denna mutation kunna vara involverad i fetmainducerad insulinresistens genom att förhöja TNF $\alpha$ -produktion i fettceller vid fetma. Försök pågår för närvarande i Storbritannien att behandla överviktiga insulinresistenta diabetiker med antikroppar mot TNF $\alpha$ .

#### Genen för insulinreceptor-substrat-1

Insulinresistens är en vanlig komplikation till fetma och utgör hörnpelaren i det s k insulinresistenssyndromet (metabola syndromet). Insulinresistensen är mest uttalad vid bukfetma. Mekanismerna bakom insulinresistens är oklara, men kan bero på störningar i insulinets receptormedierade signalsystem i målorganens celler (fettväv, lever, muskulatur).

Ett nyckelprotein i insulinreceptorernas signalsystem är insulinreceptorsubstrat-1 (IRS-1) [12]. Flera mutationer i genen har upptäckts. I augusti 1995 publicerades en rapport som visade att överviktiga som hade en mutation i kodon 972 (utbyte av glycin mot arginin) var mer insulinresistenta och hade fler tecken på metabola komplikationer än överviktiga personer med normal genotyp [13].

Även när det gäller denna mutation måste man vara försiktig vid tolkningen av dess kliniska och funktionella betydelse. Inga direkta studier av insulinverkan i muterade målceller föreligger hittills hos människa. Man kan dock spekulera (Figur 1) över om mutationen nedsätter insulinreceptorsignalen och framkallar insulinresistens, vilket i sin tur ger upphov till flera av de rubbningar som ingår i det metabola syndromet.

#### Konklusion

Under det senaste året har ett stort antal upptäckter gjorts som talar för att fetma och komplikationer till fetma kan ha genetisk bakgrund. Det kanske mest betydelsefulla med dessa fynd är att de sätter fettväven direkt i fokus som genetisk orsak till såväl uppkomst av som komplikationer till fetma. Flera mutationer är beskrivna i gener som uttrycks



framför allt i fettceller (ob,  $\beta_3$ ) eller som har ett starkt uttryck i fettceller (TNF $\alpha$ , IRS-1).

Fortsatta studier av fettvävens funktion vid olika genetiska förändringar såväl i försöksdjursmodeller som hos människa kommer sannolikt att få stor betydelse för förståelsen av hur fetma och dess komplikationer uppstår.

### Litteratur

1. Bouchard C, Pérusse L. Genetics of obesity. *Annu Rev Nutr* 1993; 13: 337-54.
2. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
3. Lönnqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nature Medicine* 1995; 1: 950-3.
4. Naggert JK, Ricker LD, Varlamov O, Nistrina PM, Ronille Y, Steiner DF et al. Hyperproinsulinemia in obese fat mice associated with a carboxypeptidase E mutation which reduces enzyme activity. *Nat Genet* 1995; 10: 135-42.
5. Walston J, Silver K, Bogardus C, Knowler WC, Celi FS, Austin S et al. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the  $\beta_3$ -adrenergic receptor gene. *N Engl J Med* 1995; 333: 343-7.
6. Widén E, Lehto M, Kanninen T, Walston J, Shuldiner AR, Groop LC. Association of a polymorphism in the  $\beta_3$ -adrenergic receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *N Engl J Med* 1995; 333: 348-51.
7. Clément K, Vaisse C, Manning BSJ, Basdevant A, Guy-Grand B, Ruiz J et al. Genetic variation in the  $\beta_3$ -adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Engl J Med* 1995; 333: 352-4.
8. Arner P. The  $\beta_3$ -adrenergic receptor – a cause and cure of obesity? *N Engl J Med* 1995; 333: 382-3.
9. Hotamisligil G, Spiegelman B. Tumor necrosis factor  $\alpha$ : a key component of the obesity-link. *Diabetes* 1994; 43: 1271-8.
10. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409-15.
11. Norman RA, Bogardus C, Ravussin E. Linkage between obesity and a marker near the tumor necrosis factor-alpha in Pima Indians. *J Clin Invest* 1995; 95: 158-62.
12. Lee J, Pilch PF. The insulin receptor: structure, function and signalling. *Am J Physiol* 1994; 266: C319-C34.
13. Clausen JO, Hansen T, Björbaek C, Echwald SM, Urhammer SA, Rasmussen S et al. Insulin resistance: interactions between obesity and a common variant of insulin receptor substrate-1. *Lancet* 1995; 346: 391-401.

Se även artikeln på sidan 247 i detta nummer.

## Kan lipidsänkande medel orsaka cancer?

Resultaten av experiment på djur och människor tyder på att behandling med lipidsänkande läkemedel, särskilt fibrater och statiner, bör undvikas utom när det gäller patienter med hög risk att inom en nära framtid dö av koronar hjärtsjukdom. Denna provocerande slutsats kommer två skribenter i JAMA fram till efter en litteraturstudie och extrapolering av resultat från i första hand försök på råttor.

De medger att sådan extrapolering är en osäker process och att resultaten av kliniska studier på människor inte ger någon enhetlig bild av risken för cancer. Uppföljningstiden är dock ännu kort, och i råttförsök har många kolesterolsänkande medel visats orsaka eller främja utvecklingen av cancer. Man måste också ta hänsyn till att människor exponeras för medlen under lång tid.

Två ledarskribenter bemöter på punkt efter punkt denna argumentering. De menar att kritikernas urval av studier är felaktigt, att den eventuella överrisken för död i cancer som följd av kolesterolsänkning är ytterst liten och att de doser som försöksdjuren utsatts för är mycket högre än vad som rekommenderas för människor. Dessutom hävdar de att kostbehandling rapporterats ha samma effekt på cancerödligheten som läkemedelsterapi.

*JAMA* 1996; 275: 55-60, 67-9.

## Kognitiv beteendeterapi mot trötthetssyndrom

En randomiserad kontrollerad studie av 60 remisspatienter med kroniskt trötthetssyndrom vid en infektionsklinik i Oxford tyder på att kognitiv beteendeterapi som komplement till medicinsk rådgivning förbättrar funktionen.

Alla patienterna fick en försäkran om att de inte hade några tecken på allvarlig organisk sjukdom och att de borde öka sin fysiska aktivitet efter förmåga. Försöksgruppen fick dessutom kognitiv beteendeterapi, skräddarsydd för sjukdomen, vid 16 entimmesessioner spridda över fyra månader. Långsam förbättring noterades, och den fortsatte också efter tolv månaders uppföljning.

*BMJ* 1996; 312: 22-6.

## »Sträckbänk» gav ingen effekt vid ryggskott

Flera studier har antytt att behandling i »sträckbänk» skulle kunna ge för-

bättring vid ryggskott, men metodproblemet har gjort att man inte kunnat dra några välgrundade slutsatser. Nu har en forskargrupp dubbelblindt och randomiserat studerat 151 patienter med minst sex veckors ospecificerat ryggskott. Av dem fick 77 verkligt sträck och 74 »placebobehandling». Det senare innebar att patienterna genom en speciell anordning lurades att tro att de utsattes för sträck.

I en mindre pilotstudie hade forskarna kommit fram till att sträck hade gynnsam effekt, men i denna större studie fann man inga skillnader mellan grupperna i fråga om välbefinnande, besvär, funktion eller smärta.

*Lancet* 1995; 346: 1596-600.

## Ofta dålig kvalitet i översikter om ryggskott

En genomgång av 51 översiktsartiklar visar att 17 var neutrala och 34 positiva till manipulation (främst kiropraktorbehandling) vid ryggskott, men att många av översikterna hade dålig metodkvalitet.

Nio av de tio bästa översikterna utmynnade i att manipulation är effektiv. Det fanns ett samband mellan denna slutsats och om det fanns en »manipulator» bland skribenterna.

*JAMA* 1995; 274: 1942-8, 1962-4.

## Kokleära implantat får gott betyg

Kokleära implantat förbättrar kommunikationsförmågan hos de flesta svårt döva vuxna och ger ofta också psykologiska och sociala fördelar. Dessa elektroniska »hörapparater» kan övervägas redan för döva barn från 2 års ålder, och också för fler vuxna döva än i dag, konkluderar en konsensuskonferens i USA.

Nyligen har också en brittisk värdering av kokleära implantat redovisats, och där rapporterade 90 procent av de vuxna patienterna förbättrad livskvalitet och minskat beroende av andra. En ledarskribent i BMJ påpekar att man kan förvänta sig bättre resultat ju tidigare i livet man sätter in kokleära implantat, helst före 7 års ålder. Mindre än 5 procent av de opererade får betydelsefulla komplikationer; kokleära implantat betecknas i ledaren som »perhaps the most exciting development in otology this century».

*JAMA* 1995; 274: 1955-61, *BMJ* 1995; 311: 1588.