

# Ursachen der morbiden Adipositas – Fresssucht oder genetische Disposition?

## *Causes of Morbid Obesity – Gluttony or Genetic Predisposition*

### Zusammenfassung

Der prozentuale Anteil an Fettleibigen in der westlichen Gesellschaft nimmt rasant zu und erhöht deutlich das Gesundheitsrisiko dieser Teile der Bevölkerung. Es gilt als erwiesen, dass die morbid Adipositas auch einer genetischen Regulation unterliegt. Im Folgenden wird eine Übersicht des relevanten, bisher bekannten Wissens über die Genetik der Adipositas gegeben.

### Schlüsselwörter

Morbide Adipositas · Magenbandanlage · Genetik der Adipositas · genetische Disposition

### Abstract

The incidence of obesity rises rapidly in the western society. Additionally, obesity is associated with a markedly increased risk of morbidity and mortality. A genetic predisposition is proved in morbid obesity. The following manuscript shows a synopsis of relevant, so far established facts of the genetics of morbid obesity.

### Key words

Morbid obesity · gastric banding · genetics in obesity · genetic predisposition

### Ätiologie und Definition

Der Anteil der fettleibigen Bevölkerung an der Gesamtbevölkerung nimmt stark zu. Besonders alarmierend ist der rasche Anstieg der Adipositasprävalenz bei Kindern und Jugendlichen [31]. Schätzungen zu Folge ist die Inzidenz alleine in den letzten zwei Jahrzehnten um etwa 30% gestiegen. Man geht davon aus, dass zwischen 10 und 15% der Bevölkerung in Deutschland einen BMI (Bodymass-Index) von über 30 kg/m<sup>2</sup> haben. Etwa 1–2% der Deutschen gelten als morbid adipös (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>).

Der BMI errechnet sich aus dem Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße zum Quadrat. Für Kinder und Jugendliche gibt es Tabellen mit altersbezogen berechneten BMI-Werten [7, 13]. Eine morbid Adipositas liegt bei einem BMI von mehr als 40 kg/m<sup>2</sup> vor. Die Bedeutung dieser Einteilung ergibt sich aus

der direkten Beziehung zwischen Schweregrad der Adipositas und der Morbiditäts- und Mortalitätsrate [3, 27].

### Folgeerkrankungen

Die Folgeerkrankungen der Adipositas werden auch als „metabolisches Syndrom“ oder als „Syndrom X“ bezeichnet. Sie umfassen Risikofaktoren wie Arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Dyslipoproteinämie, Insulinresistenz bzw. einen nicht-insulinresistenten Diabetes mellitus. Häufige weitere Erkrankungen sind degenerative Arthritiden, depressive Störungen, Hyperurikämie, kardiovaskuläre Erkrankungen, eine erhöhte Karzinominzidenz, hormonelle Störungen, pulmonale Erkrankungen und andere [14]. Gerade deshalb ist eine adäquate und konsequente Behandlung der Adipositas von enormer Bedeutung. Aktuelle Schätz-

#### Institutsangaben

Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

#### Korrespondenzadresse

Dr. Bernd Jaenigen · Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie · Albert-Ludwigs-Universität Freiburg · Hugstetter Straße 55 · 79106 Freiburg · E-mail: bernd.jaenigen@uniklinik-freiburg.de

#### Bibliografie

Z Allg Med 2006; 82: 108–110 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
DOI 10.1055/s-2006-921481  
ISSN 0014-336251

zungen zu Folge geht man von ca. 6–8 Milliarden Euro jährlichen Behandlungskosten für die Adipositas alleine für Deutschland aus. Dies entspricht etwa 5–6% der gesamten Ausgaben im Gesundheitswesen [26].

### Ursachen der Adipositas

Grundsätzlich kommt es nur zu einer Gewichtszunahme, wenn eine positive Energiebilanz besteht, d.h. mehr Energie aufgenommen als letztendlich verbraucht wird. In Zeiten knapper Nahrungsmittelressourcen hatten Menschen mit einer guten Nährstoffverwertung einen Selektionsvorteil. In der heutigen Zeit wird den Menschen dies zum Verhängnis. Der unbegrenzte Zugang zu hochkalorischen Nahrungsmitteln und die steigende körperliche Inaktivität am Arbeitsplatz und im privaten Bereich führen zu einer stetig wachsenden Zahl übergewichtiger Mitbürger. Die Adipositas ist in der Zwischenzeit, zusammen mit dem Rauchen, zu einem der häufigsten „vermeidbaren“ Gesundheitsrisiken geworden [24]. Zumindest ist die Mehrheit der Bevölkerung der Meinung, dass es sich bei der morbidem Adipositas nicht um eine Erkrankung handelt, sondern durch undisziplinierte Nahrungsaufnahme der Adipösen verursacht ist und durch eine entsprechende Selbstdisziplin vermeidbar wäre.

### Grundsätze einer Therapie

Zunächst muss bei der Behandlung der Adipositas eine negative Energiebilanz erreicht werden. Studien von Patientenkollektiven, welche durch eine alleinige Diät behandelt wurden, zeigten, dass bei der morbidem Adipositas die Langzeitergebnisse einer alleinigen ernährungsmedizinischen Behandlung durch Kalorienreduktion zwar erstaunliche kurzfristige Ergebnisse ermöglichen, die Langzeitergebnisse ließen jedoch sehr zu wünschen übrig, da die meisten Patienten spätestens nach 1–2 Jahren wieder ihr Ausgangsgewicht erreichten [27]. Auch eine begleitende Psychotherapie konnte die Langzeitergebnisse kaum verbessern.

### Familiäre Disposition

Die Adipositas tritt gehäuft familiär auf. Als größter Risikofaktor einer Adipositas in der Kindheit wird das Bestehen einer Adipositas bei einem Elternteil angesehen. Bereits Anfang der 80er-Jahre wurde die Adipositas als eine chronisch familiäre Erkrankung erkannt. Sie tritt in genetisch prädisponierten Personen, die einer entsprechenden Umwelt ausgesetzt sind, auf. 1990 wurde in Skandinavien in einer Studie bei 240 Kindern der Umwelteinfluss auf Essverhalten und Körpergewicht untersucht [28]. Überraschenderweise gab es keine Übereinstimmung des Gewichtes mit dem von Adoptiveltern, jedoch fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gewicht der Kinder und den leiblichen Eltern. In der Zwischenzeit gilt eine genetische Disposition der Adipositas als bewiesen [15]. Dies wurde vor allem in mehreren Adoptions- und Zwillingsstudien gezeigt [1]. In der Literatur wird der Anteil der vererblichen Komponente im Mittel bei 40–60% angegeben [4]. Es konnte weiter gezeigt werden, dass der Anteil der genetischen Disposition mit zunehmendem BMI steigt. Natürlich sollte hier nochmals betont wer-

den, dass ohne eine positive Energiebilanz keine Gewichtszunahme erfolgen kann.

### Genetische Untersuchungen

In den letzten Jahren konnte eine Vielzahl von Adipositasgenen identifiziert werden. Die genetische Disposition kann in drei Gruppen eingeteilt werden. Die monogenen Erkrankungen verursachen beim Patienten eine morbidem Adipositas unterschiedlicher Ausprägung. Bis heute wurden hier 10 Gene identifiziert. Hierzu zählen auch die zwei bekanntesten, die Leptin- und die Leptinrezeptormutation. Insgesamt ist die monogene Adipositas aber sehr selten [23] (siehe Tab. 1).

Als zweite Gruppe wurden genetische Erkrankungen identifiziert, bei welchen als Symptom, zusätzlich zu der eigentlichen Erkrankung, eine Adipositas auftritt. Bisher wurden 53 dieser genetisch bedingten Erkrankungen, mitsamt ihrer genetischen Lokalisation, charakterisiert. Die Vererbung kann je nach Erkrankung autosomal-dominant, autosomal-rezessiv, X-chromosomal oder digen erfolgen. In Tab. 2 ist ein Auszug aufgeführt [23].

Die dritte Gruppe umfasst die polygen vererbte Adipositas. Es wurden bereits über 600 Kandidatengene identifiziert, die in Kombination eine mehr oder minder ausgeprägte Adipositas verursachen. Von Jahr zu Jahr wächst diese Gruppe an Adipositasgenen beträchtlich. In jährlichen Abständen werden die aktualisierten Gene in der Human Obesity Gene Map veröffentlicht [23].

Die ersten beiden Gruppen spielen zahlenmäßig eine kleinere Rolle. Die meisten Fälle der Adipositas werden durch genetische Polymorphismen verursacht, welche dann durch entsprechende Umweltfaktoren (Essverhalten) zur Ausbildung der Adipositas führen. Eine therapeutische Konsequenz in genetischer Hinsicht ergibt sich bisher hieraus nicht. Grundsätzlich ist jedoch für die Zukunft vorstellbar, bestimmte Gene entweder durch Hemmung der Transkription oder Translation zu blockieren oder die entsprechenden Proteinprodukte zu antagonisieren. Hierdurch wäre neben einer Verbesserung des Essverhaltens und der Er-

Tab. 1 Liste von Adipositas verursachenden Genen

Genprodukt	Gen	Chromosom
Leptinrezeptor [6]	LEPR	1p35-31
Leptin [22]	LEP	7q31.3
Single-Minded Homolog 1 [16]	SIM1	6q16.3-q21
Proprotein Convertase Subtilisin/kexin Type 1 [17]	PCSK1	5q15–21
Corticotropin Releasing Hormone Rezeptor 2 [5]	CRHR2	7p14.3
Melanocortin-Rezeptor 4 [8]	MC4R	18q21.3
G protein-coupled Rezeptor 24 [11]	GPR24	22q13.2
Corticotropin Releasing Hormon Rezeptor 1 [5]	CRHR1	17q12-q22
Proiomelanocortin [19]	POMC	2p23.3
Melanocortin-Rezeptor 3 [20]	MC3R	20q13.2-q13.3

Tab. 2 Beispiele von Adipositas-asoziierten Erkrankungen

Erkrankung	Typ	Chromosom
Prader-Willi-Syndrom [9]	autosomal-dominant	15q11.2-q12
Achondroplasie [29]	autosomal-dominant	4p16.3
Angelman-Syndrom [12]	autosomal-dominant	15q11-q12
Wilson-Turner-Syndrom [10]	X-chromosomal	Xq21.2-q22
Borjeson-Forssman-Lehmann-Syndrom [21]	X-chromosomal	Xq26.3
Insulin-Resistenz mit Adipositas [25]	digen	3p25, 7q31.1
Bardet-Biedl-Syndrom [2]	autosomal-rezessiv	11q13.1
Cohen-Syndrom [18]	autosomal-rezessiv	8q22.2
Fanconi-Bickel-Syndrom [32]	autosomal-rezessiv	3q26.31
Alstrom-Syndrom [30]	autosomal-rezessiv	2p13.1

nahrungsgewohnheiten auch eine präventive medikamentöse Therapie der Adipositas denkbar.

### Zusammenfassung

Die morbid Adipositas ist zu 40–60% durch Polymorphismen mit genetischer Prädisposition bedingt. Als Auslöser der Erkrankung sind bestimmte Umwelteinflüsse notwendig, wie sie in unserer Wohlstandsgesellschaft in einer Vielzahl bestehen.

**Interessenkonflikte:** keine.

### Literatur

- Bouchard C, Tremblay A, Despres JP. The response to long-term overfeeding in identical twins. *New Engl J Med* 1990; 322: 1477–1482
- Bruford EA, Riise R, Teague PW, et al. Linkage mapping in 29 Bardet-Biedl syndrome families confirms loci in chromosomal regions 11q13, 15q22.3-q23, and 16q21. *Genomics* 1997; 41: 93–99
- Calle E, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, Obesity and Mortality from Cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625–1638
- Chagnon YC, Perusse L, Bouchard C. Familial aggregation of obesity, candidate genes and quantitative trait loci. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 205–211
- Challis BG, Luan J, Keogh J, et al. Genetic variation in the corticotrophin-releasing factor receptors: identification of single-nucleotide polymorphisms and association studies with obesity in UK Caucasians. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 442–446
- Clement K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 2000; 392: 398–401
- Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body mass index reference curves for the UK. *Arch Dis Childhood* 1995; 73: 25–29
- Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003; 348: 1085–1095
- Gallagher RC, Pils B, Albalwi M, Francke U, et al. Evidence for the role of PWCR1/HBII-85 C/D box small nucleolar RNAs in Prader-Willi syndrome. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 669–678
- Gedeon A, Mulley J, Turner G. Gene localisation for Wilson-Turner syndrome (WTS:MIM 309585). *Am J Med Genet* 1996; 64: 80–81
- Gibson WT, Pissios P, Trombly DJ, et al. Melanin-concentrating hormone receptor mutations and human obesity: functional analysis. *Obesity Research* 2004; 12: 743–749

- Gillessen-Kaesbach G, Demuth S, Thiele H, et al. A previously unrecognised phenotype characterised by obesity, muscular hypotonia, and ability to speak in patients with Angelman syndrome caused by an imprinting defect. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 638–644
- Hammer LD, Kraemer HC, Wilson DM, Ritter PL, Dornbusch SM. Standardised percentile curves of body mass index for children and adolescents. *Am J Dis Child* 1999; 145: 259–263
- Krempler F, Putsch W. Spezifische Pathophysiologische Aspekte der Adipositas. In: Hell E, Miller K. *Morbide Adipositas*. Ecomed Verlag, Landsberg 2000; 37–54
- Hebebrand J, Remschmidt H. Genetische Aspekte der Adipositas. *Adipositas* 1995; 9: 20–24
- Holder Jr JL, Butte NF, Zinn AR. Profound obesity associated with a balanced translocation that disrupts the SIM1 gene. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 101–108
- Jackson RS, Creemers JWM, Ohagi S, et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet* 1997; 16: 303–306
- Kolehmainen J, Wilkinson R, Lehesjoki AE, et al. Delineation of Cohen syndrome following a large-scale genotype-phenotype screen. *Am J Human Gen* 2004; 75: 122–127
- Krude H, Biebermann H, Luck W, et al. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998; 19: 155–157
- Lee YS, Poh LK, Loke KY. A novel melanocortin 3 receptor gene (MC3R) mutation associated with severe obesity. *Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1423–1426
- Lower KM, Solders G, Bondeson ML, et al. 1024C > T (R342X) is a recurrent PHF6 mutation also found in the original Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome family. *Eu J Hum Gen* 2004; 12: 787–789
- Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903–908
- Perusse L, Rankinen T, Zuberi A, et al. The Human Obesity Gene Map: The 2004 Update. *Obesity Res* 2005; 13: 381–490
- Pudel V, Ellrott T. Adipositas – ein gesellschaftspolitisches Problem? *Chirurg* 2005; 76: 639–646
- Savage DB, Agostini M, Barroso I, et al. Digenic inheritance of severe insulin resistance in a human pedigree. *Nat Genet* 2002; 31: 379–384
- Schneider R. Relevanz und Kosten der Adipositas in Deutschland. *Ernähr Umschau* 1996; 43: 369–374
- Sjoestrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2683–2693
- Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE. The body mass index of two twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 1990; 322: 1483–1487
- Superti-Furga A, Eich G, Bucher HU, et al. A glycine 375-to-cysteine substitution in the transmembrane domain of the fibroblast growth factor receptor-3 in a newborn with achondroplasia. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 215–219
- Titomanlio L, De Brasi D, Buoninconti A, et al. Alstrom syndrome: intrafamilial phenotypic variability in sibs with a novel nonsense mutation of the ALMS1 gene. *Clinical Genetics* 2004; 65: 156–157
- Wirth A. Adipositas im Kindes- und Jugendalter. In: Wirth A. *Adipositas – Epidemiologie, Ätiologie, Folgekrankheiten, Therapie*. 2. Aufl. Springer; Berlin, Heidelberg, New York 2000; 309–312
- Yoo HW, Shin YL, Seo EJ, Kim GH. Identification of a novel mutation in the GLUT2 gene in a patient with Fanconi-Bickel syndrome presenting with neonatal diabetes mellitus and galactosaemia. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 351–353

### Zur Person



Dr. Bernd Martin Jänigen, geb. am 4.3.1975 in Calw, 1995–2002 Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen, 2002–2003 Arzt im Praktikum in der Abt. für Viszeral-/Thorax- und Gefäßchirurgie der Philipps-Universität Marburg (Prof. Dr. M. Rothmund), seit 2004 Assistenzarzt in der Abt. für Viszeral- und Allgemeinchirurgie der Karl-Ludwigs-Universität Freiburg (Prof. Dr. Dr. h. c. U. T. Hopt)